

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

ECALTA 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 100 mg anidulafungina.

Rekonstituirana otopina sadrži 3,33 mg/ml anidulafungina, a razrijeđena otopina sadrži 0,77 mg/ml anidulafungina.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

ECALTA sadrži 119 mg fruktoze u jednoj bočici.

ECALTA sadrži 250 mg polisorbata 80 u jednoj bočici s dozom od 100 mg što odgovara 8,33 mg/ml polisorbata 80 u rekonstituiranoj otopini i 1,92 mg/ml polisorbata 80 u razrijeđenoj otopini.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju.

Bijela do gotovo bijela kruta tvar.

Rekonstituirana otopina ima pH od 3,5 do 5,5.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje invazivne kandidijaze u odraslih i pedijatrijskih bolesnika u dobi od 1 mjeseca do < 18 godina (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom ECALTA treba započeti liječnik s iskustvom u liječenju invazivnih gljivičnih infekcija.

Doziranje

Prije terapije treba uzeti uzorke za kulturu gljivica. Terapija se može započeti prije nego što se dobiju rezultati kulture i može se prilagoditi prema rezultatima kad postanu dostupni.

Odrasli (doziranje i trajanje terapije)

Jednokratnu udarnu dozu od 200 mg potrebno je primijeniti 1. dana, a nakon toga 100 mg dnevno. Trajanje liječenja treba se temeljiti na kliničkom odgovoru bolesnika.

Antimikotična terapija općenito treba trajati najmanje 14 dana nakon posljednje pozitivne kulture.

Nema dovoljno podataka koji bi poduprli primjenu doze od 100 mg dulje od 35 dana terapije.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega i jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre.

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s bilo kojim stupnjem zatajivanja bubrega, uključujući i one na dijalizi. ECALTA se može dati neovisno o vremenu kad se provodi hemodijaliza (vidjeti dio 5.2).

Druge posebne populacije

Nije potrebna prilagodba doze u odraslih bolesnika na temelju spola, tjelesne težine, etniciteta, HIV-pozitivnog statusa, ili u starijih osoba (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija (od 1 mjeseca do < 18 godina) (doziranje i trajanje terapije)

Potrebno je primijeniti jednokratnu udarnu dozu od 3,0 mg/kg (ne smije premašiti 200 mg) 1. dan nakon koje se primjenjuje dnevna doza održavanja od 1,5 mg/kg (ne smije premašiti 100 mg).

Trajanje liječenja treba se temeljiti na kliničkom odgovoru bolesnika.

Antimikotična terapija općenito treba trajati najmanje 14 dana nakon posljednje pozitivne kulture.

Sigurnost i djelotvornost lijeka ECALTA u novorođenčadi (u dobi od < 1 mjeseca) nisu ustanovljene (vidjeti dio 4.4).

Način primjene

Samo za intravensku primjenu.

ECALTA se treba rekonstituirati s vodom za injekciju do koncentracije od 3,33 mg/ml i zatim razrijediti do koncentracije od 0,77 mg/ml za konačnu otopinu za infuziju. Kod pedijatrijskog bolesnika volumen otopine za infuziju potreban za primjenu doze razlikovat će se ovisno o tjelesnoj težini djeteta. Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene (vidjeti dio 6.6).

Preporučuje se primijeniti lijek ECALTA brzinom infuzije koja ne prelazi 1,1 mg/min (što odgovara 1,4 ml/min nakon rekonstitucije i razrjeđenja prema uputama). Reakcije povezane s infuzijom nisu česte kad brzina infuzije anidulafungina ne prelazi 1,1 mg/min vidjeti dio 4.4.

ECALTA se ne smije primijeniti u obliku bolus injekcije.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Preosjetljivost na druge lijekove iz skupine ehinokandina.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

ECALTA nije ispitivana u bolesnika s endokarditisom, osteomijelitisom ili meningitisom uzrokovanim *Candidom*.

Djelotvornost lijeka Ecalta procijenjena je samo u ograničenog broja bolesnika s neutropenijom (vidjeti dio 5.1).

Pedijatrijska populacija

Ne preporučuje se liječenje novorođenčadi (u dobi od < 1 mjeseca) lijekom ECALTA. Kod liječenja novorođenčadi potrebno je razmotriti obuhvaćanje diseminirane kandidijaze, uključujući zahvaćeni središnji živčani sustav; modeli nekliničkih infekcija ukazuju na to da su potrebne veće doze anidulafungina za postizanje odgovarajuće penetracije u središnji živčani sustav (vidjeti dio 5.3), što dovodi do većih doza polisorbata 80, pomoćne tvari formulacije. Veće doze polisorbata povezuju se s toksičnostima koje potencijalno mogu biti opasne po život novorođenčadi, kako je prijavljeno u literaturi.

Nema kliničkih podataka koji podržavaju djelotvornost i sigurnost većih doza anidulafungina od onih koje su preporučene u dijelu 4.2.

Učinci na jetru

Povišene razine jetrenih enzima opažene su u zdravih ispitanika i bolesnika liječenih anidulafunginom. U nekih bolesnika s ozbiljnom bolešću u podlozi koji su primali više lijekova istovremeno s anidulafunginom nastupili su klinički značajni poremećaji jetre. Slučajevi značajnog poremećaja funkcije jetre, hepatitisa i zatajenje jetre nisu bili česti u kliničkim ispitivanjima. Bolesnike s povišenim vrijednostima jetrenih enzima tijekom terapije anidulafunginom treba pratiti zbog znakova pogoršanja funkcije jetre te procijeniti omjer rizika i koristi od nastavka terapije anidulafunginom.

Anafilaktičke reakcije

Anafilaktičke reakcije, uključujući šok, zabilježene su s primjenom anidulafungina. Ako se javi takva reakcija, potrebno je prekinuti primjenu anidulafungina i primijeniti odgovarajuću terapiju.

Reakcije povezane s infuzijom

Zabilježene su reakcije povezane s infuzijom anidulafungina, uključujući osip, urtikariju, navale crvenila, svrbež, dispneju, bronhospazam i hipotenziju. Nuspojave povezane s infuzijom su rijetke kada brzina infuzije anidulafungina ne prelazi 1,1 mg/min (vidjeti dio 4.8).

U nekliničkim ispitivanjima (na štakorima) opažena je egzacerbacija reakcija povezanih s infuzijom kod istovremene primjene anestetika (vidjeti dio 5.3). Klinička važnost tog nalaza nije poznata. Ipak, potreban je oprez kad se anidulafungin primjenjuje istovremeno s anestheticima.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Fruktoza

ECALTA sadrži fruktozu.

Bolesnici s nasljednim nepodnošenjem fruktoze ne smiju primiti ovaj lijek osim ako je to zaista neophodno.

Dojenčad i mala djeca (mlađa od 2 godine) možda još nemaju dijagnosticirano nasljedno nepodnošenje fruktoze. Lijekovi (koji sadrže fruktozu) koji se daju intravenski mogu biti opasni po život i moraju biti kontraindicirani u ovoj populaciji osim ako postoji velika klinička potreba te nema dostupnih zamjenskih lijekova.

Prije primjene ovog lijeka potrebno je od svakog bolesnika uzeti detaljnu anamnezu s obzirom na simptome nasljednog nepodnošenja fruktoze.

Natrij

ECALTA sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po bočici. Bolesnici na prehrani sa smanjenim unosom natrija mogu se obavijestiti da ovaj lijek sadrži zanemarive količine natrija.

ECALTA se može razrijediti s otopinama koje sadrže natrij (vidjeti dio 6.6) te je to potrebno razmotriti u odnosu na ukupnu količinu natrija iz svih izvora koja će se dati bolesniku.

Polisorbat

ECALTA sadrži polisorbat 80. Polisorbat 80 može uzrokovati reakcije preosjetljivosti te imati utjecaj na srce i krvotok (npr. nepravilni ili poremećeni otkucaji srca, ili nizak krvni tlak). Kako bi se smanjio rizik treba uzeti u obzir sporiju brzinu infuzije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Anidulafungin nije klinički važan supstrat, induktor niti inhibitor izoenzima citokroma P450 (1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A). Treba napomenuti da *in vitro* ispitivanja ne isključuju u potpunosti mogućnost interakcija *in vivo*.

