

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

ECALTA 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 100 mg anidulafungina.

Rekonstituirana raztopina vsebuje 3,33 mg/ml anidulafungina, razredčena raztopina pa 0,77 mg/ml anidulafungina.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Zdravilo ECALTA vsebuje 119 mg fruktoze na vialo.

Zdravilo ECALTA vsebuje 250 mg polisorbata 80 v eni viali s 100 mg odmerkom, kar je enako 8,33 mg/ml polisorbata 80 v rekonstituirani raztopini in 1,92 mg/ml polisorbata 80 v razredčeni raztopini.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

bel do belkast prašek

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

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje invazivne kandidoze pri odraslih in pediatričnih bolnikih, starih od 1 meseca do < 18 let (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom ECALTA mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z obvladovanjem invazivnih glivičnih okužb.

Odmerjanje

Pred zdravljenjem je treba vzeti vzorce za kulturo glivic. Zdravljenje je mogoče uvesti, preden so znani rezultati kulture, in ga ustrezno prilagoditi, ko so rezultati na voljo.

Odrasla populacija (odmerjanje in trajanje zdravljenja)

Prvi dan je treba aplicirati en sam 200 mg polnilni odmerek, potem pa po 100 mg na dan. Trajanje zdravljenja mora temeljiti na kliničnem odzivu bolnika.

Praviloma je treba antimikotično zdravljenje nadaljevati vsaj še 14 dni po zadnji pozitivni kulturi.

Ni dovolj podatkov, ki bi podpirali več kot 35-dnevno zdravljenje z odmerkom 100 mg.

Bolniki z okvaro ledvic ali jeter

Pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvaro jeter odmerjanja ni treba prilagoditi. Prilagoditev odmerjanja prav tako ni potrebna pri bolnikih z okvaro ledvic, ne glede na stopnjo okvare, vključno z bolniki na dializi. Zdravilo ECALTA lahko apliciramo ne glede na čas hemodialize (glejte poglavje 5.2).

Druge posebne populacije

Odmerjanja pri odraslih bolnikih glede na spol, telesno maso, etnično pripadnost, HIV-pozitivnost ali pri starejših bolnikih ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija (starost od 1 meseca do < 18 let) (odmerjanje in trajanje zdravljenja)

Prvi dan je treba aplicirati en sam polnilni odmerek 3,0 mg/kg (ki ne sme preseči 200 mg), ki mu sledi vzdrževalni odmerek 1,5 mg/kg (ne sme preseči 100 mg) na dan.

Trajanje zdravljenja mora temeljiti na kliničnem odzivu bolnika.

Praviloma je treba antimikotično zdravljenje nadaljevati vsaj še 14 dni po zadnji pozitivni kulturi.

Varnost in učinkovitost zdravila ECALTA nista bili dokazani pri novorojencih (starih < 1 mesec) (glejte poglavje 4.4).

Način uporabe

Samo za intravensko uporabo.

Zdravilo ECALTA je treba rekonstituirati z vodo za injekcije do koncentracije 3,33 mg/ml, nato pa ga pred uporabo razredčiti do koncentracije 0,77 mg/ml za končno raztopino za infundiranje. Pri pediatričnem bolniku se bo volumen raztopine za infundiranje, potreben za aplikacijo odmerka, razlikoval glede na otrokovo telesno maso. Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

Priporočljivo je, da hitrost infundiranja zdravila ECALTA ne preseže 1,1 mg/minuto (kar ustreza 1,4 ml/minuto po rekonstituciji in ustreznem redčenju). Z infundiranjem povezane reakcije so redke, če hitrost infundiranja anidulafungina ne preseže 1,1 mg/minuto (glejte poglavje 4.4).

Zdravila ECALTA se ne sme aplicirati v bolusni injekciji.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Preobčutljivost na druga zdravila iz skupine ehinokandinov.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravila ECALTA niso proučevali pri bolnikih z endokarditisom, osteomielitisom ali meningitisom, povzročenimi s *Candido*.

Učinkovitost zdravila ECALTA je bila ocenjena le pri omejenem številu bolnikov z nevtropenijo (glejte poglavje 5.1).

Pediatrična populacija

Zdravljenje z zdravilom ECALTA pri novorojencih (starih < 1 mesec) ni priporočljivo. Pri zdravljenju novorojencev je treba razmisliti o pokritosti diseminirane kandidoze, vključno s centralnim živčnim sistemom; predklinični modeli okužbe kažejo, da so za doseg ustreznega prehajanja v centralni živčni

sistem potrebni večji odmerki anidulafungina (glejte poglavje 5.3), posledično pa tudi večji odmerki polisorbata 80, pomožne snovi v formulaciji. V literaturi so poročali, da so bili veliki odmerki polisorbatov pri novorojencih povezani s toksičnimi učinki, ki so lahko življenjsko ogrožajoči.

Kliničnih podatkov, ki bi podprli učinkovitost in varnost večjih odmerkov anidulafungina od tistih, ki so priporočeni v poglavju 4.2, ni.

Učinki na jetra

Pri zdravih preskušancih in bolnikih, zdravljenih z anidulafunginom, so poročali o zvišanih ravneh jetrnih encimov. Klinično pomembne jetrne nenormalnosti so se pojavile pri nekaterih bolnikih z resnimi osnovnimi boleznimi, ki so sočasno z anidulafunginom dobivali več zdravil. Primeri zelo motenega delovanja jeter, hepatitisa in odpovedi jeter so bili v kliničnih preskušanjih občasni. Bolnike, pri katerih se med zdravljenjem z anidulafunginom pojavi zvišana raven jetrnih encimov, je treba spremljati glede znakov slabšanja delovanja jeter in pri njih oceniti koristi in tveganja nadaljnjega zdravljenja z anidulafunginom.

Anafilaktične reakcije

Pri uporabi anidulafungina so poročali o anafilaktičnih reakcijah, vključno s šokom. Če se pojavi takšna reakcija, je treba z uporabo anidulafungina prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje.

Z infundiranjem povezane reakcije

Pri uporabi anidulafungina so poročali o neželenih učinkih, povezanih z infundiranjem, ki so vključevali izpuščaj, urtikarijo, pordevanje, pruritus, dispnejo, bronhospazem in hipotenzijo. Z infundiranjem povezani neželeni učinki so redki, če hitrost infundiranja anidulafungina ne preseže 1,1 mg/minuto (glejte poglavje 4.8).

V neklinični študiji (na podganah) so zabeležili poslabšanje z infundiranjem povezanih reakcij med sočasno uporabo anestetikov (glejte poglavje 5.3). Klinični pomen tega ni znan. Kljub temu je med sočasno uporabo anidulafungina in anestetikov potrebna previdnost.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Fruktoza

Zdravilo ECALTA vsebuje fruktozo.

Bolniki z dedno intoleranco za fruktozo ne smejo prejeti tega zdravila, razen če je nujno potrebno.

Pri dojenčkih in majhnih otrocih (mlajših od 2 let) dedna intoleranca za fruktozo morda še ni diagnosticirana. Zdravila, ki vsebujejo fruktozo, aplicirana intravensko, so lahko življenjsko ogrožajoča in jih tej starostni skupini ne smemo dajati, razen če so klinično nujno potrebna in če ni na voljo druge alternative.

Pred dajanjem zdravila mora biti pri bolniku narejena podrobna anamneza, povezana s simptomi dedne intolerance za fruktozo.

Natrij

Zdravilo ECALTA vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na vialo. Bolnike na dieti z nadzorovanim vnosom natrija lahko obvestite, da je to zdravilo v bistvu 'brez natrija'.

Zdravilo ECALTA lahko razredčimo z raztopinami, ki vsebujejo natrij (glejte poglavje 6.6), kar je treba upoštevati pri celotni količini natrija iz vseh virov, ki jo bo prejel bolnik.

Polisorbat

Zdravilo ECALTA vsebuje polisorbat 80. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije in lahko vplivajo na delovanje srca in krvnega obtoka (npr. nereden ali nenormalen srčni utrip ali nizek krvni tlak). Za zmanjšanje tveganja je treba razmisliti o manjši hitrosti infundiranja.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Anidulafungin ni klinično pomemben substrat, induktor ali zaviralec izoenzimov citokroma P450 (1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A). Omeniti pa je treba, da študije *in vitro* možnih interakcij *in vivo* ne izključujejo v celoti.

