

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ECALTA 100 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 100 mg anidulafungin.

Το ανασυσταθέν διάλυμα περιέχει 3,33 mg/ml anidulafungin και το αραιωμένο διάλυμα περιέχει 0,77 mg/ml anidulafungin.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Το ECALTA περιέχει 119 mg φρουκτόζης σε κάθε φιαλίδιο.

Το ECALTA περιέχει 250 mg πολυσορβικού 80 σε κάθε δόση φιαλιδίου των 100 mg, που ισοδυναμούν με 8,33 mg/ml πολυσορβικού 80 στο ανασυσταθέν διάλυμα και 1,92 mg/ml πολυσορβικού 80 στο αραιωμένο διάλυμα.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Λευκή ως υπόλευκη, συμπαγής.

Το ανασυσταθέν διάλυμα έχει pH 3,5-5,0.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της διηθητικής καντιντίασης σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 1 μηνός έως < 18 ετών (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με ECALTA θα πρέπει να χορηγείται από γιατρό με πείρα στην αντιμετώπιση διηθητικών μυκητιασικών λοιμώξεων.

Δοσολογία

Δείγματα για καλλιέργεια μυκήτων θα πρέπει να λαμβάνονται πριν από τη θεραπεία. Η θεραπεία μπορεί να αρχίσει προτού γίνουν γνωστά τα αποτελέσματα της καλλιέργειας και μπορεί να προσαρμοστεί αναλόγως μόλις αυτά καταστούν διαθέσιμα.

Πληθυσμός ενηλίκων (δοσολογία και διάρκεια θεραπείας)

Την Ημέρα 1, θα πρέπει να χορηγηθεί μία εφάπαξ δόση εφόδου 200 mg, ακολουθούμενη εφεξής από 100 mg ημερησίως. Η διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να βασιστεί στην κλινική ανταπόκριση του ασθενή.

Σε γενικές γραμμές, η αντιμυκητιασική θεραπεία θα πρέπει να συνεχιστεί για τουλάχιστον 14 ημέρες μετά την τελευταία θετική καλλιέργεια.

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για να υποστηρίξουν τη δόση των 100 mg για περίοδο θεραπείας μεγαλύτερη των 35 ημερών.

Ασθενείς με νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας στους ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας στους ασθενείς με οποιοδήποτε βαθμό νεφρικής ανεπάρκειας, συμπεριλαμβανομένων αυτών που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση. Το ECALTA μπορεί να χορηγηθεί ανεξαρτήτως του χρόνου διεξαγωγής της αιμοδιύλισης (βλ. παράγραφο 5.2).

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας στους ενήλικες ασθενείς βάσει του φύλου, του βάρους, της εθνικότητας, της οροθετικότητας για τον HIV, ή στους ηλικιωμένους (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός (ηλικίας 1 μηνός έως < 18 ετών) (δοσολογία και διάρκεια θεραπείας)

Θα πρέπει να χορηγείται μια εφάπαξ δόση εφόδου 3,0 mg/kg (δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 200 mg), κατά την Ημέρα 1, ακολουθούμενη εφεξής από δόση συντήρησης 1,5 mg/kg ημερησίως (δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 100 mg).

Η διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να βασιστεί στην κλινική ανταπόκριση του ασθενή.

Σε γενικές γραμμές, η αντιμυκητιασική θεραπεία θα πρέπει να συνεχιστεί για τουλάχιστον 14 ημέρες μετά την τελευταία θετική καλλιέργεια.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του ECALTA δεν έχουν τεκμηριωθεί σε νεογνά (ηλικίας < 1 μηνός) (βλ. παράγραφο 4.4).

Τρόπος χορήγησης

Για ενδοφλέβια χρήση μόνο.

Το ECALTA θα πρέπει να ανασυσταθεί με ύδωρ για ενέσιμα σε συγκέντρωση 3,33 mg/ml και στη συνέχεια να αραιωθεί σε συγκέντρωση 0,77 mg/ml για το τελικό διάλυμα έγχυσης. Για έναν παιδιατρικό ασθενή, ο όγκος του διαλύματος έγχυσης που απαιτείται για τη χορήγηση της δόσης θα κυμαίνεται ανάλογα με το βάρος του παιδιού. Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση (βλ. παράγραφο 6.6).

Η χορήγηση του ECALTA συνιστάται να γίνεται με ρυθμό έγχυσης που δεν υπερβαίνει το 1,1 mg/λεπτό (που ισοδυναμεί με 1,4 ml/λεπτό όταν ανασυστάται και αραιώνεται σύμφωνα με τις οδηγίες). Οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις είναι μη συχνές όταν ο ρυθμός έγχυσης του anidulafungin δεν υπερβαίνει το 1,1 mg/λεπτό (βλ. παράγραφο 4.4).

Το ECALTA δεν πρέπει να χορηγείται ως ταχεία εφάπαξ έγχυση (bolus).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Υπερευαισθησία σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα της κατηγορίας των εχινοκανδινών.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το ECALTA δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ενδοκαρδίτιδα από *Candida*, οστεομυελίτιδα ή μηνιγγίτιδα.

Η αποτελεσματικότητα του ECALTA έχει αξιολογηθεί μόνο σε έναν περιορισμένο αριθμό ουδετεροπενικών ασθενών (βλ. παράγραφο 5.1).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η θεραπεία με ECALTA σε νεογνά (ηλικίας < 1 μηνός) δεν συνιστάται. Η θεραπεία των νεογνών απαιτεί να ληφθεί υπόψη η κάλυψη για γενικευμένη καντιντίαση, συμπεριλαμβανομένου του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ). Μη κλινικά μοντέλα λοίμωξης υποδεικνύουν ότι απαιτούνται υψηλότερες δόσεις του anidulafungin για την επίτευξη επαρκούς διείσδυσης στο ΚΝΣ (βλ. παράγραφο 5.3), γεγονός που οδηγεί σε υψηλότερες δόσεις πολυσπορβικού 80, ένα έκδοχο του παρασκευάσματος. Όπως έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία, οι υψηλές δόσεις πολυσπορβικών έχουν συσχετιστεί με δυνητικά απειλητικές για τη ζωή τοξικότητες σε νεογνά.

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα για την υποστήριξη της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας υψηλότερων δόσεων του anidulafungin από αυτές που συνιστώνται στην παράγραφο 4.2.

Ηπατικές επιδράσεις

Έχουν παρατηρηθεί αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων σε υγιή άτομα και ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με anidulafungin. Σε ορισμένους ασθενείς με σοβαρές υποκείμενες νόσους, οι οποίοι λάμβαναν πολυάριθμα συγχωρηγούμενα φάρμακα παράλληλα με anidulafungin, σημειώθηκαν κλινικά σημαντικές ηπατικές διαταραχές. Περιστατικά σημαντικής ηπατικής δυσλειτουργίας, ηπατίτιδας και ηπατικής ανεπάρκειας ήταν μη συχνά σε κλινικές μελέτες. Οι ασθενείς με αυξημένα ηπατικά ένζυμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με anidulafungin θα πρέπει να παρακολουθούνται για ενδείξεις επιδείνωσης της ηπατικής λειτουργίας και να εκτιμάται η σχέση κινδύνου/οφέλους της συνεχιζόμενης θεραπείας με anidulafungin.

Αναφυλακτικές αντιδράσεις

Με τη χρήση του anidulafungin αναφέρθηκαν αναφυλακτικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένης της καταπληξίας (shock). Εάν αυτές οι αντιδράσεις εμφανιστούν, θα πρέπει να διακοπεί το anidulafungin και να χορηγηθεί η κατάλληλη θεραπεία.

Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις

Με το anidulafungin έχουν αναφερθεί σχετιζόμενες με την έγχυση ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβανομένου του εξανθήματος, της κνίδωσης, της έξιψης, του κνησμού, της δύσπνοιας, του βρογχόσπασμου και της υπότασης. Οι σχετιζόμενες με την έγχυση ανεπιθύμητες ενέργειες είναι μη συχνές όταν ο ρυθμός έγχυσης του anidulafungin δεν υπερβαίνει το 1,1 mg/λεπτό (βλ. παράγραφο 4.8).

Έχει παρατηρηθεί επιδείνωση των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων από τη συγχορήγηση αναισθητικών σε μία μη κλινική μελέτη (σε αρουραίους) (βλ. παράγραφο 5.3). Η κλινική συσχέτιση αυτού του ευρήματος δεν είναι γνωστή. Παρόλα αυτά, θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη συγχορήγηση anidulafungin και αναισθητικών παραγόντων.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Φρουκτόζη

Το ECALTA περιέχει φρουκτόζη.

Οι ασθενείς με κληρονομική δυσανεξία στη φρουκτόζη (HFI) δεν θα πρέπει να λάβουν αυτό το φάρμακο εκτός εάν είναι απολύτως απαραίτητο.

Τα μωρά και τα μικρά παιδιά (ηλικίας κάτω των 2 ετών) μπορεί να μην έχουν ακόμα διαγνωστεί με HFI. Τα φάρμακα (τα οποία περιέχουν φρουκτόζη) που χορηγούνται ενδοφλεβίως μπορεί να είναι απειλητικά για τη ζωή και δεν θα πρέπει να χορηγούνται σε αυτόν τον πληθυσμό, εκτός και αν υπάρχει υπερβολικά μεγάλη κλινική ανάγκη και δεν διατίθενται εναλλακτικά προϊόντα.

Πριν από τη χορήγηση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος, πρέπει να λαμβάνεται από κάθε ασθενή λεπτομερές ιστορικό αναφορικά με τα συμπτώματα της HFI.

Νάτριο

Το ECALTA περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά φιαλίδιο. Οι ασθενείς που ακολουθούν δίαιτες με χαμηλή πρόσληψη νατρίου μπορούν να ενημερωθούν ότι αυτό το φαρμακευτικό προϊόν είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

Το ECALTA μπορεί να αραιωθεί με διαλύματα που περιέχουν νάτριο (βλ. παράγραφο 6.6) και αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε σχέση με τη συνολική ποσότητα νατρίου από όλες τις πηγές που θα χορηγηθεί στον ασθενή.

Πολυσορβικό

Το ECALTA περιέχει Πολυσορβικό 80. Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις και να έχουν επίδραση στην καρδιά και την κυκλοφορία του αίματος (π.χ. ακανόνιστος ή μη φυσιολογικός καρδιακός παλμός, ή χαμηλή αρτηριακή πίεση). Να εξετάζεται η ελαχιστοποίηση του κινδύνου μέσω της χρήσης χαμηλότερου ρυθμού έγχυσης.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Το anidulafungin δεν αποτελεί κλινικά σημαντικό υπόστρωμα, επαγωγέα ή αναστολέα των ισοενζύμων (1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A) του κυτοχρώματος P450. Αξίζει να σημειωθεί ότι *in vitro* μελέτες δεν αποκλείουν πλήρως πιθανές *in vivo* αλληλεπιδράσεις.

