

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

ECALTA 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всеки флакон съдържа 100 mg анидулафунгин (anidulafungin).

Реконституираният разтвор съдържа 3,33 mg/ml анидулафунгин, а разреженият разтвор съдържа 0,77 mg/ml анидулафунгин.

### Помощни вещества с известно действие:

ECALTA съдържа 119 mg фруктоза във всеки флакон.

ECALTA съдържа 250 mg полисорбат 80 във всеки еднородов флакон 100 mg, които са еквивалентни на 8,33 mg/ml полисорбат 80 в реконституирания разтвор и 1,92 mg/ml полисорбат 80 в разрежения разтвор.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Прах за концентрат за инфузионен разтвор

Бяла до почти бяла твърда маса.

Реконституираният разтвор има рН от 3,5 до 5,5.

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

Лечение на инвазивна кандидоза при възрастни и педиатрични пациенти на възраст от 1 месец до <18 години (вж. точки 4.4 и 5.1).

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

Лечението с ECALTA трябва да се започне от лекар с опит в лечението на инвазивни гъбични инфекции.

#### Дозировка

Преди терапията трябва да се вземат проби за посевка за гъбични култури. Терапията може да се започне, преди да са известни резултатите от изследването и да се коригира съответно, когато са налични.

#### *Популация на възрастни пациенти (дозировка и продължителност на лечението)*

На първия ден се прилага единична натоварваща доза 200 mg, а в следващите дни се продължава със 100 mg дневно. Продължителността на лечението трябва да се основава на клиничния отговор на пациента.

Най-общо противогъбичната терапия трябва да продължи поне 14 дни след последната положителна култура.

Няма достатъчно данни, които да подкрепят прилагането на доза 100 mg за повече от 35 дни.

#### *Пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане*

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с леко, умерено или тежко чернодробно увреждане. Не е необходима корекция на дозата при пациенти с бъбречна недостатъчност, независимо от нейната степен, включително тези на хемодиализа. ECALTA може да бъде прилаган без да е нужно съобразяване с времето на хемодиализа (вж. точка 5.2).

#### *Други специални популации*

Не е необходима корекция на дозата при възрастни пациенти въз основа на пол, тегло, етнически произход, HIV-позитивни лица или старческа възраст (вж. точка 5.2).

#### *Педиатрична популация (1 месец <18 години) (дозировка и продължителност на лечението)*

На Ден 1 трябва да се приложи еднократна натоварваща доза 3,0 mg/kg (която не трябва да превишава 200 mg), последвана от ежедневна поддържаща доза 1,5 mg/kg (непревишаваща 100 mg) след това.

Продължителността на лечението трябва да се базира на клиничния отговор на пациента.

Най-общо противогъбичната терапия трябва да продължи поне 14 дни след последната положителна култура.

Безопасността и ефикасността на ECALTA не са установени при новородени (на възраст <1 месец) (вж. точка 4.4).

#### Начин на приложение

За интравенозно приложение само.

ECALTA трябва да се реконституира с вода за инжекция до концентрация 3,33 mg/ml и след това да се разрежда до крайна концентрация на инфузионен разтвор 0,77 mg/ml. При педиатрични пациенти обемът на инфузионния разтвор, необходим за доставяне на дозата, ще варира в зависимост от теглото на детето. Относно инструкции за реконституиране на лекарствения продукт преди прилагането му (вж. точка 6.6).

Препоръчва се ECALTA да се прилага със скорост на инфузията, която не превишава 1,1 mg/минута. (еквивалентна на 1,4 ml/минута, когато се реконституира и разрежда съгласно инструкциите). Реакциите, свързани с инфузията, са редки, когато скоростта на инфузия на анидулафунгин не превишава 1,1 mg/минута (вж. точка 4.4).

ECALTA не трябва да се прилага под формата на болус инжекция.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Свръхчувствителност към други лекарствени продукти от ехинокандиновата група.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

ECALTA не е проучван при пациенти с кандидозен ендокардит, остеомиелит или менингит.

Ефикасността на ECALTA е оценена при ограничен брой неутропенични пациенти (вж. точка 5.1).

## Педиатрична популация

Лечението с ECALTA при новородени (на възраст <1 месец) не се препоръчва. При лечението на новородени се изисква да се вземе предвид разпространението на дисеминирана кандидоза, включително централната нервна система (ЦНС); неклиничните модели на инфекцията сочат, че са необходими по-високи дози анидулафунгин за постигане на адекватно проникване в ЦНС (вж. точка 5.3), което води до по-високи дози полисорбат 80 – помощно вещество в лекарствената форма. Високите дози на полисорбатите се свързват с потенциално животозастрашаващи токсичности при новородени, както се съобщава в литературата.

## **Липсват клинични данни в подкрепа на ефикасността и безопасността на дози анидулафунгин, по-високи от препоръчаните в 4.2.**

### Чернодробни ефекти

При здрави доброволци и пациенти, лекувани с анидулафунгин, са наблюдавани повишени нива на чернодробните ензими. При някои пациенти със сериозни подлежащи заболявания, които получават съпътстващо множество лекарства с анидулафунгин, са наблюдавани клинично значими чернодробни нарушения. Случаите на значима чернодробна дисфункция, хепатит и чернодробна недостатъчност са нечести по време на клиничните проучвания. Пациентите с повишени чернодробни ензими по време на лечение с анидулафунгин трябва да бъдат проследявани за данни за влошаване на чернодробната функция и да бъде оценено съотношението риск/полза от продължаването на терапията с анидулафунгин.

### Анафилактични реакции

При употреба на анидулафунгин са съобщавани анафилактични реакции, включително шок. Ако възникнат такива реакции, анидулафунгин трябва да се прекрати и да се започне подходящо лечение.

### Реакции, свързани с инфузията

При анидулафунгин са съобщавани нежелани събития, свързани с инфузията, включително обрив, уртикария, зачервяване, сърбеж, диспнея, бронхоспазм и хипотония. Нежеланите събития, свързани с инфузията, са редки, когато скоростта на инфузия на анидулафунгин не надвишава 1,1 mg/минута (вж. точка 4.8).

При неклинично проучване (с плъхове) е наблюдавано обостряне на свързаните с инфузията реакции при едновременно приложение на анестетици (вж. точка 5.3). Клиничното значение на този факт е неизвестно. Въпреки това е необходимо повишено внимание при едновременното приложение на анидулафунгин и анестетици.

### Помощни вещества с известно действие

#### Фруктоза

ECALTA съдържа фруктоза.

Пациентите с наследствена непоносимост към фруктоза (ННФ) не трябва да получават това лекарство, освен ако няма категорична необходимост.

Новородените и малки деца (на възраст под 2 години) може все още да не са диагностицирани за ННФ. Лекарствата (съдържащи фруктоза), които се прилагат интравенозно, може да са животозастрашаващи и не трябва да се прилагат при тази популация, освен ако няма категорична клинична нужда и липсват други налични алтернативи.

Преди прилагането на този лекарствен продукт при всеки пациент трябва да се снесе подробна анамнеза по отношение на симптомите на ННФ.

#### Натрий

ЕСАЛТА съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на флакон. Пациентите на диета с ниско съдържание на натрий трябва да бъдат информирани, че този лекарствен продукт практически не съдържа натрий.

ЕСАЛТА може да се разрежи с разтвори, съдържащи натрий (вж. точка 6.6), и това трябва да се вземе предвид във връзка с общия натрий от всички източници, който ще бъде приложен на пациента.

#### Полисорбат

ЕСАЛТА съдържа полисорбат 80. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции и могат да окажат ефект върху сърцето и кръвообращението (например неравномерен или нарушен сърдечен ритъм или ниско кръвно налягане). За свеждане на риска до минимум трябва да се обмисли намаляване на скоростта на инфузията.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Анидулафунгин не е клинично значим субстрат, индуктор или инхибитор на цитохром Р450 изоензимите (1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A). Трябва да се отбележи, че изследванията *in vitro* не изключват напълно възможни *in vivo* взаимодействия.

Проведени са проучвания за лекарствени взаимодействия между анидулафунгин и други лекарствени продукти, които е вероятно да бъдат приложени едновременно. Не се препоръчва корекция на дозата на никой от лекарствените продукти при едновременно приложение на анидулафунгин с циклоспорин, вориконазол или такролимус и не се препоръчва корекция на дозата на анидулафунгин при едновременно приложение с амфотерицин Б или рифампицин.

#### Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Бременност

Липсват данни от употребата на анидулафунгин при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

ЕСАЛТА не се препоръчва по време на бременност, освен ако ползата за майката отчетливо надвишава потенциалния риск за плода.

#### Кърмене

Не е известно дали анидулафунгин се екскретира в кърмата. Наличните фармакодинамични/токсикологични данни при животни показват екскреция на анидулафунгин в млякото.

Не може да се изключи риск за кърмачето. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/не се приложи терапията с ЕСАЛТА, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

## Фертилитет

При проучванията върху мъжки и женски плъхове за анидулафунгин не са установени ефекти върху фертилитета (вж. точка 5.3).

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Неприложимо

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Резюме на профила на безопасност

В клиничните проучвания са съобщавани нежелани реакции с анидулафунгин, свързани с инфузията, включващи обрив, пруритус, диспнея, бронхоспазъм, хипотония (чести събития), зачервяване, горещи вълни и уртикария (нечести събития), които са представени в Таблица 1 (вж. точка 4.4).

#### Таблично представяне на списъка с нежелани реакции

Следващата таблица включва нежеланите реакции по всякакви причини (терминология по MedDRA) от 840 лица, получаващи 100 mg анидулафунгин с честота, съответстваща на: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\,000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\,000$  до  $< 1/1\,000$ ), много редки ( $< 1/10\,000$ ) и от спонтанни съобщения с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране по честота нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

**Таблица 1. Таблица на нежеланите реакции**

| Системо-органен клас                           | Много чести<br>$\geq 1/10$ | Чести<br>$\geq 1/100$ до<br>$< 1/10$ | Нечести<br>$\geq 1/1\,000$ до<br>$< 1/100$ | Редки<br>$\geq 1/10\,000$<br>до $< 1/1\,000$ | Много редки<br>$< 1/10\,000$ | С неизвестна честота                      |
|------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------|-------------------------------------------|
| Нарушения на кръвта и лимфната система         |                            |                                      | Коагулопатия                               |                                              |                              |                                           |
| Нарушения на имунната система                  |                            |                                      |                                            |                                              |                              | Анафилактичен шок, анафилактична реакция* |
| Нарушения на метаболизма и храненето           | Хипокалиемия               | Хипергликемия                        |                                            |                                              |                              |                                           |
| Нарушения на нервната система                  |                            | Конвулсии, главоболие                |                                            |                                              |                              |                                           |
| Съдови нарушения                               |                            | Хипотония, хипертония                | Зачервяване, горещи вълни                  |                                              |                              |                                           |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения |                            | Бронхоспазъм, диспнея                |                                            |                                              |                              |                                           |

**Таблица 1. Таблица на нежеланите реакции**

| Системо-органен клас                             | Много чести<br>≥1/10 | Чести<br>≥1/100 до<br><1/10                                                                                                                      | Нечести<br>≥1/1 000 до<br><1/100   | Редки<br>≥1/10 000<br>до <1/1 000 | Много редки<br><1/10 000 | С неизвестна честота |
|--------------------------------------------------|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------|----------------------|
| Стомашно-чревни нарушения                        | Диария, гадене       | Повръщане                                                                                                                                        | Болка в горната част на корема     |                                   |                          |                      |
| Хепатобилиарни нарушения                         |                      | Повишена аланин аминотрансфераза, повишена алкална фосфатаза в кръвта, повишена аспартат-аминотрансфераза, повишен билирубин в кръвта, холестаза | Повишена гама-глутамил-трансфераза |                                   |                          |                      |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан           |                      | Обрив, сърбеж                                                                                                                                    | Уртикария                          |                                   |                          |                      |
| Нарушения на бъбреците и пикочните пътища        |                      | Повишен креатинин в кръвта                                                                                                                       |                                    |                                   |                          |                      |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение |                      |                                                                                                                                                  | Болка на мястото на инфузия        |                                   |                          |                      |

\*Вж. точка 4.4.

#### Педиатрична популация

Безопасността на анидулафунгин е изследвана при 68 педиатрични пациенти (на възраст от 1 месец до <18 години) с инвазивна кандидоза, включително кандидемия (invasive candidiasis including candidaemia, ICC) в проспективно, открито, без компаратор, педиатрично проучване (вж. точка 5.1). Честотата на определени хепатобилиарни нежелани събития, включително повишена аланин аминотрансфераза (ALT) и повишена аспартат аминотрансфераза (AST), е по-висока (7 – 10%) при тези педиатрични пациенти, отколкото наблюдаваната при възрастни (2%). Независимо че шансът или разлики в тежестта на подлежащото заболяване може да са допринесли за това, не може да се изключи, че хепатобилиарни нежелани реакции се наблюдават по-често при педиатрични пациенти в сравнение с възрастни.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

## 4.9 Предозиране

Както при всяко предозиране, трябва да се прилагат общи поддържащи мерки, ако е необходимо. В случай на предозиране може да се наблюдават нежеланите реакции, както е споменато в точка 4.8.

По време на клинични проучвания по невнимание е приложена единична доза анидулафунгин от 400 mg като натоварваща доза. Не са съобщени клинични нежелани реакции. При 10 здрави доброволци, на които е приложена натоварваща доза 260 mg, последвана от 130 mg дневно, не е наблюдавана ограничаваща дозата токсичност. При 3 от 10-те участници е имало преходно асимптоматично повишение на трансaminaзите ( $\leq 3$  пъти горната граница на нормата).

По време на педиатрично клинично изпитване един участник получава две дози анидулафунгин, които са 143% от очакваната доза. Не се съобщават клинични нежелани реакции.

ЕСALTA не се диализира.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антимикотични средства за системно приложение, други антимикотични средства за системно приложение. АТС код: JO2AX06

#### Механизъм на действие

Анидулафунгин е полусинтетичен ехинокандин - липопептид, синтезиран от ферментационен продукт на *Aspergillus nidulans*.

Анидулафунгин селективно инхибира 1,3- $\beta$ -D глюкан синтазата – ензим, намиращ се в гъбичките, но не и в клетките на бозайниците. Това води до инхибиране образуването на 1,3- $\beta$ -D-глюкан – жизненоважен компонент на клетъчната стена при гъбичките. Анидулафунгин има фунгицидна активност спрямо видовете *Candida* и активност спрямо областите на хифите на *Aspergillus fumigatus* с активен клетъчен растеж.

#### Гранични стойности за изпитване на чувствителност

Тълкувателните критерии за минималната инхибираща концентрация (МИК) за изпитване на чувствителността са установени от Европейския комитет за изпитване на антимикробната чувствителност (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) за анидулафунгин и са изброени тук: [https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints\\_en.xlsx](https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx)

#### Активност *in vitro*

Анидулафунгин показва *in vitro* активност спрямо *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* и *C. tropicalis*. За клиничната значимост на тези находки вижте „Клинична ефикасност и безопасност“.

Изолатите с мутации в регионите с горещи точки на таргетния ген се свързват с клиничен неуспех или поява на инфекции. Мнозинството клинични случаи включват лечение с каспофунгин. При опити с животни обаче такива мутации дават кръстосана резистентност и към трите ехинокандина, поради което такива изолати се класифицират като резистентни на ехинокандин, докато се натрупа допълнителен клиничен опит относно анидулафунгина.

Активността на анидулафунгин *in vitro* срещу видовете *Candida* не е еднаква. По-конкретно, при *C. parapsilosis* МИК на анидулафунгин са по-високи от тези за други видове *Candida*.

#### Активност *in vivo*

Парантерално приложеният анидулафунгин е ефективен срещу видовете *Candida* при имунокомпетентни и имунокомпрометирани модели при мишки и зайци. Лечение с анидулафунгин удължава преживяемостта и също така намалява органното натоварване с видовете *Candida*, когато се оценява на интервали от 24 до 96 часа след последното лечение.

Експерименталните инфекции включват дисеминирана инфекция с *C. albicans* при неутропенични зайци, езофагеални/орофарингеални инфекции на неутропенични зайци с флуконазол-резистентна *C. albicans* и дисеминирана инфекция на неутропенични мишки с флуконазол-резистентна *C. glabrata*.