Študije medsebojnega delovanja so izvedli z anidulafunginom in drugimi zdravili, za katera je sočasna uporaba z njim verjetna. Odmerjanja niti enega niti drugega zdravila ni treba prilagoditi, če je anidulafungin uporabljen sočasno s ciklosporinom, vorikonazolom ali takrolimusom in odmerjanja anidulafungina ni treba prilagoditi, če je uporabljen sočasno z amfotericinom B ali rifampicinom.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi anidulafungina pri nosečnicah ni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Uporaba zdravila ECALTA med nosečnostjo ni priporočljiva, razen če koristi za mater upravičujejo potencialno tveganje za plod.

Dojenje

Ni znano, ali se anidulafungin izloča v materino mleko. Razpoložljivi farmakodinamični/toksikološki podatki pri živalih kažejo na izločanje anidulafungina v mleko.

Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja ali prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom ECALTA, pri čemer je treba pretehtati koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za mater.

Plodnost

Pri anidulafunginu v študijah na samcih in samicah podgan niso opazili vpliva na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Podatek ni pomemben.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Pri uporabi anidulafungina v kliničnih preskušanjih so poročali o neželenih učinkih, povezanih z infundiranjem, ki so vključevali izpuščaj, pruritus, dispnejo, bronhospazem, hipotenzijo (pogosti neželeni učinki), pordevanje, vročinske oblike in urtikarijo (občasni neželeni učinki), ter so povzeti v preglednici 1 (glejte poglavje 4.4).

Preglednica neželenih učinkov

Naslednja preglednica vsebuje neželene učinke zaradi vseh vzrokov (MedDRA izrazi) pri 840 preskušancih, ki so prejeli 100 mg anidulafungina, s pogostnostjo: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$), in iz spontanega poročila s pogostnostjo 'neznana' (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1. Preglednica neželenih učinkov

Organski sistem	Zelo pogosti $\geq 1/10$	Pogosti $\geq 1/100$ do $< 1/10$	Občasni $\geq 1/1000$ do $< 1/100$	Redki $\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$	Zelo redki $< 1/10\,000$	Neznana pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			koagulopatija			
Bolezni imunskega sistema						anafilaktični šok, anafilaktična reakcija*
Presnovne in prehranske motnje	hipokaliemija	hiperglikemija				
Bolezni živčevja		konvulzije, glavobol				
Žilne bolezni		hipotenzija, hipertenzija	pordevanje, vročinski obliki			
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		bronhospazem, dispneja				
Bolezni prebavil	diareja, navzea	bruhanje	bolečina v zgornjem delu trebuha			

Preglednica 1. Preglednica neželenih učinkov

Organski sistem	Zelo pogosti ≥ 1/10	Pogosti ≥ 1/100 do < 1/10	Občasni ≥ 1/1000 do < 1/100	Redki ≥ 1/10 000 do < 1/100 000	Zelo redki < 1/10 000	Neznana pogostnost
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		zvišanje alanin-aminotransferaze, zvišanje alkalne fosfataze v krvi, zvišanje aspartat-aminotransferaze, zvišanje bilirubina v krvi, holestaza	zvišanje gama-glutamyl transferaze			
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj, pruritus	urtikarija			
Bolezni sečil		zvišanje kreatinina v krvi				
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			bolečina na mestu infundiranja			

* Glejte poglavje 4.4.

Pediatrična populacija

Varnost anidulafungina so preučevali pri 68 pediatričnih bolnikih (starost od 1 meseca do < 18 let) z invazivno kandidozo, vključno s kandidemijo (ICC – invasive candidiasis including candidaemia), v prospektivni, odprti, neprimerjalni pediatrični študiji (glejte poglavje 5.1). Pogostnosti določenih neželenih učinkov na jetra, žolčnik in žolčevode, vključno z zvečanjem vrednosti alanin-aminotransferaze (ALT) in zvečanjem vrednosti aspartat-aminotransferaze (AST), so bile pri teh pediatričnih bolnikih večje (7–10 %) kot so jih opazili pri odraslih (2 %). Čeprav je k temu morda prispevalo naključje ali razlike v resnosti osnovne bolezni, ni mogoče izključiti, da se neželeni učinki na jetra, žolčnik in žolčevode pri pediatričnih bolnikih pojavljajo pogosteje kot pri odraslih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Uporabiti je treba splošne podporne ukrepe, kakor je potrebno, tako kot v vsakem primeru prevelikega odmerjanja. V primeru prevelikega odmerjanja se lahko pojavijo neželeni učinki, omenjeni v poglavju 4.8.

Med kliničnimi preskušanji je bil kot polnilni odmerek pomotoma uporabljen enkratni 400-mg odmerek anidulafungina. O kliničnih neželenih učinkih niso poročali. V študiji 10 zdravih preskušancev, ki so dobili polnilni odmerek 260 mg, ki mu je sledil odmerek 130 mg na dan, niso opazili toksičnih učinkov, ki bi omejevali odmerek. Pri 3 od 10 preskušancev se je pojavilo prehodno, asimptomatsko zvišanje transaminaz (≤ 3 -kratna zgornja meja normale (ZMN)).

Med kliničnim preskušanjem pri pediatričnih bolnikih je en preskušaneec prejel 2 odmerka anidulafungina, ki sta predstavljala 143 % pričakovanega odmerka. O kliničnih neželenih učinkih niso poročali.

Zdravila ECALTA z dializo ni mogoče odstraniti.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antimikotiki za sistemsko zdravljenje, drugi antimikotiki; oznaka ATC: J02AX06

Mehanizem delovanja

Anidulafungin je polsintezni ehinokandin, lipopeptid, sintetiziran iz fermentacijskega produkta *Aspergillus nidulans*.

Anidulafungin selektivno zavre 1,3- β -D-glukan-sintazo, encim, ki je prisoten v celicah gliv, ne pa tudi v celicah sesalcev. Posledica je zavrtje nastajanja 1,3- β -D-glukana, nujne sestavine celične stene glivic. Anidulafungin je pokazal fungicidno delovanje proti vrstam *Candida* ter delovanje proti predelom aktivne celične rasti hif *Aspergillus fumigatus*.

Mejne vrednosti za določanje občutljivosti

Kriterije za interpretacijo testiranja občutljivosti, MIK (minimalna inhibitorna koncentracija), za anidulafungin je določil odbor European Committee on antimicrobial susceptibility testing (EUCAST) in so navedeni tukaj:

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

Delovanje *in vitro*

Anidulafungin *in vitro* deluje proti *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* in *C. tropicalis*. Za klinični pomen teh izsledkov glejte poglavje »Klinična učinkovitost in varnost«.

Izolati z mutacijami na žariščnih območjih tarčnega gena so bili povezani s klinično neuspešnostjo ali izbruhi okužbe. Večina kliničnih primerov vključuje zdravljenje s kaspofunginom. Vendar so z eksperimenti na živalih pokazali, da te mutacije povzročijo navzkrižno odpornost na vse tri ehinokandine, zato so take izolate do pridobitve dodatnih kliničnih izkušenj z anidulafunginom razvrstili kot odporne proti ehinokandinom.

In vitro aktivnost anidulafungina proti vrstam *Candida* ni enotna. Predvsem pri *C. parapsilosis* so vrednosti MIK za anidulafungin večje kot vrednosti za druge vrste *Candida*.

Aktivnost *in vivo*

Pri imunokompetentnih in imunsko oslabilih miših in kuncih je bil parenteralno aplicirani anidulafungin učinkovit proti vrstam *Candida*. Zdravljenje z anidulafunginom je podaljšalo preživetje in zmanjšalo obremenjenost organov z vrstami *Candida*, ugotavljano v intervalu od 24 do 96 ur po zadnjem zdravljenju.

Med eksperimentalnimi okužbami so bile diseminirana okužba s *C. albicans* pri nevtropeničnih kuncih, okužba požiralnika/orofarinksa s *C. albicans*, odporno proti flukonazolu, pri nevtropeničnih kuncih ter diseminirana okužba s *C. glabrato*, odporno proti flukonazolu, pri nevtropeničnih miših.

