

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ECALTA, 100 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga viaal sisaldab 100 mg anidulafungiini.

Infusioonilahuse kontsentradi sisaldab anidulafungiini kontsentratsiooniga 3,33 mg/ml ja lahjendatud infusioonilahus sisaldab anidulafungiini kontsentratsiooniga 0,77 mg/ml.

Teadaolevat toimet omav aine

ECALTA sisaldab 119 mg fruktoosi ühes viaalis.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentradi pulber.

Valge kuni kollakasvalge tihke pulber.

Infusioonilahuse kontsentradi pH on vahemikus 3,5 kuni 5,5.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Invasiivse kandidiaasi ravi täiskasvanud patsientidel ja ühe kuu vanustel kuni alla 18-aastastel lastel (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi ECALTAGa võib alustada invasiivsete seeninfektsioonide ravis kogenud arst.

Annustamine

Enne ravi tuleb võtta proovid seenekultuuri külvide jaoks. Ravi võib alustada enne külvitulemuste selgumist ja kohandada nende selgumisel vastavalt tulemustele.

Täiskasvanud (annustamine ja ravi kestus)

Esimesel ravipäeval tuleb manustada 200 mg algannus ja järgnevalt 100 mg ööpäevas. Ravi kestus peab põhinema patsiendi kliinilisel ravivastusel.

Üldiselt jätkatakse seenevastast ravi vähemalt 14 päeva pärast viimast positiivset külvitulemust.

Puuduvad andmed 100 mg annuste manustamise kohta pikema perioodi jooksul kui 35 päeva.

Neeru- ja maksakahjustusega patsiendid

Kerge, mõõduka või raske maksakahjustusega patsientide puhul ei ole vaja annust kohandada. Ka mistahes raskusastmega neerupuudulikkuse korral (sh dialüüsravi saavatel patsientidel) ei ole vaja annust kohandada. ECALTA-t võib manustada hemodialüüsi toimumisajast sõltumatult (vt lõik 5.2).

Teised eripopulatsioonid

Täiskasvanud patsientidel puudub vajadus annuse kohandamise järele soo, kehakaalu, etnilise kuuluvuse, HIV-positiivsuse põhjal või eakatel (vt lõik 5.2).

Lapsed (ühe kuu vanused kuni alla 18-aastased) (annustamine ja ravi kestus)

Esimesel päeval tuleb manustada ühekordne algannus 3,0 mg/kg (maksimaalselt 200 mg) ja edaspidi säilitusannus 1,5 mg/kg (maksimaalselt 100 mg) ööpäevas.

Ravi kestus peab põhinema patsiendi ravivastusel.

Üldjuhul peab seenevastane ravi jätkuma vähemalt 14 päeva pärast viimast positiivset külvivastust.

ECALTA ohutus ja efektiivsus vastsündinutel (alla ühe kuu vanused) ei ole veel tõestatud (vt lõik 4.4).

Manustamisviis

Ainult intravenoosseks kasutamiseks.

ECALTA manustamiskõlblikuks muutmiseks lisatakse sellele süstevett kontsentratsioonini 3,33 mg/ml ja seejärel lahjendatakse lõpliku infusioonilahuse saamiseks kontsentratsioonini 0,77 mg/ml. Laste puhul varieerub annuse manustamiseks vajalik infusioonilahuse maht olenevalt lapse kehakaalust. Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6.

ECALTA infusioonikiirus ei tohi soovitatavalt ületada 1,1 mg minutis (vastab 1,4 ml minutis kui on lahustatud ja lahjendatud vastavalt juhistele).

Anidulafungiini manustamisel kiirusega kuni 1,1 mg minutis tekib infusiooniga seotud reaktsioone harva (vt lõik 4.4).

ECALTA ei tohi manustada boolussüstena.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Ülitundlikkus teiste ehinokandiinide ravimirühma kuuluvate ravimite suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

ECALTA mõju *Candida* põhjustatud endokardiidi, osteomüeliidi või meningiidiga patsientidel ei ole uuritud.

ECALTA efektiivsust on hinnatud ainult piiratud arvul neutropeeniaga patsientidel (vt lõik 5.1).

Lapsed

ECALTAga ei ole soovitatav ravida vastsündinuid (alla ühe kuu vanused). Vastsündinute ravi korral tuleb kaaluda sellise ravi rakendamist, mis toimiks ka kesknärvisüsteemi haaratusega dissemineerunud kandidiaasi korral. Mittekliinilised infektsioonimudelid näitavad, et piisava ravitoime saavutamiseks kesknärvisüsteemis tuleb kasutada anidulafungiini suuremaid annuseid (vt lõik 5.3), mis omakorda põhjustavad abiaine polüsorbaat 80 annuste suurenemist. Kirjanduse andmeil on polüsorbaatide suuri annuseid seostatud potentsiaalselt eluohtliku toksilisusega vastsündinutel.

Lõigus 4.2 soovitatud anidulafungiini annustest suuremate annuste efektiivsust ja ohutust toetavad kliinilised andmed puuduvad.

Toimed maksale

Tervetel vabatahtlikel ja patsientidel, kellele manustati anidulafungiini, on täheldatud maksaensüümide aktiivsuse suurenemist. Mõnedel patsientidel, kellel on raske kaasuv haigus ja kellele manustati teiste ravimite hulgas ka anidulafungiini, tekkisid kliiniliselt tõsised maksafunktsiooni

häired. Kliinilistes uuringutes on aeg-ajalt täheldatud tõsiseid maksafunktsiooni häireid, hepatiiti ja maksapuudulikkust. Patsiente, kellel anidulafungiinravi ajal tekib maksaensüümide aktiivsuse suurenemine, tuleb jälgida maksafunktsiooni näitajaid ja hinnata tuleb võimalike ohtude ning anidulafungiinravi jätkamisest tuleneva kasu suhet.

Anafülaktilised reaktsioonid

Anidulafungiini manustamisel on teatatud anafülaktiliste reaktsioonide tekkimisest, sealhulgas šokist. Nende reaktsioonide tekkimisel tuleb ravi anidulafungiiniga lõpetada ja alustada sobiva raviga.

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Anidulafungiini infusiooniga seotud kõrvaltoimetest on teatatud nahalööbest, urtikaariast, punetusest, nahasügelusest, düspnoest, bronhospasmist ja hüpotensioonist. Infusiooniga seotud kõrvaltoimeid esineb harva, kui anidulafungiini infusiooni manustamise kiirus ei ületa 1,1 mg minutis (vt lõik 4.8).

Infusiooniga seotud reaktsioonide süvenemist on mittekliinilistes uuringutes (rottidel) täheldatud anesteetikumide samaaegsel manustamisel (vt lõiku 5.3). Selle leiu kliiniline tähtsus ei ole teada. Sellest hoolimata tuleb anidulafungiini ja anesteetikumide samaaegsel manustamisel olla ettevaatlik.

Fruktoosisisaldus

ECALTA sisaldab fruktoosi.

Päriliku fruktoositalumatusega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada, v.a äärmisel vajadusel.

Imikutel ja väikelastel (alla 2-aastased) ei pruugi pärilik fruktoositalumatus veel olla diagnoositud. Selles ravirühmas võib (fruktoosi sisaldavate) ravimite intravenoosne manustamine olla eluohtlik ning neid ei tohi manustada, välja arvatud äärmise kliinilise vajaduse korral ja kui teisi alternatiive ei ole saadaval.

Enne selle ravimi manustamist tuleb iga patsiendi kohta võtta fruktoositalumatuse sümptomite üksikasjalik anamnees.

Naatriumisisaldus

ECALTA sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi viaalis. Madala naatriumisisaldusega dieedil olevaid patsiente võib teavitada, et see ravim on põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

ECALTA-t võib lahjendada naatriumi sisaldavate lahustega (vt lõik 6.6) ja sellega tuleb arvestada patsiendile kõigist allikatest manustatava summaarse naatriumikoguse hindamisel.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Anidulafungiin ei ole kliiniliselt oluline substraat, indutseerija ega inhibiitor tsütokroom P450 isoensüümidele (1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A). Märkida tuleb, et *in vitro* uuringute põhjal ei saa täielikult välistada *in vivo* koostoimeid.

Ravimite koostoimeuuringud viidi läbi ravimitega, mida tõenäoliselt manustatakse koos anidulafungiiniga. Terapeutiliste annuste manustamisel ei ole kummagi ravimi annuste muutmine vajalik, kui anidulafungiini manustatakse koos tsüklosporiini, vorikonasooli või takroliimusega. Anidulafungiini annust ei ole vaja kohandada amfoteritsiin B või rifampitsiini samaaegsel manustamisel.