#### Клинична ефикасност и безопасност

##### *Кандидемия и други видове инвазивна кандидоза*

Безопасността и ефикасността на анидулафунгин са оценени в едно основно, рандомизирано, двойнослепо, мултицентрово, мултинационално проучване фаза 3 при пациенти предимно без неутропения с кандидемия и ограничен брой пациенти с кандидоза на дълбоките тъкани или със заболяване с формиране на абсцес. В проучването целенасочено са изключени пациенти с кандидозен ендокардит, остеомиелит или менингит, както и пациенти с инфекция от *C. krusei*. Пациентите са рандомизирани или на анидулафунгин (200 mg натоварваща доза интравенозно, последвана от 100 mg интравенозно дневно) или на флуконазол (800 mg интравенозна натоварваща доза, последвана от 400 mg интравенозно дневно). Пациентите са разпределени в подгрупи според стойността на АРАСНЕ II скор ( $\leq 20$  и  $> 20$ ) и според наличието или липсата на неутропения. Лечението е прилагано поне 14 дни и не повече от 42 дни. На пациентите и от двете рамена на проучването е позволено да преминат на перорален флуконазол след поне 10-дневна интравенозна терапия, но при условие, че понесат перорални лекарствени продукти, афебрилни са поне 24 часа и последните хемокултури са отрицателни за *Candida* spp.

Пациентите, които са получили поне една доза от изпитваните лекарствени продукти и са били с положителна култура за *Candida* spp., изолирана от нормално стерилно място, преди началото на проучването, са включени в модифицирана с намерение за лечение [modified intent-to-treat (MITT)] популация. В първичния анализ за ефикасност, общият отговор в MITT популации в края на интравенозната терапия, анидулафунгин е сравнен с флуконазол по предварително определено двустъпално статистическо сравнение (не по-малка ефикасност, последвана от превъзходство). Общият отговор се смята за успешен при клинично подобрене и микробиологична ерадикация. Пациентите са проследени за 6 седмици след края на цялостното лечение.

Двеста петдесет и шест пациенти на възраст от 16 до 91 години са рандомизирани и са получили поне една доза от изпитваното лекарство. Най-честите щамове, изолирани на изходно ниво, са *C. albicans* (63,8% анидулафунгин, 59,3% флуконазол), следвана от *C. glabrata* (15,7%, 25,4%), *C. parapsilosis* (10,2%, 13,6%) и *C. tropicalis* (11,8%, 9,3%) – с 20, 13 и 15 изолата от последните 3 вида, съответно, в групата на анидулафунгин. Повечето от пациентите са с АРАСНЕ II скор  $\leq 20$  и много малко са неутропенични.

Данните за ефикасността, обща и по подгрупи, са представени в Таблица 2.

| <b>Таблица 2. Общ успех на лечението в МІТТ популация: първични и вторични крайни точки</b> |                       |                       |                                             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------------------------------|
|                                                                                             | Анидулафунгин         | Флуконазол            | Разлика между групите <sup>а</sup> (95% ДИ) |
| <b>В края на i.v. терапия (първична крайна точка)</b>                                       | <b>96/127 (75,6%)</b> | <b>71/118 (60,2%)</b> | <b>15,42 (3,9; 27,0)</b>                    |
| Само с кандидемия                                                                           | 88/116 (75,9%)        | 63/103 (61,2%)        | 14,7 (2,5; 26,9)                            |
| Инфекция на други стерилни области <sup>б</sup>                                             | 8/11 (72,7%)          | 8/15 (53,3%)          | -                                           |
| Перитониална течност/ИА абсцес <sup>в</sup>                                                 | 6/8                   | 5/8                   |                                             |
| Други                                                                                       | 2/3                   | 3/7                   |                                             |
|                                                                                             |                       |                       |                                             |
| <i>C. albicans</i> <sup>г</sup>                                                             | 60/74 (81,1%)         | 38/61 (62,3%)         | -                                           |
| Не- <i>albicans</i> щамове <sup>г</sup>                                                     | 32/45 (71,1%)         | 27/45 (60,0%)         | -                                           |
|                                                                                             |                       |                       |                                             |
| Араше II скор ≤20                                                                           | 82/101 (81,2%)        | 60/98 (61,2%)         | -                                           |
| Араше II скор >20                                                                           | 14/26 (53,8%)         | 11/20 (55,0%)         | -                                           |
|                                                                                             |                       |                       |                                             |
| Без неутропения (ANC, клетки/mm <sup>3</sup> >500)                                          | 94/124 (75,8%)        | 69/114 (60,5%)        | -                                           |
| С неутропения (ANC, клетки/mm <sup>3</sup> ≤500)                                            | 2/3                   | 2/4                   | -                                           |
| <b>Други крайни точки</b>                                                                   |                       |                       |                                             |
| В края на цялостното лечение                                                                | 94/127 (74,0%)        | 67/118 (56,8%)        | 17,24 (2,9; 31,6) <sup>д</sup>              |
| Двуседмично проследяване                                                                    | 82/127 (64,6%)        | 58/118 (49,2%)        | 15,41 (0,4; 30,4) <sup>д</sup>              |
| Шестседмично проследяване                                                                   | 71/127 (55,9%)        | 52/118 (44,1%)        | 11,84 (-3,4; 27,0) <sup>д</sup>             |

<sup>а</sup> Изчислена като анидулафунгин минус флуконазол

<sup>б</sup> Със или без съпътстваща кандидемия

<sup>в</sup> Интраабдоминален

<sup>г</sup> Данни за пациенти с един изолиран патоген на изходно ниво

<sup>д</sup> 98,3% доверителен интервал, post hoc адаптиран за множество сравнения на вторични времеви точки

Честотата на смъртност в рамената на анидулафунгин и флуконазол е представена по-долу в Таблица 3.

| <b>Таблица 3. Смъртност</b>                          |                       |                       |
|------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|
|                                                      | Анидулафунгин         | Флуконазол            |
| <b>Обща смъртност в проучването</b>                  | <b>29/127 (22,8%)</b> | <b>37/118 (31,4%)</b> |
| Смъртност по време на терапията                      | 10/127 (7,9%)         | 17/118 (14,4%)        |
| Смъртност, дължаща се на инфекцията с <i>Candida</i> | 2/127 (1,6%)          | 5/118 (4,2%)          |

#### Допълнителни данни при неутропенични пациенти

Ефикасността на анидулафунгин (200 mg интравенозна натоварваща доза, последвана от 100 mg интравенозно дневно) при възрастни пациенти с неутропения (дефинирана като абсолютен брой на неутрофилите ≤500 клетки/mm<sup>3</sup>, левкоцити ≤500 клетки/mm<sup>3</sup> или класифицирана от изследователя като неутропения на изходно ниво) с потвърдена

микробиологично инвазивна кандидоза е оценена при анализ на сборните данни от 5 проспективни проучвания (1 сравнително проучване спрямо каспофунгин и 4 открити, несравнителни проучвания). Пациентите са лекувани в продължение на минимум 14 дни. При клинично стабилни пациенти е било позволено преминаване на перорална терапия с азоли след най-малко 5 до 10 дни лечение с анидулафунгин. В анализа са включени общо 46 пациенти. Мнозинството пациенти са имали само кандидемия (84,8%; 39/46). Най-често изолираните патогени на изходно ниво са били *C. tropicalis* (34,8%; 16/46), *C. krusei* (19,6%; 9/46), *C. parapsilosis* (17,4%; 8/46), *C. albicans* (15,2%; 7/46) и *C. glabrata* (15,2%; 7/46). Честотата на успешен общ отговор в края на интравенозното лечение (първична крайна точка) е 26/46 (56,5%), а в края на всякакво лечение е 24/46 (52,2%). Общата смъртност до края на проучването (посещението за проследяване на седмица 6) е 21/46 (45,7%).

