

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ECALTA 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 100 mg anidulafunginy.

Roztwór po rekonstytucji zawiera 3,33 mg/ml anidulafunginy, a rozcieńczony roztwór zawiera 0,77 mg/ml anidulafunginy.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Produkt ECALTA zawiera 119 mg fruktozy w każdej fiolce.

Produkt ECALTA zawiera 250 mg polisorbatu 80 w każdej fiolce z dawką 100 mg, co odpowiada stężeniu 8,33 mg/ml polisorbatu 80 w roztworze po rekonstytucji i 1,92 mg/ml polisorbatu 80 w roztworze po rozcieńczeniu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

Biały lub prawie biały proszek.

pH roztworu po rekonstytucji wynosi od 3,5 do 5,5.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie inwazyjnej kandydozy u pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku od 1 miesiąca do < 18 lat (patrz punkty 4.4 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Decyzję o podjęciu leczenia produktem ECALTA powinien podjąć lekarz z doświadczeniem w leczeniu inwazyjnych zakażeń grzybiczych.

Dawkowanie

Przed rozpoczęciem leczenia należy pobrać materiał do posiewu na obecność grzybów. Leczenie można rozpocząć przed otrzymaniem wyników posiewu, a następnie odpowiednio dostosować, gdy wyniki będą dostępne.

Dorośli pacjenci (dawkowanie i czas trwania leczenia)

W pierwszej dobie należy podać pojedynczą dawkę nasycającą 200 mg, następnie stosuje się dawkę 100 mg na dobę. Czas trwania leczenia należy ustalić na podstawie reakcji klinicznej pacjenta.

Zazwyczaj leczenie przeciwgrzybicze należy kontynuować przez co najmniej 14 dni po ostatnim dodatnim posiewie.

Brak wystarczających danych uzasadniających stosowanie dawki 100 mg przez okres dłuższy niż 35 dni.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i wątroby

Dostosowanie dawki u pacjentów z niewielkimi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie jest konieczne. Dostosowanie dawki u pacjentów z jakimikolwiek zaburzeniami czynności nerek, w tym u pacjentów dializowanych, nie jest konieczne. Produkt ECALTA może być podawany bez względu na czas, jaki upłynął od hemodializy (patrz punkt 5.2).

Pozostałe grupy specjalne pacjentów

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów dorosłych ze względu na płeć, masę ciała, pochodzenie etniczne, zakażenie HIV ani wiek (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież (w wieku od 1 miesiąca do < 18 lat) (dawkowanie i czas trwania leczenia)

W 1. dniu należy podać pojedynczą dawkę nasycającą 3,0 mg/kg mc. (nieprzekraczającą 200 mg), a następnie dawkę podtrzymującą 1,5 mg/kg mc./dobę (nieprzekraczającą 100 mg).

Czas trwania leczenia powinien zależeć od odpowiedzi klinicznej pacjenta.

Leczenie przeciwgrzybicze należy na ogół kontynuować przez co najmniej 14 dni od ostatniego wykonanego posiewu, który dał wynik dodatni.

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu ECALTA nie zostały określone u noworodków (w wieku < 1 miesiąca życia) (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Produkt przeznaczony jest tylko do stosowania dożylnego.

Produkt ECALTA należy przed podaniem rozpuścić w wodzie do wstrzykiwań do stężenia 3,33 mg/ml, a następnie rozcieńczyć do stężenia 0,77 mg/ml w celu uzyskania końcowego roztworu do infuzji. U pacjentów w wieku dziecięcym i młodzieńczym objętość roztworu do infuzji potrzebna do podania odpowiedniej dawki będzie się różnić w zależności od masy ciała dziecka. Instrukcja rozpuszczania produktu leczniczego przed podaniem (patrz punkt 6.6).

Zaleca się podawanie produktu ECALTA we wlewie nie szybszym niż 1,1 mg/minutę (co odpowiada 1,4 ml/minutę, jeżeli produkt rozpuszczono i rozcieńczono zgodnie z instrukcją). Działania niepożądane związane z wlewem występują rzadko, jeśli szybkość infuzji anidulafunginy nie przekracza 1,1 mg/minutę (patrz punkt 4.4).

Produktu ECALTA nie wolno podawać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą, wymienioną w punkcie 6.1.

Nadwrażliwość na inne produkty lecznicze z grupy echinokandyn.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie przeprowadzono badań produktu ECALTA u pacjentów z wywołanym przez *Candida* zapaleniem wsierdza, zapaleniem kości i szpiku lub zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych.

Skuteczność produktu ECALTA oceniano tylko u ograniczonej liczby pacjentów z neutropenią (patrz punkt 5.1).

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu ECALTA u noworodków (w wieku < 1 miesiąca życia). Przy leczeniu noworodków pod uwagę należy wziąć zakres rozprzestrzeniania się kandydozy rozsianej w organizmie, w tym w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN); na podstawie nieklinicznych modeli zakażeń wykazano, że aby uzyskać odpowiednią penetrację leku do OUN, potrzebne są większe dawki anidulafunginy (patrz punkt 5.3), co w konsekwencji zwiększa podawane dawki polisorbatu 80, tj. substancji pomocniczej niniejszego produktu leczniczego. Jak podano w piśmiennictwie, stosowanie dużych dawek polisorbatu może wiązać się z potencjalnie zagrażającą życiu toksycznością u noworodków.

Brak jest danych klinicznych, które potwierdzałyby skuteczność i bezpieczeństwo stosowania większych dawek anidulafunginy niż zalecane w punkcie 4.2.

Wpływ na wątrobę

U zdrowych ochotników oraz u pacjentów przyjmujących anidulafunginę obserwowano zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. U niektórych pacjentów z ciężką chorobą podstawową, otrzymujących anidulafunginę jednocześnie z kilkoma innymi lekami, występowały istotne klinicznie zaburzenia czynności wątroby. Przypadki wystąpienia w trakcie badań klinicznych znacznej niewydolności wątroby, zapalenia wątroby oraz zaburzeń czynności wątroby były niezbyt częste. Pacjentów, u których podczas leczenia anidulafunginą wystąpi zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, należy monitorować w kierunku objawów pogorszenia czynności wątroby oraz oceniać stosunek ryzyka do korzyści z kontynuacji leczenia anidulafunginą.

Reakcje anafilaktyczne

Po podaniu anidulafunginy zgłaszano reakcje anafilaktyczne, w tym wstrząs anafilaktyczny. W przypadku wystąpienia tych reakcji, należy przerwać stosowanie anidulafunginy i rozpocząć odpowiednie leczenie.

Działania niepożądane związane z podaniem wlewu

Po podaniu anidulafunginy zgłaszano działania niepożądane związane z podaniem wlewu, w tym wysypkę, pokrzywkę, zaczerwienienie, świąd, duszność, skurcz oskrzeli i niedociśnienie. Jeżeli szybkość wlewu nie przekraczała 1,1 mg/minutę, działania niepożądane związane z jego podaniem nie były częste (patrz punkt 4.8).

W badaniach nieklinicznych (na szczurach) obserwowano nasilenie występowania działań niepożądanych związanych z podaniem infuzji przy jednoczesnym podaniu środków znieczulających (patrz punkt 5.3). Znaczenie kliniczne powyższych reakcji nie jest znane. Należy jednak zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania anidulafunginy i środków znieczulających.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Fruktoza

Produkt ECALTA zawiera fruktozę.

Pacjenci z dziedziczną nietolerancją fruktozy (HFI, ang. *hereditary fructose intolerance*) nie mogą przyjmować tego leku, chyba że jest to bezwzględnie konieczne.

U niemowląt i małych dzieci (w wieku poniżej 2 lat) HFI może nie być jeszcze rozpoznana. Leki (zawierające fruktozę) podawane dożylnie mogą zagrażać życiu i nie powinny być stosowane w tej populacji pacjentów, chyba że zachodzi ku temu konieczność kliniczna i nie ma dostępnych innych metod leczenia.

Przed podaniem tego produktu leczniczego, w przypadku każdego pacjenta należy przeprowadzić szczegółowy wywiad lekarski w kierunku objawów HFI.

Sód

Produkt ECALTA zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na fiolkę. Pacjentów na diecie ubogosodowej należy poinformować, że produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

Produkt ECALTA może być rozcieńczany roztworami zawierającymi sód (patrz punkt 6.6) i należy to rozpatrywać w odniesieniu do całkowitej zawartości sodu ze wszystkich źródeł, który zostanie podany pacjentowi.