Lapsed

Koostoimeid teiste ravimitega on uuritud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Puuduvad andmed anidulafungiini kasutamise kohta rasedatel naistel. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

ECALTA ei soovitata kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui eeldatav kasu emale ületab selgelt võimalikud ohud lootele.

Imetamine

Ei ole teada, kas anidulafungiin eritub rinnapiima. Olemasolevad farmakodünaamika/toksikoloogia andmed loomadel on näidanud anidulafungiini eritumist piima.

Riski imikutele ei saa välistada. Rinnaga toitmise katkestamine või ECALTA-ravi katkestamine/jätkamine tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Isas- ja emasrottidega läbi viidud uuringus ei avaldanud anidulafungiin toimet fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ei ole asjakohane.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Anidulafungiini kasutamisel on kliinilistes uuringutes täheldatud ka infusiooniga seotud kõrvaltoimeid, sealhulgas nahalööve, sügelus, düspnoe, bronhospasm, hüpotensioon (sage), nahaõhetus, kuumahood ja urtikaaria (aeg-ajalt), ning mille kokkuvõtted on toodud tabelis 1 (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete tabel

Järgnevas tabelis on kõikvõimalike põhjustega kõrvaltoimeid (MedDRA organsüsteemi klasside kaupa) 840 patsiendilt, kes said 100 mg anidulafungiini, järgmiste esinemissagedustega: sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$) või aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); ja spontaansed teated, mille esinemissagedus on teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Kõrvaltoimete tabel

Organsüsteem	Väga sage ≥ 1/10	Sage ≥ 1/100 kuni < 1/10	Aeg-ajalt ≥ 1/1000 kuni < 1/100	Harv ≥ 1/10 000 kuni < 1/1000	Väga harv < 1/10 000	Teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired			Koagulopaatia			
Immuunsüsteemi häired						Anafülaktiline šokk, anafülaktiline reaktsioon*
Ainevahetus- ja toitumishäired	Hüpokaaleemia	Hüperglükeemia				
Närvisüsteemi häired		Krambid, peavalu				
Vaskulaarsed häired		Hüpotensioon, hüpertensioon	Nahaõhetus, kuumahood			
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Bronhospasm, düspnoe				
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus, iiveldus	Oksendamine	Ülakõhu valu			
Maksa ja sapiteede häired		Alaniinaminotransferaasi tõus, vere aluselise fosfataasi tõus, aspartaaminotransferaasi tõus, vere bilirubiinitaseme tõus, kolestaas	Gamma-glutamüültransferaasi tõus			
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Nahalööve, sügelus	Urtikaaria			
Neerude ja kuseteede häired		Vere kreatiniinitaseme tõus				
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid			Valu infusioonikohas			

* vt lõik 4.4

Lapsed

Anidulafungiini ohutust hinnati invasiivse kandidaasi, sh kandidateemiaga 68 lapsel (ühe kuu vanused kuni alla 18-aastased) prospektiivses avatud mittevõrdlevas laste uuringus. (vt lõik 5.1). Maksa ja sapiteedega seotud teatud kõrvaltoimete, sh alaniini aminotransferaasi (ALAT) aktiivsuse suurenemine ja aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) aktiivsuse suurenemine, esinemissagedus oli nendel lastel suurem (7...10%) võrreldes täiskasvanutel täheldatuga (2%). Kuigi seos võis olla juhuslik või oleneda

põhihaiguse raskusastmest, ei saa välistada, et maksa ja sapiteedega seotud kõrvaltoimed esinevad lastel sagedamini kui täiskasvanutel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Nagu iga üleannustamise korral, tuleb vajadusel rakendada üldisi toetavaid meetmeid. Üleannustamise korral võivad tekkida lõigus 4.8 mainitud kõrvaltoimed.

Kliiniliste uuringute käigus manustati üks kord kogemata algannusena 400 mg annus. Kliinilisi kõrvaltoimeid ei täheldatud. Annuse suurendamist piiravat toksilisust ei täheldatud ka 10 tervel vabatahtlikul läbiviidud uuringus, kus ravimit manustati algannusena 260 mg ja järgnevalt annuses 130 mg ööpäevas; 10 isikust 3-l tekkis mööduv, asümptomaatiline transaminaaside aktiivsuse suurenemine (≤ 3 x üle normi ülemise piiri ULN).

Lastel läbi viidud kliinilise uuringu ajal sai üks uuritav anidulafungiini kaks annust, mis olid 143% eeldatavast annusest. Kliinilistest kõrvaltoimetest ei teatatud.

ECALTA ei ole dialüüsiv.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Teised seentevastased ained süsteemseks kasutamiseks, ATC-kood: JO2AX06

Toimemehhanism

Anidulafungiin on poolsünteetiline ehhinokandiin (lipopeptiid), mida sünteesitakse *Aspergillus nidulans* 'e fermentatsiooniproduktist.

Anidulafungiin inhibeerib selektiivselt 1,3- β -*D*-glükaani süntaasi – ensüümi, mida leidub seente, aga mitte imetajate rakkudes. See inhibeerib 1,3- β -*D*-glükaani teket, mis on seeneraku seina olulise tähtsusega koostisosa. On näidatud, et anidulafungiinil on fungitsiidne toime *Candida* pärmiseente vastu ja *Aspergillus fumigatus* 'e hüüfi piirkondade vastu, kus toimub raku aktiivne kasvamine.

Efektiivsus in vitro

Anidulafungiinil on *in vitro* toime järgmistesse *Candida* liikidesse: *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* ja *C. tropicalis*. Nende leidude kliinilise olulisuse kohta leiate teavet lõigust „Kliiniline efektiivsus ja ohutus“.

Sihtgeeni *hot spot*-piirkondade isolaatide mutatsioone on seostatud kliiniliste ebaõnnestumiste või infektsiooni läbimurdega. Suurem osa kliinilistest juhtudest hõlmab ravi kaspofungiiniga. Loomkatsetes kannavad need mutatsioonid ristresistentsust kõigi kolme ehhinokandiini suhtes ning seetõttu liigitatakse sellised isolaadid ehhinokandiiniresistentseteks, kuni anidulafungiini kohta koguneb täiendavat kliinilist teavet.

Anidulafungiini *in vitro* efektiivsus ei ole erinevate *Candida* liikide jaoks sama. Täpsemalt on *C. parapsilosis*'e puhul anidulafungiini minimaalsed inhibeerivad kontsentratsioonid (*minimum inhibitory concentration*, MIC) kõrgemad kui teiste *Candida* liikide puhul.

Antimikroobse tundlikkuse määramise Euroopa komitee (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST*) on kehtestanud standardse meetodi *Candida* liikide tundlikkuse määramiseks anidulafungiini suhtes ja vastavad tundlikkuslaved tõlgendamiseks.

Tabel 2. EUCAST-i tundlikkuslaved		
<i>Candida</i> liik	MIC tundlikkuslaved (mg/l)	
	≤S (tundlik)	>R (resistentne)
<i>Candida albicans</i>	0,03	0,03
<i>Candida glabrata</i>	0,06	0,06
<i>Candida tropicalis</i>	0,06	0,06
<i>Candida krusei</i>	0,06	0,06
<i>Candida parapsilosis</i> ¹	4	4
<i>Other Candida spp.</i> ²	Andmeid pole piisavalt	
<u>Liigist sõltumatuid tundlikkuslavesid on määratud peamiselt PK/PD andmete põhjal ja need ei sõltu konkreetsete <i>Candida</i> liikide MIC-väärtustest. Neid kasutatakse ainult nende organismide jaoks, millel ei ole konkreetset tundlikkuslave.</u>		

Efektiivsus in vivo

Parenteraalselt manustatud anidulafungiin oli efektiivne *Candida* liikide suhtes nii immunokompetentsete kui ka immuunpuudulikkusega hiirte ja küülikute mudelites. Ravi anidulafungiiniga vähendas loomade suremust ning 24...96 tundi pärast viimast manustamist teostatud uurimisel ka *Candida* liikide sisaldust organites.