Πραγματοποιήθηκαν μελέτες αλληλεπίδρασης μεταξύ του anidulafungin και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που είναι πιθανό να συγχωρηθούν. Δεν συνιστάται προσαρμογή της δοσολογίας κανενός εκ των δύο φαρμακευτικών προϊόντων όταν το anidulafungin συγχωρηγείται με κυκλοσπορίνη, βορικοναζόλη ή τακρόλιμους, και δε συνιστάται καμία προσαρμογή της δοσολογίας του anidulafungin όταν αυτό συγχωρηγείται με αμφοτερικίνη B ή ριφαμπικίνη.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με τη χρήση του anidulafungin σε έγκυο γυναίκα. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

Το ECALTA δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν το όφελος για τη μητέρα υπερκαλύπτει σαφώς τον ενδεχόμενο κίνδυνο για το έμβryo.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το anidulafungin απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Τα διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά δεδομένα σε ζώα έδειξαν απέκκριση του anidulafungin στο γάλα.

Ο κίνδυνος για το παιδί που θηλάζει δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/θα αποφευχθεί η θεραπεία με το ECALTA, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Για το anidulafungin, δεν υπήρξαν επιδράσεις στη γονιμότητα σε μελέτες που διεξήχθησαν σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους (βλ. παράγραφο 5.3)

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν εφαρμόζεται.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Σχετιζόμενες με την έγχυση ανεπιθύμητες αντιδράσεις έχουν αναφερθεί με τη χορήγηση του anidulafungin σε κλινικές μελέτες, στις οποίες συγκαταλέγονταν εξάνθημα, κνησμός, δύσπνοια, βρογχόσπασμος, υπόταση (συχνά συμβάντα), ερυθρότητα προσώπου, έξαψη και κνίδωση (όχι συχνά συμβάντα), που συνοψίζονται στον Πίνακα 1 (βλ. παράγραφο 4.4).

Ταξινόμηση ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα

Ο παρακάτω πίνακας περιλαμβάνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες από κάθε αιτία (ορολογία MedDRA) από 840 άτομα τα οποία έλαβαν 100 mg anidulafungin, με συχνότητα που αντιστοιχεί σε πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και από αυθόρμητες αναφορές με συχνότητα μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1. Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Κατηγορία/οργάνικό σύστημα	Πολύ συχνές $\geq 1/10$	Συχνές $\geq 1/100$ έως $< 1/10$	Όχι συχνές $\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$	Σπάνιες $\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$	Πολύ σπάνιες $< 1/10.000$	Μη γνωστές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος			Διαταραχή της πηκτικότητας			
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος						Αναφυλακτική καταπληξία (shock), αναφυλακτική αντίδραση*

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές ≥ 1/10	Συχνές ≥ 1/100 έως < 1/10	Όχι συχνές ≥ 1/1.000 έως <1/100	Σπάνιες ≥ 1/10.000 έως <1/1.000	Πολύ σπάνιες < 1/10.000	Μη γνωστές
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υποκαλιαιμία	Υπεργλυκαιμία				
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Σπασμός, κεφαλαλγία				
Αγγειακές διαταραχές		Υπόταση, υπέρταση	Έξαψη, ερυθρότητα προσώπου			
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		Βρογχόσπασμος, Δύσπνοια				
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια, ναυτία	Έμετος	Άλγος άνω κοιλιακής χώρας			
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη, αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη, ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη, χολερυθρίνη αίματος αυξημένη, χολόσταση	γ-γλουταμυλ-τρανσφεράση αυξημένη			
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Εξάνθημα, κνησμός	Κνίδωση			
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Κρεατινίνη αίματος αυξημένη				
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης			Άλγος της θέσης έγχυσης			

*Βλ. παράγραφο 4.4

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια του anidulafungin διερευνήθηκε σε 68 παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 1 μηνός έως < 18 ετών) με διηθητική καντιντίαση, συμπεριλαμβανομένης της καντινταιμίας (ICC) σε μια προοπτική, ανοικτής επισημάνσης, μη συγκριτική παιδιατρική μελέτη (βλ. παράγραφο 5.1). Οι συχνότητες ορισμένων ανεπιθύμητων ενεργειών του ήπατος και των χοληφόρων, συμπεριλαμβανομένης της αυξημένης αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) και της αυξημένης ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST), εμφανίστηκαν με υψηλότερη συχνότητα (7-10%) σε αυτούς τους παιδιατρικούς ασθενείς, σε σχέση με τη συχνότητα που έχει παρατηρηθεί σε ενήλικες (2%). Παρόλο που η τύχη ή διαφορές στη βαρύτητα της υποκείμενης νόσου μπορεί να έχουν συμβάλει, δεν μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο οι ανεπιθύμητες ενέργειες του ήπατος και των χοληφόρων να συμβαίνουν πιο συχνά σε παιδιατρικούς ασθενείς συγκριτικά με τους ενήλικες.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Όπως με κάθε υπερδοσολογία, θα πρέπει να εφαρμόζονται γενικά υποστηρικτικά μέτρα σύμφωνα με τις εκάστοτε ανάγκες. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, μπορεί να προκληθούν ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως αναφέρεται στην παράγραφο 4.8.

Κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών, χορηγήθηκε κατά λάθος εφάπαξ δόση anidulafungin 400 mg ως δόση εφόδου. Δεν αναφέρθηκαν κλινικά ανεπιθύμητες ενέργειες. Επίσης, δεν παρατηρήθηκε καμία δοσοπεριοριστική τοξικότητα σε μια μελέτη 10 υγιών ατόμων στα οποία χορηγήθηκε δόση εφόδου 260 mg ακολουθούμενη από 130 mg ημερησίως. Οι 3 από τους 10 ασθενείς παρουσίασαν παροδική, ασυμπτωματική αύξηση των τρανσαμινασών (≤ 3 x το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN)).

Κατά τη διάρκεια μιας παιδιατρικής κλινικής δοκιμής, ένας ασθενής έλαβε δύο δόσεις anidulafungin που ήταν 143% της αναμενόμενης δόσης. Δεν αναφέρθηκαν κλινικές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Το ECALTA δεν απομακρύνεται με αιμοδιύλιση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: - Αντιμυκητιασικά για συστηματική χρήση, άλλα αντιμυκητιασικά για συστηματική χρήση, κωδικός ATC: J02AX06

Μηχανισμός δράσης

Το anidulafungin είναι μια ημισυνθετική εχινοκανδίνη, ένα λιποπεπτίδιο που συντίθεται από ένα προϊόν ζύμωσης του *Aspergillus nidulans*.

Το anidulafungin αναστέλλει εκλεκτικά τη συνθάση της 1,3-β-D γλυκάνης, ένα ένζυμο που απαντάται στα κύτταρα των μυκήτων, όχι όμως και των θηλαστικών. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αναστολή του σχηματισμού της 1,3-β-D-γλυκάνης, η οποία αποτελεί σημαντικό συστατικό του κυτταρικού τοιχώματος των μυκήτων. Το anidulafungin έχει δείξει μυκητοκτόνο δράση έναντι ειδών *Candida*, καθώς και δράση έναντι περιοχών ενεργού κυτταρικής ανάπτυξης των υφών του *Aspergillus fumigatus*.

Όρια της δοκιμής ευαισθησίας

Τα ερμηνευτικά κριτήρια για την ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση (MIC) της δοκιμής ευαισθησίας έχουν θεσπιστεί από το *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) για το anidulafungin και παρατίθενται εδώ:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Δραστικότητα *in vitro*

Το anidulafungin παρουσίασε δραστικότητα *in vitro* έναντι των *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* και *C. tropicalis*. Για την κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων, βλ. «Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια».

Απομονωθέντα στελέχη με μεταλλάξεις στις περιοχές θερμών σημείων (hot spot) του γονιδίου-στόχου έχουν συσχετιστεί με κλινικές αποτυχίες ή με λοιμώξεις εκ διαφυγής (breakthrough infections). Οι περισσότερες κλινικές περιπτώσεις περιλαμβάνουν θεραπεία με caspofungin. Ωστόσο, σε πειράματα σε ζώα αυτές οι μεταλλάξεις επιφέρουν διασταυρούμενη ανθεκτικότητα και στις τρεις εχινοκανδίνες και, κατά συνέπεια, αυτά τα απομονωθέντα στελέχη ταξινομούνται ως ανθεκτικά στις εχινοκανδίνες, ωστόσο αποκτηθεί περαιτέρω κλινική εμπειρία σχετικά με το anidulafungin.

Η *in vitro* δραστικότητα του anidulafungin έναντι ειδών *Candida* δεν είναι ομοιόμορφη. Ειδικά για την *C. parapsilosis*, οι τιμές MIC του anidulafungin είναι υψηλότερες από εκείνες για άλλα είδη *Candida*.

Δραστικότητα *in vivo*

Το anidulafungin όταν χορηγήθηκε παρεντερικά ήταν αποτελεσματικό έναντι ειδών *Candida* τόσο σε μοντέλα ποντικών και κουνελιών με ανοσολογική επάρκεια όσο και με ανοσοκαταστολή. Η θεραπεία με anidulafungin οδήγησε σε παρατεταμένη επιβίωση και παράλληλα μείωσε το οργανικό φορτίο για τα είδη *Candida*, όταν προσδιορίστηκε σε διαστήματα από 24 έως 96 ώρες μετά την τελευταία θεραπεία.