Klinična učinkovitost in varnost

Kandidemija in druge oblike invazivne kandidoze

Varnost in učinkovitost anidulafungina so ocenili v ključnem, randomiziranem, dvojno slepem, multicentričnem, multinacionalnem preskušanju 3. faze s predvsem nenevtropeničnimi bolniki s kandidemijo ter omejenim številom bolnikov z okužbami globokih tkiv s *Candido* ali bolnikov z boleznijo, povezano z nastajanjem abscesov. Iz preskušanja so bili specifično izključeni bolniki z endokarditisom, osteomielitisom ali meningitisom, povzročenim s *Candido*, in bolniki z okužbo s *C. krusei*. Bolnike so randomizirali na prejemanje bodisi anidulafungina (200 mg intravenski polnilni odmerek, ki mu je sledila aplikacija po 100 mg na dan intravensko) bodisi flukonazola (800 mg intravenski polnilni odmerek, ki mu je sledila aplikacija po 400 mg na dan intravensko). Bolniki so bili stratificirani po seštevku APACHE II (≤ 20 in > 20) in prisotnosti ali odsotnosti nevtropenije. Zdravljenje so prejeli vsaj 14 in ne več kot 42 dni. Bolniki v obeh krakih preskušanja so lahko po vsaj 10 dneh intravenskega zdravljenja prešli na peroralni flukonazol pod pogoji, da so prenašali peroralno zdravilo, da so bili vsaj 24 ur afebrilni in da so bile najnovejše hemokulture negativne za vrste *Candida*.

Bolniki, ki so dobili vsaj en odmerek preskušane zdravila in so imeli pozitivno kulturo za vrste *Candida* z normalno sterilnega mesta pred vstopom v preskušanje, so bili vključeni v modificirano populacijo z-namenom-zdravljenja (MITT – *Modified Intention To Treat*). V primarni analizi učinkovitosti, globalnem odzivu populacij MITT na koncu intravenskega zdravljenja, so anidulafungin primerjali s flukonazolom z vnaprej opredeljeno dvostopenjsko statistično primerjavo (neinferiornosti in zatem superiornosti). Uspešen globalni odziv je zahteval klinično izboljšanje in mikrobiološko izkoreninjenje. Bolnike so spremljali šest tednov po koncu celotnega zdravljenja.

Na zdravljenje so randomizirali 256 bolnikov, starih od 16 do 91 let, ki so prejeli vsaj en odmerek preskušane zdravila. Najpogostejše izolirane vrste ob izhodišču preskušanja so bile *C. albicans* (63,8 % anidulafungin, 59,3 % flukonazol), nato pa *C. glabrata* (15,7 %, 25,4 %), *C. parapsilosis* (10,2 %, 13,6 %) in *C. tropicalis* (11,8 %, 9,3 %) – od tega je bilo 20, 13 in 15 izolatov zadnjih treh naštetih vrst v skupini z anidulafunginom. Večina bolnikov je imela seštevke Apache II ≤ 20 in zelo redki so bili nevtropenični.

Podatki o učinkovitosti, tako celotni kot po raznih podskupinah, so zajeti v preglednici 3, spodaj.

Preglednica 2. Globalen uspeh v populaciji MITT: primarni in sekundarni opazovani dogodki			
	anidulafungin	flukonazol	razlika med skupinama ^a (95 % IZ)
Konec intravenskega zdravljenja (primarni opazovani dogodek)	96/127 (75,6 %)	71/118 (60,2 %)	15,42 (3,9; 27,0)
Samo kandidemija	88/116 (75,9 %)	63/103 (61,2 %)	14,7 (2,5; 26,9)
Druga sterilna mesta ^b	8/11 (72,7 %)	8/15 (53,3 %)	-
Peritonealna tekočina/IA ^c absces	6/8	5/8	
Drugo	2/3	3/7	
<i>C. albicans</i> ^d	60/74 (81,1 %)	38/61 (62,3 %)	-
Vrsta ne- <i>albicans</i> ^d	32/45 (71,1 %)	27/45 (60,0 %)	-
Seštevek Apache II ≤ 20	82/101 (81,2 %)	60/98 (61,2 %)	-
Seštevek Apache II > 20	14/26 (53,8 %)	11/20 (55,0 %)	-
Nenevtropenični (ANC, celic/mm ³ > 500)	94/124 (75,8 %)	69/114 (60,5 %)	-
Nevtropenični (ANC, celic/mm ³ ≤ 500)	2/3	2/4	-
Sekundarni opazovani dogodki			
Konec celotnega zdravljenja	94/127 (74,0 %)	67/118 (56,8 %)	17,24 (2,9; 31,6) ^e
Sekundarni opazovani dogodki			
Spremljanje po 2 tednih	82/127 (64,6 %)	58/118 (49,2 %)	15,41 (0,4; 30,4) ^e
Spremljanje po 6 tednih	71/127 (55,9 %)	52/118 (44,1 %)	11,84 (-3,4; 27,0) ^e

^a izračunano kot anidulafungin minus flukonazol

^b s sočasno kandidemijo ali brez nje

^c intraabdominalni

^d prikazani so podatki bolnikov z enim samim patogenom na začetku preskušanja

^e 98,3-odstotni interval zaupanja, prilagojen *post hoc* za multiple primerjave sekundarnih časovnih točk

Stopnje umrljivosti v krakih z anidulafunginom in flukonazolom so zajete v preglednici 4, spodaj:

Preglednica 3. Umrljivost		
	anidulafungin	flukonazol
Celotna umrljivost v preskušanju	29/127 (22,8 %)	37/118 (31,4 %)
Umrljivost med preskušanim zdravljenjem	10/127 (7,9 %)	17/118 (14,4 %)
Umrljivost, pripisana okužbi s <i>Candido</i>	2/127 (1,6 %)	5/118 (4,2 %)

Dodatni podatki pri nevtropeničnih bolnikih

Učinkovitost anidulafungina (200 mg intravenski polnilni odmerki, ki mu je sledila aplikacija 100 mg intravensko na dan) pri odraslih nevtropeničnih bolnikih (opredeljenih z absolutnim številom nevtrofilcev ≤ 500 celic/mm³, številom levkocitov ≤ 500 celic/mm³ ali ki jih je raziskovalec ob izhodišču razvrstil kot nevtropenične) z mikrobiološko potrjeno invazivno kandidozo so ocenili v analizi združenih podatkov iz 5 prospektivnih preskušanj (1 primerjalnega s kaspofunginom in 4 odprti, neprimerjalni). Bolnike so zdravili najmanj 14 dni. Klinično stabilni bolniki so lahko po vsaj 5 do 10 dneh zdravljenja z anidulafunginom prešli na peroralno zdravljenje z azoli. V analizo so vključili skupno 46 bolnikov. Večina bolnikov je imela samo kandidemijo (84,8 %; 39/46). Najpogostejše izolirani patogeni ob izhodišču so bili *C. tropicalis* (34,8 %; 16/46), *C. krusei* (19,6 %; 9/46), *C. parapsilosis* (17,4 %; 8/46), *C. albicans* (15,2 %; 7/46) in *C. glabrata* (15,2 %; 7/46). Delež uspešnega globalnega odziva na koncu intravenskega zdravljenja (primarni opazovani dogodek) je bil 26/46 (56,5 %) in na koncu celotnega zdravljenja 24/46 (52,2 %). Umrljivost zaradi vseh vzrokov je bila do konca preskušanja (kontrolni obisk v 6. tednu) 21/46 (45,7 %).