Eksperimentaalsed uuringud hõlmasid ka dissemineerunud *C. albicans*'i infektsiooni neutropeeniaga küülikutel, flukonasooli suhtes resistentset söögitoru/suuõõne infektsiooni neutropeeniaga küülikutel ja flukonasooli suhtes resistentset dissemineerunud *C. glabrata* infektsiooni neutropeeniaga hiirtel.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kandideemia ja teised invasiivse kandidiaasi vormid

Anidulafungiini ohutust ja tõhusust hinnati keskses III faasi randomiseeritud topeltpimedas mitmekeskuselises paljurahvuselises uuringus kandideemia ja/või teiste invasiivse kandidiaasi vormidega valdavalt mitte-neutropeeniaga patsientidel ning väikesel arvul patsientidel, kellel oli tegemist sügavate kudede *Candida*-infektsiooni või abstsessi moodustumisega kulgeva haigusega. [Uuringust arvati spetsiaalselt välja *Candida* poolt põhjustatud endokardiidi, osteomüeliidi või meningiidi või *C. krusei* poolt põhjustatud infektsiooniga patsiendid.] Patsiendid jagati randomiseeritult gruppidesse, kus neile manustati kas anidulafungiini (200 mg intravenoosse algannusena ja järgnevalt intravenoosselt annuses 100 mg ööpäevas) või flukonasooli (800 mg intravenoosse algannusena ja järgnevalt intravenoosselt annuses 400 mg ööpäevas). Patsiendid stratifitseeriti APACHE II skoori (≤ 20 ja > 20) ja neutropeenia esinemise või selle puudumise alusel. Ravi kestis vähemalt 14 päeva, kuid mitte rohkem kui 42 päeva. Mõlemas uuringugrupis lubati patsientidel pärast vähemalt 10 päeva kestnud intravenooset ravi üle minna flukonasooli suukaudsele manustamisele (juhul kui nad talusid suukaudset ravi), olid olnud palavikuta vähemalt 24 tundi ja nende viimased verekulvid olid olnud *Candida* suhtes negatiivsed.

Modifitseeritud ravikavatsuslikku (*modified intent-to-treat, MITT*) gruppi arvati patsiendid, kes said vähemalt ühe annuse uuringuravimit ja kellel tavaliselt steriilsest piirkonnast võetud *Candida* külv oli enne uuringusse lülitamist positiivne. Esmases efektiivsusanalüüsis võrreldi MITT populatsioonis üldist reageerimist anidulafungiini või flukonasooliga läbiviidud intravenoossele ravile. Selleks kasutati eelnevalt määratletud kaheastmelist statistilist võrdlust (esiteks põhimõttel „uus ravim ei ole halvem” ja seejärel põhimõttel „uus ravim on parem”). Edukas üldine reageerimine eeldas nii kliinilise seisundi paranemist kui ka haigustekitaja mikrobioloogilist hävitamist. Patsiente jälgiti 6 nädalat pärast ravi lõppu.

Kakssada viiskümmend kuus patsienti vanuses 16 kuni 91 aastat randomiseeriti ravi saamiseks ja neile manustati vähemalt üks annus uuringuravimit. Kõige sagedasemad enne ravi isoleeritud

mikroobitüved olid *C. albicans* (63,8% anidulafungiini puhul, 59,3% flukonasooli puhul), millele järgnesid *C. glabrata* (15,7%, 25,4%), *C. parapsilosis* (10,2%, 13,6%) ja *C. tropicalis* (11,8%, 9,3%). Viimase kolme tekitaja puhul oli anidulafungiini grupis vastavalt 20, 13 ja 15 isoleeritud tüve. Enamikel patsientidest oli Apache II skoor ≤ 20 ja väga vähestel esines neutropeenia.

Efektiivsusandmed (nii üldised andmed kui ka erinevate alamgruppide kohta) on esitatud Tabelis 3.

Tabel 3. Üldine edukuse määr MITT populatsioonis: esmane ja teisesed tulemusnäitajad			
	Anidulafungiin	Flukonasool	Erinevus gruppide vahel ^a (95% usaldusintervall)
Intravenoosse ravi lõpp (esmane tulemusnäitaja)	96/127 (75,6%)	71/118 (60,2%)	15,42 (3,9; 27,0)
Ainult kandideemia	88/116 (75,9%)	63/103 (61,2%)	14,7 (2,5; 26,9)
Teised steriilsed piirkonnad ^b	8/11 (72,7%)	8/15 (53,3%)	-
Peritoneaalvedelik/IA ^c abtsess	6/8	5/8	
Muu	2/3	3/7	
<i>C. albicans</i> ^d	60/74 (81,1%)	38/61 (62,3%)	-
Mitte- <i>albicans</i> 'i liigid ^d	32/45 (71,1%)	27/45 (60,0%)	-
Apache II skoor ≤ 20	82/101 (81,2%)	60/98 (61,2%)	-
Apache II skoor > 20	14/26 (53,8%)	11/20 (55,0%)	-
Ilma neutropeeniata (> 500 neutrofiili/mm ³)	94/124 (75,8%)	69/114 (60,5%)	-
Neutropeeniaga (< 500 neutrofiili/mm ³)	2/3	2/4	-
Teisesed tulemusnäitajad			
Kogu ravi lõpp	94/127 (74,0%)	67/118 (56,8%)	17,24 (2,9; 31,6) ^e
2. nädala järelkontroll	82/127 (64,6%)	58/118 (49,2%)	15,41 (0,4; 30,4) ^e
6. nädala järelkontroll	71/127 (55,9%)	52/118 (44,1%)	11,84 (-3,4; 27,0) ^e

^a Arvutatud järgnevalt: anidulafungiin miinus flukonasool

^b Koos kaasuva kandideemiaga või ilma

^c Intraabdominaalne

^d Esitatud on andmed patsientide kohta, kellel sedastati algselt ainult üks haigusetehtaja.

^e 98,3% usaldusintervall, kohandatud *post hoc* analüüsis sekundaarsete ajahetkede mitmestele võrdlemistele.

Suremuse määrad anidulafungiini ja flukonasooli grupis on esitatud Tabelis 4.

Tabel 4. Suremus		
	Anidulafungiin	Flukonasool
Üldine suremus uuringus	29/127 (22,8%)	37/118 (31,4%)
Suremus uuringuravimi manustamise ajal	10/127 (7,9%)	17/118 (14,4%)
<i>Candida</i> infektsioonidega seotud suremus	2/127 (1,6%)	5/118 (4,2%)

Lisateave neutropeeniaga patsientide kohta

Anidulafungiini (200 mg intravenoosne küllastusannus ja seejärel intravenoosselt 100 mg ööpäevas) efektiivsust neutropeeniaga täiskasvanud patsientidel (määratud enne ravi absoluutne neutrofiilide arv ≤ 500 rakku/mm³, WBC ≤ 500 rakku/mm³ või uurija poolt enne ravi liigitatud neutropeeniana), kellel oli mikrobioloogiliselt kinnitatud invasiivne kandidiaas, hinnati 5 prospektiivse uuringu (1 võrdlusuuring kaspofungiini suhtes ja 4 avatud mittevõrdlusuuringut) koondandmete analüüsis.

Patsiente raviti vähemalt 14 päeva. Kliiniliselt stabiilsete patsientide puhul lubati üle minna suukaudsele asoolravile pärast vähemalt 5...10-päevast ravi anidulafungiiniga. Analüüs hõlmas kokku 46 patsienti. Suuremal osal patsientidest oli ainult kandideemia (84,8%; 39/46). Enne ravi olid kõige sagedamini isoleeritud patogeeneiks *C. tropicalis* (34,8%; 16/46), *C. krusei* (19,6%; 9/46), *C. parapsilosis* (17,4%; 8/46), *C. albicans* (15,2%; 7/46) ja *C. glabrata* (15,2%; 7/46). Edukas üleüldine ravivastus intravenoosse ravi lõpus (esmane tulemusnäitaja) oli 26/46 (56,5%) ja kogu ravi lõpus 24/46 (52,2%). Üldsuresus uuringu lõpus (6. nädala järelkontrollivisiidi ajaks) oli 21/46 (45,7%).