Provedena su ispitivanja interakcija anidulafungina i drugih lijekova s kojima će se vjerojatno istovremeno primjenjivati. Ne preporučuje se prilagodba doze ciklosporina, vorikonazola ili takrolimusa kad se primjenjuju istovremeno s anidulafunginom, kao što se ne preporučuje niti prilagodba doze anidulafungina kad se primjenjuje istovremeno s amfotericinom B ili rifampicinom.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni anidulafungina u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Ne preporučuje se koristiti lijek ECALTA tijekom trudnoće osim ako korist za majku jasno nadmašuje potencijalni rizik za fetus.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se anidulafungin u majčino mlijeko. Dostupni farmakodinamički/toksikološki podaci u životinja pokazuju da se anidulafungin izlučuje u mlijeko.

Ne može se isključiti rizik za dojenče. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja lijekom ECALTA uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Anidulafungin nije pokazao djelovanje na plodnost u ispitivanjima provedenim na mužjacima i ženama štakora (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nije značajno.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Zabilježene su nuspojave povezane s infuzijom anidulafungina u kliničkim ispitivanjima uključujući osip, svrbež, dispneju, bronhospazam, hipotenziju (česti događaji), navale crvenila, navale vrućine i urtikariju (manje česti događaji), sažeto prikazane u tablici 1 (vidjeti dio 4.4).

Tablični prikaz nuspojava

Sljedeća tablica prikazuje nuspojave svih uzročnosti (MedDRA pojmovi) u 840 ispitanika koji su primali 100 mg anidulafungina, sa sljedećom učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) te iz spontan

prijava s nepoznatom učestalosti (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane slijedom prema sve manjoj ozbiljnosti.

Tablica 1. Tablica s nuspojavama

Klasa organskih sustava	Vrlo često ≥ 1/10	Često ≥ 1/100 i < 1/10	Manje često ≥ 1/1000 i < 1/100	Rijetko ≥ 1/10 000 i < 1/1000	Vrlo rijetko < 1/10 000	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava			Koagulopatija			
Poremećaji imunološkog sustava						Anafilaktički šok, Anafilaktička reakcija*
Poremećaji metabolizma i prehrane	Hipokalijemija	Hiperglikemija				
Poremećaji živčanog sustava		Konvulzije, glavobolja				
Krvožilni poremećaji		Hipotenzija, hipertenzija	Navale crvenila, navale vrućine			
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredopršja		Bronhospazam, dispneja				
Poremećaji probavnog sustava	Proljev, mučnina	Povraćanje	Bol u gornjem dijelu abdomena			
Poremećaji jetre i žuči		Povišene vrijednosti alanin aminotransferaze, povišene vrijednosti alkalne fosfataze u krvi, povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze, povišene vrijednosti bilirubina u krvi, kolestaza	Povišena gamaglutamil transferaza			
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Osip, svrbež	Urtikarija			
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		Povišen kreatinin u krvi				
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene			Bol na mjestu infuzije			

* vidjeti dio 4.4.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost anidulafungina ispitana je u 68 pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 1 mjeseca do < 18 godina) s invazivnom kandidijazom koja uključuje kandidemiju (engl. *invasive candidiasis including candidaemia*, ICC) u prospektivnom, otvorenom, nekomparativnom pedijatrijskom ispitivanju (vidjeti

dio 5.1). Učestalost određenih štetnih događaja povezanih s jetrom i žuči, uključujući povišene vrijednosti alanin aminotransferaze (ALT) i povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze (AST), bila je veća (7 – 10 %) u navedenih pedijatrijskih bolesnika nego u odraslih bolesnika (2 %). Iako su možda tome doprinijele slučajnost ili razlike u težini osnovne bolesti, ne može biti isključeno da se nuspojave povezane s jetrom i žuči češće pojavljuju u pedijatrijskih bolesnika nego u odraslih bolesnika.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Kao i kod predoziranja drugim lijekovima, treba primijeniti mjere općeg potpornog liječenja po potrebi. U slučaju predoziranja mogu nastati nuspojave navedene u dijelu 4.8.

Tijekom kliničkih ispitivanja, nehotično je bila primijenjena jednokratna doza od 400 mg anidulafungina kao udarna doza. Nisu bile zabilježene nikakve kliničke nuspojave. U ispitivanju u 10 zdravih ispitanika kojima je primijenjena udarna doza od 260 mg nakon koje se nastavilo s dozom od 130 mg na dan, nije bila primijećena toksičnost koja ograničuje dozu; 3 od tih 10 ispitanika imalo je prolazna asimptomatska povišenja transaminaza ($\leq 3 \times$ iznad gornje granice normale).

Tijekom pedijatrijskog kliničkog ispitivanja jedan je ispitanik primio dvije doze anidulafungina koje su sačinjavale 143 % očekivane doze. Nisu prijavljene nikakve kliničke nuspojave.

ECALTA se ne može ukloniti dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: - antimikotici za sustavnu primjenu, ostali antimikotici za sustavnu primjenu. ATK oznaka: J02AX06

Mehanizam djelovanja

Anidulafungin je polusintetski ehinokandin, lipopeptid sintetiziran iz fermentacijskih produkata *Aspergillus nidulans*.

Anidulafungin selektivno inhibira 1,3- β -D glukana sintetazu, enzim koji je prisutan u stanicama gljivica, ali ne i stanicama sisavaca. To rezultira inhibicijom stvaranja 1,3- β -D-glukana, neophodnog sastojka staničnog zida gljivica. Anidulafungin je pokazao fungicidni učinak na vrstu *Candida*, a djeluje i na područja aktivnog rasta stanica hifa *Aspergillus fumigatus*.

Granične vrijednosti testiranja osjetljivosti

Interpretacijske kriterije za ispitivanje osjetljivosti za MIK (minimalna inhibicijska koncentracija) utvrdio je Europski odbor za ispitivanje osjetljivosti na antimikrobna sredstva (EUCAST) za anidulafungin, a navedeni su ovdje: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

In vitro aktivnost

Anidulafungin je iskazao aktivnost *in-vitro* protiv *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* i *C. tropicalis*. Za klinički značaj ovih nalaza pogledajte "Klinička djelotvornost i sigurnost."

Izolati s mutacijama u "hot spot" regijama ciljnog gena povezani su s kliničkim neuspjesima ili probojnim infekcijama. Većina kliničkih slučajeva uključuje liječenje kaspofunginom. Međutim, u eksperimentima na životinjama ove mutacije doprinose križnoj rezistenciji na sva tri ehinokandina i stoga su takvi izolati klasificirani kao rezistentni na ehinokandine sve dok se ne steknu daljnja klinička iskustva u vezi anidulafungina.

In vitro aktivnost anidulafungina protiv vrsta iz roda *Candida* nije ujednačena. Konkretno, za *C. parapsilosis* minimalne inhibitorne koncentracije anidulafungina više su od onih za druge vrste iz roda *Candida*.

Aktivnost in vivo

Parenteralno primijenjeni anidulafungin pokazao se djelotvornim protiv vrsta iz roda *Candida* na modelu imunokompetentnih i imunokompromitiranih miševa i kunića. Liječenje anidulafunginom produljilo je preživljenje i također smanjilo količinu vrsta iz roda *Candida* u organima, određivanu u vremenskim razmacima od 24 do 96 sati nakon zadnje primjene lijeka.

Pokusni modeli infekcija uključivali su diseminiranu infekciju *C. albicans* kod neutropeničnih kunića, ezofagealnu/orofaringealnu infekciju neutropeničnih kunića s flukonazol-rezistentnom *C. albicans* i diseminiranu infekciju neutropeničnih miševa s flukonazol-rezistentnom *C. glabrata*.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Kandidemija i drugi oblici invazivne kandidijaze

Sigurnost primjene i djelotvornost anidulafungina procijenjena je u velikom randomiziranom, dvostruko slijepom, multicentričnom, multinacionalnom ispitivanju faze III i to prvenstveno na bolesnicima s kandidemijom bez neutropenije i na ograničenom broju bolesnika s infekcijom dubokih tkiva izazvanom *Candidom* ili apscedirajućim oblikom bolesti.