Učinkovitost anidulafungina pri odraslih nevtropeničnih bolnikih (opredeljenih z absolutnim številom nevtrofilcev ≤ 500 celic/mm³ ob izhodišču) z invazivno kandidozo so ocenili v prospektivnem, dvojno slepem, randomiziranem, nadzorovanem preskušanju. Primerni bolniki so prejeli anidulafungin (200 mg intravenski polnilni odmerek, ki mu je sledila aplikacija po 100 mg intravensko na dan) ali kaspofungin (70 mg intravenski polnilni odmerek, ki mu je sledila aplikacija 50 mg intravensko na dan) (randomizacija 2 : 1). Bolnike so zdravili najmanj 14 dni. Klinično stabilni bolniki so lahko po vsaj 10 dneh zdravljenja s preskušanim zdravilom prešli na peroralno zdravljenje z azoli. V preskušanje so vključili skupno 14 nevtropeničnih bolnikov z mikrobiološko potrjeno invazivno kandidozo (populacija MITT) (11 jih je prejelo anidulafungin, 3 pa kaspofungin). Večina bolnikov je imela samo kandidemijo. Najpogosteje izolirani patogeni ob izhodišču so bili *C. tropicalis* (4 anidulafungin, 0 kaspofungin), *C. parapsilosis* (2 anidulafungin, 1 kaspofungin), *C. krusei* (2 anidulafungin, 1 kaspofungin) in *C. glabrata* (2 anidulafungin, 0 kaspofungin). Delež uspešnega globalnega odziva na koncu intravenskega zdravljenja (primarni opazovani dogodek) za anidulafungin je bil 8/11 (72,7 %), za kaspofungin pa 3/3 (100,0 %) (razlika -27,3, 95 % IZ -80,9, 40,3); delež uspešnega globalnega odziva na koncu celotnega zdravljenja za anidulafungin je bil 8/11 (72,7 %), za kaspofungin pa 3/3 (100,0 %) (razlika -27,3, 95 % IZ -80,9, 40,3). Umrljivost zaradi vseh razlogov do kontrolnega obiska v 6. tednu je bila 4/11 (36,4 %) za anidulafungin (populacija MITT) in 2/3 (66,7 %) za kaspofungin.

V analizi združenih podatkov iz 4 prospektivnih, odprtih, neprimerjalnih preskušanj s podobnim načrtom so ocenili bolnike z mikrobiološko potrjeno invazivno kandidozo (populacija MITT) in nevtropenijo. Učinkovitost anidulafungina (200 mg intravenski polnilni odmerek, ki mu je sledila aplikacija 100 mg intravensko na dan) so ocenili pri 35 odraslih nevtropeničnih bolnikih, opredeljenih z absolutnim številom nevtrofilcev ≤ 500 celic/mm³, pri 22 bolnikih s številom levkocitov ≤ 500 celic/mm³, in pri 13 bolnikih, ki jih je raziskovalec ob izhodišču razvrstil kot nevtropenične. Vse bolnike so zdravili najmanj 14 dni. Klinično stabilni bolniki so lahko po vsaj 5 do 10 dneh zdravljenja z anidulafunginom prešli na peroralno zdravljenje z azoli. Večina bolnikov je imela samo kandidemijo (85,7 %). Najpogosteje izolirani patogeni ob izhodišču so bili *C. tropicalis* (12 bolnikov), *C. albicans* (7 bolnikov), *C. glabrata* (7 bolnikov), *C. krusei* (7 bolnikov) in *C. parapsilosis* (6 bolnikov). Delež uspešnega globalnega odziva na koncu intravenskega zdravljenja (primarni opazovani dogodek) je bil 18/35 (51,4 %), na koncu celotnega zdravljenja pa 16/35 (45,7 %). Umrljivost zaradi vseh vzrokov je bila do 28. dneva 10/35 (28,6 %). Delež uspešnega globalnega odziva na koncu intravenskega zdravljenja ter na koncu celotnega zdravljenja pri 13 bolnikih, ki jih je raziskovalec ob izhodišču razvrstil kot nevtropenične, sta bila oba 7/13 (53,8 %).

Dodatni podatki pri bolnikih z okužbami globokega tkiva

Učinkovitost anidulafungina (200 mg intravenski polnilni odmerek, ki mu je sledila aplikacija 100 mg intravensko na dan) pri odraslih bolnikih z mikrobiološko potrjeno kandidozo globokega tkiva so ocenili v analizi združenih podatkov iz 5 prospektivnih preskušanj (1 primerjalnega in 4 odprtih). Bolnike so zdravili najmanj 14 dni. V 4 odprtih preskušanjih so lahko klinično stabilni bolniki po vsaj 5 do 10 dneh zdravljenja z anidulafunginom prešli na peroralno zdravljenje z azoli. V analizo so vključili skupno 129 bolnikov. Enaindvajset (16,3 %) jih je sočasno imelo kandidemijo. Povprečni seštevki APACHE II je bil 14,9 (razpon 2-44). Najpogostejša mesta okužbe so bila peritonealna votlina (54,3 %; 70 od 129), hepatobiliarni trakt (7,0 %; 9 od 129), plevralna votlina (5,4 %; 7 od 129) in ledvice (3,1 %; 4 od 129). Najpogosteje izolirani patogeni iz globokega tkiva ob izhodišču so bili *C. albicans* (64,3 %; 83 od 129), *C. glabrata* (31,0 %; 40 od 129), *C. tropicalis* (11,6 %; 15 od 129) in *C. krusei* (5,4 %; 7 od 129). Delež uspešnega globalnega odziva na koncu intravenskega zdravljenja (primarni opazovani dogodek) in na koncu celotnega zdravljenja ter umrljivost zaradi vseh vzrokov do kontrolnega obiska v 6. tednu so prikazani v preglednici 5.

Preglednica 4. Delež uspešnega globalnega odziva^a in umrljivost zaradi vseh vzrokov pri bolnikih s kandidozo globokega tkiva – analiza združenih podatkov

		Populacija MITT n/N (%)
Uspešnost globalnega odziva ob EOIVT^b		
Skupno		102/129 (79,1)
Peritonealna votlina		51/70 (72,9)
Hepatobiliarni trakt		7/9 (77,8)
Plevralna votlina		6/7 (85,7)
Ledvice		3/4 (75,0)
Uspešnost globalnega odziva ob EOT^b		94/129 (72,9)
Umrljivost zaradi vseh razlogov		40/129 (31,0)
^a Uspešen globalni odziv so opredelili kot klinično in mikrobiološko uspešnost.		
^b EOIVT – konec intravenskega zdravljenja; EOT – konec celotnega zdravljenja		

Pediatrična populacija

V prospektivni, odprti, neprimerjalni, multinacionalni študiji so ocenjevali varnost in učinkovitost anidulafungina pri 68 pediatričnih bolnikih, starih od 1 meseca do < 18 let, z ICC. Bolnike so stratificirali po starosti (od 1 meseca do < 2 leti, od 2 let do < 5 let in od 5 let do < 18 let), prejeli so intravenski anidulafungin enkrat na dan (polnilni odmerek 3,0 mg/kg na prvi dan in potem vzdrževalni odmerek 1,5 mg/kg na dan) največ 35 dni, potem pa so lahko prešli na peroralni flukonazol (6–12 mg/kg/dan, največ 800 mg/dan). Bolnike so spremljali po 2 in 6 tednih po koncu celotnega zdravljenja (EOT – *End of All Treatment*).

Od 68 bolnikov, ki so prejeli anidulafungin, je imelo 64 bolnikov mikrobiološko potrjeno okužbo s *Candido* in so jih ocenili glede učinkovitosti v modificirani populaciji, ki so jo nameravali zdraviti (MITT – *Modified Intent-to-Treat*). Skupno je imelo 61 bolnikov (92,2 %) *Candido*, izolirano samo iz krvi. Najpogostejše izolirani patogeni so bili *Candida albicans* (25 [39,1 %] bolnikov), *Candida parapsilosis* (17 [26,6 %] bolnikov) in *Candida tropicalis* (9 [14,1 %] bolnikov). Uspešen globalni odziv so opredelili kot uspešnost kliničnega odziva (ozdravitev ali izboljšanje) s hkratno uspešnostjo mikrobiološkega odziva (izkoreninjenje ali domnevno izkoreninjenje). Celokupne stopnje uspešnega globalnega odziva v populaciji MITT so predstavljene v preglednici 6.