Anidulafungiini efektiivsust neutropeeniaga täiskasvanud patsientidel (määratletud kui absoluutne neutrofiilide arv ≤ 500 rakku/mm³), kellel oli invasiivne kandidiaas, hinnati prospektiivses topeltpimedas randomiseeritud kontrollitud uuringus. Uuringusse valitud patsientidele manustati kas anidulafungiini (200 mg intravenoosne küllastusannus ja seejärel intravenoosselt 100 mg ööpäevas) või kaspofungiini (70 mg intravenoosne küllastusannus ja seejärel intravenoosselt 50 mg ööpäevas) (randomiseerimissuhe 2 : 1). Patsiente raviti vähemalt 14 päeva. Kliiniliselt stabiilsete patsientide puhul lubati üle minna suukaudsele asoolravile pärast vähemalt 10-päevast ravi anidulafungiiniga. Kokku kaasati uuringusse 14 neutropeeniaga patsienti, kellel oli mikrobioloogiliselt kinnitatud invasiivne kandidiaas (MITT-populatsioon) (11 anidulafungiini rühmas; 3 kaspofungiini rühmas). Suuremal osal patsientidest oli ainult kandideemia. Sagedasemateks enne ravi isoleeritud patogeeneiks olid *C. tropicalis* (4 anidulafungiini rühmas, 0 kaspofungiini rühmas), *C. parapsilosis* (2 anidulafungiini rühmas, 1 kaspofungiini rühmas), *C. krusei* (2 anidulafungiini rühmas, 1 kaspofungiini rühmas) ja *C. ciferrii* (2 anidulafungiini rühmas, 0 kaspofungiini rühmas). Intravenoosse ravi lõpuks oli edukas üleüldine ravivastus 8/11 (72,7%) anidulafungiini rühmas ja 3/3 (100,0%) kaspofungiini rühmas (erinevus $-27,3$, 95% CI $-80,9$, 40,3); kogu ravi lõpuks oli edukas üleüldine ravivastus 8/11 (72,7%) anidulafungiini rühmas ja 3/3 (100,0%) kaspofungiini rühmas (erinevus $-27,3$, 95% CI $-80,9$, 40,3). Üldsuresus 6. nädala järelkontrollivisiidiks oli anidulafungiini rühmas (MITT-populatsioonis) 4/11 (36,4%) ja kaspofungiini rühmas 2/3 (66,7%).

Mikrobioloogiliselt kinnitatud invasiivse kandidiaasiga (MITT-populatsioon) ja neutropeeniaga patsiendid määrati kindlaks 4 sarnase ülesehitusega prospektiivse avatud mitte-võrdlusuuringu koondandmete analüüsis. Anidulafungiini (200 mg intravenoosne küllastusannus ja seejärel intravenoosselt 100 mg ööpäevas) efektiivsust hinnati 35 täiskasvanud patsiendil, kellel oli neutropeenia määratud enne ravi absoluutne neutrofiilide arv ≤ 500 rakku/mm³ või WBC ≤ 500 rakku/mm³ 22 patsiendil või uurija poolt enne ravi liigitatud neutropeeniana 13 patsienti). Kõiki patsiente raviti vähemalt 14 päeva. Kliiniliselt stabiilsete patsientide puhul lubati üle minna suukaudsele asoolravile pärast vähemalt 5...10-päevast ravi anidulafungiiniga. Suuremal osal patsientidest oli ainult kandideemia (85,7%). Sagedasemateks enne ravi isoleeritud patogeeneiks olid *C. tropicalis* (12 patsienti), *C. albicans* (7 patsienti), *C. glabrata* (7 patsienti), *C. krusei* (7 patsienti) ja *C. parapsilosis* (6 patsienti). Edukas üleüldine ravivastus intravenoosse ravi lõpus (esmane tulemusnäitaja) oli 18/35 (51,4%) ja kogu ravi lõpus 16/35 (45,7%). Üldsuresus 28. päevaks oli 10/35 (28,6%). Edukas üleüldine ravivastus oli nii intravenoosse ravi lõpus kui ka kogu ravi lõpus 7/13 (53,8%) 13 patsiendil, kellel uurijate hinnangul esines enne ravi neutropeenia.

Täiendavad andmed süvakudede infektsiooniga patsientide kohta

Anidulafungiini (200 mg intravenoosne küllastusannus ja seejärel intravenoosselt 100 mg ööpäevas) efektiivsust mikrobioloogiliselt kinnitatud süvakudede kandidiaasiga täiskasvanud patsientidel hinnati analüüsid 5 prospektiivse uuringu (1 võrdlusuuring ja 4 avatud uuringut) koondandmete analüüsis. Patsiente raviti vähemalt 14 päeva. 4-s avatud uuringus lubati kliiniliselt stabiilsed patsiendid üle viia suukaudsele asoolravile vähemalt 5...10-päevase anidulafungiinravi järel. Kokku hõlmas analüüs 129 patsienti. Kahekümne ühel neist (16,3%) oli kaasuv kandideemia. Keskmise APACHE II skoor oli 14,9 (vahemikus 2...44). Kõige sagedasemateks infektsioonikolleteks olid kõhuõõs (54,3%; 70/129), maksa- ja sapiteed (7,0%; 9/129), pleuraõõs (5,4%; 7/129) ning neerud (3,1%; 4/129). Enne ravi süvakudedest isoleeritud kõige sagedasemad patogeeneid olid *C. albicans* (64,3%; 83/129), *C. glabrata* (31,0%; 40/129), *C. tropicalis* (11,6%; 15/129) ja *C. krusei* (5,4%; 7/129). Edukas

üleüldine ravivastus intravenoosse ravi lõpus (esmane tulemusnäitaja) ja kogu ravi lõpus ning üldsuresus 6. nädala järelkontrollivisiidiks on toodud tabelis 5.

Tabel 5. Edukas üleüldine ravivastus^a ja üldsuresus süvakudede kandidiaasiga patsientidel – koondandmete analüüs

	MITT-populatsioon n/N (%)
Edukas üleüldine ravivastus, EOIVT^b	
Üldine	102/129 (79,1)
Kõhuõõs	51/70 (72,9)
Maksa- ja sapiteed	7/9 (77,8)
Pleuraõõs	6/7 (85,7)
Neerud	3/4 (75,0)
Edukas üleüldine ravivastus, EOT^b	94/129 (72,9)
Üldsuresus	40/129 (31,0)

^a Edukaks üleüldiseks ravivastuseks nimetati nii kliinilist kui mikrobioloogilist edukat ravivastust

^b EOIVT = intravenoosse ravi lõpp (*End of Intravenous Treatment*); EOT = kogu ravi lõpp (*End of All Treatment*)

Lapsed

Anidulafungiini ohutust ja efektiivsust hinnati invasiivse kandidaasi, sh kandideemiaga 68 lapsel (ühe kuu vanused kuni alla 18-aastased) prospektiivses avatud mittevõrdlevas laste uuringus. Lapsed stratifitseeriti vanuse järgi (ühe kuu vanused kuni alla 2-aastased, 2-aastased kuni alla 5-aastased ja 5-aastased kuni alla 18-aastased) ja neile manustati üks kord ööpäevas intravenoosselt anidulafungiini (1. päeval algannus 3,0 mg/kg ja edaspidi säilitusannus 1,5 mg/kg ööpäevas) kuni 35 päeva. Pärast seda mindi soovi korral üle suukaudsele flukonasoolile (6...12 mg/kg ööpäevas, maksimaalselt 800 mg ööpäevas). Patsiente jälgiti 2. ja 6. nädalal pärast ravi lõppu.

Kuuekümmen kaheksast anidulafungiini saanud patsiendist 64-l oli mikrobioloogiliselt kinnitatud *Candida* infektsioon ja ravimi efektiivsust hinnati MITT populatsioonis. Kokku tuvastati *Candida* ainult verest 61 patsiendil (92,2%). Kõige sagedamini tuvastatud patogeenid olid *Candida albicans* (25 patsienti [39,1%]), seejärel *Candida parapsilosis* (17 patsienti [26,6%]) ja *Candida tropicalis* (9 patsienti [14,1%]). Edukas üldine ravivastus määratleti kui edukas kliiniline ravivastus (tervenemine või paranemine) koos eduka mikrobioloogilise ravivastusega (eradikatsioon või oletatav eradikatsioon). Eduka üldise ravivastuse üldmäärad MITT populatsioonis on esitatud tabelis 6.

Tabel 6. Eduka üldise ravivastuse kokkuvõtte vanuserühmade järgi, MITT populatsioon

		Edukas üldine ravivastus, n (%)			
Ajapunkt	Üldine ravivastus	Ühe kuu vanused kuni alla 2-aastased (N = 16) n (n/N, %)	2-aastased kuni alla 5-aastased (N = 18) n (n/N, %)	5-aastased kuni alla 18-aastased (N = 30) n (n/N, %)	Kokku (N = 64) n (n/N, %)
EOIVT	Edukas	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	Edukas	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. nädala JK	Edukas	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. nädala JK	Edukas	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 = binomiaalsuhete täpne 95% usaldusvahemik (*confidence interval*) Clopperi-Pearsoni meetodi järgi;

EOIVT = intravenoosse ravi lõpp (*End of Intravenous Treatment*); EOT = kogu ravi lõpp (*End of All Treatment*);

JK = järelkontroll; MITT – modifitseeritud ravikavatsuslik; N = uuritavate arv rühmas; n = ravivastusega uuritavate arv

5.2 Farmakokineetilised omadused

Üldised farmakokineetilised omadused

Anidulafungiini farmakokineetilisi omadusi on kirjeldatud tervetel vabatahtlikel, eripopulatsioonidel ja patsientidel. Eri inimestel oli ravimi süsteemne saadavus üldiselt sarnane (variatsioonikoefitsient ~25%). Tasakaalukontsentratsioon saavutati esimesel päeval pärast algannuse manustamist (kahekordne ööpäevane säilitusannus).