Πειραματικές λοιμώξεις περιελάμβαναν διάχυτη λοίμωξη από *C. albicans* σε ουδετεροπενικά κουνέλια, οισοφαγική/στοματοφαρυγγική λοίμωξη σε ουδετεροπενικά κουνέλια με ανθεκτική στη φλουконаζόλη *C. albicans* και διάχυτη λοίμωξη σε ουδετεροπενικούς ποντικούς με ανθεκτική στη φλουконаζόλη *C. glabrata*.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Καντινταιμία και άλλες μορφές Διηθητικής Καντιντίασης

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του anidulafungin αξιολογήθηκε σε μια βασική (pivotal), τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, πολυκεντρική, πολυεθνική μελέτη Φάσης 3 σε κατά κύριο λόγο μη ουδετεροπενικούς ασθενείς με καντινταιμία και σε περιορισμένο αριθμό ασθενών με εν τω βάθει λοιμώξεις των ιστών από *Candida* ή νόσο που οδηγεί σε σχηματισμό αποστήματος. Οι ασθενείς με ενδοκαρδίτιδα, οστεομυελίτιδα ή μηνιγγίτιδα από *Candida*, καθώς και οι ασθενείς με λοίμωξη οφειλόμενη σε *C. krusei* αποκλείστηκαν από τη συγκεκριμένη μελέτη. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε anidulafungin (ενδοφλέβια δόση εφόδου 200 mg ακολουθούμενη από ενδοφλέβια δόση 100 mg ημερησίως), είτε φλουконаζόλη (ενδοφλέβια δόση εφόδου 800 mg ακολουθούμενη από ενδοφλέβια δόση 400 mg ημερησίως) και στρωματοποιήθηκαν με βάση τη βαθμολογία στην κλίμακα APACHE II (≤ 20 και > 20) και την παρουσία ή την απουσία ουδετεροπενίας. Χορηγήθηκε θεραπεία για τουλάχιστον 14 και όχι περισσότερες από 42 ημέρες. Οι ασθενείς και στα δύο σκέλη της μελέτης μπορούσαν να περάσουν σε θεραπεία με φλουконаζόλη από το στόμα μετά από τουλάχιστον 10 ημέρες ενδοφλέβιας θεραπείας, με την προϋπόθεση ότι μπορούσαν να ανεχθούν χορηγούμενα από το στόμα φαρμακευτικά προϊόντα και ήταν άπύρετοι για τουλάχιστον 24 ώρες, και ότι οι πιο πρόσφατες καλλιέργειες αίματος ήταν αρνητικές για είδη *Candida*.

Οι ασθενείς που έλαβαν τουλάχιστον μία δόση φαρμακευτικών προϊόντων της μελέτης και των οποίων η καλλιέργεια από μια φυσιολογικά στείρα περιοχή ήταν θετική για είδη *Candida* πριν από την εισαγωγή στη μελέτη, συμπεριελήφθησαν στον τροποποιημένο πληθυσμό με πρόθεση για θεραπεία (MITT). Στην κύρια ανάλυση αποτελεσματικότητας, δηλ. τη συνολική ανταπόκριση στους MITT πληθυσμούς μετά το πέρας της ενδοφλέβιας θεραπείας, έγινε σύγκριση του anidulafungin με τη φλουконаζόλη σε μία προκαθορισμένη στατιστική σύγκριση δύο σταδίων (μη κατωτερότητα ακολουθούμενη από ανωτερότητα). Για μια επιτυχημένη συνολική ανταπόκριση απαιτούνταν κλινική βελτίωση και μικροβιολογική εκρίζωση. Οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για έξι εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση όλων των θεραπειών.

Διακόσιοι πενήντα έξι (256) ασθενείς ηλικίας από 16 έως 91 ετών, τυχαιοποιήθηκαν προκειμένου να λάβουν θεραπεία και τους χορηγήθηκε τουλάχιστον μία δόση φαρμακευτικής αγωγής της μελέτης. Τα συνηθέστερα είδη που απομονώθηκαν κατά την έναρξη της μελέτης ήταν το *C. albicans* (63,8% στην ομάδα του anidulafungin και 59,3% την ομάδα της φλουконаζόλης) και ακολούθησαν τα *C. glabrata* (15,7%, 25,4%), *C. parapsilosis* (10,2%, 13,6%) και *C. tropicalis* (11,8%, 9,3%) με 20, 13 και 15 απομονωθέντα στελέχη αντίστοιχα από τα τελευταία τρία είδη στην ομάδα του anidulafungin. Η πλειοψηφία των ασθενών συγκέντρωσαν βαθμολογία ≤ 20 στην κλίμακα APACHE II, ενώ πολύ λίγοι ασθενείς ήταν ουδετεροπενικοί.

Στον Πίνακα 2 που ακολουθεί, παρουσιάζονται τα δεδομένα αποτελεσματικότητας, τόσο συνολικά όσο και ανά διάφορες υποομάδες.

Πίνακας 2. Συνολική επιτυχία στον MITT πληθυσμό: Κύρια και δευτερεύοντα τελικά σημεία			
	Anidulafungin	Φλουконаζόλη	Διαφορά μεταξύ των ομάδων ^a (διάστημα εμπιστοσύνης, CI, 95%)
Τέλος ενδοφλέβιας (IV) θεραπείας (κύριο τελικό σημείο)	96/127 (75,6%)	71/118 (60,2%)	15,42 (3,9, 27,0)
Καντινταιμία μόνο	88/116 (75,9%)	63/103 (61,2%)	14,7 (2,5, 26,9)
Άλλες στείρες περιοχές ^b	8/11 (72,7%)	8/15 (53,3%)	-
Περιτοναϊκό υγρό/ΕΚ ^γ απόστημα	6/8	5/8	
Άλλο	2/3	3/7	
<i>C. albicans</i> ^δ	60/74 (81,1%)	38/61 (62,3%)	-
Είδη μη <i>albicans</i> ^δ	32/45 (71,1%)	27/45 (60,0%)	-
Βαθμολογία στην κλίμακα APACHE II ≤ 20	82/101 (81,2%)	60/98 (61,2%)	-
Βαθμολογία στην κλίμακα APACHE II > 20	14/26 (53,8%)	11/20 (55,0%)	-
Μη ουδετεροπενικοί ασθενείς (ANC, κύτταρα/ $\text{mm}^3 > 500$)	94/124 (75,8%)	69/114 (60,5%)	-
Ουδετεροπενικοί ασθενείς (ANC, κύτταρα/ $\text{mm}^3 \leq 500$)	2/3	2/4	-
Στα άλλα τελικά σημεία			
Ολοκλήρωση όλων των θεραπειών	94/127 (74,0%)	67/118 (56,8%)	17,24 (2,9, 31,6) ^ε
Παρακολούθηση για 2 εβδομάδες	82/127 (64,6%)	58/118 (49,2%)	15,41 (0,4, 30,4) ^ε
Παρακολούθηση για 6 εβδομάδες	71/127 (55,9%)	52/118 (44,1%)	11,84 (-3,4, 27,0) ^ε

^a Υπολογίζεται ως anidulafungin μείον φλουконаζόλη.

^b Με ή χωρίς συνυπάρχουσα καντινταιμία.

^γ Ενδοκοιλιακό

^δ Δεδομένα που αφορούν ασθενείς με ένα και μοναδικό αρχικό παθογόνο.

^ε Διαστήματα εμπιστοσύνης 98,3%, προσαρμοσμένα post hoc για πολλαπλές συγκρίσεις δευτερευόντων χρονικών σημείων.

Τα ποσοστά θνητότητας σε αμφότερα τα σκέλη του anidulafungin και της φλουκοναζόλης παρουσιάζονται παρακάτω στον Πίνακα 3:

Πίνακας 3. Θνητότητα		
	Anidulafungin	Φλουκοναζόλη
Συνολική θνητότητα της μελέτης	29/127 (22,8%)	37/118 (31,4%)
Θνητότητα κατά τη διάρκεια της θεραπείας της μελέτης	10/127 (7,9%)	17/118 (14,4%)
Θνητότητα οφειλόμενη σε λοίμωξη από <i>Candida</i> .	2/127 (1,6%)	5/118 (4,2%)

Επιπρόσθετα Δεδομένα σε Ουδετεροπενικούς Ασθενείς

Η αποτελεσματικότητα του anidulafungin (ενδοφλέβια δόση εφόδου 200 mg, ακολουθούμενη από ενδοφλέβια δόση 100 mg ημερησίως) σε ενήλικες ουδετεροπενικούς ασθενείς (ορίστηκαν ως απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων ≤ 500 κύτταρα/ mm^3 , WBC ≤ 500 κύτταρα/ mm^3 ή ταξινομήθηκαν από τον ερευνητή ως ουδετεροπενικοί κατά την αρχική αξιολόγηση), με μικροβιολογικά επιβεβαιωμένη διηθητική καντιντίαση, εκτιμήθηκε σε μια ανάλυση συγκεντρωτικών δεδομένων από 5 προοπτικές μελέτες (1 συγκριτική έναντι του caspofungin και 4 ανοικτής επισήμανσης, μη συγκριτικές). Οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία για 14 ημέρες τουλάχιστον. Σε κλινικά σταθερούς ασθενείς, επιτράπηκε μετάβαση σε θεραπεία με αζόλη από του στόματος μετά από τουλάχιστον 5 έως 10 ημέρες θεραπείας με anidulafungin. Συνολικά 46 ασθενείς συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση. Η πλειονότητα των ασθενών εμφάνιζαν μόνο καντινταιμία (84,8%, 39/46). Τα πιο συχνά παθογόνα που απομονώθηκαν κατά την αρχική αξιολόγηση ήταν *C. tropicalis* (34,8%, 16/46), *C. krusei* (19,6%, 9/46), *C. parapsilosis* (17,4%, 8/46), *C. albicans* (15,2%, 7/46) και *C. glabrata* (15,2%, 7/46). Το ποσοστό επιτυχούς συνολικής ανταπόκρισης στο Τέλος της Ενδοφλέβιας Θεραπείας (κύριο τελικό σημείο) ήταν 26/46 (56,5%) και στο Τέλος Όλης της Θεραπείας ήταν 24/46 (52,5%). Η θνητότητα από κάθε αιτία έως το τέλος της μελέτης (επίσκεψη παρακολούθησης στις 6 εβδομάδες) ήταν 21/46 (45,7%).

Η αποτελεσματικότητα του anidulafungin σε ενήλικες ουδετεροπενικούς ασθενείς (ορίστηκαν ως απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων ≤ 500 κύτταρα/ mm^3 κατά την αρχική αξιολόγηση) με διηθητική καντιντίαση εκτιμήθηκε σε μια προοπτική, διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη. Οι κατάλληλοι ασθενείς έλαβαν είτε anidulafungin (ενδοφλέβια δόση εφόδου 200 mg, ακολουθούμενη από ενδοφλέβια δόση 100 mg ημερησίως) είτε caspofungin (ενδοφλέβια δόση εφόδου 70 mg, ακολουθούμενη από ενδοφλέβια δόση 50 mg ημερησίως) (τυχαιοποίηση 2:1). Οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία για 14 ημέρες τουλάχιστον. Σε κλινικά σταθερούς ασθενείς, επιτράπηκε μετάβαση σε θεραπεία με αζόλη από του στόματος μετά από τουλάχιστον 10 ημέρες θεραπείας της μελέτης. Συνολικά 14 ουδετεροπενικοί ασθενείς με μικροβιολογικά επιβεβαιωμένη διηθητική καντιντίαση (πληθυσμός MITT) συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη (11 στο anidulafungin, 3 στο caspofungin). Η πλειονότητα των ασθενών εμφάνιζε μόνο καντινταιμία. Τα πιο συχνά παθογόνα που απομονώθηκαν κατά την αρχική αξιολόγηση ήταν *C. tropicalis* (4 anidulafungin, 0 caspofungin), *C. parapsilosis* (2 anidulafungin, 1 caspofungin), *C. krusei* (2 anidulafungin, 1 caspofungin) και *C. ciferrii* (2 anidulafungin, 0 caspofungin). Το ποσοστό επιτυχούς συνολικής ανταπόκρισης στο Τέλος της Ενδοφλέβιας Θεραπείας (κύριο τελικό σημείο) ήταν 8/11 (72,7%) για το anidulafungin και 3/3 (100,0%) για το caspofungin (διαφορά -27,3, 95% CI -80,9, 40,3). Η επιτυχής συνολική γενική ανταπόκριση στο Τέλος Όλης της Θεραπείας ήταν 8/11 (72,7%) για το anidulafungin και 3/3 (100,0%) για το caspofungin (διαφορά -27,3, 95% CI -80,9, 40,3). Η θνητότητα από κάθε αιτία έως και την επίσκεψη παρακολούθησης στις 6 εβδομάδες για το anidulafungin (πληθυσμός MITT) ήταν 4/11 (36,4%) και 2/3 (66,7%) για το caspofungin.