Ефикасността на анидулафунгин при възрастни пациенти с неутропения (дефинирана като абсолютен брой на неутрофилите  $\leq 500$  клетки/ $\text{mm}^3$  на изходно ниво) с инвазивна кандидоза е оценена при проспективно, двойносляпо, рандомизирано, контролирано изпитване. Подходящите за участие пациенти са получавали или анидулафунгин (200 mg интравенозна натоварваща доза, последвана от 100 mg интравенозно дневно), или каспофунгин (70 mg интравенозна натоварваща доза, последвана от 50 mg интравенозно дневно) (2:1 рандомизация). Пациентите са лекувани в продължение на минимум 14 дни. При клинично стабилни пациенти е било позволено преминаване на перорална терапия с азоли след най-малко 10-дневно лечение по проучването. Общо 14 неутропенични пациенти с микробиологично потвърдена инвазивна кандидоза (популация MITT) са включени за участие в проучването (11 на анидулафунгин; 3 на каспофунгин). Мнозинството от пациентите са имали само кандидемия. Най-често изолираните патогени на изходно ниво са били *C. tropicalis* (4 на анидулафунгин, 0 на каспофунгин), *C. parapsilosis* (2 на анидулафунгин, 1 на каспофунгин), *C. krusei* (2 на анидулафунгин, 1 на каспофунгин) и *C. ciferrii* (2 на анидулафунгин, 0 на каспофунгин). Честотата на успешен общ отговор в края на интравенозното лечение (първична крайна точка) е 8/11 (72,7%) за анидулафунгин и 3/3 (100%) за каспофунгин (разлика -27,3, 95% ДИ -80,9, 40,3); честотата на успешен общ отговор в края на всякакво лечение е 8/11 (72,7%) за анидулафунгин и 3/3 (100,0%) за каспофунгин (разлика -27,3, 95% ДИ -80,9, 40,3). Общата смъртност до посещението за проследяване на седмица 6 при анидулафунгин (популация MITT) е 4/11 (36,4%) и 2/3 (66,7%) за каспофунгин.

Пациентите с микробиологично потвърдена инвазивна кандидоза (популация MITT) и неутропения са идентифицирани в анализ на сборните данни от 4 проспективни, отворени, несравнителни проучвания със сходен дизайн. Ефикасността на анидулафунгин (200 mg интравенозна натоварваща доза, последвана от 100 mg интравенозно дневно) е оценена при 35 възрастни пациенти с неутропения, дефинирана като абсолютен брой на неутрофилите  $\leq 500$  клетки/ $\text{mm}^3$  или левкоцити  $\leq 500$  клетки/ $\text{mm}^3$  при 22 пациенти или класифицирана от изследователя като неутропения на изходно ниво при 13 пациенти. Пациентите са лекувани в продължение на минимум 14 дни. При клинично стабилни пациенти е било позволено преминаване на перорална терапия с азоли след най-малко 5 до 10 дни лечение с анидулафунгин. Мнозинството пациенти са имали само кандидемия (85,7%). Най-често изолираните патогени на изходно ниво са *C. tropicalis* (12 пациенти), *C. albicans* (7 пациенти), *C. glabrata* (7 пациенти), *C. krusei* (7 пациенти) и *C. parapsilosis* (6 пациенти). Честотата на успешен общ отговор в края на интравенозното лечение (първична крайна точка) е 18/35 (51,4%) и 16/35 (45,7%) в края на всякакво лечение. Общата смъртност на ден 28 е 10/35 (28,6%). Честотата на успешен общ отговор в края на интравенозното лечение и в края на всякакво лечение е еднаква - 7/13 (53,8%) при всичките 13 пациенти с неутропения, класифицирана от изследователите на изходно ниво.

#### **Допълнителни данни при пациенти с инфекции на дълбоките тъкани**

Ефикасността на анидулафунгин (200 mg интравенозна натоварваща доза, последвана от 100 mg интравенозно дневно) при възрастни пациенти с потвърдена микробиологично кандидоза на дълбоките тъкани е оценена при анализ на сборни данни от 5 проспективни

проучвания (1 сравнително и 4 открити проучвания). Пациентите са лекувани в продължение на минимум 14 дни. При 4-те открити проучвания е било позволено преминаване на перорална терапия с азоли след най-малко 5 до 10 дни лечение с анидулафунгин. В анализа са включени общо 129 пациенти. Двадесет и един (16,3%) от пациентите са имали съпътстваща кандидемия. Средният APACHE II скор е 14,9 (граница 2-44). Най-често местата на инфекциите са включвали перитонеалната кухина (54,3%; 70 от 129), хепатобилиарния тракт (7,0%; 9 от 129), плевралната кухина (5,4%; 7 от 129) и бъбреците (3,1%; 4 от 129). Най-често изолираните патогени от място в дълбоките тъкани на изходно ниво са *C. albicans* (64,3%; 83 от 129), *C. glabrata* (31,0%; 40 от 129), *C. tropicalis* (11,6%; 15 от 129), и *C. krusei* (5,4%; 7 от 129). Честотата на успешен общ отговор в края на интравенозното лечение (първична крайна точка), в края на всякакво лечение и общата смъртност до посещението за проследяване на седмица 6 са представени в Таблица 4.

**Таблица 4. Честота на успешен общ отговор<sup>a</sup> и обща смъртност при пациенти с кандидоза на дълбоките тъкани – сборен анализ**

|                                                | Популация MITT<br>n/N (%) |
|------------------------------------------------|---------------------------|
| <b>Успешен общ отговор в EOIVT<sup>b</sup></b> |                           |
| Общо                                           | 102/129 (79,1)            |
| Перитонеална кухина                            | 51/70 (72,9)              |
| Хепатобилиарен тракт                           | 7/9 (77,8)                |
| Плеврална кухина                               | 6/7 (85,7)                |
| Бъбрек                                         | 3/4 (75,0)                |
| <b>Успешен общ отговор в EOT<sup>b</sup></b>   | 94/129 (72,9)             |
| <b>Обща смъртност</b>                          | 40/129 (31,0)             |

<sup>a</sup> Успешният общ отговор е дефиниран като едновременно клиничен и микробиологичен успех

<sup>b</sup> EOIVT – Край на интравенозното лечение; EOT – Край на всякакво лечение

#### Педиатрична популация

Проспективно, открито, без компаратор, многонационално проучване оценява безопасността и ефикасността на анидулафунгин при 68 педиатрични пациенти на възраст от 1 месец до <18 години с ИСС. Пациентите са разпределени по възраст (от 1 месец до <2 години, от 2 до <5 години и от 5 до <18 години) и получават веднъж дневно интравенозно анидулафунгин (3,0 mg/kg натоварваща доза на Ден 1 и 1,5 mg/kg ежедневна поддържаща доза след това) за период до 35 дни, последвано от незадължително преминаване към перорален флуконазол (6–12 mg/kg/ден, максимално 800 mg/ден). Пациентите са проследени на 2-ра и 6-та седмица след края на терапията (EOT).

От 68-те пациенти, които получават анидулафунгин, 64 имат микробиологично потвърдена инфекция, причинена от *Candida*, и са оценени за ефикасност в модифицираната с намерение за лечение [modified intent-to-treat (MITT)] популация. Общо 61 пациенти (92,2%) имат *Candida*, изолирана само от кръв. Най-често изолираните патогени са *Candida albicans* (25 [39,1%] пациенти), последвани от *Candida parapsilosis* (17 [26,6%] пациенти) и *Candida tropicalis* (9 [14,1%] пациенти). Успешният общ отговор е дефиниран като наличие на успешен клиничен отговор (излекуване или подобрение) и успешен микробиологичен отговор (ерадикация или предполагаема ерадикация). Общата честота на успешен общ отговор в популацията MITT е представена в таблица 5.

| Таблица 5. Обобщение на Успешния общ отговор по възрастови групи, популация МІТТ |             |                                             |                                        |                                        |                           |
|----------------------------------------------------------------------------------|-------------|---------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------|
| Времева точка                                                                    | Общ отговор | Успешен общ отговор, n (%)                  |                                        |                                        |                           |
|                                                                                  |             | 1 месец до <2 години (N = 16)<br>n (n/N, %) | 2 до < 5 години (N = 18)<br>n (n/N, %) | 5 до <18 години (N = 30)<br>n (n/N, %) | Общо (N=64)<br>n (n/N, %) |
| EOIVT                                                                            | Успех       | 11 (68,8)                                   | 14 (77,8)                              | 20 (66,7)                              | 45 (70,3)                 |
|                                                                                  | 95% CI      | (41,3; 89,0)                                | (52,4; 93,6)                           | (47,2; 82,7)                           | (57,6; 81,1)              |
| EOT                                                                              | Успех       | 11 (68,8)                                   | 14 (77,8)                              | 21 (70,0)                              | 46 (71,9)                 |
|                                                                                  | 95% CI      | (41,3; 89,0)                                | (52,4; 93,6)                           | (50,6; 85,3)                           | (59,2; 82,4)              |
| 2-седмично FU                                                                    | Успех       | 11 (68,8)                                   | 13 (72,2)                              | 22 (73,3)                              | 46 (71,9)                 |
|                                                                                  | 95% CI      | (41,3; 89,0)                                | (46,5; 90,3)                           | (54,1; 87,7)                           | (59,2; 82,4)              |
| 6-седмично FU                                                                    | Успех       | 11 (68,8)                                   | 12 (66,7)                              | 20 (66,7)                              | 43 (67,2)                 |
|                                                                                  | 95% CI      | (41,3; 89,0)                                | (41,0; 86,7)                           | (47,2; 82,7)                           | (54,3; 78,4)              |