Polisorbat

Produkt ECALTA zawiera polisorbat 80. Polisorбаты mogą powodować reakcje alergiczne i mogą wpływać na czynność serca i krążenie krwi (np. nieregularne lub nieprawidłowe bicie serca lub obniżone ciśnienie krwi). Należy rozważyć zminimalizowanie ryzyka poprzez zmniejszenie szybkości infuzji.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Anidulafungina nie jest klinicznie istotnym substratem, induktorem lub inhibitorem izoenzymów układu cytochromu P450 (1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A). Należy jednak zwrócić uwagę, że badania *in vitro* nie wykluczają w pełni możliwych interakcji *in vivo*.

Prowadzono badania interakcji pomiędzy anidulafunginą i innymi lekami, co do których istnieje prawdopodobieństwo, że mogą być stosowane jednocześnie. Podczas jednoczesnego podawania anidulafunginy z cyklosporyną, worykonazolem lub takrolimusem, nie jest konieczne dostosowanie dawki żadnego z wymienionych leków, nie jest również konieczne dostosowanie dawki anidulafunginy podczas jednoczesnego podawania z amfoterycyną B lub ryfampicyną.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania anidulafunginy u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Produkt Ecalta nie jest zalecany do stosowania u kobiet w okresie ciąży, chyba że korzyści dla matki wyraźnie przewyższają ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy anidulafungina przenika do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych/toksykologicznych dotyczących zwierząt wykazano przenikanie anidulafunginy do mleka.

Nie można wykluczyć zagrożenia dla niemowląt karmionych piersią. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie produktu ECALTA, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

W badaniach anidulafunginy przeprowadzonych z udziałem samców i samic szczurów nie obserwowano wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie dotyczy.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane związane z podawaniem anidulafunginy w postaci infuzji, zgłaszane podczas badań klinicznych, które obejmowały: wysypkę, świąd, duszność, skurcz oskrzeli, niedociśnienie tętnicze (częste zdarzenia), nagłe zaczerwienienie twarzy, uderzenia gorąca oraz pokrzywkę (niezbyt częste zdarzenia), wymieniono w tabeli 1 (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W poniższej tabeli wymieniono działania niepożądane niezależnie od przyczyny ich występowania (wg terminologii MedDRA), które były zgłaszane wśród 840 pacjentów otrzymujących anidulafunginę w dawce 100 mg z następującymi częstościami występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) oraz zgłaszane spontanicznie z częstością nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1. Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)	Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Koagulopatia			
Zaburzenia układu immunologicznego						Wstrząs anafilaktyczny reakcja anafilaktyczna *
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipokaliemia	Hiperglikemia				
Zaburzenia układu nerwowego		Drgawki, ból głowy				
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie tętnicze, Nadciśnienie tętnicze	Nagłe zaczerwienienie twarzy, uderzenia gorąca			

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)	Bardzo rzadko (<1/10 000)	Częstość nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Skurcz oskrzeli, duszność				
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, nudności	Wymioty	Bóle w nadbrzuszu			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, fosfatazy zasadowej, aminotransferazy asparaginianowej, zwiększone stężenie bilirubiny we krwi, cholestaza	Zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka, świąd	Pokrzywka			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi				
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			Ból w miejscu infuzji			

* Patrz punkt 4.4.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania anidulafunginy oceniano w prospektywnym, otwartym, nieporównawczym badaniu klinicznym z udziałem 68 pacjentów w wieku dziecięcym i młodzieńczym (w wieku od 1 miesiąca do < 18 lat) z kandydozą inwazyjną, w tym kandydemią (ICC, ang. *invasive candidiasis including candidaemia*) (patrz punkt 5.1). Określone działania niepożądane ze strony wątroby i dróg żółciowych, w tym zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT) i zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AST), występowały w tej grupie dzieci i młodzieży częściej (7–10%) niż u pacjentów dorosłych (2%). Mimo, iż mogło być to przypadkowe lub spowodowane różnicami w nasileniu choroby podstawowej, nie można wykluczyć, że działania

niepożądane ze strony wątroby i dróg żółciowych występują u dzieci i młodzieży częściej niż u pacjentów dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Jak w każdym przypadku przedawkowania, należy zastosować odpowiednie leczenie podtrzymujące. W przypadku przedawkowania mogą wystąpić działania niepożądane, wymienione w punkcie 4.8.

Podczas badań klinicznych, pojedyncza dawka 400 mg anidulafunginy została przez nieuwagę podana jako dawka nasycająca. Nie obserwowano żadnych klinicznych działań niepożądanych. W badaniu z udziałem 10 zdrowych ochotników nie obserwowano toksyczności ograniczającej dawkę po podaniu dawki nasycającej w wysokości 260 mg, a następnie 130 mg na dobę; u 3 spośród 10 ochotników wystąpiło przemijające, bezobjawowe podwyższenie aktywności transaminaz ($\leq 3 \times$ górna granica normy).

Podczas badania klinicznego z udziałem dzieci i młodzieży jeden pacjent otrzymał dwie dawki anidulafunginy, które stanowiły 143% oczekiwanej dawki. Nie zgłoszono żadnych klinicznych działań niepożądanych.

Produkt ECALTA nie jest usuwany przez dializę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwgrzybicze do stosowania wewnętrznego, inne leki przeciwgrzybicze do stosowania wewnętrznego, kod ATC: J02AX06

Mechanizm działania

Anidulafungina jest półsyntetyczną echinokandyną, lipopeptydem syntetyzowanym z produktu fermentacji *Aspergillus nidulans*.

Anidulafungina selektywnie hamuje syntazę beta-(1,3)-D-glukanu, enzymu obecnego w ścianie komórkowej grzybów, ale nieobecnego u ssaków. Powoduje to hamowanie powstawania beta-(1,3)-D-glukanu, istotnego składnika ściany komórkowej grzybów. Wykazano działanie grzybobójcze anidulafunginy na drożdżaki z rodzaju *Candida* oraz działanie przeciwko obszarom aktywnego wzrostu komórek grzybn *Aspergillus fumigatus*.

Wartości graniczne badania wrażliwości

Kryteria interpretacyjne MIC (minimalnego stężenia hamującego) dla badania wrażliwości zostały ustanowione przez *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) dla anidulafunginy. Są one wymienione tutaj: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Działanie *in vitro*

Anidulafungina *in vitro* działa na grzyby *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* oraz *C. tropicalis*. Znaczenie kliniczne tych wyników, patrz punkt „Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania”.

Izolaty z mutacjami w kluczowych obszarach genu docelowego powiązane z przypadkami niepowodzeń klinicznych lub występowaniem zakażeń z przełamania. W większości tych przypadków prowadzono leczenie kaspofunginą, jednak w badaniach na zwierzętach mutacje te powodowały oporność krzyżową względem wszystkich trzech echinokandyn. Dlatego do czasu zgromadzenia większej ilości danych dotyczących anidulafunginy, izolaty te określa się mianem „opornych na echinokandyny”.

Działanie anidulafunginy *in vitro* na poszczególne gatunki *Candida* nie jest jednakowe. W szczególności w przypadku *C. parapsilosis* wskaźnik MIC jest większy niż dla innych gatunków z rodzaju *Candida*.

Działanie *in vivo*

Anidulafungina podawana drogą pozajelitową była skuteczna w leczeniu zakażeń wywołanych przez drożdżaki z rodzaju *Candida* u myszy i królików z niewydolnością immunologiczną i immunologicznie kompetentnych. Podanie anidulafunginy przedłużyło przeżycie, a także zredukowało zajęcie narządów przez *Candida*, co zaobserwowano w odstępach od 24 do 96 godzin po podaniu ostatniej dawki leku.

Zakażenia leczone podczas eksperymentów obejmowały: grzybicę rozsianą, wywołaną przez *C. albicans* u królików z neutropenią, zakażenie przełyku/części środkowej gardła u królików z neutropenią, wywołane przez *C. albicans* oporne na flukonazol oraz grzybicę rozsianą, wywołaną przez *C. glabrata* oporne na flukonazol u myszy z neutropenią.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Kandydemia oraz inne formy inwazyjnych kandydoz

Bezpieczeństwo i skuteczność anidulafunginy oceniano w kluczowym badaniu fazy 3, randomizowanym, podwójnie ślepy, wielośrodkowym, wielonarodowym obejmującym pacjentów pierwotnie bez neutropenii i ograniczoną liczbę pacjentów z zakażeniem tkanek głębokich lub ropniami wywołanymi przez *Candida*. Z badania wykluczono pacjentów z wywołanym przez *Candida* zapaleniem wsierdza, zapaleniem kości i szpiku, lub zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych, oraz pacjentów z zakażeniami wywołanymi przez *C. krusei*. Pacjenci byli wybierani losowo do grup otrzymujących anidulafunginę (dożylna dawka nasycająca 200 mg, następnie dawka dożylna 100 mg na dobę) lub flukonazol (dożylna dawka nasycająca 800 mg, a następnie dawka dożylna 400 mg na dobę), następnie stratyfikowani według skali APACHE II (≤ 20 i > 20) i w zależności od obecności (lub nie) neutropenii. Produkt podawano przez co najmniej 14 dni, ale nie dłużej niż przez 42 dni. Pacjenci w obu grupach mogli zmienić lek na doustnie podawany flukonazol po co najmniej 10 dniach dożylnego podawania leku, pod warunkiem, że dobrze tolerowali produkty lecznicze podawane doustnie i nie mieli gorączki przez co najmniej 24 godziny, a ostatnio wykonany posiew na obecność *Candida* dał wynik ujemny.

