

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ECALTA 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține anidulafungin 100 mg.

Soluția reconstituită conține anidulafungin 3,33 mg/ml și soluția diluată conține anidulafungin 0,77 mg/ml.

Excipient cu efect cunoscut: ECALTA conține fructoză 119 mg în fiecare flacon.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Masă solidă de culoare albă până la aproape albă.

Soluția reconstituită are pH-ul de 3,5 până la 5,5.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul candidozei invazive la pacienți adulți și copii și adolescenți cu vârsta de la 1 lună până la <18 ani (vezi pct. 4.4 și pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu ECALTA va fi inițiat de un medic specializat în abordarea terapeutică a infecțiilor fungice invazive.

Doze

Înainte de inițierea tratamentului trebuie obținute mostre de cultură fungică. Tratamentul poate fi inițiat înainte de obținerea rezultatelor culturii celulare și poate fi ajustat corespunzător după ce acestea devin disponibile.

Grupa de pacienți adulți (doze și durata tratamentului)

În ziua 1 trebuie administrată o doză unică de atac de 200 mg, urmată de o doză zilnică de 100 mg.

Durata tratamentului este în funcție de răspunsul clinic al pacientului.

În general, tratamentul antifungic trebuie continuat cel puțin 14 zile după ultima cultură cu rezultate pozitive.

Nu există date suficiente care să susțină utilizarea dozei de 100 mg pentru mai mult de 35 de zile de tratament.

Pacienți cu insuficiență renală și hepatică

Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă.

Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții cu orice grad de insuficiență renală, inclusiv pacienți care efectuează ședințe de dializă. ECALTA poate fi administrat indiferent de momentul hemodializei (vezi pct. 5.2).

Alte grupe speciale de pacienți

Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții adulți în funcție de sex, greutate, etnie, prezența infecției cu HIV sau vârstnici (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți (vârsta de la 1 lună până la <18 ani) (doze și durata tratamentului)

O doză unică de încărcare de 3,0 mg/kg (a nu se depăși 200 mg) trebuie administrată în ziua 1, urmată ulterior de o doză zilnică de întreținere de 1,5 mg/kg (a nu se depăși 100 mg).

Durata tratamentului este în funcție de răspunsul clinic al pacientului.

În general, tratamentul antifungic trebuie continuat cel puțin 14 zile după ultima cultură cu rezultat pozitiv.

Siguranța și eficacitatea ECALTA nu au fost stabilite la nou-născuți (vârsta <1 lună) (vezi pct. 4.4).

Mod de administrare

Numai pentru administrare intravenoasă.

ECALTA trebuie reconstituit cu apă pentru preparat injectabil, până la obținerea concentrației de 3,33 mg/ml și, ulterior, diluată înainte de utilizare până la concentrația de 0,77 mg/ml pentru soluția perfuzabilă finală. Pentru copii și adolescenți, volumul de soluție perfuzabilă necesar pentru a furniza doza va varia în funcție de greutatea copilului. Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare (vezi pct. 6.6).

Se recomandă administrarea ECALTA cu o viteză a perfuziei care să nu depășească 1,1 mg/minut (echivalent cu 1,4 ml/minut atunci când se reconstituie și se diluează după instrucțiuni). Reacțiile adverse asociate administrării perfuziei sunt puțin frecvente atunci când viteza cu care se administrează perfuzia cu anidulafungin nu depășește 1,1 mg/minut (vezi pct. 4.4).

ECALTA nu trebuie administrat sub formă de injecție în bolus.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Hipersensibilitate la alte medicamente din clasa echinocandinelor.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

ECALTA nu a fost studiat la pacienții cu *Candida* endocarditis, osteomielită sau meningită.

Eficacitatea ECALTA a fost evaluată doar la un număr limitat de pacienți cu neutropenie (vezi pct. 5.1).

Copii și adolescenți

Nu se recomandă tratamentul cu ECALTA la nou-născuți (vârsta <1 lună). Tratarea nou-născuților necesită să se țină cont de amploarea diseminării candidozei diseminate, inclusiv la nivelul sistemului nervos central (SNC); modelele non-clinice de infecție indică faptul că sunt necesare doze mai mari de anidulafungin pentru a obține o penetrare adecvată a SNC (vezi pct. 5.3), ducând la doze mai mari de polisorbitat 80, unul din excipienții formei farmaceutice. Așa cum a fost raportat în literatură, dozele mari de polisorbitat au fost asociate cu toxicități cu potențial amenințător de viață la nou-născuți.

Nu există date clinice pentru a susține eficacitatea și siguranța unor doze de anidulafungin mai mari decât cele recomandate la 4.2.

Efecte hepatice

La subiecți sănătoși și pacienți tratați cu anidulafungin au fost observate concentrații plasmatice crescute ale enzimelor hepatice. S-au observat anomalii hepatice semnificative clinic la anumiți pacienți cu afecțiuni medicale preexistente grave, cărora li s-au administrat multiple medicamente concomitent cu anidulafungin. În studiile clinice au fost raportate ca mai puțin frecvente cazuri de disfuncție hepatică semnificativă, hepatită și insuficiență hepatică.