Οι ασθενείς με μικροβιολογικά επιβεβαιωμένη διηθητική καντιντίαση (πληθυσμός MITT) και ουδετεροπενία αναγνωρίστηκαν σε μια ανάλυση συγκεντρωτικών δεδομένων από 4 προοπτικές, ανοικτής επισήμανσης, μη συγκριτικές μελέτες με παρόμοιο σχεδιασμό. Η αποτελεσματικότητα του anidulafungin (ενδοφλέβια δόση εφόδου 200 mg ακολουθούμενη από ενδοφλέβια δόση 100 mg ημερησίως) αξιολογήθηκε σε 35 ενήλικες ουδετεροπενικούς ασθενείς που ορίστηκαν ως απόλυτος

αριθμός ουδετερόφιλων ≤ 500 κύτταρα/ mm^3 ή $\text{WBC} \leq 500$ κύτταρα/ mm^3 σε 22 ασθενείς, ή ταξινομήθηκαν από τον ερευνητή ως ουδετεροπενικοί κατά την αρχική αξιολόγηση σε 13 ασθενείς. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία για 14 ημέρες τουλάχιστον. Σε κλινικά σταθερούς ασθενείς, επιτράπηκε μετάβαση σε θεραπεία με αζόλη από του στόματος μετά από τουλάχιστον 5 έως 10 ημέρες θεραπείας με anidulafungin. Η πλειονότητα των ασθενών εμφάνιζαν μόνο καντινταιμία (85,7%). Τα πιο συχνά παθογόνα που απομονώθηκαν κατά την αρχική αξιολόγηση ήταν *C. tropicalis* (12 ασθενείς), *C. albicans* (7 ασθενείς), *C. glabrata* (7 ασθενείς), *C. krusei* (7 ασθενείς) και *C. parapsilosis* (6 ασθενείς). Το ποσοστό επιτυχούς συνολικής ανταπόκρισης στο Τέλος της Ενδοφλέβιας Θεραπείας (κύριο τελικό σημείο) ήταν 18/35 (51,4%) και 16/35 (45,7%) στο Τέλος Όλης της Θεραπείας. Η θνητότητα από κάθε αιτία έως την ημέρα 28 ήταν 10/35 (28,6%). Το ποσοστό επιτυχούς συνολικής ανταπόκρισης στο τέλος της ενδοφλέβιας θεραπείας και στο Τέλος Όλης της Θεραπείας ήταν, και στις δύο περιπτώσεις, 7/13 (53,8%) στους 13 ασθενείς με ουδετεροπενία που αξιολογήθηκαν από τους ερευνητές κατά την αρχική αξιολόγηση.

Επιπρόσθετα Δεδομένα σε Ασθενείς με Εν Τω Βάθει Ιστικές Λοιμώξεις

Η αποτελεσματικότητα του anidulafungin (ενδοφλέβια δόση εφόδου 200 mg, ακολουθούμενη από ενδοφλέβια δόση 100 mg ημερησίως) σε ενήλικες ασθενείς με μικροβιολογικά επιβεβαιωμένη καντινταιμία των εν τω βάθει ιστών εκτιμήθηκε σε μια ανάλυση συγκεντρωτικών δεδομένων από 5 προοπτικές μελέτες (1 συγκριτική και 4 ανοικτής επισημάνσης). Οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία για 14 ημέρες τουλάχιστον. Στις 4 ανοικτές μελέτες, επιτράπηκε μετάβαση σε θεραπεία με αζόλη από του στόματος μετά από τουλάχιστον 5 έως 10 ημέρες θεραπείας με anidulafungin. Συνολικά, 129 ασθενείς συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση. Είκοσι ένας (16,3%) εμφάνιζαν ταυτόχρονη καντινταιμία. Το μέσο APACHE II score ήταν 14,9 (εύρος 2 – 44). Στις πιο συχνές εστίες λοίμωξης συγκαταλέγονταν η περιτοναϊκή κοιλότητα (54,3%, 70 από 129), η οδός του ήπατος και των χοληφόρων (7,0%, 9 από 129), η υπεζωκοτική κοιλότητα (5,4%, 7 από 129) και ο νεφρός (3,1%, 4 από 129). Τα πιο συχνά παθογόνα που απομονώθηκαν από μια θέση εν τω βάθει ιστού κατά την αρχική αξιολόγηση ήταν *C. albicans* (64,3%, 83 από 129), *C. glabrata* (31,0%, 40 από 129), *C. tropicalis* (11,6%, 15 από 129) και *C. krusei* (5,4%, 7 από 129). Το ποσοστό επιτυχούς συνολικής ανταπόκρισης στο τέλος της ενδοφλέβιας θεραπείας (κύριο τελικό σημείο) και στο Τέλος όλης της θεραπείας και η θνητότητα από κάθε αιτία έως την επίσκεψη παρακολούθησης στις 6 εβδομάδες παρουσιάζονται στον Πίνακα 4.

Πίνακας 4. Ποσοστό Επιτυχούς Συνολικής Ανταπόκρισης^α και Θνητότητα από Κάθε Αιτία σε Ασθενείς με Καντινταιμία των Εν Τω Βάθει Ιστών– Συγκεντρωτική Ανάλυση

	Πληθυσμός MITT n/N (%)
Συνολική Επιτυχής Ανταπόκριση στο ΕΟΙΤ^β	
Συνολικά	102/129 (79,1)
Περιτοναϊκή κοιλότητα	51/70 (72,9)
Οδός του ήπατος και των χοληφόρων	7/9 (77,8)
Υπεζωκοτική κοιλότητα	6/7 (85,7)
Νεφρός	3/4 (75,0)
Συνολική Επιτυχής Ανταπόκριση στο ΕΟΤ^β	94/129 (72,9)
Θνητότητα από Κάθε Αιτία	40/129 (31,0)

^α Ως επιτυχής συνολική ανταπόκριση καθορίστηκε η κλινική και μικροβιολογική επιτυχία

^β ΕΟΙΤ, Τέλος της ενδοφλέβιας θεραπείας. ΕΟΤ, Τέλος όλης της θεραπείας

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μια προοπτική, ανοικτής επισημάνσης, μη συγκριτική, πολυεθνική μελέτη αξιολόγησε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του anidulafungin σε 68 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 1 μηνός έως < 18 ετών με ICC. Οι ασθενείς στρωματοποιήθηκαν ανά ηλικία (1 μηνός έως < 2 ετών, 2 έως < 5 ετών και 5 έως < 18 ετών) και έλαβαν μία φορά ημερησίως ενδοφλέβια anidulafungin (3,0 mg/kg δόση εφόδου κατά την Ημέρα 1, και 1,5 mg/kg ημερήσια δόση συντήρησης μετέπειτα) για έως 35 ημέρες, ακολουθούμενη από προαιρετική μετάβαση σε από του στόματος φλουконаζόλη (6-12 mg/kg/ημέρα, μέγιστη δόση 800 mg/ημέρα). Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε παρακολούθηση στις 2 και 6 εβδομάδες μετά το ΕΟΤ.

Μεταξύ των 68 ασθενών που έλαβαν anidulafungin, 64 είχαν μικροβιολογικά επιβεβαιωμένη λοίμωξη από *Candida* και αξιολογήθηκαν για αποτελεσματικότητα στον τροποποιημένο πληθυσμό με πρόθεση για θεραπεία (MITT). Συνολικά, σε 61 ασθενείς (92,2%) απομονώθηκε *Candida* μόνο στο αίμα. Τα πιο συχνά παθογόνα που απομονώθηκαν ήταν *Candida albicans* (25 [39,1%] ασθενείς), ακολουθούμενη από *Candida parapsilosis* (17 [26,6%] ασθενείς) και *Candida tropicalis* (9 [14,1%] ασθενείς). Ως επιτυχής συνολική ανταπόκριση ορίστηκε η επίτευξη τόσο επιτυχούς κλινικής ανταπόκρισης (ίαση ή βελτίωση) όσο και επιτυχούς μικροβιολογικής ανταπόκρισης (εκρίζωση ή πιθανολογούμενη εκρίζωση). Τα συνολικά ποσοστά επιτυχούς συνολικής ανταπόκρισης στον πληθυσμό MITT παρουσιάζονται στον Πίνακα 5.

Πίνακας 5. Σύνοψη της επιτυχούς συνολικής ανταπόκρισης ανά ηλικιακή ομάδα, πληθυσμός MITT					
		Επιτυχής συνολική ανταπόκριση, n (%)			
Χρονικό σημείο	Συνολική ανταπόκριση	1 μηνός έως < 2 ετών (N=16) n (n/N, %)	2 έως < 5 ετών (N=18) n (n/N, %)	5 έως < 18 ετών (N=30) n (n/N, %)	Συνολικά (N=64) n (n/N, %)
EOIVT	Επιτυχής	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	Επιτυχής	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)
Παρακολούθηση (Follow-up, FU) στις 2 εβδομάδες	Επιτυχής	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)
Παρακολούθηση (Follow-up, FU) στις 6 εβδομάδες	Επιτυχής	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 = Ακριβές διάστημα εμπιστοσύνης 95% για διωνυμικά ποσοστά με χρήση της μεθόδου Clopper-Pearson, EOIVT = Τέλος ενδοφλέβιας θεραπείας, EOT = Τέλος όλης της θεραπείας, FU = Παρακολούθηση, MITT = Τροποποιημένος με πρόθεση για θεραπεία, N = Αριθμός ασθενών στον πληθυσμό, n = Αριθμός ασθενών με ανταποκρίσεις

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Γενικά φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά

Η φαρμακοκινητική του anidulafungin έχει προσδιοριστεί σε υγιή άτομα, ειδικούς πληθυσμούς και ασθενείς. Παρατηρήθηκε χαμηλή μεταβλητότητα μεταξύ των ασθενών ως προς τη συστηματική έκθεση (συντελεστής μεταβλητότητας ~25%). Η σταθεροποιημένη κατάσταση επιτεύχθηκε την πρώτη ημέρα μετά τη δόση εφόδου (η οποία ήταν διπλάσια από την ημερήσια δόση συντήρησης).