Pacjentów, którzy przed rozpoczęciem badania uzyskali pozytywny wynik posiewu na *Candida* z miejsca normalnie jałowego i otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego produktu leczniczego, włączono do grupy wyodrębnionej zgodnie ze zmodyfikowanym planem leczenia (ang. *Modified Intention To Treat*, MITT). W podstawowej analizie skuteczności, w której parametrem była ogólna odpowiedź na leczenie w populacji MITT po zakończeniu leczenia dożylnego, anidulafunginę porównano do flukonazolu zgodnie z ustalonym wcześniej schematem (warunek nie gorszej skuteczności, a w razie jego spełnienia – warunek większej skuteczności leku badanego). Odpowiedź

uznawano za korzystną w przypadku jednoczesnej poprawy klinicznej i wyeliminowania zakażenia w badaniach mikrobiologicznych. Okres obserwacji po zakończeniu leczenia wynosił sześć tygodni.

Dwustu pięćdziesięciu sześciu pacjentów w wieku 16-91 lat, którym przydzielono losowo schemat leczenia, otrzymało co najmniej jedną dawkę badanego leku. Najczęściej izolowanymi gatunkami na początku badania były *C. albicans* (63,8% przyjmujących anidulafunginę, 59,3% przyjmujących flukonazol), następnie *C. glabrata* (15,7%, 25,4%), *C. parapsilosis* (10,2%, 13,6%) i *C. tropicalis* (11,8%, 9,3%) przy odpowiednio 20, 13 i 15 izolatach ostatnich 3 gatunków w grupie przyjmującej anidulafunginę. U większości pacjentów wynik w skali Apache II wynosił ≤ 20 , u bardzo niewielu pacjentów występowała neutropenia.

Ogólne dane dotyczące skuteczności oraz dane dotyczące skuteczności w poszczególnych podgrupach przedstawiono w tabeli 2 poniżej.

Tabela 2. Całkowita skuteczność w populacji MITT: pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe			
	Anidulafungina	Flukonazol	Różnica pomiędzy grupami ^a (95% CI)
Zakończenie leczenia dożylnego (1° punkt końcowy)	96/127 (75,6%)	71/118 (60,2%)	15,42 (3,9, 27,0)
Tylko kandydemia	88/116 (75,9%)	63/103 (61,2%)	14,7 (2,5, 26,9)
Zakażenie innych miejsc, normalnie jałowych ^b	8/11 (72,7%)	8/15 (53,3%)	-
Zakażony płyn otrzewnowy/ropień wewnątrzbrzuszny ^c	6/8	5/8	
Inne	2/3	3/7	
<i>C. albicans</i> ^d	60/74 (81,1%)	38/61 (62,3%)	-
Gatunki non- <i>albicans</i> ^d	32/45 (71,1%)	27/45 (60,0%)	-
Wynik wg skali Apache II ≤ 20	82/101 (81,2%)	60/98 (61,2%)	-
Wynik wg skali Apache II > 20	14/26 (53,8%)	11/20 (55,0%)	-
Pacjenci bez neutropenii (ANC (bezwzględna liczba neutrofili, ang. <i>absolute neutrophil count</i>), > 500 komórek/mm ³)	94/124 (75,8%)	69/114 (60,5%)	-
Pacjenci z neutropenią (ANC (bezwzględna liczba neutrofili, ang. <i>absolute neutrophil count</i>), ≤ 500 komórek/mm ³)	2/3	2/4	-
Inne punkty końcowe			
Zakończenie leczenia	94/127 (74,0%)	67/118 (56,8%)	17,24 (2,9, 31,6) ^e
2 tygodnie po zakończeniu leczenia	82/127 (64,6%)	58/118 (49,2%)	15,41 (0,4, 30,4) ^e
6 tygodni po zakończeniu leczenia	71/127 (55,9%)	52/118 (44,1%)	11,84 (-3,4, 27,0) ^e

^a Rezultat uzyskany w wyniku różnicy: anidulafungina minus flukonazol

^b Z lub bez jednocześnie występującej kandydemii

^c Jama brzuszna

^d Dane dla pacjentów, u których na początku badania występował jeden patogen.

^e przedział ufności 98,3%, dostosowany *post hoc* do porównań wielokrotnych drugorzędowych punktów czasowych

Dane dotyczące śmiertelności w grupach: otrzymującej anidulafunginę i flukonazol przedstawiono w tabeli 3 poniżej.

Tabela 3. Śmiertelność		
	Anidulafungina	Flukonazol
Śmiertelność całkowita	29/127 (22,8%)	37/118 (31,4%)
Śmiertelność podczas badania	10/127 (7,9%)	17/118 (14,4%)
Śmiertelność przypisywana zakażeniom wywołanym przez <i>Candida</i>	2/127 (1,6%)	5/118 (4,2%)

Dodatkowe dane u pacjentów z neutropenią

Skuteczność anidulafunginy (dożylna dawka nasycająca 200 mg, a następnie dawka dożylna 100 mg na dobę) u dorosłych pacjentów z neutropenią (definiowaną jako bezwzględna liczba neutrofili ≤ 500 komórek/mm³, liczba leukocytów ≤ 500 komórek/mm³ lub zakwalifikowanie pacjenta przez lekarza jako osoby z neutropenią na początku badania) i z potwierdzoną w badaniu mikrobiologicznym inwazyjną kandydozą oceniano w analizie zbiorczej danych z 5 badań prospektywnych (1 badanie porównawcze z kaspofunginą i 4 otwarte badania nieporównawcze). Pacjenci byli leczeni przez co najmniej 14 dni. U pacjentów w stabilnym stanie klinicznym można było zmienić leczenie na podawany doustnie lek azolowy po co najmniej 5–10 dniach leczenia anidulafunginą. Do analizy włączono ogółem 46 pacjentów. U większości pacjentów występowała wyłącznie kandydemia (84,8%; 39/46). Najczęściej izolowanymi patogenami na początku badań były *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). Częstość pozytywnych odpowiedzi na leczenie w momencie zakończenia leczenia dożylnego (pierwszorzędowy punkt końcowy) wynosiła 26/46 (56,5%), natomiast w momencie całkowitego zakończenia leczenia wynosiła 24/46 (52,2%). Śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny do czasu zakończenia badania (wizyta kontrolna po 6 tygodniach) wynosiła 21/46 (45,7%).

Skuteczność anidulafunginy u dorosłych pacjentów z neutropenią (definiowaną jako bezwzględna liczba neutrofili wynosząca ≤ 500 komórek/mm³ na początku badania) i z inwazyjną kandydozą oceniano w prospektywnym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, randomizowanym, kontrolowanym badaniu klinicznym. Pacjenci spełniający kryteria włączenia otrzymywali anidulafunginę (dożylna dawka nasycająca 200 mg, a następnie dawka dożylna 100 mg na dobę) lub kaspofunginę (dożylna dawka nasycająca 70 mg, a następnie dawka dożylna 50 mg na dobę) (randomizacja 2:1). Pacjenci byli leczeni przez co najmniej 14 dni. U pacjentów w stabilnym stanie klinicznym można było zmienić leczenie na podawany doustnie lek azolowy po co najmniej 10 dniach leczenia w ramach badania. Do badania włączono ogółem 14 pacjentów z neutropenią (11 przyjmujących anidulafunginę; 3 przyjmujących kaspofunginę), z potwierdzoną w badaniach mikrobiologicznych inwazyjną kandydozą (populacja MITT). U większości pacjentów występowała wyłącznie kandydemia. Najczęściej izolowanymi patogenami na początku badania były *C. tropicalis* (4 przyjmujących anidulafunginę, 0 przyjmujących kaspofunginę), *C. parapsilosis* (2 przyjmujących anidulafunginę, 1 przyjmujący kaspofunginę), *C. krusei* (2 przyjmujących anidulafunginę, 1 przyjmujący kaspofunginę) i *C. ciferrii* (2 przyjmujących anidulafunginę, 0 przyjmujących kaspofunginę). Częstość pozytywnych ogólnych odpowiedzi na leczenie w momencie zakończenia leczenia dożylnego (pierwszorzędowy punkt końcowy) wynosiła 8/11 (72,7%) w grupie przyjmującej anidulafunginę i 3/3 (100,0%) w grupie przyjmującej kaspofunginę (różnica wynosiła -27,3; 95% CI: -80,9; 40,3); częstość pozytywnych ogólnych odpowiedzi na leczenie w momencie zakończenia leczenia w ogóle wynosiła 8/11 (72,7%) w grupie przyjmującej anidulafunginę i 3/3 (100,0%) w grupie przyjmującej kaspofunginę (różnica wynosiła -27,3; 95% CI: -80,9; 40,3). Śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny do wizyty kontrolnej po 6 tygodniach wynosiła 4/11 (36,4%)

w grupie przyjmującej anidulafunginę (populacja MITT) i 2/3 (66,7%) w grupie przyjmującej kaspofunginę.