Bolesnici s endokarditisom, osteomijelitisom ili meningitisom izazvanima *Candidom*, kao i oni s infekcijom uzrokovanom *C. krusei*, bili su posebno isključeni iz ispitivanja. Bolesnici su bili randomizirani tako da su primali anidulafungin (intravenski u udarnoj dozi od 200 mg, nakon koje je slijedila intravenska doza od 100 mg na dan) ili flukonazol (intravenski u udarnoj dozi od 800 mg, nakon koje je slijedila intravenska doza od 400 mg na dan) i pri tom su stratificirani prema APACHE II ocjenskoj ljestvici (≤ 20 i > 20) i prisutnosti odnosno odsutnosti neutropenije. Liječenje je trajalo najkraće 14, a najdulje 42 dana. Bolesnicima u obje skupine bilo je dopušteno prijeći na peroralni oblik flukonazola nakon najmanje 10 dana intravenske terapije, pod uvjetom da su mogli primati lijek kroz usta, da nisu imali vrućicu najmanje 24 sata i da su zadnje hemokulture bile negativne na vrste *Candida*.

Bolesnici koji su primili najmanje jednu dozu ispitivanog lijeka i koji su prije uključivanja u ispitivanje imali pozitivnu kulturu na vrste *Candida* iz uobičajeno sterilnih mjesta, uključeni su u modificiranu analizu populacije koja se planirala liječiti (engl. *modified intention-to-treat*, MITT). U primarnoj analizi djelotvornosti, opći odgovor u MITT populaciji na kraju intravenske terapije, anidulafungin je bio uspoređen s flukonazolom pomoću prethodno specificirane statističke usporedbe u dva stupnja (utvrđivanje neinferiornosti nakon koje je slijedilo utvrđivanje superiornosti). Uspješan opći odgovor zahtijevao je kliničko poboljšanje i mikrobiološku eradikaciju. Bolesnici su bili praćeni šest tjedana nakon završetka svih terapija.

Dvjesto pedeset i šest (256) bolesnika u dobi od 16 do 91 godine dobilo je najmanje jednu dozu ispitivanog lijeka nakon randomizacije u različite terapijske skupine. Najčešće izolirane vrste na početku ispitivanja bile su: *C. albicans* (63,8 % anidulafungin, 59,3 % flukonazol), zatim *C. glabrata* (15,7 %, 25,4 %), *C. parapsilosis* (10,2 %, 13,6 %) i *C. tropicalis* (11,8 %, 9,3 %) – s 20, 13 i 15

izolata za svaki od posljednja 3 soja u skupini koja je primala anidulafungin. Većina bolesnika imala je APACHE II rezultat ≤ 20 i svega ih je nekoliko imalo neutropeniju.

Podaci o djelotvornosti kod svih ispitanika i u raznim podskupinama bolesnika prikazani su u tablici 2.

Tablica 2. Opći uspjeh liječenja u MITT populaciji: primarni i sekundarni ishodi			
	Anidulafungin	Flukonazol	Razlika između skupina ^a (95% CI)
Kraj i.v. terapije (primarni ishod)	96/127 (75,6 %)	71/118 (60,2 %)	15,42 (3,9, 27,0)
Samo kandidemija	88/116 (75,9 %)	63/103 (61,2 %)	14,7 (2,5, 26,9)
Druga sterilna mjesta ^b	8/11 (72,7 %)	8/15 (53,3 %)	-
peritonejska tekućina/IA ^c apsces	6/8	5/8	
ostalo	2/3	3/7	
<i>C. albicans</i> ^d	60/74 (81,1 %)	38/61 (62,3 %)	-
Ostale vrste (ne <i>albicans</i>) ^d	32/45 (71,1 %)	27/45 (60,0 %)	-
Apache II rezultat ≤ 20	82/101 (81,2 %)	60/98 (61,2 %)	-
Apache II rezultat > 20	14/26 (53,8 %)	11/20 (55,0 %)	-
Bez neutropenije (apsolutni broj neutrofila, stanice/mm ³ > 500)	94/124 (75,8 %)	69/114 (60,5 %)	-
S neutropenijom (apsolutni broj neutrofila, stanice/mm ³ ≤ 500)	2/3	2/4	-
Ostali ishodi			
Kraj svih terapija	94/127 (74,0 %)	67/118 (56,8 %)	17,24 (2,9, 31,6) ^e
nakon 2 tjedna praćenja	82/127 (64,6 %)	58/118 (49,2 %)	15,41 (0,4, 30,4) ^e
nakon 6 tjedana praćenja	71/127 (55,9 %)	52/118 (44,1 %)	11,84 (-3,4, 27,0) ^e

^a Izračunato kao anidulafungin umanjen za flukonazol.

^b Sa ili bez istovremene kandidemije.

^c Intraabdominalno.

^d Podaci za bolesnike s jednim patogenom na početku ispitivanja.

^e Raspon pouzdanosti od 98,3%, prilagođen *post hoc* za višestruke usporedbe u sekundarnim vremenskim točkama.

Stope smrtnosti u obje skupine, u onoj koja je primala anidulafungin i onoj koja je primala flukonazol, prikazane su u tablici 3:

Tablica 3. Smrtnost		
	Anidulafungin	Flukonazol
Ukupna smrtnost u ispitivanju	29/127 (22,8 %)	37/118 (31,4 %)
Smrtnost tijekom primjene lijeka u ispitivanju	10/127 (7,9 %)	17/118 (14,4 %)
Smrtnost koja se pripisuje infekciji <i>Candidom</i>	2/127 (1,6 %)	5/118 (4,2 %)

Dodatni podaci za bolesnike s neutropenijom

Djelotvornost anidulafungina (udarna intravenska doza od 200 mg nakon čega slijedi 100 mg intravenski jednom na dan) kod odraslih bolesnika s neutropenijom (definirana kao apsolutni broj neutrofila ≤ 500 stanica/mm³, leukociti ≤ 500 stanica/mm³ ili bolesnici klasificirani od strane ispitivača kao bolesnici s neutropenijom prije početka liječenja) s mikrobiološki potvrđenom invazivnom kandidijazom procijenjena je u analizi udruženih podataka iz pet prospektivnih ispitivanja (jedno usporedno naspram kaspofungina i 4 otvorena, neusporedna ispitivanja). Bolesnici su bili liječeni

tijekom najmanje 14 dana. Kod klinički stabilnih bolesnika prebacivanje na peroralnu terapiju azolima bilo je dopušteno nakon najmanje 5 do 10 dana liječenja anidulafunginom. U analizu je bilo uključeno ukupno 46 bolesnika. Većina bolesnika imala je samo kandidemiju (84,8 %; 39/46). Najčešći patogeni izolirani na početku ispitivanja bili su *C. tropicalis* (34,8 %; 16/46), *C. krusei* (19,6 %; 9/46), *C. parapsilosis* (17,4 %; 8/46), *C. albicans* (15,2 %; 7/46) i *C. glabrata* (15,2 %; 7/46). Stopa uspješnog općeg odgovora na kraju intravenskog liječenja (primarna mjera ishoda) bila je 26/46 (56,5 %) te na kraju svih liječenja bila je 24/46 (52,2 %). Mortalitet zbog svih uzroka do kraja ispitivanja (posjeta u 6. tjednu praćenja) bio je 21/46 (45,7 %).