În timpul tratamentului cu anidulafungin, pacienții cu valori serice crescute ale enzimelor hepatice trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor de agravare a disfuncției hepatice și trebuie evaluat raportul beneficiu/risc în cazul continuării tratamentului cu anidulafungin.

Reacții anafilactice

Reacții anafilactice, incluzând șocul au fost raportate la utilizarea anidulafunginului. În cazul în care aceste reacții apar, utilizarea de anidulafungin trebuie întreruptă și trebuie administrat tratamentul adecvat.

Reacții determinate de perfuzie

La utilizarea anidulafunginului au fost raportate reacții adverse asociate perfuziei, incluzând erupții tranzitorii cutanate, urticarie, hiperemie facială tranzitorie, prurit, dispnee, bronhospasm și hipotensiune arterială. Reacțiile adverse asociate perfuziei sunt puțin frecvente atunci când viteza cu care este administrată perfuzia cu anidulafungin nu depășește 1,1 mg/minut (vezi pct. 4.8).

Într-un studiu non-clinic (la șobolan) s-a observat exacerbarea reacțiilor determinate de perfuzie în cazul administrării concomitente cu anestezice (vezi pct 5.3). Relevanța clinică a acestui efect nu este cunoscută. Cu toate acestea, este necesară precauție în cazul administrării concomitente de anidulafungin cu anestezice.

Conținutul de fructoză

ECALTA conține fructoză.

Acest medicament nu trebuie administrat pacienților cu intoleranță ereditară la fructoză (IEF) decât dacă este strict necesar.

Este posibil ca sugarii și copiii mici (sub vârsta de 2 ani) să nu fi fost încă diagnosticați cu IEF. Medicamentele (care conțin fructoză) administrate intravenos pot pune viața în pericol și nu trebuie să fie administrate la acest grup de pacienți dacă nu există o nevoie clinică considerabilă și nu sunt disponibile alternative.

Trebuie efectuată o anamneză detaliată cu privire la simptomele IEF pentru fiecare pacient înainte de administrarea acestui medicament.

Conținut de sodiu

ECALTA conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per flacon. Pacienții care urmează o dietă cu conținut scăzut de sodiu pot fi informați că acest medicament practic „nu conține sodiu”.

ECALTA poate fi diluat cu soluții care conțin sodiu (vezi pct. 6.6) și acest aspect trebuie avut în vedere în relație cu cantitatea totală de sodiu din toate sursele care va fi administrată pacientului.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Anidulafungin nu este un substrat, inductor sau inhibitor, relevant clinic al izoenzimelor citocromului P450 (1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A). Totuși, studiile *in vitro* nu exclud complet posibilitatea

interacțiunii *in vivo*.

Au fost efectuate studii de interacțiune medicamentoasă cu anidulafungin și alte medicamente, cu posibilitate de administrare concomitentă. Nu sunt necesare ajustări ale dozei pentru niciunul dintre medicamente atunci când anidulafungin este administrat concomitent cu ciclosporină, voriconazol sau tacrolimus și nu sunt necesare ajustări ale dozei de anidulafungin în cazul administrării concomitente cu amfotericină B sau rifampicină.

Copii și adolescenți

Studiile privind interacțiunile au fost efectuate numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea anidulafungin la femeile gravide sunt inexistente. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

ECALTA nu este recomandat în timpul sarcinii decât dacă beneficiul pentru mamă depășește clar riscul potențial la făt.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă anidulafungin se excretă în laptele uman. Datele farmacodinamice/toxicologice obținute la animale au evidențiat excreția anidulafunginului în lapte.

Nu se poate exclude un risc pentru sugar. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu ECALTA având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

În studiile efectuate cu anidulafungin la șobolani masculi și femele nu au existat efecte asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu sunt relevante.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În timpul tratamentului cu anidulafungin au fost raportate reacții adverse determinate de perfuzie în studiile clinice, inclusiv erupție cutanată tranzitorie, prurit, dispnee, bronhospasm, hipotensiune arterială (evenimente frecvente), eritem facial, bufeuri și urticarie (evenimente mai puțin frecvente), prezentate în tabelul 1 (vezi pct. 4.4).

Lista reacțiilor adverse prezentate sub formă de tabel

Următorul tabel cuprinde reacțiile adverse de orice natură (clasificare MedDRA) observate la 840 subiecți cărora li s-a administrat anidulafungin 100 mg, sub categoria de frecvență corespunzătoare: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și din raportările spontane - cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1. Tabelul reacțiilor adverse