W analizie zbiorczej danych z 4 nieporównawczych, otwartych badań prospektywnych o podobnym projekcie wyselekcjonowano pacjentów z potwierdzoną w badaniach mikrobiologicznych inwazyjną kandydozą (populacja MITT) i neutropenią. Skuteczność anidulafunginy (dożylna dawka nasycająca 200 mg, a następnie dawka dożylna 100 mg na dobę) oceniono u 35 dorosłych pacjentów z neutropenią (definiowaną u 22 pacjentów jako bezwzględna liczba neutrofili wynosząca ≤ 500 komórek/mm³ lub liczba leukocytów ≤ 500 komórek/mm³, natomiast u 13 pacjentów - przez zakwalifikowanie pacjenta przez lekarza jako osoby z neutropenią na początku badania). Wszyscy pacjenci byli leczeni przez co najmniej 14 dni. U pacjentów w stabilnym stanie klinicznym można było zmienić leczenie na podawany doustnie lek azolowy po co najmniej 5–10 dniach leczenia anidulafunginą. U większości pacjentów występowała wyłącznie kandydemia (85,7%). Najczęściej izolowanymi patogenami na początku badań były *C. tropicalis* (12 pacjentów), *C. albicans* (7 pacjentów), *C. glabrata* (7 pacjentów), *C. krusei* (7 pacjentów) i *C. parapsilosis* (6 pacjentów). Częstość pozytywnych ogólnych odpowiedzi w momencie zakończenia leczenia dożylnego (pierwszorzędowy punkt końcowy) wynosiła 18/35 (51,4%), a w momencie zakończenia leczenia w ogóle - 16/35 (45,7%). Śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny do dnia 28. wynosiła 10/35 (28,6%). U 13 pacjentów, zakwalifikowanych przez lekarza jako osoby z neutropenią, częstość pozytywnych ogólnych odpowiedzi na leczenie w momencie zakończenia leczenia dożylnego oraz w momencie zakończenia całego leczenia wynosiła 7/13 (53,8%).

Dodatkowe dane u pacjentów z zakażeniami tkanek głębokich

Skuteczność anidulafunginy (dożylna dawka nasycająca 200 mg, a następnie dawka dożylna 100 mg na dobę) u dorosłych pacjentów z kandydozą tkanek głębokich, potwierdzoną w badaniu mikrobiologicznym, oceniano w analizie zbiorczej danych z 5 badań prospektywnych o podobnym projekcie (1 badanie porównawcze i 4 badania otwarte). Pacjenci byli leczeni przez co najmniej 14 dni. W 4 badaniach otwartych można było zmienić leczenie na podawany doustnie lek azolowy po co najmniej 5–10 dniach leczenia anidulafunginą. Do analizy włączono ogółem 129 pacjentów. U dwudziestu jeden (16,3%) pacjentów występowała jednocześnie kandydemia. Średni wynik w skali APACHE II wynosił 14,9 (zakres: 2–44). Do najczęstszych lokalizacji zakażenia należały: jama otrzewnej (54,3%; 70/129), drogi żółciowe (7,0%; 9/129), jama opłucnej (5,4%; 7/129) i nerki (3,1%; 4/129). Najczęściej izolowanymi patogenami z tkanek głębokich na początku badań były *C. albicans* (64,3%; 83/129), *C. glabrata* (31,0%; 40/129), *C. tropicalis* (11,6%; 15/129) i *C. krusei* (5,4%; 7/129). Częstość pozytywnych całkowitych odpowiedzi na leczenie w momencie zakończenia leczenia dożylnego (pierwszorzędowy punkt końcowy) i w momencie całkowitego zakończenia leczenia oraz śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny do wizyty kontrolnej po 6 tygodniach przedstawiono w tabeli 4.

Tabela 4. Częstość pozytywnych ogólnych odpowiedzi na leczenie^a i śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny u pacjentów z kandydozą tkanek głębokich - analiza zbiorcza

	Populacja MITT n/N (%)
Pozytywna ogólna odpowiedź na leczenie w momencie EOIVT^b	
Ogółem	102/129 (79,1)
Zakażenie jamy otrzewnej	51/70 (72,9)
Zakażenie dróg żółciowych	7/9 (77,8)
Zakażenie jamy opłucnej	6/7 (85,7)
Zakażenie nerek	3/4 (75,0)
Pozytywna ogólna odpowiedź w momencie EOT^b	94/129 (72,9)
Śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny	40/129 (31,0)

^a Za pozytywną całkowitą odpowiedź na leczenie uznawano sukces zarówno kliniczny, jak i mikrobiologiczny

^b EOIVT (ang. *End of Intravenous Treatment*) - zakończenie leczenia dożylnego; EOT (ang. *End of All Treatment*) - całkowite zakończenie leczenia

Dzieci i młodzież

W prospektywnym, otwartym, nieporównawczym, międzynarodowym badaniu klinicznym oceniano bezpieczeństwo i skuteczność stosowania anidulafunginy u 68 pacjentów w wieku dziecięcym i młodzieżowym od 1 miesiąca do < 18 lat z ICC. Pacjentów poddano stratyfikacji według wieku (od 1 miesiąca do < 2 lat, od 2 do < 5 lat i od 5 do < 18 lat) i podawano im anidulafunginę w postaci dożylniej raz na dobę (w dawce nasycającej 3,0 mg/kg mc. w 1. dniu a następnie w dawce podtrzymującej 1,5 mg/kg mc./dobę) przez okres do 35 dni, po czym pacjenci mogli zmienić lek na doustnie podawany flukonazol (w dawce 6–12 mg/kg mc./dobę, maksymalnie 800 mg/dobę). Pacjenci odbyli wizytę kontrolną po 2 i 6 tygodniach po całkowitym zakończeniu leczenia.

Spośród 68 pacjentów, którzy otrzymywali anidulafunginę, u 64 osób występowało potwierdzone mikrobiologicznie zakażenie drobnoustrojami chorobotwórczymi rodzaju *Candida*. Pacjentów tych oceniano pod kątem skuteczności stosowania leku w zmodyfikowanej populacji ITT (MITT). Ogółem u 61 pacjentów (92,2%) patogen *Candida* był izolowany wyłącznie z krwi. Najczęściej izolowanymi patogenami były *Candida albicans* [u 25 (39,1%) pacjentów], *Candida parapsilosis* [u 17 (26,6%) pacjentów] i *Candida tropicalis* [u 9 (14,1%) pacjentów]. Ogólną pozytywną odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako pozytywną odpowiedź zarówno kliniczną (wyleczenie lub poprawę), jak i mikrobiologiczną (eradykacja lub domniemana eradykacja). Odsetki ogólnej pozytywnej odpowiedzi na leczenie w populacji MITT przedstawiono w tabeli 5.

Tabela 5. Podsumowanie ogólnej pozytywnej odpowiedzi na leczenie w podziale na grupy wiekowe, populacja MITT					
		Ogólna pozytywna odpowiedź, n (%)			
Punkt czasowy	Ogólna odpowiedź	1 miesiąc do < 2 lat (N = 16) n (n/N, %)	2 do < 5 lat (N = 18) n (n/N, %)	5 do < 18 lat (N = 30) n (n/N, %)	Ogółem (N = 64) n (n/N, %)
EOIVT	Pozytywna	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	Pozytywna	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)
Wizyta kontrolna 2 tygodnie po zakończeniu leczenia	Pozytywna	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)
Wizyta kontrolna 6 tygodni po zakończeniu leczenia	Pozytywna	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 = 95% przedział ufności z dokładnym rozkładem dwumianowym obliczony za pomocą metody Cloppera-Pearsona; EOIVT = zakończenie leczenia dożylnego (ang. *end of intravenous treatment*); EOT = całkowite zakończenie leczenia (ang. *end of all treatment*); MITT = zmodyfikowana populacja ITT (ang. *modified intent-to-treat*); N = liczba pacjentów w populacji; n = liczba pacjentów, u których uzyskano odpowiedź

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ogólne właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka anidulafunginy została określona u zdrowych ochotników, w specjalnych grupach pacjentów oraz u pozostałych pacjentów. Zaobserwowano niewielką zmienność międzyosobniczą pod względem ekspozycji na lek (współczynnik zmienności ~25%). Stan stacjonarny osiągnęto pierwszego dnia po podaniu dawki nasycającej (dwukrotność dobowej dawki podtrzymującej).