Preglednica 5. Povzetek uspešnega globalnega odziva po starostni skupini, populacija MITT					
		Uspešen globalni odziv, n (%)			
Časovna točka	Globalni odziv	Od 1 meseca do < 2 let (N = 16) n (n/N, %)	Od 2 do < 5 let (N = 18) n (n/N, %)	Od 5 do < 18 let (N = 30) n (n/N, %)	Skupno (N = 64) n (n/N, %)
EOIVT	uspešnost	11 (68,8)	14 (77,8)	20 (66,7)	45 (70,3)
	95 % IZ	(41,3; 89,0)	(52,4; 93,6)	(47,2; 82,7)	(57,6; 81,1)
EOT	uspešnost	11 (68,8)	14 (77,8)	21 (70,0)	46 (71,9)
	95 % IZ	(41,3; 89,0)	(52,4; 93,6)	(50,6; 85,3)	(59,2; 82,4)
FU po 2 tednih	uspešnost	11 (68,8)	13 (72,2)	22 (73,3)	46 (71,9)
	95 % IZ	(41,3; 89,0)	(46,5; 90,3)	(54,1; 87,7)	(59,2; 82,4)
FU po 6 tednih	uspešnost	11 (68,8)	12 (66,7)	20 (66,7)	43 (67,2)
	95 % IZ	(41,3; 89,0)	(41,0; 86,7)	(47,2; 82,7)	(54,3; 78,4)

95 % IZ = točno 95-odstotni interval zaupanja za binomske porazdelitve s Clopper-Pearsonovo metodo; EOIVT = konec intravenskega zdravljenja (*End of Intravenous Treatment*); EOT = konec celotnega zdravljenja (*End of All Treatment*); FU = spremljanje (*Follow-Up*); MITT = modificirana populacija, ki so jo nameravali zdraviti (*Modified Intent-To-Treat*); N = število preskušancev v populaciji; n = število preskušancev z odzivi

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Splošne farmakokinetične značilnosti

Farmakokinetiko anidulafungina so raziskali pri zdravih osebah, posebnih populacijah in bolnikih. Ugotovili so majhno interindividualno variabilnost v sistemski izpostavljenosti (koeficient variacije ~25 %). Stanje dinamičnega ravnovesja je bilo doseženo prvi dan po polnilnem odmerku (dvakratni dnevni vzdrževalni odmerek).

Porazdelitev

Za farmakokinetiko anidulafungina sta značilna kratek razpolovni čas porazdelitve (0,5-1 uro) in volumen porazdelitve 30-50 l, kar je podobno celotnemu volumnu tekočine v telesu. Anidulafungin je v veliki meri (> 99 %) vezan na beljakovine v človeški plazmi. Specifična preskušanja tkivne porazdelitve anidulafungina pri ljudeh niso bila izvedena. Informacij o prehajanju anidulafungina v cerebrospinalni likvor in/ali preko krvno-možganske pregrade zato ni na voljo.

Biotransformacija

Presnove anidulafungina v jetrih niso opazili. Anidulafungin ni klinično pomemben substrat, induktor ali zaviralec izoencimov citokroma P450. Ni verjetno, da bi anidulafungin klinično pomembno vplival na presnovo zdravil, ki se presnavljajo z izoencimi citokroma P450.

Anidulafungin je pri fiziološki temperaturi in pH podvržen počasni kemični razgradnji v peptid z odprtim obročem, ki nima protiglivičnega delovanja. Razpolovni čas razgradnje anidulafungina v fizioloških razmerah je *in vitro* približno 24 ur. *In vivo* se produkt z odprtim obročem nato pretvori v peptidne razgradne produkte in izloči pretežno z žolčem.

Izločanje

Očistek anidulafungina je približno 1 l/h. Anidulafungin ima prevladujoč razpolovni čas izločanja približno 24 ur, ki opredeljuje glavno profila koncentracije v plazmi v odvisnosti od časa in terminalni razpolovni čas 40-50 ur, ki opredeljuje terminalno izločevalno fazo tega profila.

V kliničnem preskušanju posamičnega odmerka so zdravim preskušancem dali radioaktivno označen (^{14}C) anidulafungin (~88 mg). Približno 30 % danega radioaktivnega odmerka se je izločilo v blatu v 9 dneh, od tega je bilo manj kot 10 % nespremenjenega zdravila. Manj kot 1 % danega radioaktivnega odmerka se je izločil v urinu, kar kaže na zanemarljiv ledvični očistek. Koncentracija anidulafungina je padla pod spodnjo mejo kvantifikacije 6 dni po odmerku. Osem tednov po odmerku so v krvi, urinu in blatu ugotovili zanemarljive količine radioaktivnosti zaradi zdravila.

Linearnost

Anidulafungin ima linearno farmakokinetiko v širokem razponu odmerkov enkrat na dan (15–130 mg).

Posebne populacije

Bolniki z glivičnimi okužbami

Pri bolnikih z glivičnimi okužbami je farmakokinetika anidulafungina podobna farmakokinetiki pri zdravih preskušancih, ugotovljeni na podlagi analiz populacijske farmakokinetike. Z odmernostjo shemo 200/100 mg na dan in hitrostjo infundiranja 1,1 mg/min lahko v stanju dinamičnega ravnovesja $C_{\max}$ doseže 7 mg/l, najnižja koncentracija ($C_{\min}$) pa 3 mg/l, povprečna AUC v stanju dinamičnega ravnovesja pa je približno 110 mg·h/l.

Telesna masa

Čeprav se je telesna masa izkazala kot vir variabilnosti očistka v analizi populacijske farmakokinetike, je njen klinični pomen za farmakokinetiko anidulafungina majhen.

Spol

Koncentracija anidulafungina v plazmi zdravih moških in žensk je podobna. V študijah z več odmerki pri bolnikih je bil očistek zdravila pri moških nekoliko večji (za približno 22 %).

Starejši

Analiza populacijske farmakokinetike je pokazala, da se mediani očistek rahlo razlikuje med starejšo (bolniki ≥ 65 let, mediani očistek = 1,07 l/h) in nestarejšo skupino (bolniki < 65 let, mediani očistek = 1,22 l/h), toda razpon očistkov je bil podoben.

Etnična pripadnost

Farmakokinetika anidulafungina je pri belcih, črnih, azijskih in hispanih podobna.

HIV-pozitivnost

Prilagoditev odmerjanja pri HIV-pozitivnih bolnikih ni potrebna, ne glede na sočasno protiretrovirusno zdravljenje.

Okvara jeter

Anidulafungin se ne presnavlja v jetrih. Farmakokinetiko anidulafungina so raziskali pri preskušancih z okvaro jeter razredov A, B in C po Child-Pughu. Koncentracije anidulafungina se pri preskušancih niso zvišale pri nobeni stopnji okvare jeter. Čeprav so pri bolnikih z okvaro jeter razreda C po Child-Pughu opazili rahlo zmanjšanje AUC, je bilo to zmanjšanje v območju populacijskih ocen, ugotovljenih pri zdravih preskušancih.

Okvara ledvic

Anidulafungin ima zanemarljiv ledvični očistek (< 1 %). V kliničnem preskušanju s preskušanci z blago, zmerno, hudo ali končno (od dialize odvisno) okvaro ledvic je bila farmakokinetika anidulafungina podobna kot pri preskušancih z normalnim delovanjem ledvic. Anidulafungin se ne dializira in ga je mogoče aplicirati ne glede na čas hemodialize.

Pediatrična populacija

Farmakokinetiko anidulafungina po vsaj 5 dnevni odmerkih so raziskali pri 24 imunsko oslabeledih, nevtropeničnih otrocih (starost od 2 do 11 let) in mladostnikih (od 12 do 17 let). Stanje dinamičnega ravnovesja je bilo doseženo prvi dan po polnilnem odmerku (dvakratni vzdrževalni odmerek), C_{max} in AUC_{ss} v stanju dinamičnega ravnovesja pa se povečujeta sorazmerno z odmerkom. Sistemska izpostavljenost po dnevnem vzdrževalnem odmerku 0,75 oz. 1,5 mg/kg/dan je bila v tej populaciji primerljiva tisti pri odraslih, ki so dobivali 50 mg oz. 100 mg/dan. Ti bolniki so obe shemi dobro prenašali.

Farmakokinetiko anidulafungina so preučevali pri 66 pediatričnih bolnikih (starost od 1 meseca do < 18 let) z ICC v prospektivni, odprti, neprimerjalni pediatrični študiji po aplikaciji polnilnega odmerka 3,0 mg/kg in vzdrževalnega odmerka 1,5 mg/kg/dan (glejte poglavje 5.1). Glede na analizo populacijske farmakokinetike združenih podatkov pri odraslih in pediatričnih bolnikih z ICC so bile srednje vrednosti parametrov izpostavljenosti ($AUC_{0-24,ss}$ in $C_{min,ss}$) v stanju dinamičnega ravnovesja pri vseh pediatričnih bolnikih v vseh starostnih skupinah (od 1 meseca do < 2 leti, od 2 let do < 5 let in od 5 let do < 18 let) primerljive z vrednostmi pri odraslih, ki so prejeli polnilni odmerek 200 mg in vzdrževalni odmerek 100 mg/dan. Vrednost očistka, prilagojenega za telesno maso (l/h/kg), in volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja (l/kg) sta bila podobna v vseh starostnih skupinah.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V 3-mesečnih študijah so pri podganah in opicah opazali znake toksičnih učinkov na jetra, vključno z zvišanjem encimov in morfološki spremembami, pri odmerkih, ki so bili od 4- do 6-krat večji od predvidene klinične terapevtske izpostavljenosti. Študije genotoksičnosti z anidulafunginom *in vitro* in *in vivo* niso odkrile znakov genotoksičnega potenciala. Dolgoročne študije na živalih za oceno kancerogenega potenciala anidulafungina niso bile izvedene.