Djelotvornost anidulafungina kod odraslih bolesnika s neutropenijom (definirana kao apsolutni broj neutrofila ≤ 500 stanica/mm³ na početku) s invazivnom kandidijazom bili su procijenjeni u prospektivnom, dvostruko slijepom, randomiziranom, kontroliranom ispitivanju. Podobni bolesnici primili su bilo anidulafungin (udarna doza od 200 mg intravenski nakon čega slijedi intravenska doza od 100 mg jednom na dan) ili kaspofungin (udarna doza od 70 mg intravenski nakon čega slijedi doza od 50 mg intravenski jednom na dan) (randomizacija u omjeru 2:1). Bolesnici su bili liječeni tijekom najmanje 14 dana. Kod klinički stabilnih bolesnika prebacivanje na peroralnu terapiju azolima bilo je dopušteno nakon najmanje 10 dana primanja ispitivanog lijeka. U ispitivanje je bilo uključeno ukupno 14 bolesnika s neutropenijom i s mikrobiološki potvrđenom invazivnom kandidijazom (MITT populacija) (11 ih je primalo anidulafungin; 3 ih je primalo kaspofungin). Većina bolesnika imala je samo kandidemiju. Najčešći patogeni izolirani na početku bili su *C. tropicalis* (4 ih je primalo anidulafungin, nijedan kaspofungin), *C. parapsilosis* (2 su primale anidulafungin, 1 bolesnik primao je kaspofungin), *C. krusei* (2 su bolesnika primale anidulafungin, 1 bolesnik primao je kaspofungin) i *C. glabrata* (2 su bolesnika primale anidulafungin, nijedan kaspofungin). Stopa općeg uspješnog odgovora na kraju intravenskog liječenja (primarna mjera ishoda) iznosila je 8/11 (72,7 %) za anidulafungin te 3/3 (100,0 %) za kaspofungin (razlika -27,3; 95 % CI -80,9; 40,3); stopa uspješnog općeg odgovora na kraju svih liječenja iznosila je 8/11 (72,7 %) za anidulafungin te 3/3 (100,0 %) za kaspofungin (razlika -27,3; 95 % CI -80,9; 40,3). Mortalitet zbog svih uzroka do posjeta u 6. tjednu praćenja za anidulafungin (MITT populacija) iznosio je 4/11 (36,4 %) i 2/3 (66,7 %) za kaspofungin.

Bolesnici s mikrobiološki potvrđenom invazivnom kandidijazom (MITT populacija) i neutropenijom identificirani su u analizi udruženih podataka iz 4 slično dizajnirana, prospektivna, otvorena, nekomparativna ispitivanja. Djelotvornost anidulafungina (intravenska udarna doza od 200 mg nakon čega slijedi 100 mg intravenski jednom na dan) procijenjena je u 35 odraslih bolesnika s neutropenijom definiranom kao apsolutni broj neutrofila ≤ 500 stanica/mm³ ili broj leukocita ≤ 500 stanica/mm³ u 22 bolesnika ili klasificiranom od strane ispitivača kao neutropenijom u 13 bolesnika prije početka liječenja. Svi bolesnici su bili liječeni tijekom najmanje 14 dana. Kod kliničkih stabilnih bolesnika prebacivanje na peroralnu terapiju azolima bilo je dopušteno nakon najmanje 5 do 10 dana liječenja anidulafunginom. Većina bolesnika imala je samo kandidemiju (85,7 %). Najčešći patogeni izolirani na početku bili su *C. tropicalis* (12 bolesnika), *C. albicans* (7 bolesnika), *C. glabrata* (7 bolesnika) i *C. krusei* (7 bolesnika) i *C. parapsilosis* (6 bolesnika). Stopa uspješnog općeg odgovora na kraju intravenskog liječenja (primarna mjera ishoda) iznosila je 18/35 (51,4 %) odnosno 16/35 (45,7 %) na kraju svih liječenja. Mortalitet zbog svih uzroka do 28. dana iznosio je 10/35 (28,6 %). Stopa uspješnog općeg odgovora na kraju intravenskog liječenja i na kraju svih liječenja bila je u oba slučaja 7/13 (53,8 %) u 13 bolesnika s neutropenijom, koju su ispitivači procijenili prije početka liječenja.

Dodatni podaci u bolesnika s infekcijama dubokog tkiva

Djelotvornost anidulafungina (intravenska udarna doza od 200 mg nakon čega slijedi 100 mg intravenski jednom na dan) kod odraslih bolesnika s mikrobiološki potvrđenom kandidijazom dubokih tkiva procijenjena je u analizi udruženih podataka iz 5 prospektivnih ispitivanja (1 usporedno i 4 otvorena ispitivanja). Bolesnici su bili liječeni tijekom najmanje 14 dana. U četiri otvorena ispitivanja, prebacivanje na peroralnu terapiju azolima bilo je dopušteno nakon najmanje 5 do 10 dana liječenja anidulafunginom. U analizu je bilo uključeno ukupno 129 bolesnika. Dvadeset i jedan (16,3 %) bolesnika imalo je istovremenu kandidemiju. Srednja vrijednost APACHE II rezultata iznosila je 14,9 (raspon 2-44). Najčešća mjesta infekcije uključivala su peritonealnu šupljinu (54,3 %; 70 od 129), hepatobilijarni trakt (7,0 %; 9 od 129), pleuralnu šupljinu (5,4 %; 7 od 129) i bubrege (3,1 %; 4 od

129). Najčešći patogeni izolirani iz dubokog tkiva na početku ispitivanja bili su *C. albicans* (64,3 %; 83 od 129), *C. glabrata* (31,0 %; 40 od 129), *C. tropicalis* (11,6 %; 15 od 129) i *C. krusei* (5,4 %; 7 od 129). Stopa uspješnog općeg odgovora na kraju intravenskog liječenja (primarna mjera ishoda) te na kraju svih liječenja i mortalitet zbog svih uzroka do posjeta u 6. tjednu praćenja prikazan je u Tablici 4.

Tablica 4. Stopa uspješnog općeg odgovora^a i smrtnost zbog svih uzroka kod bolesnika s kandidijazom dubokog tkiva – udružena analiza

	MITT populacija n/N (%)
Opći odgovor uspjeha pri EOIVT^b	
Ukupno	102/129 (79,1)
Peritonealna šupljina	51/70 (72,9)
Hepatobilijarni trakt	7/9 (77,8)
Pleuralna šupljina	6/7 (85,7)
Bubreg	3/4 (75,0)
Opći odgovor uspjeha pri EOT^b	94/129 (72,9)
Smrtnost zbog svih uzroka	40/129 (31,0)

^a Uspješan opći odgovor definiran je kao klinički i mikrobiološki uspjeh

^b EOIVT (engl. *End of Intravenous Treatment*), kraj intravenskog liječenja; EOT (engl. *End of All Treatment*), kraj svih liječenja

Pedijatrijska populacija

Prospektivno, otvoreno, nekomparativno, multinacionalno ispitivanje procijenilo je sigurnost i djelotvornost anidulafungina u 68 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 1 mjeseca do < 18 godina s ICC-om. Bolesnici su bili stratificirani prema dobi (od 1 mjeseca do < 2 godine, od 2 do < 5 godina i od 5 do < 18 godina) i jedanput na dan intravenski primali anidulafungin (udarnu dozu od 3,0 mg/kg 1. dan, a nakon toga dnevnu dozu održavanja od 1,5 mg/kg) do 35 dana nakon čega su mogli izabrati prelazak na peroralno primijenjeni flukonazol (od 6 do 12 mg/kg/dan, maksimalno 800 mg/dan). Bolesnici su bili praćeni u 2. i 6. tjednu nakon završetka liječenja.

Od 68 bolesnika koji su primali anidulafungin, 64 je imalo mikrobiološki potvrđenu infekciju *Candidom* i u njih se procjenjivala djelotvornost u MITT populaciji. U ukupno 61 bolesnika (92,2 %) izolirana je *Candida* samo iz krvi. Najčešće izolirani patogeni bili su *Candida albicans* (25 [39,1 %] bolesnika), nakon koje su slijedili *Candida parapsilosis* (17 [26,6 %] bolesnika) i *Candida tropicalis* (9 [14,1 %] bolesnika). Uspješan opći odgovor definiran je kao postojanje kliničkog odgovora uspjeha (izlječenje ili poboljšanje) i mikrobiološkog odgovora uspjeha (eradikacija ili pretpostavljena eradikacija). Ukupne stope uspješnog općeg odgovora u MITT populaciji prikazane su u tablici 5.