Dystrybucja

Anidulafungina charakteryzuje się szybką dystrybucją ($t_{0.5}$ 0,5-1 godz.). Objętość dystrybucji wynosi 30-50 l i jest zbliżona do całkowitej objętości płynów ustrojowych. Anidulafungina w dużym stopniu (>99%) wiąże się z białkami osocza u ludzi. Nie prowadzono u ludzi szczegółowych badań dystrybucji anidulafunginy do tkanek. W związku z tym, informacje o przenikaniu anidulafunginy do płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF) i (lub) przez barierę krew-mózg nie są dostępne.

Metabolizm

Nie obserwowano metabolizmu anidulafunginy w wątrobie. Anidulafungina nie jest klinicznie znaczącym substratem, induktorem lub inhibitorem izoenzymów układu cytochromu P450. Jest mało prawdopodobne, by anidulafungina miała klinicznie istotny wpływ na metabolizm leków metabolizowanych przez enzymy układu cytochromu P450.

Anidulafungina przechodzi powolny rozpad chemiczny w warunkach fizjologicznej temperatury i pH do peptydu z otwartym pierścieniem, który nie wykazuje aktywności przeciwgrzybiczej. Półokres rozpadu *in vitro* anidulafunginy w warunkach fizjologicznych wynosi około 24 godzin. *In vivo*, związek z otwartym pierścieniem jest następnie przekształcany do peptydowych produktów rozkładu i wydany głównie z żółcią.

Eliminacja

Klirens anidulafunginy wynosi około 1 l/h. Anidulafungina charakteryzuje się głównym okresem półtrwania około 24 godzin, który w większości odpowiada za profil zależności stężenia w osoczu od czasu oraz końcowym okresem półtrwania 40-50 godzin, który opisuje końcową fazę wydalania. W badaniu klinicznym, dotyczącym podania jednej dawki, zdrowi ochotnicy otrzymali znakowaną radioaktywnie (^{14}C) anidulafunginę (~88 mg). Około 30% radioaktywnej dawki było wydalone z kałem w ciągu 9 dni, z czego mniej niż 10% stanowił lek w postaci niezmienionej. Mniej niż 1% podanej dawki radioaktywnej było wydalone z moczem, co wskazuje na nieistotny klirens nerkowy. Stężenie anidulafunginy spadało poniżej limitu oznaczeń ilościowych 6 dni po podaniu dawki. Śladową radioaktywność wykazano we krwi, moczu i kale 8 tygodni po podaniu dawki.

Liniowość

Anidulafungina wykazuje farmakokinetykę liniową w szerokim zakresie pojedynczych dawek dobowych (15-130 mg).

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z infekcjami grzybiczymi

Na podstawie analiz farmakokinetyki populacyjnej można przyjąć, że właściwości farmakokinetyczne anidulafunginy u pacjentów z infekcjami grzybiczymi są zbliżone do tych, które obserwowano u osób zdrowych. Po podawaniu dawek wg schematu dawkowania 200/100 mg w infuzji z szybkością 1,1 mg/min, stężenie $C_{\max}$ stanu nasycenia i stężenie $C_{\min}$ może osiągać odpowiednio 7 i 3 mg/l, ze średnią wartością AUC (ang. *Area Under Curve*, pole powierzchni pod krzywą) w stanie nasycenia około 110 mg·h/l.

Masa ciała

Mimo, że masa ciała była określana jako źródło zmienności klirensu w analizie farmakokinetyki populacyjnej, to jej wpływ na farmakokinetykę anidulafunginy ma niewielkie znaczenie kliniczne.

Płeć

Stężenia anidulafunginy w osoczu u zdrowych mężczyzn i kobiet są zbliżone. W badaniach po podaniu wielokrotnym klirens leku był nieco szybszy (o około 22%) u mężczyzn.

Pacjenci w podeszłym wieku

Analizy farmakokinetyki populacyjnej wykazały, że mediana klirensu różni się nieco pomiędzy grupą pacjentów w podeszłym wieku (wiek ≥ 65 lat, mediana CL = 1,07 l/h) i pacjentów młodszych (wiek < 65 lat, mediana CL = 1,22 l/h), jednak zakres wartości klirensu był podobny.

Pochodzenie etniczne

Farmakokinetyka anidulafunginy była podobna u pacjentów rasy białej, czarnej, Azjatów i Latynosów.

Pacjenci zakażeni wirusem HIV

Dostosowanie dawki nie jest konieczne u pacjentów zakażonych HIV, niezależnie od jednocześnie stosowanych leków antyretrowirusowych.

Zaburzenia czynności wątroby

Anidulafungina nie jest metabolizowana w wątrobie. Farmakokinetyka anidulafunginy była badana u pacjentów z niewydolnością wątroby stopnia A, B lub C wg klasyfikacji Child-Pugh. Stężenia anidulafunginy nie były podwyższone u pacjentów z dowolnym stopniem niewydolności wątroby. Mimo, że obserwowano niewielkie obniżenie wartości AUC u pacjentów z niewydolnością wątroby stopnia C wg klasyfikacji Child-Pugh C, wartość ta mieściła się w zakresie obserwowanym u zdrowych ochotników.

Zaburzenia czynności nerek

Anidulafungina ma nieistotny klirens nerkowy ($< 1\%$). W badaniu klinicznym, obejmującym pacjentów z łagodną, umiarkowaną lub schyłkową (zależni od dializy) niewydolnością nerek, parametry farmakokinetyczne anidulafunginy były zbliżone do parametrów obserwowanych u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Anidulafungina nie jest usuwana przez dializę i może być podawana bez względu na czas wykonania hemodializy.

Dzieci i młodzież

Właściwości farmakokinetyczne anidulafunginy po co najmniej 5 dawkach dobowych były badane u 24 pacjentów pediatrycznych z obniżoną odpornością (w wieku od 2 do 11 lat) oraz u młodzieży (w wieku 12 do 17 lat) z neutropenią. Stan stacjonarny osiągnęto pierwszego dnia po podaniu dawki nasycającej (dwukrotność dawki podtrzymującej), zaś C_{max} i AUC_{ss} w stanie nasycenia rosły w sposób proporcjonalny do dawki. Ekspozycja układowa po podawaniu dawki podtrzymującej 0,75 i 1,5 mg/kg mc./dobę w tej populacji była porównywalna do obserwowanej u dorosłych po dawkach odpowiednio 50 i 100 mg/dobę. Oba schematy dawkowania były dobrze tolerowane przez tych pacjentów.

Farmakokinetykę anidulafunginy analizowano w prospektywnym, otwartym, nieporównawczym badaniu klinicznym z udziałem 66 pacjentów w wieku dziecięcym i młodzieńczym (w wieku od 1 miesiąca do < 18 lat) z ICC, którym podano dawkę nasycającą 3,0 mg/kg mc., a następnie dawkę podtrzymującą 1,5 mg/kg mc./dobę (patrz punkt 5.1). W oparciu o populacyjną analizę farmakokinetyczną połączonych danych z populacji dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży z ICC, średnie wartości parametrów ekspozycji ($AUC_{0-24,ss}$ i $C_{min,ss}$) w stanie stacjonarnym u wszystkich pacjentów w wieku dziecięcym i młodzieńczym we wszystkich grupach wiekowych (od 1 miesiąca do < 2 lat, od 2 do < 5 lat i od 5 do < 18 lat) były porównywalne do wartości uzyskanych u pacjentów dorosłych, którzy otrzymali dawkę nasycającą 200 mg, a następnie dawkę podtrzymującą 100 mg/dobę. Klirens skorygowany względem masy ciała (l/h/kg) i objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (l/kg) były podobne we wszystkich grupach wiekowych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach trwających trzy miesiące u szczurów i małp, po zastosowaniu dawek 4- do 6-krotnie większych niż przewidywane kliniczne dawki terapeutyczne, obserwowano objawy hepatotoksyczności, w tym zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych oraz zmiany w morfologii krwi. Badania genotoksyczności anidulafunginy *in vitro* i *in vivo* nie dostarczyły żadnych dowodów na występowanie takiego działania. Nie prowadzono długoterminowych badań na zwierzętach w celu oceny działania kancerogennego anidulafunginy.

Podawanie anidulafunginy szczurom nie miało żadnego wpływu na reprodukcję, w tym na płodność samców i samic.

Anidulafungina przenikała przez łożysko u szczurów i była wykrywalna w osoczu płodu.