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente ≥ 1/10	Frecvente ≥ 1/100 și < 1/10	Mai puțin frecvente ≥ 1/1000 și <1/100	Rare ≥ 1/10000 și <1/1000	Foarte rare < 1/10000	Cu frecvență necunoscută
Tulburări hematologice și limfatice			Coagulopati e			
Tulburări ale sistemului imunitar						Șoc anafilactic, reacție anafilactică *
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipokaliemie	Hiperglicemie				
Tulburări ale sistemului nervos		Convulsii, cefalee				
Tulburări vasculare		Hipotensiune arterială, hipertensiune arterială	Eritem facial, bufeuri			
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Bronhospasm, dispnee				
Tulburări gastro-intestinale	Diaree, greață	Vărsături	Durere în zona abdominală superioară			
Tulburări hepatobiliare		Creștere a valorilor serice ale alanin aminotransferazei, creștere a concentrației plasmatice a fosfatazei alcaline, creștere a valorilor serice ale aspartat aminotransferazei, creștere a bilirubinemiei, colestază	Creștere a concentrației plasmatice a gamma-glutamiltansferazei			
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupție cutanată tranzitorie, prurit	Urticarie			
Tulburări renale și ale căilor urinare		Creștere a creatininemiei				

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente ≥ 1/10	Frecvente ≥ 1/100 și < 1/10	Mai puțin frecvente ≥ 1/1000 și < 1/100	Rare ≥ 1/10000 și < 1/1000	Foarte rare < 1/10000	Cu frecvență necunoscută
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			Durere la locul de perfuzare			

* Vezi pct. 4.4.

Copii și adolescenți

Siguranța administrării anidulafungin a fost evaluată la 68 de copii și adolescenți (1 lună până la <18 ani) cu CIC, într-un studiu prospectiv la copii și adolescenți, în regim deschis, non-comparativ (vezi pct. 5.1). Frecvențele anumitor evenimente adverse hepatobiliare, inclusiv creșterea valorilor serice ale alanin aminotransferazei (ALT) și creșterea valorilor serice ale aspartat aminotransferazei (AST) au fost mai ridicate (7-10%) în cazul acestor pacienți copii și adolescenți decât cele observate la adulți (2%). Chiar dacă este posibil să fi contribuit întâmplarea sau diferențele în ceea ce privește severitatea afecțiunii medicale preexistente, nu se poate exclude posibilitatea ca evenimentele adverse hepatobiliare să se producă mai frecvent la pacienții copii și adolescenți față de adulți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspecte prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Similar oricărui supradozaj, trebuie aplicate măsuri standard de susținere a funcțiilor vitale, după cum este necesar. În caz de supradozaj, pot să apară reacții adverse, așa cum sunt menționate la pct. 4.8.

În timpul studiilor clinice, o doză unică de 400 mg anidulafungin a fost administrată inadecvat ca doză de atac. Nu au fost raportate reacții adverse clinice. Nu a fost observată toxicitate limitantă a dozei într-un studiu efectuat la 10 voluntari sănătoși cărora le-a fost administrată o doză de atac de 260 mg, urmată de administrarea dozei de 130 mg, zilnic; 3 din 10 subiecți au prezentat creșteri tranzitorii, asimptomatice ale valorilor serice ale transaminazelor (≤ 3 x limita superioară a valorilor normale (LSVN)).

În timpul unui studiu clinic la copii și adolescenți, unui subiect i s-au administrat două doze de anidulafungin, care au reprezentat 143% din doza preconizată. Nu au fost raportate reacții adverse clinice.

ECALTA nu este dializabil.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antimicotice de uz sistemic, alte antimicotice sistemice, codul ATC: J02AX06

Mecanism de acțiune

Anidulafungin este o echinocandină de semi-sinteză, o lipopeptidă sintetizată dintr-un produs de fermentare a *Aspergillus nidulans*.

Anidulafungin inhibă selectiv 1,3- β -D glucan sintetaza, o enzimă prezentă în celulele fungice, dar nu în celulele de mamifere. Aceasta determină inhibarea formării 1,3- β -D glucan, un component esențial al peretelui celular fungic. Anidulafungin a demonstrat activitate fungicidă împotriva speciilor de *Candida* și activitate împotriva regiunilor de creștere celulară activă a hifelor de *Aspergillus fumigatus*.

Activitatea in vitro

In vitro, anidulafungin s-a dovedit eficace împotriva tulpinilor de *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* și *C. tropicalis*. Pentru relevanța clinică a acestor date, vezi „Eficacitate și siguranță clinică”.

Tulpinile izolate cu mutații în regiunile “hot spot” (în care frecvența mutațiilor este mare) ale genei țintă au fost asociate cu eșecuri clinice sau infecții recidivante. În majoritatea cazurilor clinice a fost implicat tratamentul cu caspofungin. Cu toate acestea, în studiile efectuate la animale, aceste mutații au conferit o rezistență încrucișată la toate cele trei echinocandine și, de aceea, aceste tulpini izolate sunt clasificate ca rezistente la echinocandine, până la extinderea experienței clinice privind anidulafungin.

Activitatea *in vitro* a anidulafungin împotriva speciilor de *Candida* nu este uniformă. Mai exact, în cazul *C. parapsilosis*, CMI (concentrațiile minime inhibitorii) ale anidulafungin sunt mai mari decât cele pentru alte specii de *Candida*. O tehnică standardizată pentru testarea sensibilității speciilor de *Candida* la anidulafungin cât și a respectivelor valori critice interpretative, a fost stabilită de Comitetul European privind Testarea Sensibilității Antimicrobiene (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - EUCAST).