Κατανομή

Η φαρμακοκινητική του anidulafungin χαρακτηρίζεται από χρόνο ημίσειας ζωής ταχείας κατανομής (0,5-1 ώρα) και όγκο κατανομής 30-50 λίτρα, που είναι παρόμοιος με το συνολικό όγκο σωματικών υγρών. Το anidulafungin συνδέεται εκτενώς (>99%) με τις ανθρώπινες πρωτεΐνες πλάσματος. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί ειδικές μελέτες ιστικής κατανομής του anidulafungin σε ανθρώπους. Επομένως, δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με το κατά πόσο το anidulafungin διεισδύει στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY) και/ή διέρχεται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό.

Βιομετασχηματισμός

Το anidulafungin δεν μεταβολίζεται στο ήπαρ. Επίσης, το anidulafungin δεν αποτελεί κλινικά σημαντικό υπόστρωμα, επαγωγέα ή αναστολέα των ισοενζύμων του κυτοχρώματος P450, ενώ

θεωρείται απίθανο να έχει κλινικά σημαντικές επιδράσεις στο μεταβολισμό των φαρμάκων που μεταβολίζονται από τα ισοένζυμα του κυτοχρώματος P450.

Σε φυσιολογική θερμοκρασία και pH, το anidulafungin υφίστανται βραδεία χημική αποικοδόμηση σε ένα πεπτικό ανοικτού δακτυλίου που στερείται αντιμυκητιασικής δράσης. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, ο *in vitro* χρόνος ημιζωής της αποικοδόμησης του anidulafungin είναι περίπου 24 ώρες. *In vivo*, το προϊόν ανοικτού δακτυλίου μετατρέπεται, στη συνέχεια, σε πεπτιδικά υποπροϊόντα και απεκκρίνεται κυρίως μέσω της χολής.

Αποβολή

Η κάθαρση του anidulafungin είναι περίπου 1 λίτρο/ώρα. Το anidulafungin έχει κύριο χρόνο ημιζωής περίπου 24 ώρες, που χαρακτηρίζει το μεγαλύτερο μέρος του προφίλ συγκεντρώσεως στο πλάσμα έναντι του χρόνου και τελικό χρόνο ημιζωής 40-50 ώρες, που χαρακτηρίζει την τελική φάση αποβολής του προφίλ.

Σε μια κλινική μελέτη εφάπαξ δόσης, χορηγήθηκε ραδιοεπισημασμένο (^{14}C) anidulafungin (~88 mg) σε υγιή άτομα. Περίπου 30% της χορηγηθείσας ραδιενεργού δόσης απεκκρίθηκε στα κόπρανα σε διάστημα 9 ημερών, ενώ λιγότερο από το 10% εξ αυτής ήταν αναλλοίωτη ουσία. Λιγότερο από 1% της χορηγηθείσας ραδιενεργού δόσης απεκκρίθηκε στα ούρα, υποδεικνύοντας αμελητέα νεφρική κάθαρση, ενώ οι συγκεντρώσεις του anidulafungin έπεσαν σε επίπεδα χαμηλότερα από τα κατώτερα όρια ποσοτικού προσδιορισμού 6 ημέρες μετά τη χορήγηση της δόσης. Αμελητέες ποσότητες ραδιενέργειας προερχόμενης από το φάρμακο ανακτήθηκαν στο αίμα, στα ούρα και στα κόπρανα 8 εβδομάδες μετά τη χορήγηση της δόσης.

Γραμμικότητα

Το anidulafungin παρουσιάζει γραμμική φαρμακοκινητική σε μεγάλο εύρος δόσεων χορηγούμενων μια φορά την ημέρα (15-130 mg).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ασθενείς με μυκητιασικές λοιμώξεις

Η φαρμακοκινητική του anidulafungin σε ασθενείς με μυκητιασικές λοιμώξεις είναι παρόμοια με αυτήν που παρατηρήθηκε σε υγιή άτομα, βάσει πληθυσμιακών φαρμακοκινητικών αναλύσεων. Κατά τη χορήγηση του δοσολογικού σχήματος 200/100 mg ημερησίως με ρυθμό έγχυσης 1,1 mg/λεπτό, η $C_{\max}$ σε σταθερή κατάσταση, καθώς και οι χαμηλότερες συγκεντρώσεις ($C_{\min}$) έφτασαν περίπου τα 7 και 3 mg/l, αντίστοιχα, με μέση AUC σε σταθεροποιημένη κατάσταση περίπου 110 mg·h/l.

Σωματικό βάρος

Παρόλο που το βάρος προσδιορίστηκε ως πηγή διακύμανσης του ρυθμού κάθαρσης στη φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού, έχει μικρή κλινική συσχέτιση με τη φαρμακοκινητική του anidulafungin.

Φύλο

Οι συγκεντρώσεις του anidulafungin στο πλάσμα σε υγιείς άνδρες και γυναίκες ήταν παρόμοιες. Σε μελέτες χορήγησης πολλαπλών δόσεων σε ασθενείς, η κάθαρση του φαρμάκου ήταν ελαφρώς ταχύτερη (περίπου 22%) στους άνδρες.

Ηλικιωμένοι

Η φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού έδειξε ότι η διάμεση κάθαρση διέφερε ελαφρώς μεταξύ της ομάδας ηλικιωμένων ασθενών (ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών, διάμεση CL = 1,07 λίτρο/ώρα) και της ομάδας μη ηλικιωμένων ασθενών (ασθενείς ηλικίας < 65 ετών, διάμεση CL = 1,22 λίτρο/ώρα), αν και το εύρος της κάθαρσης ήταν παρόμοιο.

Εθνικότητα

Η φαρμακοκινητική του anidulafungin ήταν παρόμοια μεταξύ των Καυκασίων, των ατόμων της μαύρης φυλής, των Ασιατών και των Ισπανόφωνων.

Οροθετικότητα για τον HIV

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας βάσει της οροθετικότητας για τον HIV, ασχέτως της συγχωρηγούμενης αντιρετροϊκής θεραπείας.

Ηπατική ανεπάρκεια

Το anidulafungin δεν μεταβολίζεται στο ήπαρ. Η φαρμακοκινητική του anidulafungin εξετάστηκε σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια κατηγορίας A, B ή C κατά Child-Pugh. Οι συγκεντρώσεις του δεν αυξήθηκαν σε ασθενείς με οποιοδήποτε στάδιο ηπατικής ανεπάρκειας. Παρόλο που παρατηρήθηκε ελαφρά μείωση της AUC σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια κατηγορίας C κατά Child-Pugh, η μείωση κυμαινόταν εντός του εύρους πληθυσμιακών εκτιμήσεων που έγιναν σε υγιή άτομα.

Νεφρική ανεπάρκεια

Το anidulafungin έχει αμελητέα νεφρική κάθαρση (<1%). Σε μια κλινική μελέτη ασθενών με ήπια, μέτρια, σοβαρή και τελικού σταδίου (εξαρτώμενη από αιμοδιύλιση) νεφρική ανεπάρκεια, η φαρμακοκινητική του anidulafungin ήταν παρόμοια με αυτήν που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Το anidulafungin δεν απομακρύνεται με αιμοδιύλιση και μπορεί να χορηγηθεί ανεξαρτήτως του χρόνου διεξαγωγής της αιμοδιύλισης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική του anidulafungin μετά από τουλάχιστον 5 ημερήσιες δόσεις ερευνήθηκε σε 24 ανοσοκατεσταλμένους παιδιατρικούς (2 έως 11 ετών) και έφηβους (12 έως 17 ετών) ασθενείς με ουδετεροπενία. Η σταθεροποιημένη κατάσταση επιτεύχθηκε την πρώτη ημέρα μετά τη δόση εφόδου (η οποία ήταν διπλάσια από τη δόση συντήρησης), ενώ η C_{max} σε σταθερή κατάσταση και η AUC_{ss} παρουσίασαν δόσοεξαρτώμενη αύξηση. Η συστηματική έκθεση μετά από ημερήσια δόση συντήρησης 0,75 και 1,5 mg/kg ημερησίως σε αυτόν τον πληθυσμό ήταν συγκρίσιμη με αυτήν που παρατηρήθηκε σε ενήλικες μετά από 50 και 100 mg ημερησίως, αντίστοιχα. Και οι δύο αγωγές έγιναν καλά ανεκτές από αυτούς τους ασθενείς.

Η φαρμακοκινητική του anidulafungin διερευνήθηκε σε 66 παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 1 μηνός έως < 18 ετών) με ICC σε μια προοπτική, ανοικτής επισημάνσης, μη συγκριτική παιδιατρική μελέτη μετά από χορήγηση δόσης εφόδου των 3,0 mg/kg και δόσης συντήρησης των 1,5 mg/kg/ημέρα (βλ. παράγραφο 5.1). Με βάση την φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού συνδυασμένων δεδομένων από ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς με ICC, οι μέσες παράμετροι της έκθεσης ($AUC_{0-24,ss}$ και $C_{min,ss}$) κατά τη σταθερή κατάσταση στο σύνολο των παιδιατρικών ασθενών στις διάφορες ηλικιακές ομάδες (1 μηνός έως < 2 ετών, 2 έως < 5 ετών και 5 έως < 18 ετών) ήταν συγκρίσιμες με αυτές των ενηλίκων που λαμβάνουν δόση εφόδου των 200 mg και δόση συντήρησης των 100 mg/ημέρα. Η προσαρμοσμένη ανάλογα με το σωματικό βάρος CL (L/h/kg) και ο όγκος κατανομής κατά τη σταθερή κατάσταση (L/kg) ήταν παρόμοια στις διάφορες ηλικιακές ομάδες.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε τρίμηνες μελέτες, παρατηρήθηκαν ενδείξεις ηπατοτοξικότητας οι οποίες περιελάμβαναν αυξημένα ένζυμα και μορφολογικές μεταβολές, τόσο σε αρουραίους όσο και σε πιθήκους, κατά τη χορήγηση δόσεων 4-6 φορές υψηλότερων από την αναμενόμενη κλινική, θεραπευτική έκθεση. *In vitro* και *in vivo* μελέτες γονοτοξικότητας με anidulafungin δεν παρείχαν καμία ένδειξη για πιθανότητα εμφάνισης γονοτοξικότητας. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μακροχρόνιες μελέτες σε ζώα για την εκτίμηση της ενδεχομένης καρκινογόνου δράσης του anidulafungin.

