

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ECALTA 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 100 mg di anidulafungina.

La soluzione ricostituita contiene 3,33 mg/ml di anidulafungina e la soluzione diluita contiene 0,77 mg/ml di anidulafungina.

Eccipiente con effetti noti:

ECALTA contiene 119 mg di fruttosio per flaconcino.

ECALTA contiene 250 mg di polisorbato 80 per ogni dose da 100 mg, equivalente a 8,33 mg/ml di polisorbato 80 nella soluzione ricostituita e 1,92 mg/ml di polisorbato 80 nella soluzione diluita.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per concentrato per soluzione per infusione.

Solido di colore bianco-biancastro.

La soluzione ricostituita ha un pH da 3,5 a 5,5.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento delle candidiasi invasive in pazienti adulti e pediatrici di età compresa tra 1 mese e < 18 anni (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con ECALTA deve essere iniziato da un medico esperto nel trattamento delle infezioni micotiche invasive.

Posologia

Prima dell'avvio della terapia devono essere prelevati i campioni per gli esami micologici. La terapia può essere iniziata prima che siano noti i risultati dei test colturali e può essere adattata di conseguenza quando questi risultati saranno disponibili.

Popolazione adulta (dosaggio e durata del trattamento)

Il 1° giorno di trattamento deve essere somministrata una singola dose da carico da 200 mg, successivamente seguita da 100 mg al giorno. La durata del trattamento si deve basare sulla risposta clinica del paziente.

In generale, la terapia con gli antimicotici deve proseguire per almeno 14 giorni dopo l'ultima coltura positiva.

I dati disponibili non sono sufficienti per supportare l'impiego della dose da 100 mg per un periodo di trattamento superiore a 35 giorni.

Pazienti con compromissione renale ed epatica

Non sono necessari aggiustamenti della posologia in pazienti con compromissione epatica lieve, moderata o grave. Non sono necessari aggiustamenti della posologia in pazienti con insufficienza renale di qualsiasi grado, inclusi i pazienti sottoposti a dialisi. ECALTA può essere somministrato indipendentemente da quando viene effettuata la dialisi (vedere paragrafo 5.2).

Altre popolazioni particolari di pazienti

Non sono necessari aggiustamenti della posologia in pazienti adulti in relazione a sesso di appartenenza, peso, etnia, positività per l'HIV o nei pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica (età compresa tra 1 mese e < 18 anni) (dosaggio e durata del trattamento)

Il 1° giorno di trattamento deve essere somministrata una singola dose da carico di 3,0 mg/kg (fino a un massimo di 200 mg), successivamente seguita da una dose di mantenimento giornaliera di 1,5 mg/kg (fino a un massimo di 100 mg).

La durata del trattamento deve essere basata sulla risposta clinica del paziente.

In generale, il trattamento antimicotico deve proseguire per almeno 14 giorni dopo l'ultima coltura positiva.

La sicurezza e l'efficacia di ECALTA non sono state definite nei neonati (età inferiore a 1 mese) (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione

Solo per somministrazione endovenosa.

ECALTA deve essere ricostituito con acqua per preparazioni iniettabili alla concentrazione di 3,33 mg/ml e successivamente diluito ad una concentrazione di 0,77 mg/ml per la soluzione di infusione finale. Per un paziente pediatrico, il volume della soluzione di infusione necessario per erogare le dosi varia in base al peso del bambino. Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione (vedere paragrafo 6.6).

Si raccomanda di somministrare ECALTA ad una velocità di infusione che non superi 1,1 mg/min (equivalente a 1,4 ml/min quando la polvere viene ricostituita e diluita come da istruzioni). Le reazioni associate all'infusione non sono frequenti quando la velocità di infusione di anidulafungina non supera 1,1 mg/min (vedere paragrafo 4.4).

ECALTA non deve essere somministrato in bolo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Ipersensibilità ad altri medicinali della classe delle echinocandine.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

ECALTA non è stato studiato in pazienti con endocardite, osteomielite o meningite da *Candida*.

L'efficacia di ECALTA è stata valutata soltanto in un numero limitato di pazienti neutropenici (vedere paragrafo 5.1).

Popolazione pediatrica

Il trattamento con ECALTA non è raccomandato nei neonati (età inferiore a 1 mese). Il trattamento dei neonati rende necessario considerare la copertura della candidiasi disseminata che include il sistema nervoso centrale (SNC); i modelli di infezioni non clinici indicano che, per ottenere una penetrazione

adeguata nel sistema nervoso centrale, sono necessarie dosi maggiori di anidulafungina (vedere paragrafo 5.3) con conseguenti dosi più elevate di polisorbato 80, un eccipiente della formulazione. Dosi elevate di polisorbati sono state associate a livelli di tossicità potenzialmente letali nei neonati, come riportato in letteratura.

Non ci sono dati clinici a supporto dell'efficacia e della sicurezza di dosi di anidulafungina superiori alla dose raccomandata nel paragrafo 4.2.

Effetti epatici

Un aumento dei livelli degli enzimi epatici è stato osservato in soggetti sani ed in pazienti trattati con anidulafungina. In alcuni pazienti con gravi condizioni cliniche di base in trattamento con diversi medicinali concomitanti insieme ad anidulafungina, si sono verificate alterazioni epatiche clinicamente significative. Episodi di significativa disfunzione epatica, epatite e insufficienza epatica sono stati non comuni negli studi clinici. I pazienti con aumento degli enzimi epatici in corso di trattamento con anidulafungina devono essere monitorati per rilevare un possibile peggioramento della funzionalità epatica e valutare il rapporto rischio-beneficio derivante dal proseguimento della terapia con anidulafungina.

Reazioni anafilattiche

Sono state riportate reazioni anafilattiche, compreso lo shock, durante l'uso di anidulafungina. Se si presentassero tali reazioni, deve essere interrotta la somministrazione di anidulafungina e devono essere applicate le opportune terapie.

Reazioni correlate all'infusione

In corso di trattamento con anidulafungina sono state segnalate reazioni avverse correlate all'infusione, compresi rash, orticaria, arrossamento, prurito, dispnea, broncospasmo e ipotensione. Le reazioni avverse correlate all'infusione sono non frequenti quando la velocità di infusione non supera 1,1 mg/min (vedere paragrafo 4.8).

Nel corso di uno studio non clinico (nel ratto) è stato osservato un peggioramento delle reazioni correlate all'infusione a seguito della somministrazione concomitante di anestetici (vedere paragrafo 5.3). Non si conosce la rilevanza clinica di questo effetto. Tuttavia è necessario fare attenzione quando anidulafungina viene somministrata insieme ad agenti anestetici.

Eccipienti con effetto noto

Fruttosio

ECALTA contiene fruttosio.

I pazienti affetti da intolleranza ereditaria al fruttosio (HFI) non devono ricevere questo medicinale se non strettamente necessario.

A neonati e bambini (di età inferiore ai 2 anni) può non essere stata ancora formulata una diagnosi di HFI. Pertanto, i medicinali (contenenti fruttosio) somministrati per via endovenosa possono essere letali e non devono essere somministrati in questa popolazione, salvo nei casi di seria esigenza clinica e non siano disponibili alternative.

Per ogni paziente, deve essere registrata in modo dettagliato la storia dei sintomi di HFI prima di procedere alla somministrazione di questo medicinale.

Sodio

ECALTA contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per flaconcino. I pazienti che seguono una dieta a basso contenuto di sodio possono essere informati che questo medicinale è essenzialmente “senza sodio”.

ECALTA può essere diluito con soluzioni contenenti sodio (vedere paragrafo 6.6) e questo deve essere tenuto in considerazione relativamente alla quantità totale di sodio derivante da tutte le fonti che verrà somministrata al paziente.

Polisorbato

ECALTA contiene polisorbato 80. I polisorbati possono causare reazioni allergiche e possono avere un effetto sul cuore e sulla circolazione sanguigna (ad es. battito cardiaco irregolare o anomalo, o bassa pressione del sangue). Per minimizzare il rischio si deve considerare di abbassare la velocità di infusione.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Anidulafungina non è un substrato, induttore o inibitore clinicamente rilevante degli isoenzimi del citocromo P450 (1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A). E' importante sottolineare che gli studi *in vitro* non escludono completamente la possibilità di interazioni *in vivo*.