95% CI = точен 95% доверителен интервал за биномни дялове с използване на метода на Clopper-Pearson; EOIVT = край на интравенозно лечение; EOT = край на всякакво лечение; FU = проследяване; МІТТ = модифицирана популация с намерение за лечение (modified intent-to-treat); N = брой на участниците в популацията; n = брой на участниците с отговор към лечението

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Общи фармакокинетични характеристики

Фармакокинетиката на анидулафунгин е проучена при здрави доброволци, при специални популации и при пациенти. Наблюдавана е ниска вариабилност на показателите между отделните индивиди при системна експозиция (коефициент на вариация ~25%). Стационарно състояние е постигнато на първия ден след натоварваща доза (равна на двойна дневна поддържаща доза).

### Разпределение

Фармакокинетиката на анидулафунгин се характеризира с кратък полуживот на разпределение (0,5-1 час) и с обем на разпределение 30-50 l, което е приблизително равно на общия обем течности в организма. Анидулафунгин се свързва във висока степен с плазмените протеини при хора (>99%). Не са правени проучвания при хора за разпределение в определени тъкани. Затова няма налична информация за проникването на анидулафунгин в cerebro-спиналната течност (ЦСТ) и/или преминаването през кръвно-мозъчната бариера.

### Биотрансформация

Не е установен чернодробен метаболизъм на анидулафунгин. Анидулафунгин не е клинично значим субстрат, индуктор или инхибитор на изоензимите на цитохром P450. Малко вероятно е анидулафунгин да има клинично значими ефекти върху обмяната на лекарства, метаболизиращи от изоензимите на цитохром P450.

При физиологични температура и рН анидулафунгин претърпява бавно химично разграждане до пептид с отворен пръстен, който няма антигъбична активност. Полуживотът на разграждане на анидулафунгин *in vitro* при физиологични условия е приблизително 24 часа. *In vivo* продуктът с отворения пръстен допълнително се метаболизира до пептидни остатъци и се елиминира главно през жлъчката.

## Елиминиране

Клирънсът на анидулафунгин е около 1 л/час. Анидулафунгин има основен елиминационен полуживот приблизително 24 часа, който е характерен за по-голямата част от графиката плазмена концентрация/време, и терминален полуживот от 40-50 часа, който е характерен за крайната фаза на елиминиране от графиката.

При клинично проучване с единична доза при здрави доброволци е приложен анидулафунгин (~88 mg), белязан с радиоактивен изотоп ( $^{14}\text{C}$ ). За период от 9 дни чрез изпражненията се елиминира приблизително 30% от приложената радиоактивна доза, от които по-малко от 10% е било непроменено лекарство. По-малко от 1% от приложената радиоактивна доза се излъчва с урината, което говори за пренебрежимо малък бъбречен клирънс. Концентрацията на анидулафунгин пада под долната граница на откриване 6 дни след приема на дозата. Пренебрежимо малки количества радиоактивно вещество, получено от лекарството, се откриват в кръвта, урината и изпражненията 8 седмици след дозата.

## Линейност

Анидулафунгин има линейна фармакокинетика в широк диапазон от еднократни дневни дози (15-130 mg).

## Специални популации

### *Пациенти с гъбични инфекции*

Въз основа на популационни фармакокинетични анализи е установено, че фармакокинетиката на анидулафунгин при пациенти с гъбични инфекции е подобна на тази, наблюдавана при здрави доброволци. При схема на прилагане 200/100 mg дневно и инфузионна скорост 1,1 mg/min,  $C_{\max}$  и най-ниската концентрация ( $C_{\min}$ ) в стационарно състояние могат да достигнат приблизително 7 и 3 mg/l, съответно, със средна площ под кривата при стационарно състояние от приблизително 110 mg час/l.

### *Телесно тегло*

Въпреки че теглото води до известна вариабилност в клирънса при популационния фармакокинетичен анализ, то има малко клинично значение за фармакокинетиката на анидулафунгин.

### *Пол*

Плазмените концентрации на анидулафунгин при здрави мъже и жени са сходни. При проучвания с многократни дози при пациенти, клирънсът на лекарството е бил малко по-бърз (приблизително 22%) при мъжете.

### *Старческа възраст*

Популационният фармакокинетичен анализ показва, че медианата на клирънса леко се различава между групата в старческа възраст (пациенти на възраст  $\geq 65$  г., медиана на клирънса = 1,07 л/час) и групата на лицата, които не са в старческа възраст (пациенти на възраст  $< 65$  г., медиана на клирънса = 1,22 л/час), но диапазонът на стойностите за клирънса е подобен в двете групи.

### *Етническа принадлежност*

Фармакокинетиката на анидулафунгин е подобна сред представители на бялата, черната, азиатската и латиноамериканската раса.

### *HIV-позитивни лица*

Не е необходима корекция на дозата при HIV-позитивни лица, независимо от съпътстващата антиретровирусна терапия.

### *Чернодробна недостатъчност*

Анидулафунгин не се метаболизира в черния дроб. Фармакокинетиката на анидулафунгин е изследвана при пациенти с чернодробна недостатъчност клас А, В или С по Child-Pugh. Концентрацията на анидулафунгин не се повишава при никой клас чернодробна недостатъчност. Въпреки че е наблюдавано леко намаление на AUC при пациенти с чернодробна недостатъчност клас С по Child-Pugh, това намаление е било в рамките на очакваните стойности за здрави индивиди.

### *Бъбречна недостатъчност*

Анидулафунгин има пренебрежимо малък бъбречен клирънс (<1%). В клинично проучване при участници с лека, умерена, тежка или терминална (диализа-зависима) степен на бъбречна недостатъчност фармакокинетиката на анидулафунгин е сходна с тази, наблюдавана при хора с нормална бъбречна функция. Анидулафунгин не се отстранява с хемодиализа и може да се прилага независимо от времето на хемодиализата.

### *Педиатрична популация*

Фармакокинетиката на анидулафунгин след поне 5-дневно приложение е изследвана при 24 имунокомпрометирани неутропенични педиатрични пациенти (2 до 11 г.) и пациенти в юношеска възраст (12 до 17 г.). Стационарно състояние е постигнато на първия ден след натоварваща доза (два пъти поддържащата доза), а  $C_{max}$  при достигане на стационарно състояние и  $AUC_{ss}$  се повишават пропорционално в зависимост от дозата. В тази популация системната експозиция след поддържаща дневна доза 0,75 и 1,5 mg/kg/ден е сравнима с наблюдаваната при възрастни съответно при 50 и 100 mg на ден. И двете схеми на прилагане са били добре понесени от пациентите.

Фармакокинетиката на анидулафунгин е изследвана при 66 педиатрични пациенти (на възраст от 1 месец до <18 години) с ICC в проспективно, открито, без компаратор, педиатрично проучване, проследяващо прилагането на 3,0 mg/kg натоварваща доза и 1,5 mg/kg/ден поддържаща доза (вж. точка 5.1). Въз основа на популационния фармакокинетичен анализ на комбинирани данни от възрастни и педиатрични пациенти с ICC средните параметри на експозиция ( $AUC_{0-24,ss}$  и  $C_{min,ss}$ ) в стационарно състояние при педиатричните пациенти като цяло в рамките на възрастовите групи (от 1 месец до <2 години, от 2 до <5 години и от 5 до <18 години) са сравними с тези при възрастни, получаващи 200 mg натоварваща доза и 100 mg/ден поддържаща доза. Коригираният според телесното тегло клирънс (l/h/kg) и обемът на разпределение в стационарно състояние (l/kg) са сходни в рамките на възрастовите групи.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

При 3-месечни проучвания на плъхове и маймуни с дози 4- до 6-кратно по-високи от очакваната терапевтична експозиция, са наблюдавани данни за чернодробна токсичност, включително повишени ензими и морфологични промени. *In vitro* и *in vivo* проучвания с анидулафунгин за генотоксичност не са показали генотоксичен потенциал. Не са провеждани дългосрочни проучвания при животни за оценка на канцерогенния потенциал на анидулафунгин.