Tablica 5. Sažetak uspješnog općeg odgovora prema dobnoj skupini, MITT populacija					
Vremenska točka	Opći odgovor	Uspješan opći odgovor, n (%)			
		Od 1 mjeseca do < 2 godine (N=16) n (n/N, %)	Od 2 do < 5 godina (N=18) n (n/N, %)	Od 5 do < 18 godina (N=30) n (n/N, %)	Ukupno (N=64) n (n/N, %)
EOIVT	Uspjeh	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	Uspjeh	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-tjedni FU	Uspjeh	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-tjedni FU	Uspjeh	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 = egzaktni interval pouzdanosti od 95% za binomske proporcije dobiven primjenom Clopper-Pearsonove metode; EOIVT (engl. *End of Intravenous Treatment*) = kraj intravenskog liječenja; EOT (engl. *End of All Treatment*) = kraj svih liječenja; FU (engl. *follow-up*) = praćenje; MITT = modificirana populacija predviđena za liječenje; N = broj ispitanika u populaciji; n = broj ispitanika s odgovorima

5.2 Farmakokinetička svojstva

Opća farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika anidulafungina opisana je kod zdravih ispitanika, posebnih skupina i bolesnika. Opažena je mala interindividualna varijabilnost kod sustavne primjene (koeficijent varijabilnosti ~25 %). Stanje dinamičke ravnoteže postiže se već prvoga dana nakon primjene udarne doze (dvostruko veća od dnevne doze održavanja).

Distribucija

Farmakokinetiku anidulafungina obilježava brzo poluvrijeme distribucije (0,5 do 1 sat) i volumen distribucije od 30 do 50 l, što je slično ukupnom volumenu tjelesne tekućine. Anidulafungin se velikim dijelom (> 99 %) veže na proteine plazme. Nisu provedena posebna ispitivanja tkivne raspodjele anidulafungina u ljudi. Zbog toga nema dostupnih podataka o prodiranju anidulafungina u cerebrospinalni likvor i/ili kroz krvno-moždanu barijeru.

Biotransformacija

Nije primijećen metabolizam anidulafungina u jetri. Anidulafungin nije klinički značajan supstrat, induktor niti inhibitor izoenzima citokroma P450. Anidulafungin najvjerojatnije nema klinički značajne učinke na metabolizam drugih lijekova koji se metaboliziraju putem izoenzima citokroma P450.

Pri fiziološkoj temperaturi i pH, anidulafungin se sporo kemijski degradira do peptida s otvorenim prstenom koji nema antifungalno djelovanje. *In vitro* poluvijek razgradnje anidulafungina u fiziološkim uvjetima iznosi približno 24 sata. *In vivo* se peptidni spoj s otvorenim prstenom postupno pretvara u razgradne spojeve peptida i kao takav uglavnom eliminira izlučivanjem putem žuči.

Eliminacija

Klirens anidulafungina iznosi približno 1 l/h. Anidulafungin pretežno ima poluvijek eliminacije od približno 24 sata koji obilježava najveći dio profila koncentracije lijeka u plazmi tijekom vremena, a terminalni poluvijek od 40 do 50 sati, koji obilježava profil u dijelu završne faze eliminacije.

U kliničkom ispitivanju s jednokratnom dozom, zdravim je ispitanicima bio primijenjen radioaktivno obilježeni (¹⁴C) anidulafungin (~88 mg). Približno 30 % radioaktivne doze eliminirano je stolicom u

razdoblju od 9 dana, od čega manje od 10 % lijeka u nepromijenjenom obliku. Manje od 1 % primijenjene doze radioaktivno obilježenog lijeka izlučeno je u mokraći, što ukazuje na zanemariv bubrežni klirens. Koncentracija anidulafungina smanjila se ispod donje granice kvantifikacije 6 dana nakon primjene lijeka. Zanimarive količine radioaktivnosti prouzročene lijekom zabilježene su u krvi, mokraći i stolici 8 tjedana nakon primjene doze.

Linearnost

Anidulafungin pokazuje linearnu farmakokinetiku unutar širokog raspona jednokratnih dnevnih doza (15-130 mg).

Posebne skupine bolesnika

Bolesnici s gljivičnim infekcijama

Na temelju populacijske farmakokinetičke analize, farmakokinetika anidulafungina u bolesnika s gljivičnim infekcijama slična je onoj kod zdravih ispitanika. Kod sheme doziranja 200/100 mg na dan i brzine infuzije od 1,1 mg/min, C_{max} u stanju dinamičke ravnoteže iznosi 7 mg/l, a najniže koncentracije (C_{min}) 3 mg/l, uz prosječni AUC u stanju dinamičke ravnoteže od približno 110 mg·h/l.

Tjelesna težina

Iako je u populacijskoj farmakokinetičkoj analizi tjelesna težina prepoznata kao izvor varijabilnosti klirensa, tjelesna težina ima vrlo malu kliničku važnost na farmakokinetiku anidulafungina.

Spol

Koncentracije anidulafungina u plazmi zdravih muškaraca i žena bile su slične. U ispitivanjima višekratnih doza u bolesnika, klirens lijeka je bio nešto brži kod muškaraca (približno 22 %).

Starije osobe

Populacijska farmakokinetička analiza pokazala je blagu razliku u medijan klirensa (CL) između starije (bolesnici u dobi od ≥ 65 godina, medijan CL = 1,07 l/h) i mlađe dobne skupine (bolesnici u dobi od < 65 godina, medijan CL = 1,22 l/h), međutim, raspon klirensa je bio sličan.

Rasa

Farmakokinetika anidulafungina bila je slična kod bijelaca, crnaca, azijata i latinoamerikanaca.

HIV-pozitivan status

Nije potrebna prilagodba doze u HIV-pozitivnih bolesnika, bez obzira na istovremenu primjenu antiretrovirusnih lijekova.

Insuficijencija jetre

Anidulafungin se ne metabolizira u jetri. Farmakokinetika anidulafungina ispitana je u bolesnika s Child-Pugh stadijem A, B ili C insuficijencije jetre. Koncentracije anidulafungina nisu bile povišene niti kod jednog stupnja insuficijencije jetre. Iako je uočeno lagano sniženje AUC kod bolesnika s Child-Pugh stadijem C insuficijencije jetre, to je sniženje bilo unutar procijenjenog raspona za populaciju zabilježenog kod zdravih ispitanika.

Insuficijencija bubrega

Bubrežni klirens anidulafungina je zanemariv (< 1 %). U kliničkom ispitivanju u ispitanika s blagim, umjerenim, teškim i terminalnim zatajenjem bubrega (na dijalizi), farmakokinetika anidulafungina bila je slična onoj opaženoj u ispitanika s normalnom funkcijom bubrega.

Anidulafungin nije podložan dijalizi i može se primjenjivati bez obzira na vrijeme hemodijalize.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika anidulafungina nakon najmanje 5 dnevnih doza ispitana je u 24 imunokompromitirana pedijatrijska bolesnika (u dobi od 2 do 11 godina) i adolescenata (u dobi od 12 do 17 godina) s neutropenijom. Stanje dinamičke ravnoteže postignuto je prvog dana nakon udarne

doze (dvostruko viša od doze održavanja), a povećanje C_{max} i AUC_{ss} u stanju dinamičke ravnoteže bilo je proporcionalno dozi. Sustavna izloženost lijeku nakon primjene doze održavanja od 0,75 i 1,5 mg/kg/dan u ovoj je populaciji bila usporediva s onom u odraslih nakon primjene 50 odnosno 100 mg/dan. Ovi su bolesnici dobro podnosili oba načina doziranja.

Farmakokinetika anidulafungina ispitivana je u 66 pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 1 mjeseca do < 18 godina) s ICC-om u prospektivnom, otvorenom, nekomparativnom pedijatrijskom ispitivanju nakon primjene udarne doze od 3,0 mg/kg i doze održavanja od 1,5 mg/kg/dan (vidjeti dio 5.1). Na temelju populacijske farmakokinetičke analize objedinjenih podataka prikupljenih od odraslih i pedijatrijskih bolesnika s ICC-om, parametri srednje vrijednosti izloženosti ($AUC_{0-24,ss}$ i $C_{min,ss}$) u stanju dinamičke ravnoteže u ukupnom broju pedijatrijskih bolesnika u svim dobnim skupinama (u dobi od 1 mjeseca do < 2 godine, od 2 do < 5 godina i od 5 do < 18 godina) mogli su se usporediti s onima u odraslih bolesnika koji su primali udarnu dozu od 200 mg i dozu održavanja od 100 mg/dan. Klirens prilagođen tjelesnoj težini (l/h/kg) i volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (l/kg) bili su slični u svim dobnim skupinama.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima u trajanju od 3 mjeseca u štakora i majmuna opaženi su znakovi toksičnog oštećenja jetre, uključujući povišenje enzima i morfološke promjene, kod primjene doza 4-6 puta viših od očekivane kliničke terapijske izloženosti. *In vitro* i *in vivo* ispitivanja genotoksičnosti anidulafungina nisu pokazala genotoksičnost. Nisu provedena dugotrajna ispitivanja na životinjama zbog procjene kancerogenosti anidulafungina.