Sono stati effettuati studi di interazione con anidulafungina ed altri medicinali per i quali è probabile una co-somministrazione. Non si raccomanda un aggiustamento della posologia di questi medicinali o di anidulafungina quando quest'ultima viene somministrata con ciclosporina, voriconazolo o tacrolimus e non si raccomanda un aggiustamento della dose di anidulafungina quando somministrata insieme ad amfotericina B o rifampicina.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati provenienti dall'uso di anidulafungina in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

ECALTA non è raccomandato durante la gravidanza a meno che il beneficio per la madre non sia chiaramente superiore al potenziale rischio per il feto.

Allattamento

Non è noto se anidulafungina sia eliminata nel latte materno. I dati farmacodinamici/tossicologici disponibili negli animali hanno mostrato l'escrezione di anidulafungina nel latte.

Non è possibile escludere il rischio per i bambini allattati al seno. La decisione se interrompere l'allattamento o interrompere/astenersi dalla terapia con ECALTA deve essere presa tenendo conto del beneficio dell'allattamento per il bambino e del beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Per l'anidulafungina, non sono stati evidenziati effetti sulla fertilità negli studi condotti sui ratti maschi e femmine (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non rilevante.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

In corso di trattamento con anidulafungina negli studi clinici sono state segnalate reazioni avverse correlate all'infusione, come riassunto nella Tabella 1, quali: eruzione cutanea, prurito, dispnea, broncospasmo, ipotensione (eventi comuni), arrossamenti, vampate di calore e orticaria (eventi non comuni) (vedere paragrafo 4.4).

Tabulato delle reazioni avverse

La tabella sotto riportata include le reazioni avverse per qualsiasi causa (termini MedDRA) riscontrate in 840 soggetti trattati con 100 mg di anidulafungina con frequenza corrispondente a molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$) e da segnalazioni spontanee con frequenza non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Nell'ambito di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine di gravità decrescente.

Tabella 1. Tabella delle Reazioni Avverse

Classificazion e per sistemi e organi	Molto comune $\geq 1/10$	Comune $\geq 1/100$, $1/10$	Non comune $\geq 1/1.000$, $< 1/100$	Raro $\geq 1/10.000$ 0, $< 1/1.000$	Molto raro $< 1/10.000$ 0	Frequenza non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico			Coagulopatia			
Disturbi del sistema immunitario						Shock anafilattico, reazione anafilattica*
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipopotassemia	Iperglicemia				
Patologie del sistema nervoso		Convulsioni, cefalea				
Patologie vascolari		Ipotensione, ipertensione	Arrossamenti, vampate di calore			
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Broncospasmo, dispnea				
Patologie gastrointestinali	Diarrea, nausea	Vomito	Dolore addominale superiore			
Patologie epatobiliari		Aumento di alanina aminotransferasi,	Aumento di gamma-glutamilttransferasi			

Classificazion e per sistemi e organi	Molto comune ≥ 1/10	Comune ≥ 1/100, 1/ 10	Non comune ≥ 1/1.000, < 1/100	Raro ≥ 1/10.000, 0, < 1/1.000	Molto raro < 1/10.000 0	Frequenza non nota
		aumento della fosfatasi alcalina nel sangue, aumento di aspartato aminotransferasi, aumento della bilirubinemia, colestasi				
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Rash, prurito	Orticaria			
Patologie renali e urinarie		Aumento della creatinemia				
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			Dolore nel sito di infusione			

* Vedere paragrafo 4.4.

Popolazione pediatrica

La sicurezza dell'anidulafungina è stata studiata in 68 pazienti pediatrici (di età compresa tra 1 mese e < 18 anni) affetti da candidiasi invasiva inclusa candidemia (ICC) nel contesto di uno studio pediatrico prospettico, in aperto e non comparativo (vedere paragrafo 5.1). La frequenza di determinati eventi avversi epatobiliari, inclusi alanina aminotransferasi (ALT) aumentata e aspartato aminotransferasi (AST) aumentata, è risultata maggiore (7-10%) in questi pazienti pediatrici rispetto a quanto osservato negli adulti (2%). Sebbene la probabilità o le differenze in termini di gravità della patologia di base possano aver contribuito, non è possibile escludere che le reazioni avverse epatobiliari si verifichino con maggiore frequenza nei pazienti pediatrici rispetto agli adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Come con qualsiasi sovradosaggio, devono essere utilizzate le necessarie misure di supporto generali. In caso di sovradosaggio, possono verificarsi le reazioni avverse riportate nel paragrafo 4.8.

Nell'ambito degli studi clinici, una singola dose da 400 mg di anidulafungina è stata inavvertitamente somministrata come dose da carico. Non sono state segnalate reazioni avverse. Non è stata osservata una tossicità dose-limitante nel corso di uno studio condotto su 10 volontari sani ai quali è stata somministrata una dose da carico da 260 mg, seguita da 130 mg al giorno; 3 dei 10 soggetti hanno riportato un aumento transitorio ed asintomatico delle transaminasi ($\leq 3 \times$ Limite Normale Superiore (ULN)).

Durante uno studio clinico pediatrico, un soggetto ha ricevuto due dosi di anidulafungina corrispondenti al 143% della dose prevista. Non sono state segnalate reazioni cliniche avverse.

ECALTA non è dializzabile.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antimicotici per uso sistemico, altri antimicotici per uso sistemico.
Codice ATC: JO2AX06

Meccanismo di azione

Anidulafungina è un'echinocandina semi-sintetica, un lipopeptide sintetizzato da un prodotto di fermentazione dell'*Aspergillus nidulans*.

Anidulafungina inibisce in modo selettivo la beta (1,3)-D-glucano-sintasi, un enzima presente nelle cellule dei funghi, ma non dei mammiferi. Questo comporta un'inibizione della formazione di beta (1,3)-D-glucano, un componente essenziale della parete delle cellule fungine. Anidulafungina ha dimostrato un'attività fungicida nei confronti di *Candida* spp. ed un'attività nei confronti delle aree di crescita cellulare attiva delle ife di *Aspergillus fumigatus*.

Valori soglia dei test di suscettibilità

I criteri interpretativi della MIC (concentrazione minima inibente) per i test di suscettibilità sono stati stabiliti dal *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) per anidulafungina e sono elencati al seguente indirizzo:

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

Attività *in vitro*

Anidulafungina ha evidenziato un'attività *in vitro* nei confronti di *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* e *C. tropicalis*. Per l'importanza clinica di questi dati, vedere "Efficacia e sicurezza clinica".

Isolati con mutazioni nelle regioni hot spot del gene bersaglio sono stati associati a insuccessi clinici o ad infezioni fungine di nuova insorgenza (*breakthrough*). Nella maggior parte dei casi clinici è coinvolto il trattamento con caspofungina. Tuttavia, negli esperimenti condotti su animali tali mutazioni conferiscono resistenza crociata a tutte le tre echinocandine, per cui fino a quando non si raccoglierà un'ulteriore esperienza clinica su anidulafungina questi isolati sono classificati come resistenti alle echinocandine.

L'attività *in vitro* di anidulafungina nei confronti delle specie di *Candida* non è uniforme. Nello specifico, per *C. parapsilosis* le MIC (Minime Concentrazioni Inibenti) di anidulafungina sono più elevate rispetto a quelle di altre specie di *Candida*.

Attività *in vivo*

Anidulafungina somministrata per via parenterale è stata efficace nei confronti di specie di *Candida* in modelli di topo e coniglio immunocompetenti e immunocompromessi. Il trattamento con anidulafungina ha prolungato la percentuale di sopravvivenza ed ha anche ridotto la carica di *Candida* spp. nell'organo interessato, quando determinata ad intervalli tra 24 e 96 ore dall'ultimo trattamento.