Η χορήγηση anidulafungin σε αρουραίους δεν είχε επιδράσεις στην αναπαραγωγή, συμπεριλαμβανομένης της ανδρικής και της γυναικείας γονιμότητας.

Το anidulafungin διαπέρασε τον πλακουντιακό φραγμό σε αρουραίους και ανιχνεύθηκε στο εμβρυϊκό πλάσμα.

Διεξήχθησαν μελέτες πάνω στην εμβρυική ανάπτυξη με δόσεις μεταξύ 0,2 και 2 φορές (αρουραίοι) και μεταξύ 1 και 4 φορές (κουνέλια) της προτεινόμενης θεραπευτικής δόσης συντήρησης των 100 mg/ημέρα. Το anidulafungin δεν προκάλεσε φαρμακευτική τοξικότητα στην ανάπτυξη των αρουραίων κατά τη χορήγηση της υψηλότερης δόσης που δοκιμάστηκε. Οι επιδράσεις στην ανάπτυξη που παρατηρήθηκαν σε κουνέλια (ελαφρά μείωση του βάρους των εμβρύων) σημειώθηκαν μόνο με την υψηλότερη δόση που μελετήθηκε, μια δόση η οποία επίσης προκάλεσε μητρική τοξικότητα.

Η συγκέντρωση του anidulafungin στον εγκέφαλο ήταν χαμηλή (λόγος εγκεφάλου-πλάσματος περίπου 0,2) σε μη μολυσμένους ενήλικες και νεογνήτους αρουραίους μετά από μία εφάπαξ δόση. Ωστόσο, οι συγκεντρώσεις στον εγκέφαλο αυξήθηκαν σε μη μολυσμένους νεογνήτους αρουραίους μετά από 5 ημερήσιες δόσεις (λόγος εγκεφάλου-πλάσματος περίπου 0,7). Σε μελέτες πολλαπλών δόσεων σε κουνέλια με γενικευμένη καντιντίαση και σε ποντίκια με λοίμωξη από κάντιντα του κεντρικού νευρικού συστήματος (Κ.Ν.Σ.), έχειδειχθεί ότι το anidulafungin μειώνει το μυκητιασικό φορτίο στον εγκέφαλο. Τα αποτελέσματα από μελέτες φαρμακοκινητικής-φαρμακοδυναμικής σε μοντέλα κουνελιών με γενικευμένη καντιντίαση και αιματογενή μηνιγγοεγκεφαλίτιδα από *Candida* κατέδειξαν ότι απαιτούνταν υψηλότερες δόσεις του anidulafungin για τη βέλτιστη θεραπεία λοιμώξεων των ιστών του Κ.Ν.Σ. σε σχέση με τους ιστούς εκτός Κ.Ν.Σ. (βλ. παράγραφο 4.4).

Χορηγήθηκε σε αρουραίους anidulafungin σε τρία δοσολογικά επίπεδα και εντός της επόμενης ώρας οι αρουραίοι αναισθητοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας συνδυασμό κεταμίνης και ξυλαζίνης. Οι αρουραίοι στην ομάδα χορήγησης υψηλής δόσης παρουσίασαν σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις, οι οποίες επιδεινώθηκαν από την αναισθησία. Ορισμένοι αρουραίοι από την ομάδα χορήγησης μεσαίας δόσης παρουσίασαν παρόμοιες αντιδράσεις αλλά μόνο μετά τη χορήγηση αναισθησίας. Τα ζώα στα οποία χορηγήθηκε χαμηλή δόση δεν παρουσίασαν ανεπιθύμητες ενέργειες ούτε παρουσία, ούτε απουσία αναισθησίας, ενώ δεν προκλήθηκαν σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις στην ομάδα χορήγησης μεσαίας δόσης απουσία αναισθησίας.

Μελέτες που διενεργήθηκαν σε νεαρούς αρουραίους δεν κατέδειξαν μεγαλύτερη ευαισθησία σε ηπατοτοξικότητα από το anidulafungin σε σύγκριση με τα ενήλικα ζώα.

6 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Φρουκτόζη
Μαννιτόλη
Πολυσορβικό 80
Τρυγικό οξύ
Υδροξείδιο του νατρίου (για τη ρύθμιση του pH)
Υδροχλωρικό οξύ (για τη ρύθμιση του pH)

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα ή ηλεκτρολύτες εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

Επιτρέπονται αποκλίσεις για έως και 96 ώρες, σε θερμοκρασίες μέχρι τους 25°C, και η κόνις μπορεί να επιστραφεί σε φύλαξη στο ψυγείο.

Ανασυσταθέν διάλυμα

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση του ανασυσταθέντος διαλύματος έχει αποδειχθεί για 24 ώρες στους 25°C.

Από μικροβιολογικής άποψης, ακολουθώντας ορθές άσηπτες πρακτικές, το ανασυσταθέν διάλυμα μπορεί να χρησιμοποιηθεί εντός 24 ωρών όταν φυλάσσεται στους 25°C.

Διάλυμα προς έγχυση

Μην καταψύχετε.

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση του διαλύματος προς έγχυση έχει αποδειχθεί για 48 ώρες στους 25°C.

Από μικροβιολογικής άποψης, ακολουθώντας ορθές άσηπτες πρακτικές, το διάλυμα προς έγχυση μπορεί να χρησιμοποιηθεί εντός 48 ωρών από την παρασκευή όταν φυλάσσεται στους 25°C.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C έως 8°C).

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση και την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Γυάλινο φιαλίδιο Τύπου Ι των 30 ml με πώμα από ελαστομερές (ελαστικό βουτυλίου με μία ένθετη πολυμερική επικάλυψη στην επιφάνεια επαφής του προϊόντος και λιπαντικό στην άνω επιφάνεια για πιο εύκολη παραγωγή ή εναλλακτικά ελαστικό βρωμοβουτυλίου με λιπαντικό) και επισφράγισμα από αλουμίνιο με αποσπώμενο κάλυμμα.

Η συσκευασία περιέχει 1 φιαλίδιο.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Δεν υπάρχει καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

Το ECALTA πρέπει να ανασυσταθεί με ύδωρ για ενέσιμα και στη συνέχεια να αραιωθεί ΜΟΝΟ με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ή ενέσιμο διάλυμα γλυκόζης 50 mg/ml (5%). Η συμβατότητα του ανασυσταθέντος ECALTA με ουσίες, πρόσθετα, ή φάρμακα που χορηγούνται ενδοφλεβίως εκτός από το ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ή το ενέσιμο διάλυμα γλυκόζης 50 mg/ml (5%) δεν έχει αποδειχθεί. Το διάλυμα προς έγχυση δεν πρέπει να καταψύχεται.

Ανασύσταση

Προβείτε σε άσηπτη ανασύσταση κάθε φιαλιδίου με 30 ml ύδατος για ενέσιμα για την επίτευξη συγκέντρωσης 3,33 mg/ml. Η διάρκεια της ανασύστασης μπορεί να φτάσει μέχρι τα 5 λεπτά. Μετά την επακόλουθη αραίωση, το διάλυμα πρέπει να απορρίπτεται αν παρατηρηθεί τυχόν αποχρωματισμός ή ύπαρξη σωματιδίων.

Αραίωση και έγχυση

Τα παρεντερικά φαρμακευτικά προϊόντα θα πρέπει να ελέγχονται οπτικά για ύπαρξη σωματιδίων και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση, οποτεδήποτε το διάλυμα και ο

περιέκτης το επιτρέπουν. Εάν παρατηρηθεί σωματιδιακή ύλη ή αποχρωματισμός, απορρίψτε το διάλυμα.

Ενήλικες ασθενείς

Μεταφέρετε με άσηπτη τεχνική τα περιεχόμενα του(των) ανασυσταθέντος(-ων) φιαλιδίου(-ων) σε έναν σάκο (ή φιάλη) ενδοφλέβιας έγχυσης που περιέχει είτε ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), είτε ενέσιμο διάλυμα γλυκόζης 50 mg/ml (5%) για να ληφθεί η κατάλληλη συγκέντρωση ECALTA. Ο παρακάτω πίνακας παρέχει την αραιώση σε συγκέντρωση 0,77 mg/ml για το τελικό διάλυμα έγχυσης και οδηγίες έγχυσης για κάθε δόση.

Απαιτήσεις σχετικά με την αραιώση για τη χορήγηση του ECALTA

Δόση	Αριθμός φιαλιδίων κόνεως	Συνολικός ανασυσταθείς όγκος	Όγκος έγχυσης ^A	Συνολικός όγκος έγχυσης ^B	Ρυθμός έγχυσης	Ελάχιστη διάρκεια έγχυσης
100 mg	1	30 ml	100 ml	130 ml	1,4 ml/λεπτό ή 84 ml/ώρα	90 λεπτά
200 mg	2	60 ml	200 ml	260 ml	1,4 ml/λεπτό ή 84 ml/ώρα	180 λεπτά

^A Είτε ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), είτε ενέσιμο διάλυμα γλυκόζης 50 mg/ml (5%).

^B Η συγκέντρωση του διαλύματος έγχυσης είναι 0,77 mg/ml

Ο ρυθμός έγχυσης δεν πρέπει να υπερβαίνει το 1,1 mg/λεπτό (που ισοδυναμεί με 1,4 ml/λεπτό ή 84 ml/ώρα όταν ανασυστάται και αραιώνεται σύμφωνα με τις οδηγίες) (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.8).