Przeprowadzono badania dotyczące toksycznego wpływu anidulafunginy na rozwój płodu przy zastosowaniu dawek odpowiadających od 0,2 do 2-krotności (szczury) i od 1 do 4-krotności (króliki) zalecanej dawki podtrzymującej 100 mg/dobę. Anidulafungina w najwyższej zastosowanej dawce nie wykazywała działania toksycznego na rozwój u szczurów. Wpływ na rozwój u królików (niewielkie zmniejszenie masy płodu) obserwowano w grupie otrzymującej najwyższą dawkę, powodującą toksyczność u matki.

Po jednokrotnym podaniu anidulafunginy u zdrowych szczurów oraz osobników nowo narodzonych, stężenie leku w mózgu było małe (proporcja stężenia w mózgu do stężenia w osoczu wynosiła około 0,2). Zwiększenie stężenia w mózgu osobników nowo narodzonych obserwowano po podaniu pięciu dawek dobowych (proporcja stężenia w mózgu do stężenia w osoczu wynosiła około 0,7). W trakcie badań prowadzonych z zastosowaniem wielu dawek, u królików z rozsianą kandydozą oraz u myszy z infekcją ośrodkowego układu nerwowego (OUN), anidulafungina zmniejszała nasilenie infekcji w mózgu. Wyniki badań farmakokinetyczno-farmakodynamicznych na modelach kandydozy rozsianej i krwiopochodnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych wywołanego przez *Candida* u królików wykazały, że aby uzyskać optymalne wyniki leczenia zakażeń tkanek OUN, istnieje konieczność stosowania większych dawek anidulafunginy niż w przypadku leczenia tkanek innych niż OUN (patrz punkt 4.4).

Szczurom podawano anidulafunginę w trzech różnych dawkach, a następnie w ciągu godziny stosowano środki znieczulające: ketaminę i ksylazynę. U szczurów z grupy otrzymującej wysoką dawkę leku występowały działania niepożądane związane z podaniem infuzji, a środki znieczulające nasilały te reakcje. U niektórych szczurów z grupy otrzymującej średnie dawki leku występowały podobne reakcje, ale tylko po podaniu środków znieczulających. Nie obserwowano działań niepożądanych w grupie otrzymującej niską dawkę, bez względu na podawanie środków znieczulających, ani reakcji związanych z infuzją w grupie otrzymującej średnie dawki leku w przypadku niepodania środków znieczulających.

W badaniach przeprowadzonych na młodych szczurach nie wykazano większej podatności na hepatotoksyczność anidulafunginy niż u osobników dorosłych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Fruktoza
Mannitol
Polisorbat 80
Kwas winowy
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Kwas solny (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego nie wolno mieszać lub podawać jednocześnie z innymi lekami lub elektrolitami, poza wymienionymi w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

3 lata

Dopuszczalne jest przechowywanie przez 96 godzin w temperaturze do 25°C, następnie proszek należy umieścić ponownie w lodówce.

Roztwór po rekonstytucji

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność roztworu po rekonstytucji przez 24 godziny w temperaturze 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia oraz zgodnie z zasadami aseptyki, po rekonstytucji roztwór może być wykorzystywany przez 24 godziny, jeśli jest przechowywany w temperaturze do 25°C.

Roztwór do infuzji (rozcieńczony)

Nie zamrażać.

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność roztworu do infuzji przez 48 godzin w temperaturze do 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia oraz zgodnie z zasadami aseptyki, roztwór do infuzji może być wykorzystywany przez 48 godzin, jeśli jest przechowywany w temperaturze do 25°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka 30 ml ze szkła typu 1 z elastomerową zatyczką (guma butylowa powleczone polimerem gazowym w miejscu kontaktu z produktem i substancja nawilżająca znajdującą się na powierzchni zatyczki w celu łatwiejszego jej przebicia lub guma bromobutylowa z substancją nawilżającą) i aluminiowym kapsłem typu flip-off.

Opakowanie zawiera 1 fiolkę.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Brak specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

Produkt ECALTA może być rozpuszczony wyłącznie w wodzie do wstrzykiwań, a następnie rozcieńczony WYŁĄCZNIE roztworem 9 mg/ml (0,9%) chlorku sodu do wstrzykiwań lub 50 mg/ml (5%) glukozy do infuzji. Zgodność produktu ECALTA po rekonstytucji z innymi lekami dożylnymi, substancjami pomocniczymi lub lekami innymi niż 9 mg/ml (0,9%) roztwór chlorku sodu do infuzji lub 50 mg/ml (5%) roztwór glukozy do infuzji nie została ustalona. Roztworu do infuzji nie wolno zamrażać.

Rekonstytucja

Z zachowaniem zasad aseptyki, należy rozpuścić zawartość każdej fiolki w 30 ml wody do wstrzykiwań w celu uzyskania koncentratu o stężeniu 3,33 mg/ml. Czas rozpuszczenia może wynosić do 5 minut. Roztwór po rekonstytucji powinien być przezroczysty i nie powinien zawierać widocznych cząstek stałych. Jeśli po rozpuszczeniu widoczne są stałe cząstki lub zmiana zabarwienia, roztwór należy usunąć.

Rozcieńczenie i infuzja

Produkty lecznicze przeznaczone do podawania pozajelitowego należy przed podaniem sprawdzić wzrokowo, czy nie zawierają cząstek stałych i czy nie zmieniły zabarwienia, o ile jest to możliwe ze względu na postać roztworu i rodzaj opakowania. W przypadku stwierdzenia obecności cząstek stałych lub zmiany zabarwienia roztwór należy wyrzucić.

Dorośli pacjenci

Zawartość rozpuszczonego w fiolce leku należy przenieść z zachowaniem zasad aseptyki do worka (lub butelki) do infuzji dożylnych, zawierającego roztwór 9 mg/ml (0,9%) chlorku sodu do infuzji lub 50 mg/ml (5%) glukozy do infuzji, aby uzyskać odpowiednie stężenie produktu ECALTA.

W poniższej tabeli przedstawiono rozcieńczenie do stężenia 0,77 mg/ml dla końcowego roztworu do infuzji oraz instrukcje dotyczące infuzji dla każdej dawki.

Wymagania dotyczące rozcieńczania produktu ECALTA przed podaniem

Dawka	Liczba fiolek z proszkiem	Całkowita objętość koncentratu	Objętość rozpuszczalnika do infuzji ^A	Całkowita objętość płynu do infuzji ^B	Szybkość infuzji	Minimalny czas trwania infuzji
100 mg	1	30 ml	100 ml	130 ml	1,4 ml/min lub 84 ml/h	90 min
200 mg	2	60 ml	200 ml	260 ml	1,4 ml/min lub 84 ml/h	180 min

^A roztwór 9 mg/ml (0,9%) chlorku sodu do infuzji lub roztwór 50 mg/ml (5%) glukozy do infuzji.

^B stężenie roztworu do infuzji wynosi 0,77 mg/ml

Szybkość infuzji nie powinna przekraczać 1,1 mg/min (co odpowiada 1,4 ml/min lub 84 ml/h, jeżeli produkt rozpuszczono i rozcieńczono zgodnie z instrukcją) (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.8).

Dzieci i młodzież

W przypadku dzieci i młodzieży w wieku od 1 miesiąca do < 18 lat objętość roztworu do infuzji wymagana do podania odpowiedniej dawki będzie się różnić w zależności od masy ciała pacjenta. Roztwór po rekonstytucji należy dalej rozcieńczyć do stężenia wynoszącego 0,77 mg/ml, aby uzyskać końcowy roztwór do infuzji. Zalecane jest użycie programowalnej strzykawki lub pompy do infuzji.

Szybkość infuzji nie powinna przekraczać 1,1 mg/min (co odpowiada 1,4 ml/min lub 84 ml/h, jeżeli produkt rozpuszczono i rozcieńczono zgodnie z instrukcją) (patrz punkty 4.2 i 4.4).

1. Obliczyć dawkę dla pacjenta i podać wymaganą(-ne) fiolkę(-ki) rekonstytucji zgodnie z instrukcją rekonstytucji, aby uzyskać stężenie wynoszące 3,33 mg/ml (patrz punkty 2 i 4.2).
2. Obliczyć wymaganą objętość (ml) anidulafunginy po rekonstytucji:
 - objętość anidulafunginy (ml) = dawka anidulafunginy (mg) ÷ 3,33 mg/ml
3. Obliczyć całkowitą objętość dozowanego roztworu (ml) wymaganą do uzyskania końcowego stężenia wynoszącego 0,77 mg/ml:
 - całkowita objętość roztworu do podania (ml) = dawka anidulafunginy (mg) ÷ 0,77 mg/ml

4. Obliczyć objętość rozcieńczalnika [5% roztwór dekstrozy do wstrzykiwań, USP lub 0,9% roztwór chlorku sodu do wstrzyknięć, USP (sól fizjologiczna)] wymaganą do przygotowania roztworu do podania:
 - $\frac{\text{objętość rozcieńczalnika (ml)}}{\text{objętość anidulafunginy (ml)}} = \frac{\text{całkowita objętość roztworu do podania (ml)}}{\text{objętość anidulafunginy (ml)}}$
5. Przenieść z zastosowaniem techniki aseptycznej wymagane objętości (ml) anidulafunginy i 5% roztworu dekstrozy do wstrzykiwań, USP lub 0,9% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań, USP (sól fizjologiczna) do strzykawki do infuzji lub worka infuzyjnego wymaganego do podania produktu.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/416/002

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 września 2007
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28 sierpnia 2017

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan*, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Opakowanie zewnętrzne

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ECALTA 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
anidulafungina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 100 mg anidulafunginy.