Le infezioni studiate negli animali di laboratorio hanno incluso l'infezione disseminata da *C. albicans* in conigli neutropenici, l'infezione esofagea/orofaringea in conigli neutropenici con *C. albicans* resistente al fluconazolo e l'infezione disseminata in topi neutropenici con infezioni da *C. glabrata* resistente al fluconazolo.

Efficacia e sicurezza clinica

Candidemia e altre forme di Candidiasi Invasiva

La sicurezza e l'efficacia di anidulafungina sono state valutate in uno studio clinico registrativo di Fase 3, randomizzato, in doppio cieco, multicentrico, condotto in diversi paesi in pazienti principalmente non neutropenici, con candidemia e in un numero limitato di pazienti con infezioni profonde da *Candida* localizzate ai tessuti o associate alla formazione di ascessi. I pazienti con endocardite, osteomielite o meningite da *Candida*, o quelli con infezioni da *C. krusei*, sono stati appositamente esclusi dallo studio. I pazienti sono stati randomizzati per ricevere anidulafungina (200 mg come dose da carico per via endovenosa seguiti da 100 mg al giorno per via endovenosa) o fluconazolo (800 mg come dose da carico per via endovenosa seguiti da 400 mg al giorno) e sono stati stratificati con la scala APACHE II (≤ 20 e > 20) ed in base alla presenza o assenza di neutropenia. Il trattamento è stato somministrato per almeno 14 giorni e per non oltre 42 giorni. Ai pazienti di entrambi i bracci di trattamento è stato consentito di passare a fluconazolo per via orale dopo almeno 10 giorni di terapia endovenosa, a condizione che fossero in grado di tollerare il medicinale per via orale e che fossero afebrili per almeno 24 ore e che le emocolture più recenti fossero negative per *Candida* spp.

I pazienti che avevano ricevuto almeno una dose di medicinale in studio e che presentavano una coltura positiva per *Candida* spp. da un sito normalmente sterile prima dell'arruolamento nello studio sono stati inclusi nella popolazione Intent-To-Treat Modificata (MITT). Nell'analisi di efficacia primaria (risposta globale alla fine della terapia endovenosa nelle popolazioni MITT) anidulafungina è stata confrontata a fluconazolo in un confronto statistico pre-definito a due fasi (non inferiorità seguita da superiorità). Una risposta globale di successo richiedeva il miglioramento clinico e l'eradicazione microbiologica. I pazienti sono stati seguiti per sei settimane oltre il completamento di tutta la terapia.

Duecentocinquantasei pazienti, di età compresa tra 16 e 91 anni, sono stati randomizzati al trattamento ed hanno ricevuto almeno una dose del farmaco in studio. Le specie più frequentemente isolate alla visita basale sono state *C. albicans* (63,8 % anidulafungina, 59,3 % fluconazolo), seguita da *C. glabrata* (15,7 %, 25,4 %), *C. parapsilosis* (10,2 %, 13,6 %) e *C. tropicalis* (11,8 %, 9,3 %) – con rispettivamente 20, 13 e 15 ceppi delle ultime 3 specie nel gruppo anidulafungina. La maggior parte dei pazienti ha riportato un punteggio ≤ 20 della scala APACHE II e un numero molto esiguo di pazienti era neutropenico.

I dati di efficacia, sia globali sia relativi ad i vari sottogruppi, sono riportati di seguito nella Tabella 2.

Tabella 2. Percentuale di successo globale nella popolazione MITT: endpoint primari e secondari			
	Anidulafungina	Fluconazolo	Differenza tra i gruppi ^a (95 % IC)
Fine terapia endovenosa (endpoint primario)	96/127 (75,6 %)	71/118 (60,2 %)	15.42 (3,9, 27,0)
Solo candidemia	88/116 (75,9 %)	63/103 (61,2 %)	14,7 (2,5, 26,9)
Altri siti sterili ^b	8/11 (72,7 %)	8/15 (53,3 %)	-
Liquido peritoneale/ascesso IA ^c	6/8	5/8	
Altro	2/3	3/7	
<i>C. albicans</i> ^d	60/74 (81,1 %)	38/61 (62,3 %)	-
Specie non- <i>albicans</i> ^d	32/45 (71,1 %)	27/45 (60,0 %)	-
Scala Apache II ≤ 20	82/101 (81,2 %)	60/98 (61,2 %)	-
Scala Apache II > 20	14/26 (53,8 %)	11/20 (55,0 %)	-
Non neutropenici (Conta Totale dei Neutrofili, cellule/mm³ > 500)	94/124 (75,8 %)	69/114 (60,5 %)	-
Neutropenici (Conta Totale dei Neutrofili, cellule/mm³ ≤ 500)	2/3	2/4	-
Endpoint secondari			
Fine di tutta la terapia	94/127 (74,0 %)	67/118 (56,8 %)	17,24 (2,9, 31,6) ^e
Follow-up alla 2 ^a settimana	82/127 (64,6 %)	58/118 (49,2 %)	15,41 (0,4, 30,4) ^e
Follow-up alla 6 ^a settimana	71/127 (55,9 %)	52/118 (44,1 %)	11,84 (-3,4, 27,0) ^e

^a Calcolata come anidulafungina meno fluconazolo

^b Con o senza candidemia concomitante

^c Intra-addominale

^d Dati presentati per i pazienti con un singolo patogeno al basale

^e Intervalli di confidenza del 98,3 %, per confronti multipli effettuati in tempi successivi tramite analisi post-hoc.

I tassi di mortalità in entrambi i bracci di trattamento con anidulafungina e fluconazolo sono riportati di seguito nella Tabella 3:

Tabella 3. Mortalità		
	Anidulafungina	Fluconazolo
Mortalità globale nello studio	29/127 (22,8 %)	37/118 (31,4 %)
Mortalità durante la terapia in studio	10/127 (7,9 %)	17/118 (14,4 %)
Mortalità attribuita all'infezione da <i>Candida</i>	2/127 (1,6 %)	5/118 (4,2 %)

Dati aggiuntivi in pazienti neutropenici

L'efficacia di anidulafungina (dose da carico di 200 mg per via endovenosa seguita da 100 mg al giorno per via endovenosa) in pazienti adulti neutropenici (definiti con una conta assoluta dei neutrofili ≤ 500 cellule/mm³, GB ≤ 500 cellule/mm³ o classificati dallo sperimentatore come neutropenici al basale) con candidiasi invasiva confermata microbiologicamente è stata valutata in un'analisi di dati aggregati di 5 studi prospettici (1 comparativo *versus* caspofungina e 4 in aperto, non comparativi). I pazienti sono stati trattati per almeno 14 giorni. Nei pazienti clinicamente stabili, dopo almeno 5-10 giorni di trattamento con anidulafungina era consentito il passaggio alla terapia con azolici per via orale. Nell'analisi sono stati inclusi in totale 46 pazienti. La maggior parte dei pazienti presentava solo candidemia (84,8%; 39/46). I patogeni isolati con maggiore frequenza al basale sono stati *C. tropicalis* (34,8%; 16/46), *C. krusei* (19,6%; 9/46), *C. parapsilosis* (17,4%; 8/46), *C. albicans*

(15,2%; 7/46), e *C. glabrata* (15,2%; 7/46). Il tasso di risposta globale di successo alla fine del trattamento per via endovenosa (endpoint primario) è stato di 26/46 (56,5%) e alla fine di tutti i trattamenti è stato di 24/46 (52,2%). La mortalità per tutte le cause fino alla fine dello studio (visita di follow-up a 6 settimane) è stata di 21/46 (45,7%).