Jaotumine

Anidulafungiini farmakokineetikat iseloomustavad kiire jaotumise poolväärtusaeg (0,5...1 tundi) ja jaotusruumala 30...50 l, mis on sarnane kogu keha vedelike ruumalale. Anidulafungiin seondub ulatuslikult inimese plasmavalkudega (> 99%). Uuringuid anidulafungiini jaotumise kohta spetsiifilistesse kudedesse ei ole inimestel läbi viidud. Seetõttu puudub teave anidulafungiini tungimise kohta tserebrospinaalvedelikku ja/või läbi hematoentsefaalbarjääri.

Biotransformatsioon

Anidulafungiini puhul ei ole maksa kaudu toimuvat metabolismi täheldatud. Anidulafungiin ei ole kliiniliselt oluline substraat, indutseerija ega inhibiitor tsütokroom P450 isoensüümidele. Ei ole tõenäoline, et anidulafungiin mõjutab kliiniliselt olulisel määral tsütokroom P450 isoensüümide kaudu metaboliseeruvate ravimite metabolismi.

Anidulafungiin allub füsioloogilise temperatuuri ja pH juures aeglasele keemilisele lagunemisele. Selle käigus muudetakse ta avatud tsükliga peptiidiks, millel puudub seentevastane aktiivsus. Füsioloogilistes tingimustes on anidulafungiini *in vitro* lagunemise poolväärtusaeg ligikaudu 24 tundi. *In vivo* transformeeritakse avatud tsükliga peptiid laguproduktideks, mis eritatakse peamiselt sapiga.

Eritumine

Anidulafungiini kliirens on umbes 1 l/h. Anidulafungiini algne eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 24 tundi, mis iseloomustab enamikku plasma kontsentratsiooni-aja profiilist, terminaalne poolväärtusaeg on 40...50 tundi, mis iseloomustab terminaalset eliminatsiooni faasi profiili. Ühekordse annuse kliinilises uuringus manustati tervetele vabatahtlikele radioaktiivselt märgistatud (¹⁴C) anidulafungiini (~88 mg). Ligikaudu 30% manustatud radioaktiivselt märgistatud annusest eritati väljaheidetega 9 päeva jooksul (vähem kui 10% ravimist eritus muutumatul kujul). Vähem kui 1% manustatud radioaktiivselt märgistatud annusest eritati uriiniga, mis viitab sellele, et ravimi renaalne kliirens on ebaoluline. Anidulafungiini kontsentratsioonid langesid allapoole kindlakstehtavat taset 6. päeval pärast annuse manustamist. Ebaolulises koguses leiti ravimist tulenevat radioaktiivsust verest, uriinist ja väljaheidetest veel 8 nädalat pärast ravimi manustamist.

Lineaarsus

Ühekordse ööpäevase annuse puhul on anidulafungiini farmakokineetika lineaarne üsna suures annusevahemikus (15...130 mg).

Patsientide erirühmad

Seeninfektsioonidega patsiendid

Erinevates populatsioonides teostatud farmakokineetilised uuringud on näidanud, et anidulafungiini farmakokineetika on seeninfektsioonidega patsientidel sarnane tervetel vabatahtlikel täheldatuga. Ravimi manustamisel annuses 200/100 mg, kui infusioonikiiruseks on 1,1 mg/min, võivad tasakaaluseisundi C_{max} ja minimaalne kontsentratsioon (C_{min}) ulatuda ligikaudu vastavalt 7 ja 3 milligrammini liitris ning keskmine tasakaaluseisundi AUC on sellisel juhul ligikaudu 110 mg h/l.

Kaal

Kuigi farmakokineetika uuringutes näidati, et kehakaal põhjustab kliirensi varieeruvust, ei ole kehakaalul anidulafungiini farmakokineetikale kliiniliselt olulist mõju.

Sugu

Tervetel meestel ja naistel olid anidulafungiini plasmakontsentratsioonid sarnased. Uuringus, mille käigus patsientidele manustati ravimit mitu korda, oli ravimi kliirens meestel pisut kiirem (ligikaudu 22%).

Eakad

Farmakokineetika uuringutest nähtus, et kliirensi mediaan on eakatel võrreldes noorematega pisut erinev (≥ 65 -aastased patsiendid, kliirensi mediaan = 1,07 l/h; < 65 -aastased patsiendid, kliirensi mediaan = 1,22 l/h), kuid kliirensi vahemik oli sarnane.

Etniline kuuluvus

Valge- ja mustanahalistel, asiaatidel ja hispaania keelt kõnelevatest maadest pärinevatel patsientidel oli anidulafungiini farmakokineetika sarnane.

HIV-positiivsed patsiendid

Vaatamata samaaegsele retroviirusevastasele ravile ei ole HIV-positiivsetel patsientidel annuste kohandamine vajalik.

Maksapuudulikkus

Anidulafungiin ei metaboliseeru maksas. Anidulafungiini farmakokineetikat hinnati patsientidel, kelle maksapuudulikkuse astmeks oli Childi-Pugh' klassifikatsiooni järgi A, B või C. Anidulafungiini kontsentratsioonid ei suurenenud ühegi maksakahjustuse raskusastme korral. Siiski märgati patsientidel, kelle maksapuudulikkuse aste oli Childi-Pugh' klassifikatsiooni järgi C, kergemat AUC langust, mille ulatus jäi aga piiridesse, mida võib eeldada ka tervetel inimestel.

Neerupuudulikkus

Anidulafungiini renaalne kliirens on ebaoluline ($< 1\%$). Kliinilises uuringus kerge, mõõduka, raske või lõppfaasis oleva (dialüüsist sõltuva) neerupuudulikkusega patsientidel sarnanes anidulafungiini farmakokineetika normaalse neerufunktsiooniga isikutel täheldatuga. Anidulafungiin ei ole dialüüsitav ja seda võib manustada hemodialüüsi toimumise ajast sõltumatult.

Lapsed

Anidulafungiini farmakokineetikat uuriti 24 immuunpuudulikkuse ja neutropeeniaga lapsel (2- kuni 11-aastased) ja noorukil (12- kuni 17-aastased) pärast vähemalt viie ööpäevase annuse manustamist. Tasakaalukontsentratsioon saavutati esimesel päeval pärast algannuse manustamist (kahekordne ööpäevane säilitusannus) ja tasakaaluseisundi C_{max} ja AUC_{ss} suurenesid annusest sõltuvalt. Pärast igapäevase säilitusannuse (0,75 mg/kg ja 1,5 mg/kg ööpäevas) manustamist oli süsteemne saadavus selles populatsioonis võrreldav täiskasvanutel täheldatud süsteemse saadavusega, kui ravimit manustati vastavalt annustes 50 mg ja 100 mg ööpäevas. Mõlemad ravirežiimid olid nendel patsientidel hästi talutavad.

Anidulafungiini farmakokineetikat hinnati invasiivse kandidaasi, sh kandidaemiaga 66 lapsel (ühe kuu vanused kuni alla 18-aastased) prospektiivses avatud mittevõrdlevas laste uuringus, pärast 3,0 mg/kg algannuse ja sellele järgnevate säilitusannuste (1,5 mg/kg ööpäevas) manustamist (vt lõik 5.1). Invasiivse kandidaasi, sh kandidaemiaga täiskasvanud patsientidelt ja lastelt saadud kombineeritud andmete populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal olid ekspositsiooni keskmised parameetrid ($AUC_{0...24, ss}$ ja $C_{min, ss}$) tasakaalukontsentratsiooni tingimustes laste kõigi vanuserühmade lõikes (ühe kuu vanused kuni alla 2-aastased, 2-aastased kuni alla 5-aastased ja 5-aastased kuni alla 18-aastased) võrreldavad nendel täiskasvanutel täheldatutega, kellele manustati ravimit algannuses 200 mg ja säilitusannuses 100 mg ööpäevas. Kehakaalu järgi kohandatud kliirens (l/h/kg) ja jaotusruumala tasakaalukontsentratsiooni seisundis (l/kg) olid kõigi vanuserühmade lõikes sarnased.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kolm kuud kestnud uuringute käigus täheldati nii rottidel kui ka ahvidel maksatoksilisuse nähte, sh ensüümide aktiivsuse suurenemist ja morfoloogilisi muutusi, kui ravimit manustati annustes, mille puhul ekspositsioon ravimile oli neli kuni kuus korda suurem kui kliiniliste annuste puhul eeldada võiks. *In vitro* ja *in vivo* genotoksilisuse uuringutes ei ilmnenud anidulafungiinil genotoksilist potentsiaali. Anidulafungiini kartsinogeense potentsiaali hindamiseks ei ole pikaajalisi loomkatseid läbi viidud.