Прилагането на анидулафунгин при плъхове не е показало никакви ефекти върху репродукцията, включително върху фертилитета при мъжките и женските.

Анидулафунгин преминава плацентарната бариера при плъхове и се открива в плазмата на плода.

Проучвания върху ембрио-феталното развитие са проведени с дози между 0,2 и 2 пъти (плъхове) и между 1 и 4 пъти (зайци) над предложената терапевтична поддържаща доза 100 mg/ден. Анидулафунгин не е предизвикал лекарственосвързана токсичност за развитието при плъхове при най-високата изследвана доза. При зайци са наблюдавани ефекти върху

развитието (леко намалено тегло на плода) само при прилагане на най-високата изследвана доза, доза, която води и до токсичност за майката.

Концентрацията на анидулафунгин в мозъка при неинфектирани възрастни и новородени плъхове след еднократна доза е била ниска (съотношение мозък спрямо плазма приблизително 0,2). Въпреки това, концентрациите в мозъка при неинфектирани новородени плъхове след пет дневни дози са се повишили (съотношение мозък спрямо плазма приблизително 0,7). По време на проучвания с многократни дози при зайци с дисеминирана кандидоза и при мишки с кандидозна инфекция, засягаща централната нервна система (ЦНС), е установено, че анидулафунгин понижава концентрацията на гъбички в мозъка. Резултатите от фармакокинетични-фармакодинамични проучвания при модели на зайци с дисеминирана кандидоза и хематогенен менингоенцефалит, причинен от *Candida*, показват, че са необходими по-високи дози на анидулафунгин за оптимално лечение на инфекции на тъканите на ЦНС в сравнение с тъканите, извън ЦНС (вж. точка 4.4).

На плъховете е прилаган анидулафунгин в три дозови режима и след 1 час са били анестезирани с комбинация от кетамин и ксилазин. Плъховете във вискодозовата група са имали реакции, свързани с инфузията, които са се усилили от анестезията. Някои плъхове в среднодозовата група са имали подобни реакции, но само след приложението на анестезия. Не е имало нежелани лекарствени реакции при нискодозовата група - и в присъствие, и в отсъствие на анестезия, както и не е имало свързани с инфузията реакции в среднодозовата група при отсъствие на анестезия.

Проучванията, проведени при ювенилни плъхове не показват по-голяма податливост към хепатотоксичност, свързана с анидулафунгин, в сравнение с възрастни животни.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Фруктоза  
Манитол  
Полисорбат 80  
Винена киселина  
Натриев хидроксид (за коригиране на pH)  
Хлороводородна киселина (за коригиране на pH)

### **6.2 Несъвместимости**

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти или електролити с изключение на тези, посочени в точка 6.6.

### **6.3 Срок на годност**

3 години

Позволени са температурни отклонения до 25°C в рамките на 96 часа, след което прахът може да се върне към съхранение в хладилник.

#### Реконституиран разтвор

Доказано е, че реконституираният разтвор е химически и физически стабилен в периода на използване до 24 часа при 25°C.

От микробиологична гледна точка, съгласно принципите на асептиката, реконституираният разтвор може да бъде използван в рамките на 24 часа, когато се съхранява при 25°C.

#### Инфузионен разтвор

Да не се замразява.

Доказано е, че инфузионният разтвор е химически и физически стабилен в периода на използване до 48 часа при 25°C.

От микробиологична гледна точка, при спазване на добра асептична техника, инфузионният разтвор може да бъде използван в рамките на 48 часа от приготвянето, когато се съхранява при 25°C.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).

За условията на съхранение след реконституиране и разреждане на този лекарствен продукт вижте точка 6.3.

### **6.5 Данни за опаковката**

30 ml флакон от стъкло тип 1 с еластомерна запушалка (бутилова гума с инертно полимерно покритие на повърхността, която влиза в контакт с продукта, и лубрикант върху външната повърхност за по-лесна обработка или, като алтернатива, бромобутилова гума с лубрикант) и алуминиева обкатка с отчупваща се капачка.

Опаковка от 1 флакон.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Няма специални изисквания за изхвърляне.

ECALTA трябва да се реконституира с вода за инжекция, след което да се разрежи САМО с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или 50 mg/ml инфузионен разтвор на глюкоза (5%). Не е установена съвместимостта на реконституиран ECALTA с други вещества за интравенозно приложение, добавки или лекарства освен с 9 mg/ml разтвор на натриев хлорид (0,9%) и 50 mg/ml разтвор на глюкоза (5%). Инфузионният разтвор не трябва да бъде замразяван.

#### Реконституиране

Реконституирайте асептично всеки флакон с 30 ml вода за инжекция, за да се получи концентрация 3,33 mg/ml. Времето за реконституиране може да бъде до 5 минути. Разтворът трябва да се изхвърли, ако при последващото разреждане се забележат частици или промяна в цвета.

#### Разреждане и инфузия

**Преди приложение парентералните лекарствени продукти трябва да бъдат визуално проверени за видими частици и промяна в цвета, доколкото позволяват разтворът и опаковката. Изхвърлете разтвора, ако забележите частици или промяна в цвета.**

## Възрастни пациенти

Прехвърлете асептично съдържанието на реконституирания(те) флакон(и) в инфузионен сак (или бутилка), съдържащ(а) 9 mg/ml (0,9%) натриев хлорид за инфузия или 50 mg/ml (5%) глюкоза за инфузия до получаване на подходяща концентрация на ECALTA. В таблицата по-долу е представено разреждането до концентрация от 0,77 mg/ml на крайния инфузионен разтвор и указания за инфузия за всяка доза.

## Изисквания при разреждане за приложение на ECALTA

| Доза   | Брой флакони с прах | Общ обем след реконституиране | Обем за разреждане <sup>А</sup> | Общ инфузионен обем <sup>Б</sup> | Скорост на инфузия             | Минимална продължителност на инфузия |
|--------|---------------------|-------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|
| 100 mg | 1                   | 30 ml                         | 100 ml                          | 130 ml                           | 1,4 ml/min<br>или<br>84 ml/час | 90 min                               |
| 200 mg | 2                   | 60 ml                         | 200 ml                          | 260 ml                           | 1,4 ml/min<br>или<br>84 ml/час | 180 min                              |

<sup>А</sup> 9 mg/ml инфузионен разтвор на натриев хлорид (0,9%) или 50 mg/ml инфузионен разтвор на глюкоза (5%)

<sup>Б</sup> Концентрацията на разтвора за инфузия е 0,77 mg/ml

Скоростта на инфузия не трябва да надхвърля 1,1 mg/min (еквивалентна на 1,4 ml/min или 84 ml/час, когато се реконституира и разрежда съгласно указанията) (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.8).

## Педиатрични пациенти

При педиатрични пациенти на възраст от 1 месец до <18 години обемът на инфузионния разтвор, необходим за доставяне на дозата, ще варира в зависимост от теглото на пациента. Реконституираният разтвор трябва да се разрежи допълнително до концентрация от 0,77 mg/ml на крайния инфузионен разтвор. Препоръчва се спринцовка с възможност за настройване или инфузионна помпа. **Скоростта на инфузията не трябва да превишава 1,1 mg/минута (еквивалентно на 1,4 ml/минута или 84 ml/час, при реконституиране и разреждане съгласно указанията)** (вж. точки 4.2 и 4.4).