Roztwór po rekonstytucji zawiera 3,33 mg/ml anidulafunginy, a rozcieńczony roztwór zawiera 0,77 mg/ml anidulafunginy.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: fruktoza, mannitol, polisorbat 80, kwas winowy, NaOH i (lub) HCl.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 fiolka

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Tylko do podawania dożylnego.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP): {miesiąc– RRRR}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/416/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

[Zaakceptowano uzasadnienie braku podania informacji brajlem]

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Etykieta na fiolkę

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

ECALTA 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
anidulafungina
iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP: {MM/RRRR}

4. NUMER SERII

Lot: {Nr}

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

100 mg

6. INNE

Przechowywać w lodówce.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dla pacjenta: Informacja dla użytkownika

ECALTA 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji Anidulafungina

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku u dorosłego pacjenta lub dziecka, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Jeśli u dorosłego pacjenta lub dziecka wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek ECALTA i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku ECALTA u dorosłego pacjenta lub dziecka
3. Jak stosować lek ECALTA
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek ECALTA
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek ECALTA i w jakim celu się go stosuje

Lek ECALTA zawiera substancję czynną anidulafunginę i jest przepisywany dorosłym oraz dzieciom i młodzieży w wieku od 1 miesiąca do 18 lat w leczeniu zakażenia grzybiczego krwi lub organów wewnętrznych, zwanego kandydozą inwazyjną. Zakażenie to wywołują komórki grzyba (drożdżaki) zwane *Candida*.

ECALTA należy do grupy leków nazywanych echinokandynami. Leki z tej grupy są stosowane w leczeniu ciężkich zakażeń grzybiczych.

ECALTA hamuje proces wytwarzania składnika ściany komórkowej grzyba. Komórki grzyba, poddane działaniu leku ECALTA, mają niepełne lub uszkodzone ściany komórkowe, co czyni je podatnymi na uszkodzenia lub uniemożliwia wzrost.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku ECALTA u dorosłego pacjenta lub dziecka

Kiedy nie stosować leku ECALTA

- Jeśli pacjent ma uczulenie na anidulafunginę, pozostałe leki z grupy echinokandyn (np. octan kaspofunginy), lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku ECALTA należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Lekarz może zdecydować o monitorowaniu:

- czynności wątroby, bardziej dokładnie, jeśli podczas leczenia u pacjenta wystąpią zaburzenia czynności wątroby,
- jeśli podczas leczenia lekiem ECALTA pacjent otrzymuje leki znieczulające,

- czy u pacjenta nie występują objawy reakcji alergicznej, jak świąd, świszczący oddech, plamy na skórze,
- czy u pacjenta nie występują objawy związane z infuzją, mogące obejmować wysypkę, pokrzywkę, świąd, zaczerwienienie,
- czy u pacjenta nie występują duszności/trudności w oddychaniu, zawroty głowy lub uczucie zbliżającego się zasnienia.

Dzieci i młodzież

Nie należy stosować leku ECALTA u pacjentów w wieku poniżej 1 miesiąca.

Lek ECALTA a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio przez dorosłego pacjenta lub dziecko, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Ciąża i karmienie piersią

Działanie leku ECALTA u kobiet w ciąży nie jest znane. Dlatego leku ECALTA nie należy stosować podczas ciąży. Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży. W przypadku zajścia w ciążę podczas stosowania leku ECALTA, należy natychmiast poinformować lekarza.

Nie należy przyjmować leku ECALTA w czasie karmienia piersią. Przed rozpoczęciem przyjmowania leku ECALTA w czasie karmienia piersią należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

ECALTA zawiera fruktozę

Lek zawiera 119 mg fruktozy (rodzaj cukru) w każdej fiolce. Jeśli pacjent został poinformowany przez lekarza o występowaniu u pacjenta nietolerancji na niektóre cukry, należy skonsultować się z lekarzem przed zastosowaniem leku.

Jeśli u dorosłego pacjenta (lub dziecka) występuje rzadkie zaburzenie genetyczne w postaci dziedzicznej nietolerancji fruktozy (HFI, ang. *hereditary fructose intolerance*), nie wolno mu przyjmować tego leku. Pacjenci z HFI nie są w stanie rozłożyć zawartej w tym leku fruktozy, co w konsekwencji może powodować ciężkie działania niepożądane.

Przed przyjęciem tego leku należy powiedzieć lekarzowi, jeśli u dorosłego pacjenta (lub dziecka) występuje HFI lub pacjent nie może spożywać słodkich pokarmów lub napojów ze względu na występowanie u niego nudności, wymiotów bądź takich objawów jak wzdęcia, skurcze żołądka czy biegunka.

ECALTA zawiera sól

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na fiolkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

ECALTA zawiera polisorbát 80

Ten lek zawiera 250 mg polisorbátu 80 w każdej fiolce zawierającej dawkę 100 mg, co odpowiada stężeniu 1,92 mg/ml polisorbátu 80 w roztworze, który zostanie podany pacjentowi w postaci infuzji.

Polisorbáty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują znane reakcje alergiczne.

Polisorbaty mogą wpływać na czynność serca i krążenie krwi (np. nieregularne lub nieprawidłowe bicie serca lub obniżone ciśnienie krwi).

3. Jak stosować lek ECALTA

Lek ECALTA będzie zawsze przygotowywany i podawany przez lekarza lub inny personel medyczny (więcej informacji o sposobach przygotowywania leku znajduje się na końcu ulotki, w części przeznaczonej wyłącznie dla personelu medycznego).

U dorosłych leczenie rozpoczyna się od dawki 200 mg podawanej w pierwszej dobie (dawka nasycająca). Następnie podaje się dawkę dobową w wysokości 100 mg (dawka podtrzymująca).

U dzieci i młodzieży (w wieku od 1 miesiąca do 18 lat) leczenie rozpoczyna się od dawki 3,0 mg/kg mc. (dawka nie większa niż 200 mg) w pierwszym dniu (dawka nasycająca). Następnie podawana jest dawka 1,5 mg/kg mc./dobę (dawka nie większa niż 100 mg) (dawka podtrzymująca). Podawana dawka zależy od masy ciała pacjenta.

Lek ECALTA powinien być podawany raz dziennie, w powolnym wlewie dożylnym (kroplówce). U dorosłych podawanie wlewu powinno trwać co najmniej 1,5 godziny w przypadku dawki podtrzymującej i 3 godziny w przypadku dawki nasycającej. U dzieci i młodzieży podawanie wlewu może trwać krócej, w zależności od masy ciała pacjenta.

Lekarz określi czas trwania leczenia oraz dawkę leku ECALTA, podawaną każdego dnia i będzie monitorował reakcję na leczenie oraz stan pacjenta.

Na ogół leczenie trwa co najmniej 14 dni po ostatnim dniu, w którym stwierdzono obecność drożdżaków *Candida* we krwi pacjenta.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku ECALTA

W przypadku podejrzenia, że dawka leku ECALTA była za wysoka, należy natychmiast poinformować lekarza lub inny personel medyczny.

Pominięcie zastosowania leku ECALTA

Ponieważ lek będzie podawany pod ścisłym nadzorem medycznym, jest mało prawdopodobne, by pominięto zastosowanie leku. Jednakże w przypadku podejrzenia, że pominięto zastosowanie dawki leku, należy poinformować o tym lekarza lub farmaceutę.

Lekarz nie powinien podać podwójnej dawki leku.

Przerwanie stosowania leku ECALTA

W przypadku przerwania leczenia lekiem ECALTA przez lekarza, nie powinny wystąpić żadne objawy.

Po leczeniu lekiem ECALTA lekarz może przepisać inny lek w celu kontynuacji leczenia zakażenia grzybiczego lub zapobiegania nawrotom zakażeń grzybiczych.

Jeśli pierwotnie występujące objawy powrócą, należy natychmiast poinformować lekarza lub inny personel medyczny.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Niektóre z tych działań niepożądanych zostaną zaobserwowane przez lekarza podczas monitorowania odpowiedzi pacjenta na leczenie i stanu pacjenta.