Anidulafungiini manustamisel rottidele ei avaldanud see reproduktsioonile, sh isas ja emasloomade viljakusele, mingit toimet.

Rottidel läbis anidulafungiin platsentaarbarjääri ja seda leiti ka loote plasmast.

Embrüonaalse ja lootelise arengu uuringud viidi läbi annustega, mis ületasid 0,2...2 korda (rottidel) ja 1...4 korda (kүүлikutel) soovitatava terapeutilise säilitusannuse 100 mg/ööpäevas. Anidulafungiin ei põhjustanud rottidel ravimiga seotud arengutoksilisust ka suurimate uuritud annuste puhul. Kүүлikutel täheldatud toimed loote arengule (veidi vähenenud loote kaal) ilmnisid ainult grupis, kus manustati kõige suuremat uuritud annust, mis põhjustas toksilisuse nähte ka emasloomadel.

Nakatmata täiskasvanutel ja vastsündinud rottidel oli anidulafungiini kontsentratsioon ajus pärast ühe annuse manustamist väike (aju/plasma suhe ligikaudu 0,2). Samas oli anidulafungiini kontsentratsioon nakatmata vastsündinud rottide ajus suurenenud pärast viie ööpäevase annuse manustamist (aju/plasma suhe ligikaudu 0,7). Korduva manustamise uuringutes dissemineerunud kandidiaasiga kүүлikutel ja kesknärvisüsteemi *Candida* infektsiooniga hiirtel on leitud, et anidulafungiin vähendab ajus seenerakkude arvu. Dissemineerunud kandidiaasi ja *Candida* põhjustatud hematogeense meningoentsefaliidiga kүүлikumudelitega tehtud farmakokineetika-farmakodünaamika uuringute tulemustest nähtub, et võrreldes muude kui kesknärvisüsteemi kudedega oli infektsioonide optimaalseks ravimiseks kesknärvisüsteemi kudedes vaja anidulafungiini suuremaid annuseid (vt lõik 4.4).

Anidulafungiini manustati rottidele kolmes erinevas annuses ja loomad anesteseeriti ühe tunni jooksul, kasutades ketamiini ja ksülasiini kombinatsiooni. Suurima annuse grupis tekkisid rottidel infusiooniga seotud reaktsioonid, mida anesteesia süvendas. Mõnedel rottidel tekkisid sarnased reaktsioonid ka keskmise annuse grupis, kuid ainult pärast anestetikumide manustamist. Väikese annuse grupis ei ilmnenud sõltumata anesteesiast mingeid kõrvaltoimeid ja anesteesia puudumisel ei tekkinud infusiooniga seotud reaktsioone ka keskmise annuse grupis.

Noorte rottidega tehtud uuringutes ei täheldatud suuremat tundlikkust anidulafungiini hepatotoksilisuse suhtes võrreldes täiskasvanud loomadega.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Fruktoos
Mannitool
Polüsorbaat 80
Viinhape
Naatriumhüdrokksiid (pH korrigeerimiseks)
Vesinikkloriidhape (pH korrigeerimiseks)

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada ega manustada koos teiste ravimite ega elektrolüütidega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikusaeg

3 aastat

Kuni 96 tunni jooksul võib säilitada temperatuuril kuni 25 °C ja pulbrit võib edasi säilitada külmkapis.

Manustamiskõlblikuks muudetud lahus

Manustamiskõlblikuks muudetud lahus on temperatuuril 25 °C keemiliselt ja füüsiliselt stabiilne 24 tunni vältel.

Mikrobioloogilisest seisukohast ja aseptika nõudeid järgides võib manustamiskõlblikuks muudetud lahuse ära kasutada kuni 24 tunni jooksul, kui seda on säilitatud temperatuuril 25 °C.

Infusioonilahus

Mitte lasta külmuda.

Infusioonilahus on 25 °C juures keemiliselt ja füüsiliselt stabiilne 48 tundi.

Mikrobioloogilisest seisukohast ja aseptika nõudeid järgides võib infusioonilahuse ära kasutada kuni 48 tunni jooksul alates valmistamisest kui seda on säilitatud temperatuuril 25 °C.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist ja lahendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

30 ml I tüüpi klaasviaal, millel on elastomeerist kork (butüülkummi inertse polümeerikattega ravimiga kokkupuutuval pinnal ja lubrikandiga välispinnal, et hõlbustada selle käsitlemist) või alternatiivselt bromobutüülkummi lubrikandiga) ja alumiiniumist kaitserõngas koos eemaldatava kattega.

Pakendis 1 viaal.

6.6 Erinõuded ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

ECALTA lahustamiseks tuleb kasutada süstevett ja selle edasisel lahendamisel võib kasutada AINULT naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusioonilahust või 50 mg/ml (5%) glükoosi infusioonilahust. Lahustatud ECALTA sobivus teiste intravenoosselt manustatavate ainete, lisandite või ravimitega, va 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahusega või 50 mg/ml (5%) infusiooniks mõeldud glükoosilahusega, ei ole kindlaks tehtud. Infusioonilahust ei tohi külmutada.

Lahuse valmistamine

Aseptikanõudeid järgides lahustatakse viaalide sisu 30 ml süstevee lisamise teel, et saada lahuse kontsentratsiooniks 3,33 mg/ml. Lahustumiseks kuluv aeg võib olla kuni 5 minutit. Pärast järgnevat lahendamist tuleb lahus ära visata, kui seal on nähtavad osakesed või tekib värvuse muutus.

Lahjendamine ja infusioon

Parenteraalseid ravimeid tuleb enne manustamist kontrollida visuaalselt nähtavate osakeste ja värvimuutuste suhtes, kui lahus ja anum seda võimaldavad. Lahus tuleb hävitada, kui sisaldab nähtavaid osakesi või värvus on muutunud.

Täiskasvanud

Valmis lahusega viaali(de) sisu tuleb aseptilistes tingimustes viia intravenoosse lahuse kotti (või pudelisse), milles on kas 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahust või 50 mg/ml (5%) infusiooniks mõeldud glükoosilahust, et saada sobiv ECALTA kontsentratsioon. Alltoodud tabelis on näidatud lahjendamine lõpliku infusioonilahuse kontsentratsioonini 0,77 mg/ml ja infusioonijuhised iga annuse kohta.

Lahjendamise nõuded ECALTA manustamiseks

Annus	Viaalide arv	Valmis-lahuse kogus	Infusiooni-lahuse kogus ^A	Infusiooni-lahuse üldkogus ^B	Infusioonikiirus	Miimum aeg infusiooniks
100 mg	1	30 ml	100 ml	130 ml	1,4 ml/min või 84 ml/h	90 min
200 mg	2	60 ml	200 ml	260 ml	1,4 ml/min või 84 ml/h	180 min

^A Kas 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahus või 50 mg/ml (5%) infusiooniks mõeldud glükoosilahus.

^B Infusioonilahuse kontsentratsioon on 0,77 mg/ml.

Infusioonikiirus ei tohi ületada 1,1 mg/min (vastab 1,4 ml/min või 84 ml/h pärast lahustamist ja lahjendamist) (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.8).