Παιδιατρικοί ασθενείς

Για παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 1 μηνός έως < 18 ετών, ο όγκος του διαλύματος έγχυσης που απαιτείται για τη χορήγηση της δόσης θα κυμαίνεται ανάλογα με το βάρος του ασθενούς. Το ανασυσταθέν διάλυμα πρέπει να αραιωθεί περαιτέρω σε συγκέντρωση 0,77 mg/ml για το τελικό διάλυμα έγχυσης. Συνιστάται η χρήση μιας προγραμματιζόμενης σύριγγας ή αντλίας έγχυσης. **Ο ρυθμός της έγχυσης δεν πρέπει να υπερβαίνει το 1,1 mg/λεπτό (που ισοδυναμεί με 1,4 ml/λεπτό ή 84 ml/ώρα όταν ανασυστάται και αραιώνεται σύμφωνα με τις οδηγίες)** (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

1. Υπολογίστε τη δόση του ασθενούς και ανασυστήστε το(α) φιαλίδιο(α) που απαιτείται(ούνται) σύμφωνα με τις οδηγίες ανασύστασης για την επίτευξη συγκέντρωσης 3,33 mg/ml (βλ. παραγράφους 2 και 4.2)

2. Υπολογίστε τον όγκο (ml) του ανασυσταθέντος διαλύματος anidulafungin που απαιτείται:

$$\bullet \text{ Όγκος του ανασυσταθέντος διαλύματος anidulafungin (ml) = Δόση anidulafungin (mg) } \div 3,33 \text{ mg/ml}$$

3. Υπολογίστε τον συνολικό όγκο του δοσολογικού διαλύματος (ml) που απαιτείται για την επίτευξη τελικής συγκέντρωσης 0,77 mg/ml:

$$\bullet \text{ Συνολικός όγκος δοσολογικού διαλύματος (ml) = Δόση anidulafungin (mg) } \div 0,77 \text{ mg/ml}$$

4. Υπολογίστε τον όγκο του αραιωτικού μέσου [ενέσιμο διάλυμα δεξτρόζης 5%, USP ή ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0,9%, USP (φυσιολογικός ορός)] που απαιτείται για την παρασκευή του δοσολογικού διαλύματος:

• $\text{Όγκος αραιωτικού μέσου (ml)} = \text{Συνολικός όγκος δοσολογικού διαλύματος (ml)} - \text{Όγκος του ανασυσταθέντος διαλύματος anidulafungin (ml)}$

5. Μεταφέρετε με άσηπτη τεχνική τους απαιτούμενους όγκους (ml) του ανασυσταθέντος διαλύματος anidulafungin και του ενέσιμου διαλύματος δεξτρόζης 5%, του USP ή ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 0,9%, του USP (φυσιολογικού ορού) σε μια σύριγγα έγχυσης ή σε έναν ασκό ενδοφλέβιας έγχυσης που απαιτείται για τη χορήγηση.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/07/416/002

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 20 Σεπτεμβρίου 2007
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 28 Αυγούστου 2017

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <https://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΕΙΜΕΝΟ ΕΞΩΤΕΡΙΚΟΥ ΚΟΥΤΙΟΥ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ECALTA 100 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
anidulafungin

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 100 mg anidulafungin.
Το ανασυσταθέν διάλυμα περιέχει 3,33 mg/ml anidulafungin και το αραιωμένο διάλυμα περιέχει 0,77 mg/ml anidulafungin.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: φρουκτόζη, μαννιτόλη, πολυσορβικό 80, τρυγικό οξύ, NaOH και/ή HCl.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

1 φιαλίδιο

Κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Μόνο για ενδοφλέβια χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ {MM/EEEE}

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/07/416/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα: {αριθμός}

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

[Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.]

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

Ετικέτα φιαλιδίου

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

ECALTA 100 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
anidulafungin
IV

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ {MM/EEEE}

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα: {αριθμός}

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

100 mg

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Φυλάσσετε σε ψυγείο

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

ECALTA 100 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση Anidulafungin

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν εσείς ή το παιδί σας αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν εσείς ή το παιδί σας παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το ECALTA και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν εσείς ή το παιδί σας χρησιμοποιήσετε το ECALTA
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το ECALTA
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το ECALTA
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το ECALTA και ποια είναι η χρήση του

Το ECALTA περιέχει τη δραστική ουσία anidulafungin και συνταγογραφείται σε ενήλικες και σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 1 μηνός έως κάτω των 18 ετών για τη θεραπεία μίας μορφής μυκητιασικής λοίμωξης στο αίμα ή σε άλλα εσωτερικά όργανα που καλείται διηθητική καντιντίαση. Η λοίμωξη προκαλείται από κύτταρα μυκήτων (ζυμομύκητες) που ονομάζονται *Candida*.

Το ECALTA ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται εχινοκανδίνες. Αυτά τα φάρμακα χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση σοβαρών μυκητιασικών λοιμώξεων.

Το ECALTA εμποδίζει τη φυσιολογική ανάπτυξη των κυτταρικών τοιχωμάτων των μυκήτων. Παρουσία ECALTA, τα κύτταρα των μυκήτων έχουν ημιτελή ή ελλειμματικά κυτταρικά τοιχώματα, που τα καθιστά εύθραυστα ή ανίκανα προς ανάπτυξη.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν εσείς ή το παιδί σας χρησιμοποιήσετε το ECALTA

Μην χρησιμοποιήσετε το ECALTA

- σε περίπτωση αλλεργίας στο anidulafungin, σε άλλες εχινοκανδίνες (π.χ. caspofungin acetate) ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν χρησιμοποιήσετε το ECALTA.

Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να σας παρακολουθεί

- πιο προσεκτικά την ηπατική λειτουργία εάν αναπτύξετε προβλήματα στο ήπαρ κατά τη διάρκεια της θεραπείας.
- εάν σας χορηγούνται αναισθητικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το ECALTA.
- για σημεία αλλεργικής αντίδρασης όπως κνησμός, συριγμός, κηλίδες στο δέρμα,
- για σημεία σχετιζόμενης με την έγχυση αντίδρασης που θα μπορούσαν να περιλαμβάνουν εξάνθημα, κνίδωση, κνησμό, ερυθρότητα,

- για δύσπνοια/δυσκολίες στην αναπνοή, ζάλη ή αίσθημα λιποθυμίας.

Παιδιά και έφηβοι

Το ECALTA δε θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς ηλικίας κάτω του 1 μηνός.

Άλλα φάρμακα και ECALTA

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν εσείς ή το παιδί σας παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Κύηση και θηλασμός

Η επίδραση του ECALTA σε έγκυες γυναίκες δεν είναι γνωστή. Επομένως, το ECALTA δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Οι γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν κάποια αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης. Επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας αν μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια της αγωγής σας με ECALTA.

Η επίδραση του ECALTA σε γυναίκες που θηλάζουν δεν είναι γνωστή. Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε ECALTA ενώ θηλάζετε.

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο.

Το ECALTA περιέχει φρουκτόζη

Αυτό το φάρμακο περιέχει 119 mg φρουκτόζης (ένα είδος σακχάρου) σε κάθε φιαλίδιο. Εάν ο γιατρός σας έχει πει ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε μαζί του πριν πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Εάν εσείς (ή το παιδί σας) έχετε κληρονομική δυσανεξία στη φρουκτόζη (HFI), μια σπάνια γενετική διαταραχή, εσείς (ή το παιδί σας) δεν πρέπει να πάρετε αυτό το φάρμακο. Οι ασθενείς με HFI δεν μπορούν να διασπάσουν τη φρουκτόζη που βρίσκεται σε αυτό το φάρμακο, γεγονός που μπορεί να προκαλέσει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας πριν από τη λήψη αυτού του φαρμάκου εάν εσείς (ή το παιδί σας) έχετε HFI ή εάν το παιδί σας δεν μπορεί πλέον να καταναλώσει γλυκά φαγητά ή ποτά, επειδή αισθάνεται αδιαθεσία, κάνει εμετούς ή έχει δυσάρεστες αντιδράσεις όπως φούσκωμα, κράμπες στο στομάχι ή διάρροια.

Το ECALTA περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά φιαλίδιο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νάτριο».

Το ECALTA περιέχει πολυσορβικό 80

Αυτό το φάρμακο περιέχει 250 mg πολυσορβικού 80 σε κάθε δόση φιαλιδίου των 100 mg, που ισοδυναμούν με 1,92 mg/ml πολυσορβικού 80 στο διάλυμα που θα εγχυθεί σε εσάς ή στο παιδί σας.

Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις. Ενημερώστε τον ιατρό σας εάν έχετε ή το παιδί σας έχει γνωστές αλλεργίες.

Τα πολυσορβικά μπορεί να έχουν επίδραση στην καρδιά σας και την κυκλοφορία του αίματος (π.χ. ακανόνιστος ή μη φυσιολογικός καρδιακός παλμός, ή χαμηλή αρτηριακή πίεση).

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το ECALTA

Το ECALTA θα παρασκευάζεται και θα χορηγείται σε εσάς ή το παιδί σας πάντα από κάποιον γιατρό ή επαγγελματία υγείας (περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη μέθοδο παρασκευής παρέχονται στο τέλος αυτού του φύλλου οδηγιών, στην ενότητα που απευθύνεται μόνο σε γιατρούς και επαγγελματίες υγείας).

Για χρήση σε ενήλικες, η θεραπεία αρχίζει με 200 mg κατά την πρώτη ημέρα (δόση εφόδου). Στη συνέχεια, θα ακολουθεί ημερήσια δόση 100 mg (δόση συντήρησης).

Για χρήση σε παιδιά και εφήβους (ηλικίας από 1 μηνός έως κάτω των 18 ετών), η θεραπεία αρχίζει με 3,0 mg/kg (δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 200 mg) κατά την πρώτη ημέρα (δόση εφόδου). Στη συνέχεια θα ακολουθεί ημερήσια δόση 1,5 mg/kg (δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 100 mg) (δόση συντήρησης). Η δόση που χορηγείται εξαρτάται από το βάρος του ασθενούς.

Το ECALTA θα πρέπει να σας χορηγείται μια φορά την ημέρα, με βραδεία (στάγδην) έγχυση στη φλέβα σας. Για ενήλικες, αυτό θα διαρκεί τουλάχιστον 1,5 ώρα για τη δόση συντήρησης και 3 ώρες για τη δόση εφόδου. Για παιδιά και εφήβους, η έγχυση μπορεί να διαρκέσει λιγότερο χρόνο, ανάλογα με το βάρος του ασθενούς.

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει τη διάρκεια της θεραπείας σας, καθώς και την ποσότητα ECALTA που θα λαμβάνετε καθημερινά. Επίσης, θα παρακολουθεί την ανταπόκριση και την κατάστασή σας.

Σε γενικές γραμμές, η θεραπεία σας θα πρέπει να συνεχιστεί για τουλάχιστον 14 ημέρες μετά την τελευταία ημέρα κατά την οποία εντοπίστηκε *Candida* στο αίμα σας.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση ECALTA από την κανονική

Εάν πιστεύετε ότι σας έχει χορηγηθεί πολύ μεγάλη δόση ECALTA, ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας ή κάποιον άλλο επαγγελματία υγείας.

Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το ECALTA

Καθώς θα λαμβάνετε αυτό το φάρμακο υπό στενή ιατρική επίβλεψη, είναι απίθανο να παραληφθεί κάποια δόση. Ωστόσο, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας αν πιστεύετε ότι έχει ξεχαστεί μία δόση.

Δεν θα πρέπει να σας χορηγηθεί διπλή δόση από τον γιατρό.

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το ECALTA

Δεν θα παρουσιάσετε καμία επίδραση από το ECALTA εάν ο γιατρός σας σταματήσει τη θεραπεία με αυτό.

Ο γιατρός σας μπορεί να σας χορηγήσει κάποιο άλλο φάρμακο μετά τη θεραπεία σας με ECALTA, προκειμένου να συνεχισθεί η θεραπεία της μυκητιασικής λοίμωξης και να εμποδισθεί η επανεμφάνισή της.