Podczas podawania leku ECALTA rzadko zgłaszano przypadki występowania zagrażających życiu reakcji alergicznych, takich jak trudności w oddychaniu z sapaniem lub pogorszenie istniejącej wysypki.

Ciężkie działania niepożądane - w przypadku zaobserwowania któregośkolwiek z poniższych działań niepożądanych, należy natychmiast poinformować lekarza lub pracownika służby zdrowia:

- Drgawki (napady padaczkowe)
- Nagłe zaczerwienienie twarzy
- Wysypka, świąd (swędzenie)
- Uderzenia gorąca
- Pokrzywka
- Nagły skurcz mięśni dróg oddechowych powodujący sapanie oraz kaszel
- Trudności w oddychaniu

Inne działania niepożądane

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):

- Małe stężenie potasu we krwi (hipokaliemia)
- Biegunka
- Nudności

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić nie więcej niż u 1 na 10 osób)

- Drgawki (napady padaczkowe)
- Ból głowy
- Wymioty
- Odchylenia w wynikach badań krwi oceniających czynność wątroby
- Wysypka, świąd (swędzenie)
- Odchylenia w wynikach badań krwi oceniających czynność nerek
- Nieprawidłowy odpływ żółci z pęcherzyka żółciowego do jelit (cholestaza)
- Duże stężenie cukru we krwi
- Wysokie ciśnienie tętnicze krwi
- Niskie ciśnienie tętnicze krwi
- Nagły skurcz mięśni dróg oddechowych powodujący sapanie oraz kaszel
- Trudności w oddychaniu

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić nie więcej niż u 1 na 100 osób)

- Zaburzenia krzepnięcia krwi
- Nagłe zaczerwienienie twarzy
- Uderzenia gorąca
- Ból brzucha
- Pokrzywka
- Ból w miejscu wstrzyknięcia

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- Zagrażające życiu reakcje alergiczne

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek ECALTA

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie należy stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Roztwór po rekonstytucji można przechowywać w temperaturze do 25°C przez 24 godziny.

Roztwór do infuzji (rozcieńczony) można przechowywać w temperaturze do 25°C (temperatura pokojowa) przez 48 godzin (nie zamrażać); roztwór powinien być podany w temperaturze pokojowej (25°C) w ciągu 48 godzin.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek ECALTA

- Substancją czynną leku jest anidulafungina. Każda fiolka z proszkiem zawiera 100 mg anidulafunginy.
- Pozostałe składniki to: fruktoza (patrz punkt 2 „ECALTA zawiera fruktozę”), mannitol, polisorbat 80 (patrz punkt 2 „ECALTA zawiera polisorbat 80”), kwas winowy, sodu wodorotlenek (do uzyskania właściwego pH) (patrz punkt 2 „ECALTA zawiera sól”), kwas solny (do uzyskania właściwego pH).

Jak wygląda lek ECALTA i co zawiera opakowanie

Lek ECALTA jest dostępny w opakowaniu zawierającym 1 fiolkę ze 100 mg proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

Proszek jest biały lub prawie biały.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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 15-0

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>

Poniższe informacje przeznaczone są wyłącznie dla fachowego personelu medycznego i dotyczą jedynie pojedynczej fiolki produktu ECALTA 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji:

Zawartość fiolki należy rozpuścić w wodzie do wstrzykiwań, a następnie rozcieńczyć WYŁĄCZNIE roztworem 9 mg/ml (0,9%) chlorku sodu do infuzji lub 50 mg/ml (5%) glukozy do infuzji. Nie ustalono zgodności rozpuszczonego leku ECALTA z substancjami podawanymi dożylnie, substancjami pomocniczymi lub lekami innymi niż 9 mg/ml (0,9%) roztwór chlorku sodu do infuzji, lub 50 mg/ml (5%) roztwór glukozy do infuzji. Roztworu do infuzji nie wolno zamrażać.

Rekonstytucja

Z zachowaniem zasad aseptyki, należy rozpuścić zawartość każdej fiolki w 30 ml wody do wstrzykiwań w celu uzyskania koncentratu o stężeniu 3,33 mg/ml. Czas rozpuszczenia może wynosić do 5 minut. Roztwór po rekonstytucji powinien być przejrzysty i nie powinien zawierać widocznych cząstek stałych. Jeśli po rozcieńczeniu widoczne są stałe cząstki lub zmiana zabarwienia, roztwór należy usunąć.

Po rekonstytucji roztwór można przechowywać w temperaturze do 25°C przez 24 godziny przed rozcieńczeniem roztworu.

Rozcieńczenie i infuzja

Produkty lecznicze przeznaczone do podawania pozajelitowego należy przed podaniem sprawdzić wzrokowo, czy nie zawierają cząstek stałych i czy nie zmieniły zabarwienia, o ile jest to możliwe ze względu na postać roztworu i rodzaj opakowania. W przypadku stwierdzenia obecności cząstek stałych lub zmiany zabarwienia roztwór należy wyrzucić.

Dorośli pacjenci

Zawartość rozpuszczonego w fiolce leku należy przenieść z zachowaniem zasad aseptyki do worka (lub butelki) do infuzji dożylnych zawierającego roztwór 9 mg/ml (0,9%) chlorku sodu do infuzji lub 50 mg/ml (5%) glukozy do infuzji, aby uzyskać odpowiednie stężenie anidulafunginy. W poniższej tabeli przedstawiono rozcieńczenie do stężenia 0,77 mg/ml dla końcowego roztworu do infuzji oraz instrukcje dotyczące infuzji dla każdej dawki.

Wymagania dotyczące rozcieńczania leku ECALTA przed podaniem

Dawka	Liczba fiolek z proszkiem	Całkowita objętość koncentratu	Objętość rozpuszczalnika do infuzji ^A	Całkowita objętość płynu do infuzji ^B	Szybkość infuzji	Minimalny czas trwania infuzji
100 mg	1	30 ml	100 ml	130 ml	1,4 ml/min lub 84 ml/h	90 min
200 mg	2	60 ml	200 ml	260 ml	1,4 ml/min lub 84 ml/h	180 min

^A roztwór 9 mg/ml (0,9%) chlorku sodu do infuzji lub roztwór 50 mg/ml (5%) glukozy do infuzji

^B stężenie roztworu do infuzji wynosi 0,77 mg/ml

Szybkość infuzji nie powinna przekraczać 1,1 mg/min (co odpowiada 1,4 ml/min lub 84 ml/h, jeżeli produkt rozpuszczono i rozcieńczono zgodnie z instrukcją).

Dzieci i młodzież

W przypadku dzieci i młodzieży w wieku od 1 miesiąca do < 18 lat objętość roztworu do infuzji wymagana do podania odpowiedniej dawki będzie się różnić w zależności od masy ciała pacjenta. Roztwór po rekonstytucji należy dalej rozcieńczyć do stężenia wynoszącego 0,77 mg/ml, aby uzyskać końcowy roztwór do infuzji. Zalecane jest użycie programowalnej strzykawki lub pompy do infuzji.

Szybkość infuzji nie powinna przekraczać 1,1 mg/min (co odpowiada 1,4 ml/min lub 84 ml/h, jeżeli produkt rozpuszczono i rozcieńczono zgodnie z instrukcją).

1. Obliczyć dawkę dla pacjenta i podać wymaganą(-ne) fiołkę(-ki) rekonstytucji zgodnie z instrukcją rekonstytucji, aby uzyskać stężenie wynoszące 3,33 mg/ml.
2. Obliczyć wymaganą objętość (ml) anidulafunginy po rekonstytucji:
 - $\text{objętość anidulafunginy (ml)} = \text{dawka anidulafunginy (mg)} \div 3,33 \text{ mg/ml}$
3. Obliczyć całkowitą objętość dozowanego roztworu (ml) wymaganą do uzyskania końcowego stężenia wynoszącego 0,77 mg/ml:
 - $\text{całkowita objętość roztworu do podania (ml)} = \text{dawka anidulafunginy (mg)} \div 0,77 \text{ mg/ml}$
4. Obliczyć objętość rozcieńczalnika [5% roztwór dekstrozy do wstrzykiwań, USP lub 0,9% roztwór chlorku sodu do wstrzyknięć, USP (sól fizjologiczna)] wymaganą do przygotowania roztworu do podania:
 - $\text{objętość rozcieńczalnika (ml)} = \text{całkowita objętość roztworu do podania (ml)} - \text{objętość anidulafunginy (ml)}$
5. Przenieść z zastosowaniem techniki aseptycznej wymagane objętości (ml) anidulafunginy i 5% roztworu dekstrozy do wstrzykiwań, USP lub 0,9% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań, USP (sól fizjologiczna) do strzykawki do infuzji lub worka infuzyjnego wymaganego do podania produktu.

Wyłącznie do użytku jednorazowego. Odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi wymaganiami.