Tabelul 2. Valori critice EUCAST		
<u>Specia de Candida</u>	<u>Valoarea critică CMI (mg/l)</u>	
	<u>≤S (Sensibilă)</u>	<u>>R (Rezistentă)</u>
<i>Candida albicans</i>	0,03	0,03
<i>Candida glabrata</i>	0,06	0,06
<i>Candida tropicalis</i>	0,06	0,06
<i>Candida krusei</i>	0,06	0,06
<i>Candida parapsilosis</i>	4	4
<i>Alte specii de Candida</i> ¹	Dovezi insuficiente	
¹ Valori critice fără legătură cu specia au fost determinate în principal pe baza datelor PK / PD și sunt independente de distribuțiile CMI ale speciilor <i>Candida</i> specifice. Sunt utilizate numai pentru organisme care nu au concentrații critice specifice		

Activitatea in vivo

Anidulafungin administrat parenteral a fost eficace împotriva speciilor de *Candida*, în modele animale de șoarece și iepure indemne imunitar sau cu imunosupresie. Tratamentul cu anidulafungin a prelungit perioada de supraviețuire și a redus încărcătura la nivelul organelor cu specii de *Candida*, în cazul determinării la intervale de la 24 la 96 de ore după ultimul tratament.

Infecțiile experimentale au inclus infecții diseminate cu *C. albicans* la iepure cu neutropenie, infecții esofagiene/orofaringiene cu *C. albicans* rezistentă la fluconazol la iepure cu neutropenie și infecții diseminate cu *C. glabrata* rezistentă la fluconazol la șoarece cu neutropenie.

Eficacitate și siguranță clinică

Candidemia și alte forme de candidoză invazivă

Eficacitatea și siguranța anidulafungin au fost evaluate într-un studiu pivot de fază 3, randomizat, dublu-orb, multicentric, multinațional, în special la pacienți cu neutropenie cu candidemie și la un număr limitat de pacienți cu infecții tisulare profunde cu *Candida* sau cu formare de abcese. Pacienții cu endocardită, osteomielită sau meningită cu *Candida* sau cei cu infecții cu *C. krusei* au fost, în mod specific excluși din studiu. Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra anidulafungin (doză de atac administrată intravenos de 200 mg, urmată de o doză zilnică administrată intravenos de 100 mg) sau fluconazol (doză de atac administrată intravenos de 800 mg, urmată de o doză zilnică administrată intravenos de 400 mg) și au fost stratificați conform scorului APACHE II (≤ 20 și > 20) și prin prezența sau absența neutropeniei. Tratamentul a fost administrat timp de cel puțin 14 zile și nu mai mult de 42 de zile. Pacienților din ambele brațe ale studiului li s-a permis să continue terapia cu fluconazol administrat pe cale orală, după cel puțin 10 zile de tratament administrat intravenos, cu condiția să tolereze medicamentul administrat pe cale orală, să fie afebrili timp de cel puțin 24 de ore și cele mai recente culturi sanguine să fi avut rezultat negativ pentru infecția cu tulpini de *Candida* spp.

Pacienții cărora li s-a administrat cel puțin o doză din medicamentul de studiu și care au avut culturi celulare pozitive pentru infecția cu tulpini de *Candida* spp. de la un situs normal steril înainte de intrarea în studiu au fost incluși în populația în intenție de tratament modificată (ITM). În cadrul analizei criteriului principal de evaluare a eficacității, răspunsul global în populația ITM la terminarea tratamentului intravenos, anidulafungin a fost comparat cu fluconazol într-o comparație statistică în două etape, specificată anterior (non-inferioritate, urmată de superioritate). Un răspuns global de succes a fost reprezentat de ameliorare clinică și eradicare microbiologică. Pacienții au fost monitorizați pentru o perioadă de șase săptămâni după terminarea tratamentului.

Două sute cincizeci și șase de pacienți, cu vârsta cuprinsă între 16 și 91 de ani, au fost randomizați în cadrul tratamentului și li s-a administrat cel puțin o doză din medicamentele din studiu. Cel mai frecvent izolate tulpini la momentul inițial au fost *C. albicans* (63,8% în grupul de tratament cu anidulafungin, 59,3% în grupul de tratament cu fluconazol), urmate de *C. glabrata* (15,7% în grupul de tratament cu anidulafungin, 25,4% în grupul de tratament cu fluconazol), *C. parapsilosis* (10,2% în grupul de tratament cu anidulafungin, 13,6% în grupul de tratament cu fluconazol) și *C. tropicalis* (11,8% în grupul de tratament cu anidulafungin, 9,3% în grupul de tratament cu fluconazol) – cu 20, 13 respectiv 5 izolate din ultimele 3 specii, în grupul tratat cu anidulafungin. Majoritatea pacienților a avut scoruri Apache II ≤ 20 și foarte puțini au prezentat neutropenie.