Primjena anidulafungina na štakorima nije pokazala nikakve učinke na reprodukciju, uključujući plodnost mužjaka i ženki.

Anidulafungin kod štakora prelazi placentalnu barijeru i pronađen je u fetalnoj plazmi.

Ispitivanja utjecaja na embrio-fetalni razvoj provedena su s dozama između 0,2 i 2 puta (štakori) te između 1 i 4 puta (kunići) višima od predložene terapijske doze održavanja od 100 mg na dan. Kod štakora anidulafungin nije proizveo nikakvu razvojnu toksičnost povezanu s primjenom lijeka niti kod primjene najviše ispitane doze. Poremećaji razvoja uočeni kod kunića (blago smanjena fetalna težina) nastali su samo kod primjene najviše ispitivane doze, koja je ujedno imala toksične učinke za majku.

Koncentracija anidulafungina u mozgu nakon jednokratne primijene doze u neinficiranih odraslih i tek okoćenih štakora bila je niska (omjer koncentracije u mozgu i plazmi iznosio je približno 0,2). Međutim, koncentracije u mozgu povisile su se u neinficiranih tek okoćenih štakora nakon pet dnevnih doza (omjer koncentracije u mozgu i plazmi iznosio je približno 0,7). U ispitivanjima višestrukih doza u kunića s diseminiranom kandidijazom i u miševa s infekcijom središnjeg živčanog sustava prouzročenom *Candidom*, pokazalo se da je anidulafungin smanjio količinu gljivica u mozgu. Rezultati farmakokinetičkih-farmakodinamičkih ispitivanja na modelima diseminirane kandidijaze i hematogenog meningoencefalitisa prouzročenog *Candidom* u kunića ukazali su na to da su bile potrebne veće doze anidulafungina za optimalno liječenje infekcija tkiva središnjeg živčanog sustava u odnosu na tkiva izvan središnjeg živčanog sustava (vidjeti dio 4.4).

Anidulafungin je primijenjen štakorima u tri različite doze, nakon čega su štakori anestetizirani kombinacijom ketamina i ksilazina unutar sat vremena od primjene lijeka. U skupini štakora koji su dobivali visoku dozu razvile su se infuzijske reakcije, koje je anestezija dodatno pogoršala. Neki štakori iz skupine koja je dobivala srednju dozu imali su slične reakcije, ali samo nakon primjene anestezije. U skupini štakora koja je primala nisku dozu nije bilo nuspojava, bez obzira na anesteziju, kao što ih nije bilo niti u skupini koja je primala srednju dozu kad nije bilo anestezije.

Ispitivanja provedena u juvenilnih štakora nisu ukazala na veću osjetljivost na hepatotoksičnost anidulafungina u usporedbi s odraslim životinjama.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

fruktoza
manitol
polisorbat 80
tartaratna kiselina
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
kloridna kiselina (za podešavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima i elektrolitima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

Dozvoljeno je odstupanje na temperaturama do 25°C u periodu do 96 sati, nakon čega se prašak može ponovno pohraniti u hladnjak.

Rekonstituirana otopina

Dokazana kemijska i fizikalna stabilnost rekonstituirane otopine je 24 sata na temperaturi od 25°C.

S mikrobiološkog stajališta, kod pridržavanja dobre aseptičke prakse, rekonstituirana otopina može se iskoristiti u roku od najviše 24 sata kad se čuva na temperaturi od 25°C.

Otopina za infuziju

Nemojte zamrzavati.

Dokazana kemijska i fizikalna stabilnost otopine za infuziju je 48 sati na temperaturi od 25°C.

S mikrobiološkog stajališta, kod pridržavanja dobre aseptičke prakse, otopina za infuziju može se iskoristiti u roku od najviše 48 sata nakon pripreme ako se čuva na temperaturi od 25°C.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije i razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica od stakla tipa 1 od 30 ml s elastomerskim čepom (od butilne gume s neaktivnom polimerskom prevlakom na dodirnoj površini sa lijekom te sredstvom za podmazivanje na vanjskoj površini čepa radi lakšeg rukovanja ili od brombutilne gume sa sredstvom za podmazivanje) te aluminijskim prstenom i „flip-off“ kapicom.

Veličina pakiranja 1 bočica.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

ECALTA se mora rekonstituirati s vodom za injekciju i nakon toga razrijediti SAMO s otopinom natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9%) za infuziju ili otopinom glukoze od 50 mg/ml (5%) za infuziju. Osim s otopinom natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9%) za infuziju ili otopinom glukoze od 50 mg/ml (5%) za infuziju, nije ustanovljena kompatibilnost rekonstituiranog lijeka ECALTA s drugim intravenskim tvarima, aditivima ili lijekovima. Otopina za infuziju se ne smije zamrzavati.

Rekonstitucija

Na aseptički način rekonstituirajte svaku bočicu s 30 ml vode za injekciju, kako biste dobili koncentraciju od 3,33 mg/ml. Rekonstitucija može trajati do 5 minuta. Nakon daljnjeg razrjeđenja, otopinu treba baciti ako se primijete čestice ili promjena boje.

Razrjeđivanje i infuzija

Prije primjene lijekove za parenteralnu primjenu treba vizualno pregledati na prisutnost čestica i promjenu boje, kad god to otopina i spremnik omogućuju. Ako se primijeti prisutnost čestica ili promjena boje, otopina se mora baciti.

Odrasli bolesnici

Na aseptički način prenesite sadržaj rekonstituirane otopine iz bočice(a) u intravensku vrećicu (ili bocu) koja sadrži ili otopinu natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9%) za infuziju ili otopinu glukoze od 50 mg/ml (5%) za infuziju kako biste dobili odgovarajuću koncentraciju lijeka ECALTA. U tablici u nastavku prikazano je razrjeđivanje do koncentracije od 0,77 mg/ml za konačnu otopinu za infuziju i dane su upute za infuziju za pojedinu dozu.

Potrebno razrjeđenje za primjenu lijeka ECALTA

Doza	Broj bočica s praškom	Ukupni volumen rekonstituiranog lijeka	Volumen infuzije ^A	Ukupni volumen infuzije ^B	Brzina infuzije	Najkraće trajanje infuzije
100 mg	1	30 ml	100 ml	130 ml	1,4 ml/min ili 84 ml/sat	90 min
200 mg	2	60 ml	200 ml	260 ml	1,4 ml/min ili 84 ml/sat	180 min

^A Ili otopina natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9%) za infuziju ili otopina glukoze od 50 mg/ml (5%) za infuziju.

^B Koncentracija otopine za infuziju je 0,77 mg/ml.

Brzina infuzije ne smije biti veća od 1,1 mg/min (što odgovara 1,4 ml/min ili 84 ml/sat nakon rekonstitucije i razrjeđivanja prema uputama) (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 4.8).