L'efficacia di anidulafungina in pazienti adulti neutropenici (definiti con una conta assoluta dei neutrofili ≤ 500 cellule/mm³ al basale) con candidiasi invasiva è stata valutata in uno studio prospettico controllato, in doppio cieco, randomizzato. I pazienti idonei sono stati trattati con anidulafungina (dose da carico di 200 mg per via endovenosa seguita da 100 mg al giorno per via endovenosa) o con caspofungina (dose da carico di 70 mg per via endovenosa seguita da 50 mg al giorno per via endovenosa) (randomizzazione 2:1). I pazienti sono stati trattati per almeno 14 giorni. Nei pazienti clinicamente stabili, dopo almeno 10 giorni di trattamento dello studio era consentito il passaggio alla terapia con azolici per via orale. Nello studio sono stati arruolati complessivamente 14 pazienti neutropenici con candidiasi invasiva confermata microbiologicamente (popolazione MITT) (11 anidulafungina, 3 caspofungina). La maggior parte dei pazienti presentava solo candidemia. I patogeni isolati con maggiore frequenza al basale sono stati *C. tropicalis* (4 anidulafungina, 0 caspofungina), *C. parapsilosis* (2 anidulafungina, 1 caspofungina), *C. krusei* (2 anidulafungina, 1 caspofungina) e *C. ciferrii* (2 anidulafungina, 0 caspofungina). Il tasso di risposta globale di successo alla fine del trattamento per via endovenosa (endpoint primario) è stato di 8/11 (72,7%) per anidulafungina e di 3/3 (100%) per caspofungina (differenza -27,3, IC al 95%: -80,9, 40,3); il tasso di risposta globale di successo alla fine di tutti i trattamenti è stato di 8/11 (72,7%) per anidulafungina e di 3/3 (100%) per caspofungina (differenza -27,3, IC al 95%: -80,9, 40,3). La mortalità per tutte le cause fino alla visita di follow-up a 6 settimane per anidulafungina (popolazione MITT) è stata di 4/11 (36,4%), e di 2/3 (66,7%) per caspofungina.

I pazienti con candidiasi invasiva confermata microbiologicamente (popolazione MITT) e neutropenia sono stati identificati in un'analisi di dati aggregati di 4 studi prospettici dal disegno simile, in aperto, non comparativi. L'efficacia di anidulafungina (dose da carico di 200 mg per via endovenosa seguita da 100 mg al giorno per via endovenosa) è stata valutata in 35 pazienti adulti neutropenici definiti con una conta assoluta dei neutrofili ≤ 500 cellule/mm³ o in 22 pazienti con GB ≤ 500 cellule/mm³ o in 13 pazienti classificati dallo sperimentatore come neutropenici al basale. I pazienti sono stati trattati per almeno 14 giorni. Nei pazienti clinicamente stabili, dopo almeno 5-10 giorni di trattamento con anidulafungina era consentito il passaggio alla terapia con azolici per via orale. La maggior parte dei pazienti presentava solo candidemia (85,7%). I patogeni isolati con maggiore frequenza al basale sono stati *C. tropicalis* (12 pazienti), *C. albicans* (7 pazienti), *C. glabrata* (7 pazienti), *C. krusei* (7 pazienti) e *C. parapsilosis* (6 pazienti). Il tasso di risposta globale di successo alla fine del trattamento per via endovenosa (endpoint primario) è stato di 18/35 (51,4%), e di 16/35 (45,7%) alla fine di tutti i trattamenti. La mortalità per tutte le cause al 28° giorno è stata di 10/35 (28,6%). Il tasso di risposta globale di successo alla fine del trattamento per via endovenosa e alla fine di tutti i trattamenti è stato per entrambe di 7/13 (53,8%) nei 13 pazienti classificati dallo sperimentatore come neutropenici al basale.

Dati aggiuntivi in pazienti con infezioni dei tessuti profondi

L'efficacia di anidulafungina (dose da carico di 200 mg per via endovenosa seguita da 100 mg al giorno per via endovenosa) in pazienti adulti con candidiasi dei tessuti profondi confermata microbiologicamente è stata valutata in un'analisi di dati aggregati di 5 studi prospettici dal disegno simile (1 comparativo e 4 in aperto). I pazienti sono stati trattati per almeno 14 giorni. Nei 4 studi in aperto, dopo almeno 5-10 giorni di trattamento con anidulafungina era consentito il passaggio alla terapia con azolici per via orale. Nell'analisi sono stati inclusi in totale 129 pazienti. Ventuno pazienti (16,3%) presentavano candidemia concomitante. Il punteggio APACHE II medio è stato di 14,9 (range 2-44). Le sedi di infezione più frequenti sono risultate la cavità peritoneale (54,3%, 70/129), il tratto epatobiliare (7,0%, 9/129), la cavità pleurica (5,4%, 7/129) e il rene (3,1%, 4/129). I patogeni isolati con maggiore frequenza da un tessuto profondo al basale sono stati *C. albicans* (64,3%; 83/129), *C. glabrata* (31,0%; 40/129), *C. tropicalis* (11,6%; 15/129) e *C. krusei* (5,4%; 7/129). La Tabella 4 riporta il tasso di risposta globale di successo alla fine del trattamento per via endovenosa (endpoint

primario) e alla fine di tutti i trattamenti, oltre alla mortalità per tutte le cause fino alla visita di follow-up a 6 settimane.

Tabella 4. Tasso di risposta globale di successo^a e mortalità per tutte le cause in pazienti con candidiasi dei tessuti profondi: analisi aggregata

		Popolazione MITT n/N (%)
Risposta globale di successo all'EOIVT^b		
Complessiva		102/129 (79,1)
Cavità peritoneale		51/70 (72,9)
Tratto epatobiliare		7/9 (77,8)
Cavità pleurica		6/7 (85,7)
Rene		3/4 (75,0)
Risposta globale di successo all'EOT^b		94/129 (72,9)
Mortalità per tutte le cause		40/129 (31,0)

^a La risposta globale di successo è stata definita come successo sia clinico sia microbiologico
^b EOIVT, End of Intravenous Treatment (fine del trattamento per via endovenosa); EOT, End of All Treatment (fine di tutti i trattamenti)

Popolazione pediatrica

Uno studio prospettico, in aperto, non comparativo e multinazionale ha valutato l'efficacia e la sicurezza di anidulafungina in 68 pazienti pediatrici di età compresa tra 1 mese e < 18 anni affetti da ICC. I pazienti sono stati stratificati in base all'età (da 1 mese a < 2 anni, da 2 a < 5 anni e da 5 a < 18 anni) e hanno ricevuto anidulafungina per via endovenosa una volta al giorno (una dose da carico pari a 3,0 mg/kg il 1° giorno, successivamente seguita da una dose di mantenimento giornaliera pari a 1,5 mg/kg) per un massimo di 35 giorni, seguita da un passaggio opzionale a fluconazolo orale (6-12 mg/kg/die, massimo 800 mg/die). I pazienti sono stati sottoposti a follow-up a 2 e 6 settimane dopo fine dei trattamenti.

Per 64 dei 68 pazienti che hanno ricevuto anidulafungina, l'infezione da *Candida* è stata confermata microbiologicamente ed è stata condotta la valutazione dell'efficacia nella popolazione intent-to-treat modificata (MITT). Complessivamente, in 61 pazienti (92,2%) la *Candida* è stata isolata esclusivamente dal sangue. I patogeni più comunemente isolati sono stati *Candida albicans* (25 pazienti [39,1%]), seguito da *Candida parapsilosis* (17 pazienti [26,6%]) e *Candida tropicalis* (9 pazienti [14,1%]). Una risposta globale positiva richiedeva sia una risposta clinica positiva (cura o miglioramento) sia una risposta microbiologica positiva (eradicazione o presunta eradicazione). I tassi complessivi di risposta globale positiva nella popolazione MITT sono indicati nella Tabella 5.