Uporaba anidulafungina pri podganah ni pokazala vplivov na sposobnost razmnoževanja, vključno s plodnostjo samcev in samic.

Anidulafungin je pri podganah prehajal skozi placentalno pregrado in so ga našli v plazmi plodov.

Embrio-fetalne razvojne študije so bile opravljene z odmerki, ki so bili od 0,2- do 2-kratnik (podgane) oz. od 1- do 4-kratnik (kunci) predvidenega terapevtskega vzdrževalnega odmerka 100 mg/dan. Anidulafungin v največjem testiranem odmerku pri podganah ni povzročil z zdravilom povezanih razvojnih toksičnih učinkov. Razvojni učinki, ugotovljeni pri kuncih (rahlo zmanjšanje telesne mase plodov), so se pojavili le pri največjem preskušnem odmerku; ta odmerek je povzročil tudi toksične učinke pri samici materi.

Koncentracija anidulafungina v možganih pri neokuženih odraslih in novorojenih podganah je bila po enkratnem odmerku nizka (razmerje možgani/plazma približno 0,2). Vendar pa se je koncentracija v možganih pri neokuženih novorojenih podganah po petih dnevni odmerkih zvišala (razmerje možgani/plazma približno 0,7). V študijah večkratnih odmerkov pri kuncih z diseminirano kandidozo ter pri miših z okužbo centralnega živčnega sistema s *Candido* je bilo dokazano, da anidulafungin zmanjšuje glivično breme v možganih. Rezultati farmakokinetičnih-farmakodinamičnih študij pri kunčjih modelih diseminirane kandidoze in meningoencefalitisa zaradi hematogene okužbe s *Candido* so pokazali, da so za optimalno zdravljenje okužb v tkivih centralnega živčnega sistema potrebni večji odmerki anidulafungina v primerjavi s tkivi zunaj centralnega živčnega sistema (glejte poglavje 4.4).

Podgane so dobivale anidulafungin v treh ravneh odmerkov in bile v roku ene ure anestezirane s kombinacijo ketamina in ksilazina. Pri podganah v visokoodmerni skupini so se pojavile z infundiranjem povezane reakcije, ki jih je anestezija poslabšala. Pri nekaterih podganah v srednjoodmerni skupini so se pojavile podobne reakcije, vendar šele po uporabi anestezije. V nizkoodmerni skupini živali ni bilo neželenih reakcij ne z anestezijo ne brez nje, v srednjoodmerni skupini pa brez anestezije ni bilo z infundiranjem povezanih reakcij.

Študije, ki so jih izvedli pri mladih podganah, niso pokazale večje občutljivosti za hepatotoksičnost anidulafungina v primerjavi z odraslimi živalmi.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

fruktoza
manitol
polisorbat 80
vinska kislina
natrijev hidroksid (za prilagoditev pH)
klorovodikova kislina (za prilagoditev pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili ali elektroliti, razen s tistimi, ki so omenjena/-i v

poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Odkloni temperature za do 96 ur pri temperaturah do 25 °C so dovoljeni, prašek pa lahko potem ponovno shranjujete v hladilniku.

Rekonstituirana raztopina

Kemična in fizikalna stabilnost rekonstituirane raztopine med uporabo sta dokazani za 24 ur pri temperaturi 25 °C.

Z mikrobiološkega vidika in v skladu z dobro aseptično prakso je rekonstituirana raztopina lahko uporabna do 24 ur, če jo hranimo pri 25 °C.

Raztopina za infundiranje

Ne zamrzujte.

Kemična in fizikalna stabilnost raztopine za infundiranje med uporabo sta dokazani za 48 ur pri temperaturi 25 °C.

Z mikrobiološkega vidika in v skladu z dobro aseptično prakso je raztopina za infundiranje lahko uporabna do 48 ur od priprave, če jo hranimo pri 25 °C.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji in redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

30 ml steklena viala iz stekla tipa I z elastomernim zamaškom (butilna guma prevlečena z inertno polimerno plastjo na stični površini zamaška in mazivom na zgornji površini za lažjo strojno obdelavo, ali alternativno bromobutilna guma z mazivom) in aluminijško zaporo s snemljivo zaporko.

Škatla z 1 vialo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

Zdravilo ECALTA morate rekonstituirati z vodo za injekcije in nato razredčiti SAMO z raztopino 9 mg/ml (0,9 %) natrijevega klorida za infundiranje ali raztopino 50 mg/ml (5 %) glukoze za infundiranje. Združljivost rekonstituiranega zdravila ECALTA z intravenskimi snovmi, aditivi ali zdravili, razen 9 mg/ml (0,9 %) natrijevega klorida za infundiranje ali 50 mg/ml (5 %) glukoze za infundiranje, ni ugotovljena. Raztopine za infundiranje se ne sme zamrzovati.

Rekonstitucija

Aseptično rekonstituirajte vsako vialo s 30 ml vode za injekcije, da dobite koncentracijo 3,33 mg/ml. Čas rekonstitucije je lahko do 5 minut. Če po nadaljnjem razredčenju ugotovite prisotnost delcev ali obarvanje, morate raztopino zavreči.

Razredčenje in infundiranje

Parenteralna zdravila je treba pred uporabo vizualno pregledati, da ne vsebujejo delcev in niso obarvana, kadarkoli raztopina in vsebnik dopuščata takšen pregled. Če ugotovite prisotnost delcev ali obarvanje, morate raztopino zavreči.

Odrasli bolniki

Aseptično prenesite vsebino rekonstituirane vial/rekonstituiranih vial v intravensko vrečko (ali steklenico), ki vsebuje bodisi natrijev klorid 9 mg/ml (0,9 %) za infundiranje bodisi glukoza 50 mg/ml (5 %) za infundiranje, da boste dobili ustrezno koncentracijo zdravila ECALTA. Spodnja preglednica navaja razredčenje do koncentracije 0,77 mg/ml za končno raztopino za infundiranje ter navodila za infundiranje za vsak odmerek.

Razredčeni za aplikacijo zdravila ECALTA

Odmerek	Število vial s praškom	Celotna rekonstituira na količina	Infuzijski volumen ^A	Celotna količina za infundiranje ^B	Hitrost infundiranja	Minimalno trajanje infuzije
100 mg	1	30 ml	100 ml	130 ml	1,4 ml/min ali 84 ml/uro	90 min
200 mg	2	60 ml	200 ml	260 ml	1,4 ml/min ali 84 ml/uro	180 min

^A Bodisi natrijev klorid 9 mg/ml (0,9 %) za infundiranje bodisi glukoza 50 mg/ml (5 %) za infundiranje.

^B Koncentracija infuzijske raztopine je 0,77 mg/ml.

Hitrost infuzije ne sme presegati 1,1 mg/min (kar ustreza 1,4 ml/min ali 84 ml/uro po rekonstituciji in ustreznem redčenju) (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.8).

Pediatrični bolniki

Pri pediatričnih bolnikih, starih od 1 meseca do < 18 let, se bo volumen raztopine za infundiranje, potreben za aplikacijo odmerka, razlikoval glede na bolnikovo telesno maso. Rekonstituirano raztopino je treba nadalje razredčiti do koncentracije 0,77 mg/ml za končno raztopino za infundiranje. Priporočljiva je programirljiva injekcijska brizga ali infuzijska črpalka. **Hitrost infuzije ne sme presegati 1,1 mg/min (kar ustreza 1,4 ml/min ali 84 ml/uro po rekonstituciji in ustreznem redčenju)** (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

1. Izračunajte odmerek za bolnika in rekonstituirajte vialo oz. vialo, kolikor jih potrebujete, v skladu z navodili za rekonstitucijo, do koncentracije 3,33 mg/ml (glejte poglavji 2 in 4.2).