Αν επανεμφανιστούν τα αρχικά σας συμπτώματα, ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας ή κάποιον άλλο επαγγελματία υγείας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Κάποιες από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες θα καταγραφούν από τον γιατρό σας κατά τη διάρκεια παρακολούθησης της ανταπόκρισης και της κατάστασής σας.

Κατά τη διάρκεια της χορήγησης του ECALTA έχουν σπανίως αναφερθεί απειλητικές για τη ζωή αλλεργικές αντιδράσεις, οι οποίες μπορεί να συμπεριλαμβάνουν δυσκολία στην αναπνοή με συριγμό ή επιδείνωση ενός προϋπάρχοντος εξανθήματος.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες – ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας ή άλλον επαγγελματία υγείας εάν εμφανισθεί οποιοδήποτε από τα παρακάτω:

- Σπασμοί (επιληπτική κρίση)
- Έξαψη
- Εξάνθημα, κνησμός (φαγούρα)
- Αίσθημα εξάψεων
- Κνίδωση
- Αιφνίδια σύσπαση των μυών γύρω από τους αεραγωγούς με αποτέλεσμα την εμφάνιση συριγμού ή βήχα
- Δυσκολία στην αναπνοή

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους) είναι:

- Χαμηλά επίπεδα καλίου στο αίμα (υποκαλιαιμία)
- Διάρροια
- Ναυτία

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους) είναι:

- Σπασμοί (επιληπτική κρίση)
- Πονοκέφαλος
- Έμετος
- Διαταραχή των δεικτών ηπατικής λειτουργίας στο αίμα
- Εξάνθημα, κνησμός (φαγούρα)
- Διαταραχή των δεικτών νεφρικής λειτουργίας στο αίμα
- Μη φυσιολογική ροή της χολής από τη χοληδόχο κύστη προς το έντερο (χολόσταση)
- Υψηλό σάκχαρο αίματος
- Υψηλή αρτηριακή πίεση
- Χαμηλή αρτηριακή πίεση
- Αιφνίδια σύσπαση των μυών γύρω από τους αεραγωγούς με αποτέλεσμα την εμφάνιση συριγμού ή βήχα
- Δυσκολία στην αναπνοή

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους) είναι:

- Διαταραχή του συστήματος πήξης αίματος
- Έξαψη
- Αίσθημα εξάψεων
- Πόνος στο στομάχι
- Κνίδωση
- Πόνος στο σημείο της ένεσης

Μη γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

- Απειλητικές για τη ζωή αλλεργικές αντιδράσεις

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το ECALTA

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναγράφεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Το ανασυσταθέν διάλυμα μπορεί να φυλάσσεται έως τους 25°C μέχρι 24 ώρες. Το διάλυμα προς έγχυση μπορεί να φυλάσσεται στους 25°C (θερμοκρασία δωματίου) για 48 ώρες (μην καταψύχετε) και πρέπει να χορηγείται όντας στους 25°C (θερμοκρασία δωματίου) εντός 48 ωρών.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το ECALTA

- Η δραστική ουσία είναι το anidulafungin. Κάθε φιαλίδιο κόνεως περιέχει 100 mg anidulafungin.
- Τα άλλα συστατικά είναι: φρουκτόζη (βλ. παράγραφο 2 «Το ECALTA περιέχει φρουκτόζη»), μαγνήσιο, πολυσορβικό 80 (βλ. παράγραφο 2 «Το ECALTA περιέχει πολυσορβικό 80»), τρυγικό οξύ, υδροξείδιο του νατρίου (για τη ρύθμιση του pH) (βλ. παράγραφο 2 «Το ECALTA περιέχει νάτριο»), υδροχλωρικό οξύ (για τη ρύθμιση του pH)

Εμφάνιση του ECALTA και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το ECALTA διατίθεται σε κουτί που περιέχει 1 φιαλίδιο κόνεως των 100 mg για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Η κόνις είναι λευκή ως υπόλευκη.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
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

Česká republika
Pfizer, spol. 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
Vivian Corporation Ltd.
Tel : +356 21344610

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

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

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-

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

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

France
Pfizer
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
Unlimited Company
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)152 11 400

Ísland
Icepharma hf.,
Sími: + 354 540 8000

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 Α.Ε. (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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε γιατρούς ή επαγγελματίες υγείας και ισχύουν μόνο για τη συσκευασία του ενός φιαλιδίου ECALTA 100 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση:

Η ανασύσταση των περιεχομένων του φιαλιδίου πρέπει να γίνεται με ύδωρ για ενέσιμα και στη συνέχεια να αραιώνεται ΜΟΝΟ με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ή ενέσιμο διάλυμα γλυκόζης 50 mg/ml (5%). Η συμβατότητα του ανασυσταθέντος ECALTA με ουσίες, πρόσθετα, ή φάρμακα που χορηγούνται ενδοφλεβίως εκτός από το ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ή το ενέσιμο διάλυμα γλυκόζης 50 mg/ml (5%) δεν έχει αποδειχθεί. Το διάλυμα προς έγχυση δεν πρέπει να καταψύχεται.

Ανασύσταση

Προβείτε σε άσηπτη ανασύσταση κάθε φιαλιδίου με 30 ml ύδατος για ενέσιμα για την επίτευξη συγκέντρωσης 3,33 mg/ml. Η διάρκεια της ανασύστασης μπορεί να φτάσει μέχρι τα 5 λεπτά. Μετά την επακόλουθη αραίωση, το διάλυμα πρέπει να απορρίπτεται αν παρατηρηθεί τυχόν αποχρωματισμός ή ύπαρξη σωματιδίων.

Το ανασυσταθέν διάλυμα μπορεί να φυλάσσεται έως τους 25°C μέχρι 24 ώρες πριν την περαιτέρω αραίωση.

Αραίωση και έγχυση

Τα παρεντερικά φαρμακευτικά προϊόντα θα πρέπει να ελέγχονται οπτικά για ύπαρξη σωματιδίων και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση, οποτεδήποτε το διάλυμα και ο περιέκτης το επιτρέπουν. Εάν παρατηρηθεί είτε σωματιδιακή ύλη είτε αποχρωματισμός, απορρίψτε το διάλυμα.

Ενήλικες ασθενείς

Μεταφέρετε με άσηπτη τεχνική τα περιεχόμενα του(των) ανασυσταθέντος(-ων) φιαλιδίου(-ων) σε έναν σάκο (ή φιάλη) ενδοφλέβιας έγχυσης που περιέχει είτε ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), είτε ενέσιμο διάλυμα γλυκόζης 50 mg/ml (5%) για να ληφθεί η κατάλληλη συγκέντρωση anidulafungin. Ο παρακάτω πίνακας παρέχει την αραίωση σε συγκέντρωση 0,77 mg/ml για το τελικό διάλυμα έγχυσης και οδηγίες έγχυσης για κάθε δόση.

Απαιτήσεις σχετικά με την αραίωση για τη χορήγηση του ECALTA

Δόση	Αριθμός φιαλιδίων κόνεως	Συνολικός ανασυσταθείς όγκος	Όγκος έγχυσης ^A	Συνολικός όγκος έγχυσης ^B	Ρυθμός έγχυσης	Ελάχιστη διάρκεια έγχυσης
100 mg	1	30 ml	100 ml	130 ml	1,4 ml/λεπτό ή 84 ml/ώρα	90 λεπτά
200 mg	2	60 ml	200 ml	260 ml	1,4 ml/λεπτό ή 84 ml/ώρα	180 λεπτά

^A Είτε ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), είτε ενέσιμο διάλυμα γλυκόζης 50 mg/ml (5%).

^B Η συγκέντρωση του διαλύματος έγχυσης είναι 0,77 mg/ml

Ο ρυθμός έγχυσης δεν πρέπει να υπερβαίνει το 1,1 mg/λεπτό (που ισοδυναμεί με 1,4 ml/λεπτό ή 84 ml/ώρα όταν ανασυστάται και αραιώνεται σύμφωνα με τις οδηγίες).

Παιδιατρικοί ασθενείς

Για παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 1 μηνός έως < 18 ετών, ο όγκος του διαλύματος έγχυσης που απαιτείται για τη χορήγηση της δόσης θα κυμαίνεται ανάλογα με το βάρος του ασθενούς. Το ανασυσταθέν διάλυμα πρέπει να αραιωθεί περαιτέρω σε συγκέντρωση 0,77 mg/ml για το τελικό διάλυμα έγχυσης. Συνιστάται η χρήση μιας προγραμματιζόμενης σύριγγας ή αντλίας έγχυσης. **Ο ρυθμός της έγχυσης δεν πρέπει να υπερβαίνει το 1,1 mg/λεπτό (που ισοδυναμεί με 1,4 ml/λεπτό ή 84 ml/ώρα όταν ανασυστάται και αραιώνεται σύμφωνα με τις οδηγίες).**

- Υπολογίστε τη δόση του ασθενούς και ανασυστήστε το(α) φιαλίδιο(α) που απαιτείται(ούνται) σύμφωνα με τις οδηγίες ανασύστασης για την επίτευξη συγκέντρωσης 3,33 mg/ml
- Υπολογίστε τον όγκο (ml) του ανασυσταθέντος διαλύματος anidulafungin που απαιτείται:
 - Όγκος του ανασυσταθέντος διαλύματος anidulafungin (ml) = Δόση anidulafungin (mg) ÷ 3,33 mg/ml
- Υπολογίστε τον συνολικό όγκο του δοσολογικού διαλύματος (ml) που απαιτείται για την επίτευξη τελικής συγκέντρωσης 0,77 mg/ml:
 - Συνολικός όγκος δοσολογικού διαλύματος (ml) = Δόση anidulafungin (mg) ÷ 0,77 mg/ml
- Υπολογίστε τον όγκο του αραιωτικού μέσου [ενέσιμο διάλυμα δεξτρόζης 5%, USP ή ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0,9%, USP (φυσιολογικός ορός)] που απαιτείται για την παρασκευή του δοσολογικού διαλύματος:
 - Όγκος αραιωτικού μέσου (ml) = Συνολικός όγκος δοσολογικού διαλύματος (ml) – Όγκος του ανασυσταθέντος διαλύματος anidulafungin (ml)
- Μεταφέρετε με άσηπτη τεχνική τους απαιτούμενους όγκους (ml) του ανασυσταθέντος διαλύματος anidulafungin και του ενέσιμου διαλύματος δεξτρόζης 5%, του USP ή ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 0,9%, του USP (φυσιολογικού ορού) σε μια σύριγγα έγχυσης ή σε έναν ασκό ενδοφλέβιας έγχυσης που απαιτείται για τη χορήγηση.

Προορίζεται για μία μόνο χρήση. Η διάθεση των αποβλήτων θα πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τις τοπικές διατάξεις.