Pedijatrijski bolesnici

Kod pedijatrijskih bolesnika u dobi od 1 mjesec do < 18 godina volumen otopine za infuziju potreban za primjenu doze razlikovat će se ovisno o tjelesnoj težini bolesnika. Rekonstituiranu otopinu potrebno je dodatno razrijediti do koncentracije od 0,77 mg/ml za konačnu otopinu za infuziju. Preporučuje se primjena programabilne štrcaljke ili infuzijske pumpe. **Brzina infuzije ne smije biti veća od 1,1 mg/min (što odgovara 1,4 ml/min ili 84 ml/sat nakon rekonstitucije i razrjeđivanja prema uputama)** (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

1. Izračunajte dozu za bolesnika i rekonstituirajte potrebnu(e) bočicu(e) prema uputama za rekonstituciju kako biste dobili koncentraciju od 3,33 mg/ml (vidjeti dijelove 2 i 4.2)
2. Izračunajte volumen (ml) potrebnog rekonstituiranog anidulafungina:

- volumen anidulafungina (ml) = doza anidulafungina (mg) ÷ 3,33 mg/ml
3. Izračunajte ukupan volumen otopine za doziranje (ml) potreban za dobivanje konačne koncentracije od 0,77 mg/ml:
- ukupan volumen otopine za doziranje (ml) = doza anidulafungina (mg) ÷ 0,77 mg/ml
4. Izračunajte volumen otapala [5%-tna otopina glukoze za injekciju ili 0,9%-tna otopina natrijevog klorida za injekciju (fiziološka otopina)] potreban za pripremu otopine za doziranje:
- volumen otapala (ml) = ukupan volumen otopine za doziranje (ml) – volumen anidulafungina (ml)
5. Na aseptički način prenesite potrebne volumene (ml) anidulafungina i 5%-tne otopine glukoze za injekciju ili 0,9%-tne otopine natrijevog klorida za injekciju (fiziološka otopina), u štrcaljku za infuziju ili vrećicu za intravensku infuziju potrebnu za primjenu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/07/416/002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20. rujna 2007.
Datum posljednje obnove odobrenja: 28. kolovoza 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA
U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE
LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2.).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Vanjska kutija

1. NAZIV LIJEKA

ECALTA 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
anidulafungin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 100 mg anidulafungina.

Rekonstituirana otopina sadrži 3,33 mg/ml anidulafungina, a razrijeđena otopina sadrži 0,77 mg/ml anidulafungina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: fruktoza, manitol, polisorbat 80, tartaratna kiselina, NaOH i/ili HCl.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

1 bočica

prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Samo za intravensku primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti (MJESEC – GGGG)

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U
PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/07/416/002

13. BROJ SERIJE

Serijski broj: {broj}

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

[Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.]

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

Naljepnica na bočici

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

ECALTA 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
anidulafungin
i.v.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

EXP {MM/GGGG}

4. BROJ SERIJE

Lot {broj}

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

100 mg

6. DRUGO

Čuvati u hladnjaku

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

ECALTA 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju anidulafungin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego Vi ili Vaše dijete počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako Vi ili Vaše dijete primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je ECALTA i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego Vi ili Vaše dijete počnete primati lijek ECALTA
3. Kako primjenjivati lijek ECALTA
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek ECALTA
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je ECALTA i za što se koristi

ECALTA sadrži djelatnu tvar anidulafungin i propisuje se u odraslih osoba i pedijatrijskih bolesnika u dobi od 1 mjeseca do manje od 18 godina za liječenje jedne vrste gljivične infekcije krvi ili drugih unutarnjih organa poznate pod nazivom invazivna kandidijaza. Tu infekciju uzrokuje gljivica koja se zove *Candida*.

ECALTA pripada skupini lijekova pod nazivom ehinokandini. Ovi se lijekovi koriste u liječenju ozbiljnih gljivičnih infekcija.

ECALTA sprječava normalni razvoj stanične stijenke gljivice. Stanice gljivice, u prisutnosti lijeka ECALTA, imaju nepotpunu ili oštećenu staničnu stijenku, zbog čega su krhke i ne mogu rasti.

2. Što morate znati prije nego Vi ili Vaše dijete počnete primati lijek ECALTA

Nemojte primjenjivati lijek ECALTA

- ako ste alergični na anidulafungin, druge ehinokandine (npr. kaspofunginacetat), ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite lijek ECALTA.

Liječnik Vas može odlučiti pratiti

- radi pažljivijeg nadziranja funkcije jetre ako Vam se tijekom liječenja pojave tegobe s jetrom
- ako za vrijeme liječenja lijekom ECALTA dobivate anestezije
- zbog moguće pojave znakova alergijske reakcije kao što su svrbež, piskanje, pojava mrlja na koži
- zbog moguće pojave znakova reakcije povezane s infuzijom što može uključivati osip, koprivnjaču, svrbež, crvenilo
- zbog moguće pojave nedostatka zraka/poteškoća s disanjem, omaglice ili ošamućenosti.

Djeca i adolescenti

ECALTA se ne smije primjenjivati bolesnicima mlađim od 1 mjeseca.

Drugi lijekovi i ECALTA

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako Vi ili Vaše dijete uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća i dojenje

Učinak lijeka ECALTA na trudnice nije poznat. Stoga se ECALTA ne preporučuje tijekom trudnoće. Žene generativne dobi trebaju koristiti učinkovitu kontracepciju. Ako zatrudnite tijekom uzimanja lijeka ECALTA, odmah se obratite svom liječniku.

Nije poznat učinak lijeka ECALTA u dojilja. Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete lijek ECALTA za vrijeme dojenja.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete bilo koji lijek.

ECALTA sadrži fruktozu

Ovaj lijek sadrži 119 mg fruktoze (vrste šećera) u jednoj bočici. Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se svom liječniku prije nego počnete uzimati ovaj lijek.

Ako Vi (ili Vaše dijete) imate(ima) nasljedno nepodnošenje fruktoze, rijetki genetski poremećaj, Vi (ili Vaše dijete) ne smijete(smije) primiti ovaj lijek. Bolesnici s nasljednim nepodnošenjem fruktoze ne mogu razgraditi fruktozu sadržanu u ovom lijeku, što može uzrokovati ozbiljne nuspojave.

Morate reći svom liječniku prije nego primite ovaj lijek ako Vi (ili Vaše dijete) imate(ima) nasljedno nepodnošenje fruktoze ili ako Vaše dijete više ne može konzumirati slatku hranu ili piće zbog pojave mučnine, povraćanja ili neugodnih nuspojava poput nadutosti, grčeva u trbuhu ili proljeva.

ECALTA sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po bočici, tj. zanemarive količine natrija.

ECALTA sadrži polisorbata 80

Ovaj lijek sadrži 250 mg polisorbata 80 u jednoj bočici s dozom od 100 mg, što odgovara 1,92 mg/ml polisorbata 80 u otopini koja će se infuzijom primijeniti Vama ili Vašem djetetu.

Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite liječnika ako Vi ili Vaše dijete imate bilo koju alergiju za koju znate.

Polisorbati mogu imati učinak na Vaše srce i krvotok (npr. nepravilni ili poremećeni otkucaji srca ili nizak krvni tlak).

3. Kako primjenjivati lijek ECALTA

Lijek ECALTA će Vama ili Vašem djetetu uvijek pripremiti i primijeniti liječnik ili zdravstveni radnik (više informacija o načinu pripreme nalazi se na kraju ove upute u dijelu namijenjenom samo liječnicima i zdravstvenim radnicima).

Kod primjene u odraslih osoba liječenje započinje s 200 mg prvog dana (udarna doza). Nakon toga slijedi dnevna doza od 100 mg (doza održavanja).

Kod primjene u djece i adolescenata (u dobi od 1 mjeseca do manje od 18 godina) liječenje započinje s 3,0 mg/kg (ne smije se premašiti 200 mg) prvog dana (udarna doza). Nakon toga slijedi dnevna doza od 1,5 mg/kg (ne smije se premašiti 100 mg) (doza održavanja). Primijenjena doza ovisi o tjelesnoj težini bolesnika.

ECALTA Vam se treba davati jedanput na dan, sporom infuzijom (drip) u venu. Kod odraslih osoba infuzija će trajati najmanje 1,5 sati za dozu održavanja i 3 sata za udarnu dozu. Kod djece i adolescenata infuzija može trajati kraće, ovisno o tjelesnoj težini bolesnika.

Liječnik će odrediti duljinu trajanja Vašeg liječenja i koliko ćete lijeka ECALTA primati svakog dana, te će pratiti Vaš odgovor na liječenje i stanje.

Općenito, liječenje treba trajati najmanje 14 dana nakon posljednjeg dana kada je *Candida* nađena u Vašoj krvi.

Ako primite više lijeka ECALTA nego što ste trebali

Ako ste zabrinuti da ste možda dobili previše lijeka ECALTA, odmah o tome obavijestite svog liječnika ili drugog zdravstvenog radnika.

Ako ste zaboravili primiti lijek ECALTA

S obzirom da ćete ovaj lijek primati pod strogim medicinskim nadzorom, nije vjerojatno da bi moglo doći do propuštanja doze. Ipak, ako mislite da je neka doza propuštena, obavijestite o tome svog liječnika ili ljekarnika.