Datele referitoare la eficacitate, atât globală cât și repartizată pe subgrupuri variate, sunt prezentate în Tabelul 3.

Tabelul 3. Succesul global în populația ITM: criterii finale principale și secundare de evaluare			
	Anidulafungin	Fluconazol	Diferența între grupuri ^a (Î 95%)
Terminarea tratamentului I.V. (criteriu final de evaluare 1)	96/127 (75,6%)	71/118 (60,2%)	15,42 (3,9, 27,0)
Doar candidemie	88/116 (75,9%)	63/103 (61,2%)	14,7 (2,5, 26,9)
Alte situs-uri sterile ^b	8/11 (72,7%)	8/15 (53,3%)	-
Lichid peritoneal/abcese IA ^c	6/8	5/8	
Altele	2/3	3/7	
<i>C. albicans</i> ^d	60/74 (81,1%)	38/61 (62,3%)	-
Specii non- <i>albicans</i> ^d	32/45 (71,1%)	27/45 (60,0%)	-
Scor Apache II ≤ 20	82/101 (81,2%)	60/98 (61,2%)	-
Scor Apache II > 20	14/26 (53,8%)	11/20 (55,0%)	-
Pacienți fără neutropenie (NAN celule/mm ³ > 500)	94/124 (75,8%)	69/114 (60,5%)	-
Pacienți cu neutropenie (NAN, celule/mm ³ ≤ 500)	2/3	2/4	-
Alte criterii finale de evaluare			
Terminarea tratamentului complet	94/127 (74,0%)	67/118 (56,8%)	17,24 (2,9, 31,6) ^e
Evaluare la 2 săptămâni	82/127 (64,6%)	58/118 (49,2%)	15,41 (0,4, 30,4) ^e
Evaluare la 6 săptămâni	71/127 (55,9%)	52/118 (44,1%)	11,84 (-3,4, 27,0) ^e

^a Calculată ca anidulafungin minus fluconazol

^b Cu sau fără candidemie concomitentă

^c Intra-abdominală

^d Date prezentate pentru pacienți cu un singur microorganism patogen la momentul inițial

^e Intervale de încredere 98,3%, ajustate post-hoc pentru comparații multiple a perioadelor secundare

Frecvențele mortalității în brațele de tratament cu anidulafungin și fluconazol sunt prezentate mai jos în Tabelul 4:

Tabelul 4. Mortalitatea		
	Anidulafungin	Fluconazol
Mortalitatea globală din studiu	29/127 (22,8%)	37/118 (31,4%)
Mortalitatea în timpul tratamentului din studiu	10/127 (7,9%)	17/118 (14,4%)
Mortalitatea atribuită infecției cu <i>Candida</i>	2/127 (1,6%)	5/118 (4,2%)

Date suplimentare pentru pacienții cu neutropenie

Eficacitatea tratamentului cu anidulafungin (doză de încărcare de 200 mg administrată intravenos, urmată de o doză zilnică de 100 mg, administrată intravenos) la pacienții adulți cu neutropenie (definiți ca pacienți cu numărul absolut de neutrofile ≤ 500 celule/mm³, numărul de leucocite ≤ 500 celule/mm³ sau clasificați de investigator ca având neutropenie la momentul inițial) cu candidoză invazivă, confirmată microbiologic, a fost evaluată într-o analiză cumulată a datelor extrase din 5 studii prospective (1 studiu comparativ cu caspofungin și 4 studii deschise, non-comparative). Pacienții au fost tratați timp de cel puțin 14 zile. La pacienții stabili clinic, s-a permis trecerea la tratamentul pe cale orală cu azoli după cel puțin 5 până la 10 zile de tratament cu anidulafungin. În analiză au fost incluși în total 46 pacienți. Majoritatea pacienților a avut numai candidemie (84,8%;

39/46). Cele mai frecvente tulpini patogene izolate la momentul inițial au fost *C. tropicalis* (34,8%; 16/46), *C. krusei* (19,6%; 9/46), *C. parapsilosis* (17,4%; 8/46), *C. albicans* (15,2%; 7/46) și *C. glabrata* (15,2%; 7/46). Procentul de succes global la sfârșitul tratamentului intravenos (criteriu final principal de evaluare) a fost de 26/46 (56,5%) și la sfârșitul întregului tratament a fost de 24/46 (52,2%). Mortalitatea de orice natură la sfârșitul studiului (vizita de monitorizare la 6 săptămâni) a fost de 21/46 (45,7%).