Tabella 5. Riepilogo della risposta globale positiva per gruppo di età, popolazione MITT					
Timepoint	Risposta globale	Risposta globale positiva, n (%)			
		Da 1 mese a < 2 anni (N=16) n (n/N, %)	Da 2 a < 5 anni (N=18) n (n/N, %)	Da 5 a < 18 anni (N=30) n (n/N, %)	Complessiva (N=64) n (n/N, %)
EOIVT	Positiva	11 (68,8)	14 (77,8)	20 (66,7)	45 (70,3)
	IC al 95%	(41,3, 89,0)	(52,4, 93,6)	(47,2, 82,7)	(57,6, 81,1)
EOT	Positiva	11 (68,8)	14 (77,8)	21 (70,0)	46 (71,9)
	IC al 95%	(41,3, 89,0)	(52,4, 93,6)	(50,6, 85,3)	(59,2, 82,4)
FU a 2 settimane	Positiva	11 (68,8)	13 (72,2)	22 (73,3)	46 (71,9)
	IC al 95%	(41,3, 89,0)	(46,5, 90,3)	(54,1, 87,7)	(59,2, 82,4)
FU a 6 settimane	Positiva	11 (68,8)	12 (66,7)	20 (66,7)	43 (67,2)
	IC al 95%	(41,3, 89,0)	(41,0, 86,7)	(47,2, 82,7)	(54,3, 78,4)

IC al 95%: intervallo di confidenza esatto al 95% per proporzioni binomiali usando il metodo Clopper-Pearson;
EOIVT (End of Intravenous Treatment): fine del trattamento per via endovenosa; EOT (End of All Treatment):

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Caratteristiche generali di farmacocinetica

La farmacocinetica di anidulafungina è stata caratterizzata in volontari sani, in popolazioni particolari e nei pazienti. E' stata osservata una bassa variabilità intersoggetto nell'esposizione sistemica (coefficiente di variazione ~25 %). Lo *steady-state* è stato raggiunto il primo giorno dopo una dose da carico (due volte la dose di mantenimento).

Distribuzione

La farmacocinetica di anidulafungina è caratterizzata da un'emivita di distribuzione rapida (0,5-1 ora) e da un volume di distribuzione di 30-50 l, che è simile al volume del liquido corporeo totale. Anidulafungina è ampiamente legata (> 99 %) alle proteine plasmatiche. Non sono stati effettuati nell'uomo studi specifici sulla distribuzione di anidulafungina nei tessuti. Pertanto, non sono disponibili informazioni sulla penetrazione di anidulafungina nel liquido cerebrospinale (CSF) e/o attraverso la barriera emato-encefalica.

Biotrasformazione

Non è stato osservato il metabolismo epatico di anidulafungina. Anidulafungina non è un substrato, un induttore o un inibitore clinicamente rilevante degli isoenzimi del citocromo P450. E' improbabile che anidulafungina possa avere effetti clinicamente rilevanti sul metabolismo dei farmaci metabolizzati dagli isoenzimi del citocromo P450.

Anidulafungina viene trasformata attraverso una lenta degradazione chimica a temperature e pH fisiologici ad un peptide ad anello aperto privo di attività antimicotica. L'emivita di degradazione *in vitro* di anidulafungina in condizioni fisiologiche è di circa 24 ore. Il prodotto ad anello aperto *in vivo* viene successivamente convertito in degradanti peptidici ed eliminato principalmente attraverso escrezione biliare.

Eliminazione

La clearance di anidulafungina è di circa 1 l/h. Anidulafungina ha un'emivita di eliminazione predominante di circa 24 ore che caratterizza la maggior parte del profilo di concentrazione plasmatica-tempo ed un'emivita terminale di 40-50 ore che caratterizza la fase di eliminazione terminale del profilo.

In uno studio clinico con dose singola, anidulafungina (~88 mg) radiomarcata (¹⁴C) è stata somministrata a volontari sani. Circa il 30% della dose radioattiva somministrata è stato eliminato nelle feci nell'arco di 9 giorni e meno del 10% della dose è stata rilevata sotto forma di farmaco immodificato. Meno dell'1% della dose radioattiva somministrata è stato escreto nelle urine e questo indica una clearance renale trascurabile. Le concentrazioni di anidulafungina sono scese al di sotto dei limiti inferiori della quantificazione 6 giorni dopo la somministrazione. Quantità trascurabili di radioattività farmaco-derivata sono state rilevate nel sangue, urine e feci 8 settimane dopo la somministrazione.

Linearità

Anidulafungina presenta una farmacocinetica lineare attraverso un'ampia gamma di singole dosi giornaliere (15-130 mg).

Popolazioni particolari di pazienti

Pazienti con infezioni micotiche

La farmacocinetica di anidulafungina in pazienti con infezioni micotiche è simile a quella osservata in soggetti sani sulla base di analisi di farmacocinetica di popolazione. Con il regime posologico di 200/100 mg al giorno ad una velocità di infusione di 1,1 mg/min, la C_{max} allo *steady-state* e le concentrazioni minime (C_{min}) hanno raggiunto rispettivamente 7 e 3 mg/l, con una AUC media allo *steady-state* di circa 110 mg·h/l.

Peso

Sebbene il peso sia stato identificato come fonte di variabilità nella clearance dell'analisi di farmacocinetica di popolazione, il peso ha un'importanza clinica minima sulla farmacocinetica di anidulafungina.

Sesso di appartenenza

Le concentrazioni plasmatiche di anidulafungina in volontari uomini e donne è stata simile. Negli studi effettuati in pazienti con dosi multiple, la clearance del farmaco è stata leggermente più veloce (circa 22 %) negli uomini.

Anziani

L'analisi di farmacocinetica di popolazione ha evidenziato che la clearance mediana differiva leggermente tra il gruppo di soggetti anziani (età ≥ 65 anni, CL mediana = 1,07 l/h) ed il gruppo di soggetti non anziani (età < 65 anni, CL mediana = 1,22 l/h); tuttavia il range della clearance era simile.

Razza

La farmacocinetica di anidulafungina è risultata simile in soggetti caucasici, neri, asiatici e ispanici.

Positività HIV

Aggiustamenti della posologia non sono necessari in pazienti HIV-positivi, indipendentemente dalla terapia antiretrovirale concomitante.

Insufficienza epatica

Anidulafungina non viene metabolizzata a livello epatico. La farmacocinetica di anidulafungina è stata esaminata in soggetti con insufficienza epatica di grado Child-Pugh A, B o C. Le concentrazioni di anidulafungina non sono aumentate in soggetti con qualsiasi grado di insufficienza epatica. Sebbene sia stata osservata una lieve riduzione della AUC in pazienti con insufficienza epatica di grado Child-Pugh C, la riduzione è stata nel range delle stime di popolazione osservate per i soggetti sani.

Insufficienza renale

Anidulafungina presenta una clearance renale trascurabile ($< 1\%$). In uno studio clinico condotto in soggetti con insufficienza renale lieve, moderata, grave o in fase terminale (dialisi-dipendenti), la farmacocinetica di anidulafungina è risultata simile a quella osservata in soggetti con funzionalità renale normale. Anidulafungina non è dializzabile e può essere somministrata indipendentemente da quando viene effettuata la dialisi.

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di anidulafungina dopo almeno 5 dosi giornaliere è stata esaminata in 24 soggetti immunocompromessi con neutropenia pediatrici (età 2-11 anni) e adolescenti (12-17 anni). Lo *steady-state* è stato raggiunto il primo giorno dopo una dose da carico (due volte la dose di mantenimento) e la C_{max} e la AUC_{ss} allo *steady-state* sono aumentate in maniera proporzionale alla dose. L'esposizione sistemica dopo somministrazione della dose di mantenimento da 0,75 mg e 1,5 mg/kg/die in questa popolazione è stata paragonabile a quella osservata negli adulti rispettivamente dopo somministrazione di 50 e 100 mg/die. Entrambi i regimi posologici sono stati ben tollerati da questi pazienti.

La farmacocinetica di anidulafungina è stata studiata in 66 pazienti pediatrici (di età compresa tra 1 mese e < 18 anni) affetti da ICC nel contesto di uno studio pediatrico prospettico, in aperto e non comparativo successivo alla somministrazione di una dose da carico pari a 3,0 mg/kg e una dose di

mantenimento giornaliera pari a 1,5 mg/kg (vedere paragrafo 5.1). Sulla base dell'analisi farmacocinetica della popolazione condotta sui dati combinati di pazienti adulti e pediatrici con ICC, i parametri di esposizione medi ($AUC_{0-24,ss}$ e $C_{min,ss}$) allo *steady-state* nei pazienti pediatrici complessivi in tutte le fasce di età (da 1 mese a < 2 anni, da 2 a < 5 anni e da 5 a < 18 anni) sono risultati comparabili ai parametri ottenuti negli adulti trattati con dose da carico di 200 mg e dose di mantenimento di 100 mg/die. La clearance aggiustata per peso corporeo (l/h/kg) e il volume di distribuzione allo *steady-state* (l/kg) sono risultati simili in tutte le fasce di età.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi della durata di 3 mesi, sono state osservate evidenze di tossicità epatica, inclusi un aumento degli enzimi e alterazioni morfologiche in entrambi i ratti e le scimmie trattati con dosi 4-6 volte superiori l'esposizione clinica terapeutica anticipata. Gli studi di genotossicità *in vitro* e *in vivo* con anidulafungina non hanno fornito evidenze di un potenziale genotossico. Non sono stati effettuati studi a lungo termine sugli animali per valutare il potenziale cancerogeno di anidulafungina.