1. Изчислете дозата на пациента и реконституирайте флакона(ите), необходим(и) съгласно указанията за реконституиране за осигуряване на концентрация от 3,33 mg/ml (вж. точки 2 и 4.2)
2. Изчислете необходимия обем (ml) на реконституирания анидулафунгин:
  - Обем на анидулафунгин (ml) = Доза на анидулафунгин (mg) ÷ 3,33 mg/ml
3. Изчислете общия обем на разтвора за приложение (ml), необходим за осигуряване на крайна концентрация от 0,77 mg/ml:
  - Общ обем на разтвора за приложение (ml) = Доза на анидулафунгин (mg) ÷ 0,77 mg/ml
4. Изчислете обема на разредителя [5% декстроза за инжекции, USP или 0,9% натриев хлорид за инжекции, USP (физиологичен разтвор)], необходим за приготвяне на разтвора за приложение:

- Обем на разтворителя (ml) = Общ обем на разтвора за приложение (ml) – Обем на анидулафунгин (ml)

5. Прехвърлете асептично необходимите обеми (ml) на анидулафунгин и 5% декстроза за инжекции, USP или 0,9% натриев хлорид за инжекции, USP (физиологичен разтвор) в инфузионна спринцовка или интравенозен инфузионен сак, необходим за приложението.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Белгия

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/07/416/002

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 20 септември 2007 г.  
Дата на последно подновяване: 28 август 2017 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu/>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12  
2870 Puurs-Sint-Amands  
Белгия

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

### **• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

### **• План за управление на риска (ПУР)**

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

#### **A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

ЕСАЛТА 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор  
анидулафунгин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всеки флакон съдържа 100 mg анидулафунгин.

Приготвеният разтвор съдържа 3,33 mg/ml анидулафунгин, а разреденият разтвор съдържа 0,77 mg/ml анидулафунгин.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: фруктоза, манитол, полисорбат 80, винена киселина, NaOH и/или HCl.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

1 флакон

Прах за концентрат за инфузионен разтвор

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Само за интравенозно приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Белгия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/07/416/002

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ  
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

Етикет на флакон

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

ЕСАЛТА 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор  
анидулафунгин  
i.v.

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP {ММ/УУУУУ}

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

100 mg

**6. ДРУГО**

Да се съхранява в хладилник.

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за потребителя

### ECALTA 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор Анидулафунгин (Anidulafungin)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди Вие или Вашето дете да започнете да прилагате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Ако Вие или Вашето дете получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява ECALTA и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди Вие или Вашето дете да използвате ECALTA
3. Как да използвате ECALTA
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате ECALTA
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява ECALTA и за какво се използва

ECALTA съдържа активното вещество анидулафунгин и се предписва при възрастни и при педиатрични пациенти на възраст от 1 месеца до по-малко от 18 години за лечение на вид гъбична инфекция на кръвта или други вътрешни органи, наречена инвазивна кандидоза. Инфекцията се причинява от гъбички (дрожди), наречени *Candida*.

ECALTA принадлежи към група от лекарства, наречени ехинокандини. Тези лекарства се използват за лечение на тежки гъбични инфекции.

ECALTA предотвратява нормалното развитие на клетъчната стена на гъбичките. При наличието на ECALTA гъбичните клетки имат недоизградени или дефектни клетъчни стени, което ги прави много крехки или не им позволява да растат.

#### 2. Какво трябва да знаете, преди Вие или Вашето дете да използвате ECALTA

##### Не използвайте ECALTA

- ако сте алергични към анидулафунгин, други ехинокандини (напр. каспофунгин ацетат) или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

##### Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате ECALTA.

Вашият лекар може да реши да Ви наблюдава,

- по-специално чернодробната Ви функция, ако развиете проблеми с черния дроб по време на лечението.
- ако Ви се дават анестетици по време на лечението с ECALTA
- за признаци на алергична реакция, като сърбеж, хрипове, петна по кожата
- за признаци на реакция, свързана с вливането, която може да включва обрив, уртикария (копривна треска), сърбеж, зачервяване,

- за задух/затруднено дишане, замаяност или световъртеж

### **Деца и юноши**

ECALTA не трябва да се прилага при пациенти под 1 месец.

### **Други лекарства и ECALTA**

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако Вие или Вашето дете приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

### **Бременност и кърмене**

Ефектът на ECALTA при бременни жени не е известен. Затова ECALTA не се препоръчва по време на бременност. Трябва да се използва ефективна контрацепция при жени в детеродна възраст. Незабавно се свържете с Вашия лекар, ако забременеете, докато използвате ECALTA.

Ефектът на ECALTA при кърмещи жени не е известен. Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате ECALTA, докато кърмите.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство.

### **ECALTA съдържа фруктоза**

Това лекарство съдържа 119 mg фруктоза (вид захар) във всеки флакон. Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с Вашия лекар преди да приемете този лекарствен продукт.

Ако Вие (или Вашето дете) имате наследствена непоносимост към фруктоза (ННФ), рядко наследствено нарушение, на Вас (Вашето дете) това лекарство не трябва да се прилага. Пациентите с ННФ не могат да разграждат фруктозата, която се съдържа в това лекарство, което може да причини сериозни нежелани реакции.

Трябва да информирате Вашия лекар, преди да бъде приложено това лекарство, ако Вие (или Вашето дете) имате ННФ или ако Вашето дете вече не може да приема сладки храни или напитки, защото му се гади, повръща или получава неприятни усещания, като подуване на стомаха, коремни спазми или диария.

### **ECALTA съдържа натрий**

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на флакон, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

### **ECALTA съдържа полисорбат 80**

Това лекарство съдържа 250 mg полисорбат 80 във всеки еднородов флакон 100 mg, които са еквивалентни на 1,92 mg/ml полисорбат 80 в разтвора, който ще бъде влят на Вас или Вашето дете.

Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако Вие или Вашето дете имате установени алергии.

Полисорбатите могат да окажат ефект върху сърцето и кръвообращението (например неравномерен или нарушен сърдечен ритъм или ниско кръвно налягане).

### **3. Как да използвате ECALTA**

ECALTA винаги ще бъде приготвена и ще бъде приложена на Вас или Вашето дете от лекар или друг медицински специалист (повече информация за начина на приготвяне има в края на листовката, в точката само за медицински специалисти).

При употреба при възрастни лечението започва с 200 mg през първия ден (натоварваща доза). След това дневната доза ще бъде 100 mg (поддържаща доза).

При употреба при деца и юноши (на възраст от 1 месец до по-малко от 18 години) лечението започва с 3,0 mg/kg (да не се превишават 200 mg) на първия ден (натоварваща доза). Това ще бъде последвано от ежедневна доза 1,5 mg/kg (да не се превишават 100 mg) (поддържаща доза). Дозата, която се прилага, зависи от теглото на пациента.

ECALTA трябва да Ви бъде прилагана веднъж дневно чрез бавна инфузия (на капки) във вената. При възрастни това ще отнеме най-малко 1,5 часа за поддържащата доза и 3 часа за натоварващата доза. При деца и юноши инфузията може да отнеме по-кратко време в зависимост от теглото на пациента.

Вашият лекар ще определи продължителността на лечението, както и количеството ECALTA, което ще получавате всеки ден, и ще следи Вашето състояние и повлияването Ви от лекарството.

Най-общо, Вашето лечение трябва да продължи най-малко 14 дни след последния ден, в който се открива *Candida* в кръвта Ви.

#### **Ако Ви е приложена повече от необходимата доза ECALTA**

Ако се безпокоите, че може да сте получили прекалено много ECALTA, незабавно информирайте Вашия лекар или друг медицински специалист.

#### **Ако сте пропуснали да използвате ECALTA**

Тъй като лекарството ще Ви се дава под строго медицинско наблюдение, малко вероятно е да се пропусне доза. Все пак, говорете с Вашия лекар или фармацевт, ако смятате, че е пропусната някоя доза.

Вашият лекар не трябва да Ви дава двойна доза.

#### **Ако сте спрели употребата на ECALTA**

Не трябва да имате никакви ефекти от ECALTA, ако Вашият лекар спре лечението с ECALTA.

Вашият лекар може да предпише друго лекарство след лечението Ви с ECALTA, за да продължи лечението на гъбичната инфекция или да предотврати нейното повторно появяване.

Ако първоначалните Ви симптоми се появят отново, незабавно уведомете Вашия лекар или друг медицински специалист.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

### **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Някои от тези нежелани реакции ще бъдат установени от Вашия лекар, докато наблюдава Вашия отговор към лечението и състоянието Ви.

Рядко, при приложение на ECALTA, са съобщавани животозастрашаващи алергични реакции, които може да включват затруднено дишане с хрипове или влошаване на съществуващ обрив.