Liječnik Vam ne smije dati dvostruku dozu.

Ako prestanete primati lijek ECALTA

Ne biste trebali osjetiti nikakve učinke lijeka ECALTA ako Vam liječnik prekine liječenje lijekom ECALTA.

Liječnik Vam može propisati drugi lijek nakon liječenja lijekom ECALTA, kako bi se nastavila terapija gljivične infekcije ili spriječio njezin povratak.

Ako Vam se vrate prvobitni simptomi, odmah o tome obavijestite svog liječnika ili drugog zdravstvenog radnika.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Neke od ovih nuspojava zabilježiti će Vaš liječnik za vrijeme praćenja Vašeg odgovora i stanja.

Po život opasne alergijske reakcije koje mogu uključivati poteškoće disanja s piskanjem ili pogoršanje postojećeg osipa bile su rijetko zabilježene za vrijeme primjene lijeka ECALTA.

Ozbiljne nuspojave – odmah recite svom liječniku ili drugom zdravstvenom radniku ako se javi nešto od sljedećeg:

- konvulzije (napadaji)
- navale crvenila

- osip, svrbež
- navale vrućine
- koprivnjača
- iznenadno stezanje mišića oko dišnih puteva koje uzrokuje piskanje ili kašalj
- poteškoće s disanjem

Ostale nuspojave

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba) su:

- niska razina kalija u krvi (hipokalijemija)
- proljev
- mučnina

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba) su:

- konvulzije (napadaji)
- glavobolja
- povraćanje
- promjene u nalazima krvnih pretraga funkcije jetre
- osip, svrbež (pruritus)
- promjene u nalazima krvnih pretraga funkcije bubrega
- smetnje otjecanja žuči iz žučnog mjehura u crijevo (kolestaza)
- povišeni šećer u krvi
- povišeni krvni tlak
- sniženi krvni tlak
- iznenadno stezanje mišića oko dišnih puteva koje uzrokuje piskanje ili kašalj
- otežano disanje

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba) su:

- poremećaji sustava zgrušavanja krvi
- navale crvenila
- navale vrućine
- bol u trbuhu
- koprivnjača
- bol na mjestu primjene injekcije

Nuspojave nepoznate učestalosti (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka) su:

- po život opasne alergijske reakcije

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek ECALTA

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Rekonstituirana otopina može se čuvati na temperaturi do 25°C tijekom 24 sata. Otopina za infuziju može se čuvati na temperaturi od 25°C (sobna temperatura) tijekom 48 sati (ne smije se zamrzavati), a treba se primijeniti na temperaturi od 25°C (sobnoj temperaturi) u roku od 48 sati.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što ECALTA sadrži

- Djelatna tvar je anidulafungin. Jedna bočica s praškom sadrži 100 mg anidulafungina.
- Pomoćne tvari su: fruktoza (pogledajte dio 2 „ECALTA sadrži fruktozu“), manitol, polisorbat 80 (pogledajte dio 2 „ECALTA sadrži polisorbat 80“), tartaratna kiselina, natrijev hidroksid (za podešavanje pH) (pogledajte dio 2 „ECALTA sadrži natrij“), kloridna kiselina (za podešavanje pH)

Kako ECALTA izgleda i sadržaj pakiranja

ECALTA se isporučuje u kutiji koja sadrži 1 bočicu sa 100 mg praška za koncentrat za otopinu za infuziju.

Prašak je bijele do gotovo bijele boje.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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 ΕΛΛΑΣ 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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu/>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima i vrijede samo za jednu bočicu lijeka ECALTA 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju:

Sadržaj bočice mora se rekonstituirati s vodom za injekciju i nakon toga razrijediti SAMO s otopinom natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9%) za infuziju ili otopinom glukoze od 50 mg/ml (5%) za infuziju. Osim s otopinom natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9%) za infuziju ili otopinom glukoze od 50 mg/ml (5%) za infuziju, nije ustanovljena kompatibilnost rekonstituiranog lijeka ECALTA s drugim intravenskim tvarima, aditivima ili lijekovima. Otopina za infuziju se ne smije zamrzavati.

Rekonstitucija

U aseptičkim uvjetima rekonstituirajte svaku bočicu s 30 ml vode za injekciju, kako biste dobili koncentraciju od 3,33 mg/ml. Rekonstitucija može trajati do 5 minuta. Nakon daljnjeg razrjeđivanja, otopinu treba odbaciti ako se primijete čestice ili promjena boje.

Rekonstituirana otopina može se čuvati na temperaturi do 25°C najviše 24 sata prije daljnjeg razrjeđivanja.

Razrjeđivanje i infuzija

Prije primjene lijekove za parenteralnu primjenu treba vizualno pregledati na prisutnost čestica i promjenu boje, kad god to otopina i spremnik omogućuju. Ako se primijeti prisutnost čestica ili promjena boje, otopina se mora baciti.

Odrasli bolesnici

Na aseptički način prenesite sadržaj rekonstituirane otopine iz bočice(a) u intravensku vrećicu (ili bocu) koja sadrži ili otopinu natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9%) za infuziju ili otopinu glukoze od 50 mg/ml (5%) za infuziju kako biste dobili odgovarajuću koncentraciju anidulafungina. U tablici u nastavku prikazano je razrjeđivanje do koncentracije od 0,77 mg/ml za konačnu otopinu za infuziju i dane su upute za infuziju za pojedinu dozu.

Potrebno razrjeđenje za primjenu lijeka ECALTA

Doza	Broj bočica s praškom	Ukupni volumen rekonstituiranog lijeka	Volumen infuzije ^A	Ukupni volumen infuzije ^B	Brzina infuzije	Najkraće trajanje infuzije
100 mg	1	30 ml	100 ml	130 ml	1,4 ml/min ili 84 ml/sat	90 min
200 mg	2	60 ml	200 ml	260 ml	1,4 ml/min ili 84 ml/sat	180 min

^A Ili otopina natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9%) za infuziju ili otopina glukoze od 50 mg/ml (5%) za infuziju.

^B Koncentracija otopine za infuziju je 0,77 mg/ml.

Brzina infuzije ne smije biti veća od 1,1 mg/min (što odgovara 1,4 ml/min ili 84 ml/sat nakon rekonstitucije i razrjeđivanja prema uputama).

Pedijatrijski bolesnici

Kod pedijatrijskih bolesnika u dobi od 1 mjesec do < 18 godina volumen otopine za infuziju potreban za primjenu doze razlikovat će se ovisno o tjelesnoj težini bolesnika. Rekonstituiranu otopinu potrebno je dodatno razrijediti do koncentracije od 0,77 mg/ml za konačnu otopinu za infuziju. Preporučuje se primjena programabilne štrcaljke ili infuzijske pumpe. **Brzina infuzije ne smije biti veća od 1,1 mg/min (što odgovara 1,4 ml/min ili 84 ml/sat nakon rekonstitucije i razrjeđivanja prema uputama).**

1. Izračunajte dozu za bolesnika i rekonstituirajte potrebnu(e) bočicu(e) prema uputama za rekonstituciju kako biste dobili koncentraciju od 3,33 mg/ml
2. Izračunajte volumen (ml) potrebnog rekonstituiranog anidulafungina:

- volumen anidulafungina (ml) = doza anidulafungina (mg) ÷ 3,33 mg/ml
3. Izračunajte ukupan volumen otopine za doziranje (ml) potreban za dobivanje konačne koncentracije od 0,77 mg/ml:
- ukupan volumen otopine za doziranje (ml) = doza anidulafungina (mg) ÷ 0,77 mg/ml
4. Izračunajte volumen otapala [5%-tna otopina glukoze za injekciju ili 0,9%-tna otopina natrijevog klorida za injekciju (fiziološka otopina)] potreban za pripremu otopine za doziranje:
- volumen otapala (ml) = ukupan volumen otopine za doziranje (ml) – volumen anidulafungina (ml)
5. Na aseptički način prenesite potrebne volumene (ml) anidulafungina i 5%-tne otopine glukoze za injekciju ili 0,9%-tne otopine natrijevog klorida za injekciju (fiziološka otopina), u štrcaljku za infuziju ili vrećicu za intravensku infuziju potrebnu za primjenu.

Samo za jednokratnu primjenu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.