La somministrazione di anidulafungina nei ratti non ha evidenziato effetti sulla riproduzione, inclusa la fertilità nei maschi e nelle femmine.

Anidulafungina ha attraversato la barriera placentare nei ratti ed è stata rilevata nel plasma del feto.

Gli studi sullo sviluppo embrio-fetale sono stati effettuati con dosi tra 0,2 e 2 volte (ratti) e tra 1 e 4 volte (conigli) la dose di mantenimento terapeutica proposta di 100 mg/die. Anidulafungina non ha prodotto alcun tipo di tossicità farmaco-correlata a carico dello sviluppo nei ratti testati alla dose massima. Gli effetti sullo sviluppo osservati nei conigli (pesi corporei leggermente ridotti) si sono verificati solo alla dose massima testata, una dose che ha prodotto anche tossicità materna.

La concentrazione di anidulafungina nel cervello era bassa (rapporto cervello/plasma pari a circa 0.2) in ratti adulti e neonati non infetti dopo una dose singola. Tuttavia, le concentrazioni encefaliche sono aumentate in ratti neonati non infetti dopo 5 dosi giornaliere (rapporto cervello/plasma pari a circa 0.7). In studi a dosi multiple nei conigli con candidiasi disseminata e nei topi con infezione del sistema nervoso centrale (SNC) causata da *Candida*, l'anidulafungina ha ridotto la carica fungina nel cervello. I risultati di studi di farmacocinetica e farmacodinamica di candidiasi disseminata e meningoencefalite da *Candida* ematogena, condotti su modelli di coniglio, hanno evidenziato la necessità di dosi maggiori di anidulafungina per un trattamento ottimale delle infezioni dei tessuti del SNC rispetto ai tessuti non del SNC (vedere paragrafo 4.4).

I ratti sono stati trattati con anidulafungina con tre dosi ed anestetizzati entro un'ora utilizzando una combinazione di ketamina e xylazina. I ratti nel gruppo trattato con la dose più elevata hanno riportato reazioni correlate all'infusione che sono state aggravate dall'anestesia. Alcuni ratti nel gruppo trattato con la dose intermedia hanno riportato reazioni simili, ma solo dopo somministrazione dell'anestesia. Non sono state segnalate reazioni avverse negli animali trattati con la dose più bassa in presenza o in assenza di anestesia e nel gruppo trattato con la dose intermedia, in assenza di anestesia, non si sono verificate reazioni correlate all'infusione.

Gli studi condotti su ratti giovani non hanno evidenziato una maggiore sensibilità all'epatotossicità da anidulafungina rispetto agli animali adulti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Fruttosio
Mannitolo
Polisorbato 80
Acido Tartarico

Sodio idrossido (per aggiustamento del pH)
Acido cloridrico (per aggiustamento del pH)

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

3 anni

Sono consentite escursioni termiche fino a 96 ore a temperature fino a 25°C, e la polvere può essere riportata alle condizioni di conservazione refrigerate.

Soluzione ricostituita

La stabilità chimico-fisica della soluzione ricostituita durante l'uso è stata dimostrata per 24 ore a 25°C.

Da un punto di vista microbiologico, osservando le condizioni asettiche ottimali, la soluzione ricostituita può essere utilizzata fino a 24 ore dopo se mantenuta a 25°C.

Soluzione per infusione

Non congelare.

La stabilità chimico-fisica della soluzione per infusione durante l'uso è stata dimostrata per 48 ore a 25°C.

Da un punto di vista microbiologico, osservando le condizioni asettiche ottimali, la soluzione per infusione può essere utilizzata per un periodo di 48 ore dalla preparazione se conservata a 25°C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C-8°C).

Per le condizioni di conservazione dopo ricostituzione e diluizione del prodotto medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di vetro di Tipo I da 30 ml con tappo in materiale elastomerico (gomma butilica con rivestimento polimerico inerte sulla superficie a contatto con il prodotto e con lubrificante sulla superficie superiore per facilitare la produzione, o in alternativa gomma bromobutilica con un lubrificante) e sigillo in alluminio con chiusura a strappo.

Confezione da 1 flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

ECALTA deve essere ricostituito con acqua per preparazioni iniettabili e successivamente diluito SOLO con cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) soluzione iniettabile o con glucosio 50 mg/ml (5%) per infusione. Non è stata stabilita la compatibilità di ECALTA ricostituito con sostanze per uso

endovenoso, additivi o medicinali diversi da cloruro di sodio per infusione 9 mg/ml (0,9%) o glucosio per infusione 50 mg/ml (5%). La soluzione per infusione non deve essere congelata.

Ricostituzione

Ogni flaconcino deve essere ricostituito in condizioni asettiche con 30 ml di acqua per preparazioni iniettabili per ottenere una concentrazione di 3,33 mg/ml. Il tempo della ricostituzione può durare fino a 5 minuti. Dopo una successiva diluizione, la soluzione deve essere eliminata se viene identificata la presenza di particelle o alterazione di colore.

Diluizione e infusione

Ogni volta che la soluzione ed il contenitore lo consentono, i medicinali per uso parenterale devono essere ispezionati visivamente prima della somministrazione per individuare la presenza di particelle e alterazioni di colore. Se viene identificata la presenza di particelle o un'alterazione di colore, la soluzione deve essere eliminata.

Pazienti adulti

Il contenuto del flaconcino ricostituito deve essere trasferito in condizioni asettiche in una sacca (o flacone) per uso endovenoso contenente cloruro di sodio per infusione 9 mg/ml (0,9%) o glucosio per infusione 50 mg/ml (5%) per ottenere la concentrazione di ECALTA appropriata. La tabella sottostante fornisce la diluizione per ottenere una concentrazione di 0,77 mg/ml per la soluzione di infusione finale e le istruzioni di infusione per ciascuna dose.

Requisiti di diluizione per la somministrazione di ECALTA

Dose	Numero di flaconcini di polvere	Volume totale ricostituito	Volume di infusione ^A	Volume totale di infusione ^B	Velocità di infusione	Durata minima dell'infusione
100 mg	1	30 ml	100 ml	130 ml	1,4 ml/min o 84 ml/ora	90 min
200 mg	2	60 ml	200 ml	260 ml	1,4 ml/min o 84 ml/ora	180 min

^A Cloruro di sodio per infusione 9 mg/ml (0,9%) o glucosio per infusione 50 mg/ml (5%)

^B La concentrazione della soluzione per infusione è di 0,77 mg/ml

La velocità di infusione non deve superare 1,1 mg/min (equivalente a 1,4 ml/min o 84 ml/ora quando ricostituita e diluita come da istruzioni) (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.8).