Eficacitatea tratamentului cu anidulafungin la pacienții adulți cu neutropenie (definiți ca pacienți cu numărul absolut de neutrofile ≤ 500 celule/mm³ în momentul inițial) cu candidoză invazivă a fost evaluată într-un studiu prospectiv, dublu-orb, randomizat, controlat. Pacienților eligibili li s-a administrat fie anidulafungin (doză de încărcare de 200 mg administrată intravenos, urmată de o doză zilnică de 100 mg administrată intravenos), fie caspofungin (doză de încărcare de 70 mg administrată intravenos, urmată de o doză zilnică de 50 mg administrată intravenos) (randomizare 2:1). Pacienții au fost tratați timp de cel puțin 14 zile. La pacienții stabili clinic, s-a permis trecerea la tratamentul pe cale orală cu azoli după cel puțin 10 zile de tratament de studiu. În total au fost incluși în studiu 14 pacienți cu neutropenie cu candidoză invazivă, confirmată microbiologic (populația ITM) (11 au fost tratați cu anidulafungin și 3 cu caspofungin). Majoritatea pacienților a avut numai candidemie. Cele mai frecvente tulpini patogene izolate la momentul inițial au fost *C. tropicalis* (4 anidulafungin, 0 caspofungin), *C. parapsilosis* (2 anidulafungin, 1 caspofungin), *C. krusei* (2 anidulafungin, 1 caspofungin) și *C. ciferrii* (2 anidulafungin, 0 caspofungin). Procentul de succes global la sfârșitul tratamentului intravenos (criteriu final principal de evaluare) a fost de 8/11 (72,7%) pentru anidulafungin și de 3/3 (100,0%) pentru caspofungin (diferență -27,3; ÎI 95% -80,9; 40,3); procentul de succes global la sfârșitul întregului tratament a fost de 8/11 (72,7%) pentru anidulafungin și 3/3 (100,0%) pentru caspofungin (diferență -27,3; ÎI 95% -80,9; 40,3). Mortalitatea de orice natură până la vizita de monitorizare din săptămâna 6 pentru anidulafungin (populația ITM) a fost de 4/11 (36,4%) și pentru caspofungin de 2/3 (66,7%).

Pacienții cu candidoză invazivă confirmată microbiologic (populația ITM) și cu neutropenie au fost identificați într-o analiză cumulată a datelor extrase din 4 studii prospective cu structură similară, deschise, non-comparative. Eficacitatea tratamentului cu anidulafungin (doză de încărcare de 200 mg administrată intravenos, urmată de o doză zilnică de 100 mg administrată intravenos) a fost evaluată la 35 pacienții adulți cu neutropenie, definiți ca pacienți cu număr absolut de neutrofile ≤ 500 celule/mm³ sau la 22 pacienți cu număr de leucocite ≤ 500 celule/mm³ sau la 13 pacienți clasificați de investigator ca având neutropenie la momentul inițial. Toți pacienții au fost tratați timp de cel puțin 14 zile. La pacienții stabili clinic, s-a permis trecerea la tratament pe cale orală cu azoli după cel puțin 5 până la 10 zile de tratament cu anidulafungin. Majoritatea pacienților a avut numai candidemie (85,7%). Cele mai frecvente tulpini patogene izolate în momentul inițial au fost *C. tropicalis* (12 pacienți), *C. albicans* (7 pacienți), *C. glabrata* (7 pacienți), *C. krusei* (7 pacienți) și *C. parapsilosis* (6 pacienți). Procentul de succes global la sfârșitul tratamentului intravenos (criteriu final principal de evaluare) a fost de 18/35 (51,4%) și de 16/35 (45,7%) la sfârșitul întregului tratament. Mortalitatea de orice natură până în ziua 28 a fost de 10/35 (28,6%). Procentul de succes global la sfârșitul tratamentului intravenos și la sfârșitul întregului tratament pentru 13 pacienți cu neutropenie evaluați la momentul inițial de investigatori a fost, în ambele cazuri, 7/13 (53,8%).

Date suplimentare la pacienții cu infecții tisulare profunde

Eficacitatea tratamentului cu anidulafungin (doză de încărcare de 200 mg administrată intravenos, urmată de o doză zilnică de 100 mg administrată intravenos) la pacienții adulți cu candidoză tisulară profundă, confirmată microbiologic a fost evaluată într-o analiză cumulată a datelor extrase din 5 studii prospective (1 studiu comparativ și 4 studii deschise). Pacienții au fost tratați timp de cel puțin 14 zile. În cele 4 studii deschise, s-a permis trecerea la tratamentul pe cale orală cu azoli după cel puțin 5 până la 10 zile de tratament cu anidulafungin. În analiză au fost incluși în total 129 pacienți. Douăzeci și unu (16,3%) au avut candidemie concomitentă. Scorul mediu APACHE II a fost de 14,9 (interval 2 – 44). Cele mai frecvente localizări ale infecțiilor au inclus cavitatea peritoneală (54,3%; 70 din 129), tractul hepatobiliar (7,0%; 9 din 129), cavitatea pleurală (5,4%; 7 din 129) și rinichii (3,1%; 4 din 129). Cele mai frecvente tulpini patogene izolate de la nivel tisular profund în momentul inițial au fost *C. albicans* (64,3%; 83 din 129), *C. glabrata* (31,0%; 40 din 129), *C.*

tropicalis (11,6%; 15 din 129) și *C. krusei* (5,4%; 7 din 129). Procentul de succes global la sfârșitul tratamentului intravenos (criteriu final principal de evaluare) și la sfârșitul întregului tratament, precum și mortalitatea de orice natură până la vizita de monitorizare la 6 săptămâni sunt prezentate în tabelul 5.