**Сериозни нежелани реакции – незабавно съобщете на Вашия лекар или друг медицински специалист, ако получите някоя от следните реакции:**

- Конвулсии (гърчове)
- Зачервяване
- Обрив, пруритус (сърбеж)
- Топли вълни
- Уртикария (копривна треска)
- Внезапен спазъм на мускулите на дихателните пътища, проявяващ се с хрипове или кашлица
- Затруднено дишане

#### **Други нежелани реакции**

**Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души) са:**

- Ниско ниво на калий в кръвта (хипокалиемия)
- Диария
- Гадене

**Чести нежелани лекарствени реакции (може да засегнат до 1 на 10 души) са:**

- Конвулсии (гърчове)
- Главоболие
- Повръщане
- Промени в кръвните тестове за чернодробната функция
- Обрив, пруритус (сърбеж)
- Промени в кръвните тестове за бъбречната функция
- Неправилно оттичане на жлъчка от жлъчния мехур към червата (холестаза)
- Висока кръвна захар
- Високо кръвно налягане
- Ниско кръвно налягане
- Внезапен спазъм на мускулите на дихателните пътища, проявяващ се с хрипове или кашлица
- Затруднено дишане

**Нечести нежелани лекарствени реакции (може да засегнат до 1 на 100 души) са:**

- Нарушение на кръвосъсирването
- Зачервяване
- Гореци вълни
- Болка в стомаха
- Уртикария (копривна треска)
- Болка на мястото на инжектиране

**С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка):**

- Животозастрашаващи алергични реакции.

#### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете

своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате ECALTA**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Приготвеният разтвор може да се съхранява до 25°C за 24 часа. Инфузионният разтвор може да се съхранява при 25°C (стайна температура) за 48 часа (да не се замразява) и трябва да се приложи при 25°C (стайна температура) в рамките на 48 часа.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа ECALTA**

- Активното вещество е анидулафунгин. Всеки флакон с прах съдържа 100 mg анидулафунгин.
- Другите съставки са: фруктоза (вижте точка 2 „ECALTA съдържа фруктоза“), манитол, полисорбат 80 (вижте точка 2 „ECALTA съдържа полисорбат 80“), винена киселина, натриев хидроксид (за коригиране на pH) (вижте точка 2 „ECALTA съдържа натрий“), хлороводородна киселина (за коригиране на pH).

### **Как изглежда ECALTA и какво съдържа опаковката**

ECALTA се предлага като кутия, съдържаща 1 флакон със 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор.

Прахът е бял до почти бял.

### **Притежател на разрешението за употреба**

Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Белгия

### **Производител**

Pfizer Manufacturing Belgium NV, Rijksweg 12, 2870 Puurs-Sint-Amands, Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

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

**Česká republika**  
Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf.: +45 44 20 11 00

**Deutschland**  
PFIZER PHARMA GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**Eesti**  
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

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

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

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

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

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

**Ísland**  
Icepharma hf.,  
Sími: + 354 540 8000

**Lietuva**  
Pfizer Luxembourg SARL  
filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

**Magyarország**  
Pfizer Kft.  
Tel. + 36 1 488 37 00

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel : +356 21344610

**Nederland**  
Pfizer bv  
Tel: +31 (0)800 63 34 636

**Norge**  
Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

**Slovenija**  
Pfizer Luxembourg SARL  
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja  
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana  
Tel: + 386 (0)152 11 400

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

**Italia**

Pfizer 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

**Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ/ГГГГ}.**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата (EMA) <https://www.ema.europa.eu>.

-----  
Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти и се отнася само за единичен флакон ECALTA 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор:

Съдържанието на флакона трябва да се реконституира с вода за инжекция, след което да се разрежи САМО с 9 mg/ml инфузионен разтвор на натриев хлорид (0,9%) или 50 mg/ml инфузионен разтвор на глюкоза (5%). Не е установена съвместимостта на разтворен ECALTA с други вещества за интравенозно приложение, добавки и лекарства, освен с 9 mg/ml инфузионен разтвор на натриев хлорид (0,9%) и 50 mg/ml инфузионен разтвор на глюкоза (5%). Инфузионният разтвор не трябва да бъде замразяван.

**Реконституиране**

Реконституируйте асептично всеки флакон с 30 ml вода за инжекция, за да се получи концентрация от 3,33 mg/ml. Времето за реконституиране може да бъде до 5 минути. Разтворът трябва да се изхвърли, ако при последващото разреждане се забележат частици или промяна в цвета.

Реконституираният разтвор може да се съхранява до 25°C в рамките на 24 часа преди последващо разреждане.

**Разреждане и инфузия**

**Преди приложение парентералните лекарствени продукти трябва да бъдат визуално проверени за видими частици и промяна в цвета, доколкото позволяват разтворът и опаковката. Изхвърлете разтвора, ако забележите частици или промяна в цвета.**

**Възрастни пациенти**

Прехвърлете асептично съдържанието на реконституирания(ите) флакон(и) в инфузионен сак (или бутилка), съдържащ(а) 9 mg/ml (0,9%) натриев хлорид за инфузия или 50 mg/ml (5%) глюкоза за инфузия до получаване на подходяща концентрация на анидулафунгин. В таблицата по-долу е представено разреждането до концентрация от 0,77 mg/ml на крайния инфузионен разтвор и указания за инфузия за всяка доза.

### Изисквания при разреждане за приложение на ECALTA

| Доза   | Брой флакони с прах | Общ обем след реконституиране | Обем за разреждане <sup>А</sup> | Общ инфузионен обем <sup>Б</sup> | Скорост на инфузия             | Минимална продължителност на инфузията |
|--------|---------------------|-------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|----------------------------------------|
| 100 mg | 1                   | 30 ml                         | 100 ml                          | 130 ml                           | 1,4 ml/min<br>или<br>84 ml/час | 90 min                                 |
| 200 mg | 2                   | 60 ml                         | 200 ml                          | 260 ml                           | 1,4 ml/min<br>или<br>84 ml/час | 180 min                                |

<sup>А</sup> 9 mg/ml инфузионен разтвор на натриев хлорид (0,9%) или 50 mg/ml инфузионен разтвор на глюкоза (5%)

<sup>Б</sup> Концентрацията на разтвора за инфузия е 0,77 mg/ml

Скоростта на инфузия не трябва да надхвърля 1,1 mg/min (еквивалентно на 1,4 ml/min или 84 ml/час, когато се реконституира и разрежда съгласно указанията).

### Педиатрични пациенти

При педиатрични пациенти на възраст от 1 месец до <18 години обемът на инфузионния разтвор, необходим за доставяне на дозата, ще варира в зависимост от теглото на пациента. Реконституираният разтвор трябва да се разрежи допълнително до концентрация от 0,77 mg/ml на крайния инфузионен разтвор. Препоръчва се спринцовка с възможност за настройване или инфузионна помпа. **Скоростта на инфузията не трябва да превишава 1,1 mg/минута (еквивалентно на 1,4 ml/минута или 84 ml/час, при реконституиране и разреждане съгласно указанията).**

1. Изчислете дозата на пациента и реконституирайте флакона(ите), необходим(и) съгласно указанията за реконституиране за осигуряване на концентрация от 3,33 mg/ml
2. Изчислете необходимия обем (ml) на реконституирания анидулафунгин:

• Обем на анидулафунгин (ml) = Доза на анидулафунгин (mg) ÷ 3,33 mg/ml

3. Изчислете общия обем на разтвора за приложение (ml), необходим за осигуряване на крайна концентрация от 0,77 mg/ml:

• Общ обем на разтвора за приложение (ml) = Доза на анидулафунгин (mg) ÷ 0,77 mg/ml

4. Изчислете обема на разредителя [5% декстроза за инжекции, USP или 0,9% натриев хлорид за инжекции, USP (физиологичен разтвор)], необходим за приготвяне на разтвора за приложение:

• Обем на разтворителя (ml) = Общ обем на разтвора за приложение (ml) – Обем на анидулафунгин (ml)

5. Прехвърлете асептично необходимите обеми (ml) на анидулафунгин и 5% декстроза за инжекции, USP или 0,9% натриев хлорид за инжекции, USP (физиологичен разтвор) в инфузионна спринцовка или интравенозен инфузионен сак, необходим за приложението.

За еднократна употреба. Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.