Pazienti pediatrici

Per i pazienti pediatrici di età compresa tra 1 mese e < 18 anni, il volume della soluzione di infusione necessario ad erogare la dose varia in base al peso del paziente. La soluzione ricostituita deve essere ulteriormente diluita per ottenere una concentrazione di 0,77 mg/ml per la soluzione di infusione finale. Si raccomanda l'utilizzo di una siringa programmabile o una pompa di infusione. **La velocità di infusione non deve superare 1,1 mg/min (equivalente a 1,4 ml/min o a 84 ml/ora quando ricostituita e diluita come da istruzioni)** (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

1. Calcolare la dose del paziente e ricostituire il flaconcino o i flaconcini necessari in base alle istruzioni per la ricostituzione per ottenere una concentrazione di 3,33 mg/ml (vedere paragrafi 2 e 4.2)
2. Calcolare il volume (ml) di anidulafungina ricostituita necessario:

- $\text{Volume di anidulafungina (ml)} = \text{Dose di anidulafungina (mg)} \div 3,33 \text{ mg/ml}$
3. Calcolare il volume totale della soluzione di dosaggio (ml) necessario per ottenere una concentrazione finale di 0,77 mg/ml:
 - $\text{Volume totale della soluzione di dosaggio (ml)} = \text{Dose di anidulafungina (mg)} \div 0,77 \text{ mg/ml}$
 4. Calcolare il volume del diluente [iniezione di destrosio 5%, USP o iniezione di cloruro di sodio 0,9%, USP (soluzione salina normale)] necessario per preparare la soluzione di dosaggio:
 - $\text{Volume di diluente (ml)} = \text{Volume totale della soluzione di dosaggio (ml)} - \text{Volume di anidulafungina (ml)}$
 5. Trasferire in modo asettico i volumi richiesti (ml) di anidulafungina e iniezione di destrosio 5%, USP o iniezione di cloruro di sodio 0,9%, USP (soluzione salina normale) in una siringa per infusione o una sacca per infusione endovenosa necessarie per la somministrazione.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/416/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 settembre 2007
Data del rinnovo più recente: 28 agosto 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea per i medicinali: <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Astuccio

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ECALTA 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
anidulafungina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 100 mg di anidulafungina.

La soluzione ricostituita contiene 3,33 mg/ml di anidulafungina e la soluzione diluita contiene 0,77 mg/ml di anidulafungina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: fruttosio, mannitolo, polisorbato 80, acido tartarico, NaOH e/o HCl.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

1 flaconcino

Polvere per concentrato per soluzione per infusione

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Solo per somministrazione endovenosa.

6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/416/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[Giustificazione per non apporre il Braille accettata]

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

Etichetta del flaconcino

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

ECALTA 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
anidulafungina
e.v.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lot:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

100 mg

6. ALTRO

Conservare in frigorifero

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

ECALTA 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione Anidulafungina

Legga attentamente questo foglio prima che lei o il suo bambino usiate questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se lei o il suo bambino manifestate un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è ECALTA e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare o di dare al suo bambino ECALTA
3. Come usare ECALTA
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare ECALTA
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. CHE COS'È ECALTA E A COSA SERVE

ECALTA contiene il principio attivo anidulafungina e viene usato negli adulti e nei pazienti pediatrici di età compresa tra 1 mese e meno di 18 anni per trattare un tipo di infezione fungina del sangue o di altri organi interni chiamata candidiasi invasiva. L'infezione è causata da cellule di un tipo di fungo (lievito) chiamato *Candida*.

ECALTA appartiene ad un gruppo di medicinali chiamati echinocandine. Questi medicinali vengono utilizzati per trattare infezioni fungine gravi.

ECALTA impedisce il normale sviluppo delle pareti delle cellule fungine. In presenza di ECALTA, le cellule fungine hanno pareti cellulari incomplete o difettose e questo le rende fragili o incapaci di crescere.

2. COSA DEVE SAPERE PRIMA DI USARE O DI DARE AL SUO BAMBINO ECALTA

Non usi ECALTA

- se è allergico ad anidulafungina, ad altre echinocandine (ad es. caspofungina acetato) o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare ECALTA.

Il medico può decidere di monitorarla

- per la funzione epatica più attentamente se sviluppa problemi al fegato durante il trattamento
- se le vengono somministrati degli anestetici durante il trattamento con ECALTA
- per segni di una reazione allergica come prurito, respiro sibilante, chiazze sulla pelle
- per segni di una reazione correlata all'infusione che potrebbe includere eruzione cutanea, orticaria, prurito, arrossamento
- per fiato corto/difficoltà respiratorie, capogiro o stato confusionale

Bambini e adolescenti

ECALTA non deve essere somministrato ai pazienti al di sotto di 1 mese di età.

Altri medicinali ed ECALTA

Informi il medico o il farmacista se lei o il suo bambino state assumendo, se avete recentemente assunto o potreste assumere qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza e allattamento

Non si conosce l'effetto di ECALTA nelle donne in gravidanza. Pertanto, l'uso di ECALTA non è raccomandato durante la gravidanza. Le donne in età fertile devono utilizzare un metodo di contraccezione adeguato. Contatti immediatamente il medico se inizia una gravidanza durante il trattamento con ECALTA.

Non si conosce l'effetto di ECALTA nelle donne che allattano. Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di utilizzare ECALTA durante l'allattamento.

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

ECALTA contiene fruttosio

Questo medicinale contiene 119 mg di fruttosio (un tipo di zucchero) in ogni flaconcino. Se il medico le ha detto che ha un'intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di utilizzare questo medicinale.

Se lei (o il suo bambino) siete affetti da intolleranza ereditaria al fruttosio (HFI), un raro disturbo genetico, non potete assumere questo medicinale. I pazienti affetti da HFI non riescono a metabolizzare il fruttosio contenuto in questo medicinale, che può pertanto provocare effetti indesiderati gravi.

Informi il medico prima di assumere questo medicinale se lei o il suo bambino siete affetti da HFI o se il bambino non può più assumere cibi o bevande dolci in quanto gli provocano un senso di malessere, vomito o effetti sgradevoli quali gonfiore, crampi allo stomaco o diarrea.

ECALTA contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per flaconcino, cioè essenzialmente "senza sodio".

ECALTA contiene polisorbato 80

Questo medicinale contiene 250 mg di polisorbato 80 per ogni dose da 100 mg, equivalente a 1,92 mg/ml di polisorbato 80 nella soluzione che verrà infusa a lei o al suo bambino.

I polisorbati possono provocare reazioni allergiche. Informi il medico se lei o il suo bambino avete allergie note.

I polisorbati possono avere effetti sul cuore e sulla circolazione del sangue (ad es., battito cardiaco irregolare o anormale, pressione sanguigna bassa).

3. COME USARE ECALTA

ECALTA verrà sempre preparato e somministrato per lei o il suo bambino da un medico o da un operatore sanitario (troverà ulteriori informazioni sul metodo di preparazione di questo medicinale alla fine del foglio illustrativo nel paragrafo dedicato ai medici e agli operatori sanitari).

Per l'uso negli adulti, il trattamento inizia con 200 mg il primo giorno (dose da carico). Questa verrà seguita da una dose giornaliera da 100 mg (dose di mantenimento).

Per l'uso nei bambini e negli adolescenti (età compresa tra 1 mese e meno di 18 anni), il trattamento inizia con 3,0 mg/kg (dose massima 200 mg) il primo giorno (dose da carico). Questa verrà seguita da una dose giornaliera di 1,5 mg/kg (dose massima 100 mg) (dose di mantenimento). La dose somministrata dipende dal peso del paziente.

ECALTA le deve essere somministrato una volta al giorno, tramite infusione lenta (a goccia) in vena. Per gli adulti, questo richiederà almeno 1,5 ore per la dose di mantenimento e 3 ore per la dose da carico. Per i bambini e gli adolescenti, l'infusione può richiedere meno tempo in base al peso del paziente.

Il medico stabilirà la durata del trattamento e la quantità di ECALTA che riceverà ogni giorno e controllerà la risposta al trattamento e la sua condizione.

In generale, il trattamento deve proseguire per almeno 14 giorni dall'ultimo giorno in cui la *Candida* è stata individuata nel sangue.

Se riceve più ECALTA di quanto deve

Se è preoccupato che le può essere stata somministrata una dose di ECALTA superiore al dovuto, informi immediatamente il medico o un altro operatore sanitario.

Se dimentica di usare ECALTA

Poiché questo medicinale le verrà somministrato sotto attenta supervisione medica, è improbabile che una dose possa essere dimenticata. Tuttavia, informi il medico o il farmacista se pensa che sia stata dimenticata una dose.

Non le deve essere somministrata dal medico una dose doppia.

Se interrompe il trattamento con ECALTA

Se il medico interrompe il trattamento con ECALTA non si deve verificare alcun effetto.

Il medico può prescrivere un altro medicinale a seguito del trattamento con ECALTA per proseguire il trattamento dell'infezione fungina o per prevenirne la ricomparsa.