Tabelul 5. Procentul de succes global^a și mortalitatea de orice natură la pacienții cu candidoză tisulară profundă – analiză cumulată

	Populația ITM n/N (%)
Succes global la STIV^b	
Total	102/129 (79,1)
Cavitate peritoneală	51/70 (72,9)
Tract hepatobiliar	7/9 (77,8)
Cavitate pleurală	6/7 (85,7)
Rinichi	3/4 (75,0)
Succes global la SÎT^b	94/129 (72,9)
Mortalitatea de orice natură	40/129 (31,0)

^a Succesul global a fost considerat succesul clinic și microbiologic

^b STIV, Sfârșitul Tratamentului Intravenos; SÎT, Sfârșitul Întregului Tratament

Copii și adolescenți

Un studiu prospectiv, în regim deschis, non-comparativ, multinațional a evaluat siguranța și eficacitatea administrării anidulafungin la 68 de copii și adolescenți cu vârsta de la 1 lună până la <18 ani cu candidoză invazivă inclusiv candidemie (CIC). Pacienții au fost stratificați în funcție de vârstă (1 lună până la <2 ani, 2 până la <5 ani și 5 până la <18 ani) și au primit anidulafungin intravenos o dată pe zi (3,0 mg/kg doza de încărcare în ziua 1, și după aceea 1,5 mg/kg doza zilnică de întreținere) timp de până la 35 zile, urmate de o schimbare opțională la fluconazol pe cale orală (6-12 mg/kg și zi, maximum 800 mg/zi). Pacienții au fost urmăriți la 2 și 6 săptămâni după SÎT.

Dintre cei 68 pacienți cărora li s-a administrat anidulafungin, 64 au avut infecție cu *Candida* confirmată microbiologic și au fost evaluați pentru eficacitatea populației în intenție de tratament modificată (ITM). Global, 61 pacienți (92,2%) au avut *Candida* izolată numai din sânge. Patogenii izolați cel mai frecvent au fost *Candida albicans* (25 [39,1%] pacienți), urmată de *Candida parapsilosis* (17 [26,6%] pacienți), și *Candida tropicalis* (9 [14,1%] pacienți). Un răspuns global de succes a fost definit ca având atât un succes al răspunsului clinic, (vindecare sau ameliorare), cât și un răspuns microbiologic de succes (eradicarea sau presupusa eradicare). Procentele generale ale răspunsului global de succes ale populației în ITM sunt prezentate în Tabelul 6.

Tabelul 6. Rezumatul răspunsului global de succes în funcție de grupa de vârstă, populația ITM

		Răspuns global de succes, n (%)			
Moment de timp	Răspunsul global	1 lună până la <2 ani (N=16) n (n/N, %)	2 până la <5 ani (N=18) n (n/N, %)	5 până la <18 ani (N=30) n (n/N, %)	General (N=64) n (n/N, %)
STIV	Succes	11 (68,8)	14 (77,8)	20 (66,7)	45 (70,3)
	ÎÎ 95%	(41,3, 89,0)	(52,4, 93,6)	(47,2, 82,7)	(57,6, 81,1)
SÎT	Succes	11 (68,8)	14 (77,8)	21 (70,0)	46 (71,9)
	ÎÎ 95%	(41,3, 89,0)	(52,4, 93,6)	(50,6, 85,3)	(59,2, 82,4)
2 săpt. U	Succes	11 (68,8)	13 (72,2)	22 (73,3)	46 (71,9)
	ÎÎ 95%	(41,3, 89,0)	(46,5, 90,3)	(54,1, 87,7)	(59,2, 82,4)
6 săpt. U	Succes	11 (68,8)	12 (66,7)	20 (66,7)	43 (67,2)
	ÎÎ 95%	(41,3, 89,0)	(41,0, 86,7)	(47,2, 82,7)	(54,3, 78,4)

ÎÎ 95% = intervalul de încredere exact 95% pentru proporții binomice utilizând metoda Clopper-Pearson; STIV, Sfârșitul Tratamentului Intravenos; SÎT, Sfârșitul Întregului Tratament; U = urmărire;

ITM = intenție de tratament modificată; N = număr de subiecți din populație; n = număr de subiecți cu răspunsuri

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Caracteristici farmacocinetice generale

Parametrii farmacocinetici ai anidulafungin au fost caracterizați la subiecți sănătoși, grupe speciale și pacienți. A fost observată o variabilitate mică interindividuală în ceea ce privește expunerea sistemică (coeficient de variație de aproximativ 25%). Starea de echilibru a fost atinsă în prima zi după administrarea unei doze de atac (de două ori mai mare decât doza zilnică de întreținere).

Distribuție

Farmacocinetica anidulafungin este caracterizată de un timp de înjumătățire plasmatică prin distribuție rapid (0,5-1 oră) și un volum de distribuție de 30-50 l, care este similar cu volumul total de lichide al corpului. La om, anidulafungin se leagă în proporție mare (>99%) de proteinele plasmatice. La om, nu fost efectuate studii specifice de distribuție cu anidulafungin. Prin urmare, nu sunt disponibile informații referitoare la distribuția anidulafungin în lichidul cefalorahidian (LCR) și/sau la traversarea barierei hemato-encefalice.