2. Izračunajte potrebni volumen (ml) rekonstituiranega anidulafungina:

- volumen anidulafungina (ml) = odmerek anidulafungina (mg) ÷ 3,33 mg/ml

3. Izračunajte skupni volumen raztopine za odmerjanje (ml), ki je potreben za končno koncentracijo 0,77 mg/ml:

- skupni volumen raztopine za odmerjanje (ml) = odmerek anidulafungina (mg) ÷ 0,77 mg/ml

4. Izračunajte volumen vehikla [5 % glukoze za injiciranje, USP, ali 0,9 % natrijevega klorida za injiciranje, USP (fiziološka raztopina)], ki je potreben za pripravo raztopine za odmerjanje:

- volumen vehikla (ml) = skupni volumen raztopine za odmerjanje (ml) – volumen anidulafungina (ml)

5. Aseptično prenesite potrebne volumne (ml) anidulafungina in 5 % glukoze za injiciranje, USP, ali 0,9 % natrijevega klorida za injiciranje, USP (fiziološka raztopina), v infuzijsko brizgo ali i.v. infuzijsko vrečko za dajanje.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/07/416/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 20. september 2007
Datum zadnjega podaljšanja: 28. avgust 2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu/>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

škatla

1. IME ZDRAVILA

ECALTA 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
anidulafungin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 100 mg anidulafungina.

Rekonstituirana raztopina vsebuje 3,33 mg/ml anidulafungina, razredčena raztopina pa 0,77 mg/ml anidulafungina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: fruktoza, manitol, polisorbit 80, vinska kislina, natrijev hidroksid in/ali klorovodikova kislina.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

1 viala

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

le za intravensko uporabo

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/07/416/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

nalepka na viali

1. IME ZDRAVILA

ECALTA 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
anidulafungin
i.v.

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP {MM/LLLL}

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot {številka}

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

100 mg

6. DRUGI PODATKI

Shranjujte v hladilniku.

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

ECALTA 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje anidulafungin

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas ali vašega otroka pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če pri sebi ali svojem otroku opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo ECALTA in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vi ali vaš otrok uporabili zdravilo ECALTA
3. Kako uporabljati zdravilo ECALTA
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila ECALTA
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo ECALTA in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo ECALTA vsebuje učinkovino anidulafungin in se uporablja pri odraslih in pri pediatričnih bolnikih, starih od 1 meseca do 18 let, za zdravljenje posebne vrste glivične okužbe krvi ali drugih notranjih organov, imenovane invazivna kandidoza. Okužbo povzročajo glivice (kvasovke), imenovane *Candida*.

Zdravilo ECALTA sodi v skupino zdravil, imenovanih ehinokandini. Ta zdravila uporabljamo za zdravljenje hudih glivičnih okužb.

Zdravilo ECALTA preprečuje normalen razvoj celične stene glivic. Celice glivic, izpostavljene zdravilu ECALTA, imajo nepopolno ali okvarjeno celično steno, zato so krhke in ne morejo rasti.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vi ali vaš otrok uporabili zdravilo ECALTA

Ne uporabljajte zdravila ECALTA

- če ste alergični na anidulafungin, druge ehinokandine (npr. kaspofunginijev acetat) ali katerokoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila ECALTA se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Zdravnik se bo morda odločil, da vas natančneje spremlja:

- če se vam med zdravljenjem pojavijo težave z jetri; v tem primeru bo pazljivo spremljal delovanje vaših jeter
- če med zdravljenjem z zdravilom ECALTA prejmete anestetike
- glede znakov alergijske reakcije, kot so srbenje, piskajoče dihanje, lisasta koža
- glede znakov z infundiranjem povezane reakcije, ki lahko vključuje izpuščaj, koprivnico, srbenje in rdečico
- glede zasoplosti/težav z dihanjem ali omotice/vrtoglavosti

Otroci in mladostniki

Zdravila ECALTA ne smejo dobiti bolniki, mlajši od 1 meseca.

Druga zdravila in zdravilo ECALTA

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če vi ali vaš otrok jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katerokoli drugo zdravilo.

Nosečnost in dojenje

Učinek zdravila ECALTA pri nosečnicah ni znan. Uporaba zdravila ECALTA med nosečnostjo ni priporočljiva. Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo. Če med zdravljenjem z zdravilom ECALTA zanosite, se nemudoma posvetujte z zdravnikom.

Učinek zdravila ECALTA pri doječih ženskah ni znan. Preden v obdobju dojenja uporabite zdravilo ECALTA, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete katerokoli zdravilo.

Zdravilo ECALTA vsebuje fruktozo

To zdravilo vsebuje 119 mg fruktoze (vrsto sladkorja) na vialo. Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte z zdravnikom.

Če imate (ali ima vaš otrok) dedno intoleranco za fruktozo, redko genetsko bolezen, vi (ali vaš otrok) ne smete dobiti tega zdravila. Bolniki z dedno intoleranco za fruktozo ne morejo razgraditi fruktoze, kar lahko povzroči resne neželene učinke.

Preden boste dobili zdravilo, morate zdravniku povedati, da imate (ali ima vaš otrok) dedno intoleranco za fruktozo. Povedati morate tudi, če vaš otrok ne more več uživati sladke hrane ali pijače, ker mu je po njej slabo, bruha ali ima težave, kot so napihnjenost, želodčni krči ali driska.

Zdravilo ECALTA vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na vialo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Zdravilo ECALTA vsebuje polisorbata 80

To zdravilo vsebuje 250 mg polisorbata 80 v eni viali s 100 mg odmerkom, kar je enako 1,92 mg/ml polisorbata 80 v raztopini, ki jo boste z infuzijo prejeli vi ali vaš otrok.

Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Povejte zdravniku, če imate vi ali vaš otrok kakršnokoli poznano alergijo.

Polisorbati lahko vplivajo na vaše srce in krvni obtok (npr. nereden ali nenormalen srčni utrip ali nizek krvni tlak).

3. Kako uporabljati zdravilo ECALTA

Zdravilo ECALTA bo vedno pripravil in ga vam ali vašemu otroku dal zdravnik ali zdravstveni delavec (več informacij o načinu priprave je na koncu tega navodila v poglavju, namenjenemu samo zdravstvenim delavcem).

Pri uporabi pri odraslih se zdravljenje začne z odmerkom 200 mg prvi dan (polnilni odmerek). Temu sledijo dnevni odmerki po 100 mg (vzdrževalni odmerek).

Pri uporabi pri otrocih in mladostnikih (starost od 1 meseca do 18 let) se zdravljenje začne z odmerkom 3,0 mg/kg (ne sme preseči 200 mg) prvi dan (polnilni odmerek). Temu sledijo dnevni

odmerki po 1,5 mg/kg (ne smejo preseči 100 mg) (vzdrževalni odmerek). Dani odmerek je odvisen od bolnikove telesne mase.

Zdravilo ECALTA morate dobiti enkrat na dan v počasni infuziji (kapalni) v veno. Pri odraslih bo infundiranje trajalo vsaj 1,5 ure za vzdrževalni odmerek in 3 ure za polnilni odmerek. Pri otrocih in mladostnikih lahko infundiranje traja manj časa, odvisno od bolnikove telesne mase.

Zdravnik bo določil, koliko časa bo trajalo vaše zdravljenje in koliko zdravila ECALTA boste dobili dnevno; prav tako bo spremljal vaš odziv in vaše stanje.

Praviloma boste morali zdravilo dobivati vsaj še 14 dni po dnevu, ko so vam v krvi zadnjič našli *Candido*.

Če dobite več zdravila ECALTA, kot bi smeli

Če vas skrbi, da ste dobili preveč zdravila ECALTA, to nemudoma povejte zdravniku ali drugemu zdravstvenemu delavcu.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo ECALTA

Ker boste zdravilo dobivali pod natančnim zdravniškim nadzorom, ni verjetno, da bi bil kakšen odmerek pozabljen. Vendar pa zdravniku ali farmacevtu povejte, če mislite, da je bil odmerek pozabljen.

Zdravnik vam ne sme dati dvojnega odmerka.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo ECALTA

Če zdravnik prekine zdravljenje z zdravilom ECALTA, ne bi smeli občutiti nobenih posledic.