Se i sintomi originali dell'infezione si ripresentano, informi immediatamente il medico o un altro operatore sanitario.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Alcuni di questi effetti indesiderati saranno osservati dal medico mentre controlla la sua risposta e la sua condizione.

Durante la somministrazione di ECALTA sono state segnalate raramente reazioni allergiche con pericolo per la vita, inclusa difficoltà respiratoria con dispnea sibilante o peggioramento di rash preesistenti.

Effetti indesiderati gravi – informi immediatamente il medico o un altro operatore sanitario se si manifesta uno qualsiasi dei seguenti:

- Convulsioni (attacchi convulsivi)
- Rossore
- Eruzione cutanea, prurito
- Vampate di calore
- Orticaria
- Contrazione improvvisa della muscolatura delle vie aeree che può causare respiro ansimante o colpi di tosse
- Difficoltà di respirazione

Altri effetti indesiderati

Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10) sono:

- Livelli bassi di potassio nel sangue (ipopotassiemia)
- Diarrea
- Nausea

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino ad 1 persona su 10) sono:

- Convulsioni (attacchi convulsivi)
- Mal di testa
- Vomito
- Alterazioni degli esami di funzionalità del fegato
- Eruzione cutanea, prurito
- Alterazioni degli esami di funzionalità renale
- Alterazione del flusso della bile dalla cistifellea all'intestino (colestasi)
- Livelli elevati di zuccheri nel sangue
- Pressione del sangue alta
- Pressione del sangue bassa
- Contrazione improvvisa della muscolatura delle vie aeree che può causare respiro ansimante o colpi di tosse
- Difficoltà di respirazione

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino ad 1 persona su 100) sono:

- Disturbi della coagulazione
- Rossore
- Vampate di calore
- Mal di stomaco
- Orticaria
- Dolore nel sito di iniezione

Effetti indesiderati di frequenza sconosciuta (la frequenza non può essere stimata in base ai dati disponibili) sono:

- Reazioni allergiche con pericolo per la vita

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. COME CONSERVARE ECALTA

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non utilizzare questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2°C-8°C).

La soluzione ricostituita può essere conservata fino a 25°C per un massimo di 24 ore. La soluzione per infusione può essere conservata a 25°C (temperatura ambiente) fino a 48 ore (non congelare) e deve essere somministrata a 25°C (temperatura ambiente) entro 48 ore.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene ECALTA

- Il principio attivo è anidulafungina. Ogni flaconcino di polvere contiene 100 mg di anidulafungina.
- Gli altri componenti sono: fruttosio (vedere paragrafo 2 "ECALTA contiene fruttosio"), mannitolo, polisorbato 80 (vedere paragrafo 2 "ECALTA contiene polisorbato 80"), acido tartarico, sodio idrossido (per aggiustamento del pH) (vedere paragrafo 2 "ECALTA contiene sodio"), acido cloridrico (per aggiustamento del pH).

Descrizione dell'aspetto di ECALTA e contenuto della confezione

ECALTA è disponibile in confezione contenente 1 flaconcino di 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione.

La polvere è di colore bianco-biancastro.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL
filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

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

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel : +356 21344610

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

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Icepharma hf.,
Sími: + 354 540 8000

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato {MM/AAAA}

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <https://www.ema.europa.eu/>

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente ai medici o agli operatori sanitari e riguardano solo la confezione di ECALTA 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione contenente un singolo flaconcino.

Il contenuto del flaconcino deve essere ricostituito con acqua per preparazioni iniettabili e successivamente diluito SOLO con cloruro di sodio per infusione 9 mg/ml (0,9 %) o glucosio per infusione 50 mg/ml (5 %). Non è stata stabilita la compatibilità di ECALTA ricostituito con sostanze per uso endovenoso, additivi o medicinali diversi da cloruro di sodio per infusione 9 mg/ml (0,9 %) o glucosio per infusione 50 mg/ml (5 %). La soluzione per infusione non deve essere congelata.

Ricostituzione

Ogni flaconcino deve essere ricostituito in condizioni asettiche con 30 ml di acqua per preparazioni iniettabili per ottenere una concentrazione da 3,33 mg/ml. Il tempo della ricostituzione può durare fino a 5 minuti. Dopo una successiva diluizione, la soluzione deve essere eliminata se viene identificata la presenza di particelle o alterazione di colore.

La soluzione ricostituita può essere conservata fino a 25°C per un massimo di 24 ore prima della successiva diluizione.

Diluizione e infusione

Ogni volta che la soluzione ed il contenitore lo consentono, i medicinali per uso parenterale devono essere ispezionati visivamente prima della somministrazione per individuare la presenza di particelle e alterazioni di colore. Se viene identificata la presenza di particelle o un'alterazione di colore, la soluzione deve essere eliminata.

Pazienti adulti

Il contenuto del flaconcino ricostituito deve essere trasferito in condizioni asettiche in una sacca (o flacone) per uso endovenoso contenente cloruro di sodio per infusione 9 mg/ml (0,9 %) o glucosio per infusione 50 mg/ml (5 %) per ottenere la concentrazione di anidulafungina appropriata. La tabella sottostante fornisce la diluizione per ottenere una concentrazione di 0,77 mg/ml per la soluzione di infusione finale e le istruzioni di infusione per ciascuna dose.

Requisiti di diluizione per la somministrazione di ECALTA

Dose	Numero di flaconcini di polvere	Volume totale ricostituito	Volume di infusione ^A	Volume totale di infusione ^B	Velocità di infusione	Durata minima di infusione
100 mg	1	30 ml	100 ml	130 ml	1,4 ml/min o 84 ml/ora	90 min
200 mg	2	60 ml	200 ml	260 ml	1,4 ml/min o 84 ml/ora	180 min

^A Cloruro di sodio per infusione 9 mg/ml (0,9 %) o glucosio per infusione 50 mg/ml (5 %)

^B La concentrazione della soluzione per infusione è di 0,77 mg/ml

La velocità di infusione non deve superare 1,1 mg/min (equivalente a 1,4 ml/min o 84 ml/ora quando ricostituita e diluita come da istruzioni).

Pazienti pediatrici

Per i pazienti pediatrici di età compresa tra 1 mese e < 18 anni, il volume della soluzione di infusione necessario a erogare la dose varia in base al peso del paziente. La soluzione ricostituita deve essere ulteriormente diluita per ottenere una concentrazione di 0,77 mg/ml per la soluzione di infusione finale. Si raccomanda l'utilizzo di una siringa programmabile o una pompa di infusione. **La velocità di infusione non deve superare 1,1 mg/min (equivalente a 1,4 ml/min o a 84 ml/ora quando ricostituita e diluita come da istruzioni).**

1. Calcolare la dose del paziente e ricostituire il flaconcino o i flaconcini necessari in base alle istruzioni per la ricostituzione per ottenere una concentrazione di 3,33 mg/ml
2. Calcolare il volume (ml) di anidulafungina ricostituita necessario:
 - $\text{Volume di anidulafungina (ml)} = \text{Dose di anidulafungina (mg)} \div 3,33 \text{ mg/ml}$
3. Calcolare il volume totale della soluzione di dosaggio (ml) necessario per ottenere una concentrazione finale di 0,77 mg/ml:
 - $\text{Volume totale della soluzione di dosaggio (ml)} = \text{Dose di anidulafungina (mg)} \div 0,77 \text{ mg/ml}$
4. Calcolare il volume del diluente [iniezione di destrosio 5%, USP o iniezione di cloruro di sodio 0,9%, USP (soluzione salina normale)] necessario per preparare la soluzione di dosaggio:
 - $\text{Volume di diluente (ml)} = \text{Volume totale della soluzione di dosaggio (ml)} - \text{Volume di anidulafungina (ml)}$
5. Trasferire in modo asettico i volumi richiesti (ml) di anidulafungina e iniezione di destrosio 5%, USP o iniezione di cloruro di sodio 0,9%, USP (soluzione salina normale) in una siringa per infusione o una sacca per infusione endovenosa necessari per la somministrazione.

Solo per impiego monouso. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.