Lapsed

Ühe kuu vanuste kuni alla 18-aastaste laste puhul varieerub annuse manustamiseks nõutav infusioonilahuse maht olenevalt patsiendi kehakaalust. Manustamiskõlblikuks muudetud lahus tuleb lõpliku infusioonilahuse saamiseks edasi lahjendada kontsentratsioonini 0,77 mg/ml. Kasutada soovitatakse programmeeritavat süstalt või infusioonipumpa. **Infusioonikiirus ei tohi ületada 1,1 mg/min (vastab 1,4 ml/min või 84 ml/h pärast lahustamist ja lahjendamist)** (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

1. Arvutage patsiendi annus ja manustamiskõlblikuks muutmise juhiste kohaselt muutke vajalik arv viaale manustamiskõlblikuks kontsentratsioonini 3,33 mg/ml (vt lõigud 2 ja 4.2).
2. Arvutage vajalik manustamiskõlblikuks muudetud anidulafungiini maht (ml):
 - anidulafungiini maht (ml) = anidulafungiini annus (mg) ÷ 3,33 mg/ml
3. Lõppkontsentratsiooni 0,77 mg/ml saamiseks arvutage vajaliku manustatava lahuse kogumaht (ml):
 - manustatava lahuse kogumaht (ml) = anidulafungiini annus (mg) ÷ 0,77 mg/ml
4. Arvutage manustatava lahuse valmistamiseks vajalik lahusti [5% dekstroosi süstelahus (USP) või 0,9% naatriumkloriidi süstelahus (USP) (füsioloogiline lahus)] maht:
 - lahusti maht (ml) = manustatava lahuse kogumaht (ml) – anidulafungiini maht (ml)

5. Viige vajalikud kogused (ml) anidulafungiini ja 5% dekstroosi süstelahust (USP) või 0,9% naatriumkloriidi süstelahust (USP) (füsioloogiline lahus) aseptiliselt intravenoosseks manustamiseks vajalikku infusioonisüstlasse või infusioonikotti.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgia

8. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/07/416/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20. september 2007
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 28. august 2017

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu/>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Väliskarp

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ECALTA, 100 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber
anidulafungiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga viaal sisaldab 100 mg anidulafungiini.

Infusioonilahuse kontsentraat sisaldab anidulafungiini kontsentratsioon 3,33 mg/ml ja lahjendatud infusioonilahus sisaldab anidulafungiini kontsentratsioon 0,77 mg/ml.

3. ABIAINED

Abiained: fruktoos, mannitool, polüsorbaat 80, viinhape, NaOH ja/või HCl.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

1 viaal

Infusioonilahuse kontsentradi pulber

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Ainult intravenosseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEKATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/416/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

[Põhjendust Braille kirja mittelismiseks on aktsepteeritud]

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vötkood

Lisatud on 2D-vötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

Viaali silt

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

ECALTA, 100 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber
anidulafungiin
i.v

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

100 mg

6. MUU

Hoida külmkapis.

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

ECALTA, 100 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber anidulafungiin

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile või teie lapsele vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Kui teil või teie lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on ECALTA ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne, kui teie või teie laps hakkate/hakkab ECALTAat kasutama
3. Kuidas ECALTAat kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas ECALTAat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on ECALTA ja milleks seda kasutatakse

ECALTA sisaldab toimeainena anidulafungiini, mida määratakse täiskasvanutele ja ühe kuu vanustele kuni alla 18-aastastele lastele teatud tüüpi vere või teiste siseorganite seennakkuse raviks, mida nimetatakse invasiivseks kandidiaasiks. Tegemist on nakkushaigusega, mida põhjustavad seenerakud (pärmseened), mille üldine nimetus on *Candida*.

ECALTA kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse ehhinokandiinideks. Neid ravimeid kasutatakse raskete seennakkuste raviks.

ECALTA takistab seeneraku rakuseina normaalset arengut. ECALTAga kokku puutunud seenerakkude rakusein on mittetäielik või vigane ja see muudab nad õrnaks ega lase neil kasvada.

2. Mida on vaja teada enne, kui teie või teie laps hakkate/hakkab ECALTAat kasutama

ECALTAat ei tohi kasutada

- kui olete anidulafungiini, teiste ehhinokandiinide (nt kaspofungiinatsetaat) või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne ECALTA kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Teie arst võib otsustada teid jälgida alljärgneva osas.

- Maksafunktsioon, kui teil tekivad ravi ajal probleemid maksaga.
- Kui teile manustatakse ravi ajal ECALTAga mõnda anesteetikumi.
- Allergiliste reaktsioonide nähud, sügelus, vilistav hingamine, laiguline nahk.
- Infusiooniga seotud reaktsiooni nähud, mis võivad hõlmata nahalöövet, nõgestõbe, sügelust ja punetust.
- Hingeldus/hingamisraskused, pearinglus või uimasus.

Lapsed ja noorukid

Alla ühe kuu vanustel lastel ei tohi ECALTAAt kasutada.

Muud ravimid ja ECALTA

Teatage oma arstile või apteekrile, kui teie või teie laps võtate/võtab või olete/on hiljuti võtnud või kavatsete/kavatseb võtta mis tahes muid ravimeid.

Rasedus ja imetamine

ECALTA toime rasedatele naistele ei ole teada. Seetõttu ei ole ECALTA kasutamine raseduse ajal soovitatav. Viljakas eas naised peavad kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid. Pöörduge otsekohe arsti poole, kui te ECALTA kasutamise ajal rasestute.

ECALTA toime rinnaga toitvatele naistele ei ole teada. Enne ECALTA kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

ECALTA sisaldab fruktoosi

See ravim sisaldab 119 mg fruktoosi (teatud tüüpi suhkur) ühes viaalis. Kui teie arst on teile öelnud, et te ei talu mõningaid suhkruid, pidage enne ravimi võtmist nõu oma arstiga.

Kui teil (või teie lapsel) on pärilik harvaesinev fruktoositalumatus, ei tohi teie (või teie laps) seda ravimit kasutada. Päriliku fruktoositalumatusega patsientide organism ei suuda lagundada selles ravimis leiduvat fruktoosi. See võib põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid.

Enne ravimi kasutamist teatage oma arstile, kui teil (või teie lapsel) esineb pärilik fruktoositalumatus või kui teie (või teie laps) ei saa enam tarbida magusaid toiduaineid või jooke, sest esinevad iiveldus, oksendamine või ebameeldivad nähud, nt puhitustunne, kõhukrambid või kõhulahtisus.

ECALTA sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes viaalis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas ECALTAAt kasutada

ECALTA valmistab ette ja manustab teile või teie lapsele alati arst või mõni meditsiinitöötaja (ravimi ettevalmistamise meetodite kohta on rohkem teavet selle infolehe lõpus olevas lõigus, mis on mõeldud ainult meditsiini- või tervishoiutöötajatele).

Täiskasvanutel alustatakse ravi esimesel päeval 200 mg annusega (algannus). Järgnevalt manustatakse iga päev 100 mg annus (säilitusannus).

Lastel ja noorukitel (ühe kuu vanused kuni alla 18-aastased) alustatakse ravi esimesel päeval 3,0 mg/kg (maksimaalselt 200 mg) annusega (algannus). Edaspidi manustatakse iga päev 1,5 mg/kg (maksimaalselt 100 mg) annus (säilitusannus). Manustatav annus oleneb patsiendi kehakaalust.

ECALTAAt tuleb manustada veenisiseselt üks kord ööpäevas aeglase infusioonina (tilkinfusioonina). Täiskasvanutel kulub säilitusannuse manustamiseks vähemalt 1,5 tundi ja algannuse manustamiseks vähemalt 3 tundi. Lastel ja noorukitel võib infusiooniks kuluda vähem aega, olenevalt patsiendi kehakaalust.

Teie arst määrab kindlaks ravi kestuse ja teie igapäevase ECALTA annuse ning jälgib teie seisundit ja teie reaktsiooni ravile.

Üldiselt jätkatakse teie ravi vähemalt 14 päeva pärast seda, kui teie verest viimati *Candida*'t leiti.

Kui te saate ECALTAat rohkem, kui ette nähtud

Kui teil on tunne, et te saate ECALTAat liiga palju, pöörduge otsekohe oma arsti või mõne teise meditsiinitöötaja poole.

Kui te unustate ECALTAat kasutada

Et seda ravimit manustatakse teile hoolika meditsiinilise järelevalve all, ei ole tõenäoline, et mõni annus vahele jääb. Siiski tuleb oma arstile või apteekrile öelda, kui te arvate, et mõni annus on vahele jäänud.

Te ei tohiks saada kahekordset annust arstilt.

Kui te lõpetate ECALTA kasutamise

Kui ECALTA-ravi lõpetab teie arst, ei tohiks mingeid tagajärgi tekkida.

Teie arst võib teile pärast ECALTA-ravi lõpetamist määrata mõne teise ravimi, mis ravib teie seennakkust või takistab selle taasteket.