Zdravnik vam lahko po zdravljenju z zdravilom ECALTA predpiše drugo zdravilo, da bi vašo glivično okužbo zdravil naprej oziroma da bi preprečil njeno ponovitev.

Če se vam začetni simptomi ponovijo, morate to nemudoma povedati zdravniku ali drugemu zdravstvenemu delavcu.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Nekatere od teh neželenih učinkov bo opazil zdravnik, ko bo spremljal vaš odziv na zdravljenje in vaše stanje.

Pri uporabi zdravila ECALTA so redko poročali o življenjsko ogrožajočih alergijskih reakcijah, ki lahko vključujejo oteženo dihanje s piskanjem ali poslabšanje že obstoječega izpuščaja.

Resni neželeni učinki – če se pojavi karkoli od naslednjega, nemudoma obvestite zdravnika ali drugega zdravstvenega delavca:

- konvulzije (napadi krčev)
- pordevanje
- izpuščaj, pruritis (srbenje)
- vročinski oblivi
- koprivnica

- nenadno skrčenje mišic okrog dihalnih poti, ki se kaže kot piskajoče dihanje ali kašljanje
- oteženo dihanje

Drugi neželeni učinki

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov) so:

- nizka raven kalija v krvi (hipokaliemija)
- driska
- slabost s siljenjem na bruhanje

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov) so:

- konvulzije (napadi krčev)
- glavobol
- bruhanje
- spremembe v izvidih krvnih preiskav delovanja jeter
- izpuščaj, pruritus (srbenje)
- spremembe v izvidih krvnih preiskav delovanja ledvic
- nenormalnosti pri iztekanju žolča iz žolčnika v črevo (holestaza)
- visoka raven sladkorja v krvi
- visok krvni tlak
- nizek krvni tlak
- nenadno skrčenje mišic okrog dihalnih poti, ki se kaže kot piskajoče dihanje ali kašljanje
- oteženo dihanje

Občasni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov) so:

- motnje strjevanja krvi
- pordevanje
- vročinski oblivi
- bolečine v želodcu
- koprivnica
- bolečina na mestu injiciranja

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti):

- življenjsko ogrožajoče alergijske reakcije

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateregakoli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila ECALTA

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojninu. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Rekonstituirano raztopino lahko hranite do največ 24 ur pri temperaturi do 25 °C. Raztopino za infundiranje lahko hranite do 48 ur pri temperaturi 25 °C (sobna temperatura) (ne zamrzujte). Raztopino uporabite v 48 urah pri temperaturi 25 °C (sobna temperatura).

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo ECALTA

- Učinkovina je anidulafungin. Ena viala s praškom vsebuje 100 mg anidulafungina.
- Druge sestavine zdravila so: fruktoza (glejte poglavje 2 »Zdravilo ECALTA vsebuje fruktozo«), manitol, polisorbata 80 (glejte poglavje 2 »Zdravilo ECALTA vsebuje polisorbata 80«), vinska kislina, natrijev hidroksid (za prilagoditev pH) (glejte poglavje 2 »Zdravilo ECALTA vsebuje natrij«), klorovodikova kislina (za prilagoditev pH)

Izgled zdravila ECALTA in vsebina pakiranja

Zdravilo ECALTA je na voljo v škatli, ki vsebuje 1 vialo s 100 mg praška za koncentrat za raztopino za infundiranje.

Prašek bele do belkaste barve.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Izdelovalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

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

España

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.,
Sími: + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija

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

Nederland

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<https://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenim delavcem in veljajo samo za pakiranje z eno vialo zdravila ECALTA 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje:

Vsebino vial morate rekonstituirati z vodo za injekcije in nato razredčiti SAMO z raztopino 9 mg/ml (0,9 %) natrijevega klorida za infundiranje ali raztopino 50 mg/ml (5 %) glukoze za infundiranje. Združljivost rekonstituiranega zdravila ECALTA z intravenskimi snovmi, aditivi ali zdravili razen 9 mg/ml (0,9 %) natrijevega klorida za infundiranje ali 50 mg/ml (5 %) glukoze za infundiranje ni ugotovljena. Raztopine za infundiranje se ne sme zamrzovati.

Rekonstitucija

Aseptično rekonstituirajte vsako vialo s 30 ml vode za injekcije, da dobite koncentracijo 3,33 mg/ml. Čas rekonstitucije je lahko do 5 minut. Če po nadaljnjem razredčenju ugotovite prisotnost delcev ali obarvanje, morate raztopino zavreči.

Rekonstituirano raztopino lahko pred nadaljnjim redčenjem hranite do največ 24 ur pri temperaturi do največ 25 °C.

Razredčenje in infundiranje

Parenteralna zdravila je treba pred uporabo vizualno pregledati, da ne vsebujejo delcev in niso obarvana, kadarkoli raztopina in vsebnik dopuščata takšen pregled. Če ugotovite prisotnost delcev ali obarvanje, morate raztopino zavreči.

Odrasli bolniki

Aseptično prenesite vsebino rekonstituirane vial/rekonstituiranih vial v intravensko vrečko (ali steklenico), ki vsebuje bodisi natrijev klorid 9 mg/ml (0,9 %) za infundiranje bodisi glukoza 50 mg/ml (5 %) za infundiranje, da boste dobili ustrezno koncentracijo anidulafungina. Spodnja preglednica navaja razredčenje do koncentracije 0,77 mg/ml za končno raztopino za infundiranje ter navodila za infundiranje za vsak odmerek.

Razredčenja za aplikacijo zdravila ECALTA

Odmerek	Število vial s praškom	Celotna rekonstituirana količina	Infuzijski volumen ^A	Celotna količina za infundiranje ^B	Hitrost infundiranja	Minimalno trajanje infuzije
100 mg	1	30 ml	100 ml	130 ml	1,4 ml/min ali 84 ml/uro	90 min
200 mg	2	60 ml	200 ml	260 ml	1,4 ml/min ali 84 ml/uro	180 min

^A Bodisi natrijev klorid 9 mg/ml (0,9 %) za infundiranje bodisi glukoza 50 mg/ml (5 %) za infundiranje.

^B Koncentracija infuzijske raztopine je 0,77 mg/ml.

Hitrost infuzije ne sme presegati 1,1 mg/min (kar ustreza 1,4 ml/min ali 84 ml/uro po rekonstituciji in ustreznem redčenju).

Pediatrični bolniki

Pri pediatričnih bolnikih, starih od 1 meseca do < 18 let, se bo volumen raztopine za infundiranje, potreben za aplikacijo odmerka, razlikoval glede na bolnikovo telesno maso. Rekonstituirano raztopino je treba nadalje razredčiti do koncentracije 0,77 mg/ml za končno raztopino za infundiranje. Priporočljiva je programirljiva injekcijska brizga ali infuzijska črpalka. **Hitrost infuzije ne sme presegati 1,1 mg/min (kar ustreza 1,4 ml/min ali 84 ml/uro po rekonstituciji in ustreznem redčenju).**

1. Izračunajte odmerek za bolnika in rekonstituirajte vialo oz. vialo, kolikor jih potrebujete, v skladu z navodili za rekonstitucijo, do koncentracije 3,33 mg/ml.

2. Izračunajte potrebni volumen (ml) rekonstituiranega anidulafungina:

- $\text{volumen anidulafungina (ml)} = \text{odmerek anidulafungina (mg)} \div 3,33 \text{ mg/ml}$

3. Izračunajte skupni volumen raztopine za odmerjanje (ml), ki je potreben za končno koncentracijo 0,77 mg/ml:

- $\text{skupni volumen raztopine za odmerjanje (ml)} = \text{odmerek anidulafungina (mg)} \div 0,77 \text{ mg/ml}$

4. Izračunajte volumen vehikla [5 % glukoze za injiciranje, USP, ali 0,9 % natrijevega klorida za injiciranje, USP (fiziološka raztopina)], ki je potreben za pripravo raztopine za odmerjanje:

- $\text{volumen vehikla (ml)} = \text{skupni volumen raztopine za odmerjanje (ml)} - \text{volumen anidulafungina (ml)}$

5. Aseptično prenesite potrebne volumne (ml) anidulafungina in 5 % glukoze za injiciranje, USP, ali 0,9 % natrijevega klorida za injiciranje, USP (fiziološka raztopina), v infuzijsko brizgo ali i.v. infuzijsko vrečko za dajanje.

Samo za enkratno uporabo. Odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.