Kui esialgsed sümptomid taastuvad, teavitage sellest otsekohe oma arsti või mõnda teist meditsiinitöötajat.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Mõnda nendest kõrvaltoimetest on märganud arst teie ravivastuse ja seisundi jälgimisel.

Harva on teatatud ECALTA manustamisel eluohtlikest allergilistest reaktsioonidest, milleks võivad olla hingamisraskus koos vilistava hingamisega või olemasoleva nahalööbe ägenemine.

Tõsised kõrvaltoimed - öelge kohe oma arstile või mõnele teisele tervishoiutöötajale, kui tekib midagi alljärgnevat:

- Krambid (krambihood)
- Nahapunetus
- Nahalööve, pruritus (nahasügelus)
- Kuumahood
- Nõgeslööve
- Äkilised lihaste kokkutõmbed hingamisteede ümbruses, mis põhjustavad vilistavat hingamist või kõha
- Hingamisraskused

Muud kõrvaltoimed

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda enam kui ühel kasutajal 10-st):

- Madal kaaliumisisaldus veres (hüpokaleemia)

- Kõhulahtisus
- Iiveldus

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel kasutajal 10-st):

- Krambid
- Peavalu
- Oksendamine
- Muutused maksatalitlust peegeldavates vereanalüüsides
- Nahalööve, pruritus (nahasügelus)
- Muutused neerufunktsiooni peegeldavates vereanalüüsides
- Ebaharilik sapi voolamine sapipõiest soolestikku (kolestaas)
- Suurenenud veresuhkruisaldus
- Kõrge vererõhk
- Madal vererõhk
- Äkilised lihaste kokkutõmbed hingamisteede ümbruses, mis põhjustavad vilistavat hingamist või köha
- Hingamisraskus

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel kasutajal 100-st):

- Vere hüübimishäired
- Nahaõhetus
- Kuumahood
- Kõhuvalu
- Nõgeslööve
- Valu süstekohas

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- Eluohtlikud allergilised reaktsioonid

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas ECALTAt säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Manustamiskõlblikuks muudetud lahust võib kuni 24 tunni vältel hoida temperatuuril kuni 25 °C. Infusioonilahust võib hoida temperatuuril 25 °C (toatemperatuur) 48 tundi (mitte lasta külmuda) ja manustada tuleb temperatuuril 25 °C (toatemperatuur) 48 tunni jooksul.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida ECALTA sisaldab

- Toimeaine on anidulafungiin. Iga pulbriga viaal sisaldab 100 mg anidulafungiini.
- Teised koostisosad on fruktoos (vt lõik 2 „ECALTA sisaldab fruktoosi“), mannitool, polüsorbaat 80, viinhape, naatriumhüdroksiid (pH korrigeerimiseks) (vt lõik 2 „ECALTA sisaldab naatriumi“), vesinikkloriidhape (pH korrigeerimiseks).

Kuidas ECALTA välja näeb ja pakendi sisu

ECALTA on saadaval karbis, milles on 1 viaal 100 mg infusioonilahuse kontsentradi pulbrit. Pulber on valge kuni kollakasvalge pulber.

Müügiloa hoidja

Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Brüssel, Belgia

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel : +356 21344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

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

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

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

Tel: 1800 633 363 (toll free)

Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.,

Sími: + 354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (Cyprus Branch)

Τηλ: +357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL

Filiāle Latvijā

Tel: +371 670 35 775

România

Pfizer România S.R.L

Tel: +40 (0)21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmaceutске dejavnosti, Ljubljana

Tel: + 386 (0)152 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy

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

Sverige

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 5505 2000

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited

Tel: +44 (0)1304 616161

Infoleht on viimati uuendatud (KK/AAAA).

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu/>.

Järgnev teave on mõeldud ainult meditsiini- ja tervishoiutöötajatele ja kehtib ainult ECALTA 100 mg pulber infusioonilahuse kontsentradi valmistamise kohta:

Viaali sisu lahustamiseks peab kasutama süstevett ja selle edasisel lahjendamisel võib kasutada AINULT 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahust või 50 mg/ml (5%) glükoosi infusioonilahust.

Lahustatud ECALTA sobivus intravenoosselt manustatavate ainete, lisandite või ravimitega, v.a 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahusega või 50 mg/ml (5%) infusiooniks mõeldud glükoosilahusega, ei ole kindlaks tehtud. Infusioonilahust ei tohi külmutada.

Lahuse valmistamine

Aseptikanõudeid järgides lahustatakse viaalide sisu 30 ml süstevee lisamise teel, et saada lahuse kontsentratsiooniks 3,33 mg/ml. Lahustumiseks kuluv aeg võib olla kuni 5 minutit. Pärast järgnevat lahjendamist tuleb lahus ära visata, kui seal on nähtavad osakesed või tekib värvuse muutus.

Manustamiskõlblikuks muudetud lahust võib enne edasist lahjendamist hoida temperatuuril kuni 25 °C kuni 24 tundi.

Lahjendamine ja infusioon

Parenteraalseid ravimeid tuleb enne manustamist kontrollida visuaalselt nähtavate osakeste ja värvimuutuste suhtes, kui lahus ja anum seda võimaldavad. Lahus tuleb hävitada, kui sisaldab nähtavaid osakesi või värvus on muutunud.

Täiskasvanud

Valmis lahusega viaali(de) sisu tuleb aseptilistes tingimustes viia intravenoosse lahuse kotti (või pudelisse), milles on kas 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahust või 50 mg/ml (5%) infusiooniks mõeldud glükoosilahust, et saada sobiv anidulafungiini kontsentratsioon. Alltoodud tabelis on näidatud lahjendamine lõpliku infusioonilahuse kontsentratsioonini 0,77 mg/ml ja infusioonijuhiseid iga annuse kohta.

Lahjendamise nõuded ECALTA manustamiseks

Annus	Viaalide arv	Valmislahuse kogus	Infusiooni-lahuse kogus ^A	Infusiooni-lahuse üldkogus ^B	Infusioonikiirus	Miimum aeg infusiooniks
100 mg	1	30 ml	100 ml	130 ml	1,4 ml/min või 84 ml/h	90 min
200 mg	2	60 ml	200 ml	260 ml	1,4 ml/min või 84 ml/h	180 min

^A Kas 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahus või 50 mg/ml (5%) infusiooniks mõeldud glükoosilahus.

^B Infusioonilahuse kontsentratsioon on 0,77 mg/ml.

Infusioonikiirus ei tohi soovitatavalt ületada 1,1 mg/min (vastab 1,4 ml/min või 84 ml/h pärast lahustamist ja lahjendamist).

Lapsed

Ühe kuu vanuste kuni alla 18-aastaste laste puhul varieerub annuse manustamiseks nõutav infusioonilahuse maht olenevalt patsiendi kehakaalust. Manustamiskõlblikuks muudetud lahus tuleb lõpliku infusioonilahuse saamiseks edasi lahjendada kontsentratsioonini 0,77 mg/ml. Kasutada soovitatakse programmeeritavat süstalt või infusioonipumpa. **Infusioonikiirus ei tohi ületada 1,1 mg/min (vastab 1,4 ml/min või 84 ml/h pärast lahustamist ja lahjendamist).**

1. Arvutage patsiendi annus ja manustamiskõlblikuks muutmise juhiste kohaselt muutke vajalik arv viaale manustamiskõlblikuks kontsentratsioonini 3,33 mg/ml.
2. Arvutage vajalik manustamiskõlblikuks muudetud anidulafungiini maht (ml):
 - anidulafungiini maht (ml) = anidulafungiini annus (mg) ÷ 3,33 mg/ml
3. Lõppkontsentratsiooni 0,77 mg/ml saamiseks arvutage vajaliku manustatava lahuse kogumaht (ml):
 - manustatava lahuse kogumaht (ml) = anidulafungiini annus (mg) ÷ 0,77 mg/ml
4. Arvutage manustatava lahuse valmistamiseks vajalik lahusti [5% dekstroosi süstelahus (USP) või 0,9% naatriumkloriidi süstelahus (USP) (füsioloogiline lahus)] maht:
 - lahusti (ml) = manustatava lahuse kogumaht (ml) – anidulafungiini maht (ml)

5. Viige vajalikud kogused (ml) anidulafungiini ja 5% dekstroosi süstelahust (USP) või 0,9% naatriumkloriidi süstelahust (USP) (füsioloogiline lahus) aseptiliselt intravenoosseks manustamiseks vajalikku infusioonisüstlasse või infusioonikotti.

Ainult ühekordseks kasutamiseks. Jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.