Metabolizare

Nu s-a studiat metabolizarea hepatică a anidulafunginului. Anidulafungin nu este un substrat, inductor sau inhibitor, relevant clinic al izoenzimelor citocromului P450. Este improbabil ca anidulafungin să aibă efecte relevante clinic asupra metabolizării medicamentelor de către izoenzimele citocromului P450.

La temperaturi și pH fiziologice, anidulafungin este transformat chimic lent la o peptidă cu inel deschis, care nu are activitate antifungică. *In vitro*, timpul de înjumătățire plasmatică prin transformare al anidulafungin, în condiții fiziologice este de aproximativ 24 de ore. *In vivo*, produsul cu inel deschis este transformat consecutiv în produși de peptidici de transformare și eliminat în principal prin excreție biliară.

Eliminare

Clearance-ul anidulafungin este de aproximativ 1 l/oră. Anidulafungin are un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare predominant de aproximativ 24 de ore, care caracterizează majoritatea profilului concentrație plasmatică-timp și un timp de înjumătățire plasmatică terminal de 40-50 de ore care caracterizează faza de eliminare finală a profilului.

Într-un studiu clinic cu doză unică, (^{14}C) anidulafungin radiomarcant (≈ 88 mg) a fost administrat la subiecți sănătoși. Aproximativ 30% din doza marcată radioactiv administrată a fost eliminată în materiile fecale în interval de 9 zile, din care mai puțin de 10% sub formă de medicament netransformat. Mai puțin de 1% din doza marcată radioactiv administrată a fost eliminată în urină, indicând un clearance renal neglijabil. Concentrațiile plasmatice de anidulafungin au scăzut sub limitele inferioare de determinare la 6 zile după administrare. Cantități neglijabile de radioactivitate derivată din medicamentul administrat au fost regăsite în sânge, urină și materii fecale până la 8 săptămâni post-administrare.

Liniaritate

Anidulafungin prezintă o farmacocinetică liniară pentru un interval larg de doze zilnice unice (15-130 mg).

Grupuri speciale de pacienți

Pacienții cu infecții fungice

Pe baza analizelor populaționale farmacocinetice, farmacocinetica anidulafungin la pacienți cu infecții fungice este similară cu cea observată la subiecți sănătoși. În condițiile unei scheme de administrare de 200/100 mg zilnic cu o viteză de perfuzie de 1,1 mg/min, C_{\max} și C_{\min} la starea de echilibru pot atinge aproximativ 7, respectiv 3 mg/l, cu un ASC medie la starea de echilibru, de aproximativ 110 mg·x oră /l.

Greutatea corporală

Deși în cadrul analizei farmacocinetice populaționale greutatea corporală a fost identificată ca fiind o sursă de variabilitate a clearance-ului, greutatea corporală are o relevanță clinică mică asupra farmacocineticii anidulafungin.

Sexul

Concentrațiile plasmatice ale anidulafungin la subiecți sănătoși bărbați și femei au fost similare. În studiile cu doze repetate efectuate la pacienți, eliminarea medicamentului a fost ușor mai rapidă (cu aproximativ 22%) la bărbați.

Vârșnici

Analiza farmacocinetică populațională a arătat că eliminarea medie este diferită ușor între grupul de pacienți vârstnici (pacienți ≥ 65 ani, clearance mediu = 1,07 l/oră) și ceilalți pacienți (pacienți < 65 ani, clearance mediu = 1,22 l/oră), totuși intervalul valorilor clearance-ului a fost similar.

Etnie

Caracteristicile farmacocinetice ale anidulafungin au fost similare între caucazieni, asiatici și hispanici.

Infecția cu HIV

Nu sunt necesare ajustări ale dozei în funcție de prezența infecției cu HIV, indiferent de terapia antiretrovirală concomitentă.

Insuficiență hepatică

Anidulafungin nu este metabolizat la nivel hepatic. Farmacocinetica anidulafungin a fost evaluată la pacienți cu insuficiență hepatică clasele Child-Pugh A, B sau C. Concentrațiile plasmatice de anidulafungin nu au fost crescute la subiecți, indiferent de gradul de insuficiență hepatică. Deși a fost observată o ușoară scădere a ASC la pacienții cu insuficiență hepatică clasa Child-Pugh C, valoarea redusă s-a încadrat în intervalul de valori estimate la subiecții sănătoși.

Insuficiență renală

Anidulafungin are un clearance renal neglijabil ($<1\%$). Într-un studiu clinic efectuat la subiecți cu insuficiență renală ușoară, moderată, severă sau în stadiu terminal (dependenți de dializă), farmacocinetica anidulafungin a fost similară cu cea observată la pacienți cu funcție renală normală. Anidulafungin nu este dializabil și poate fi administrat indiferent de ședințele de hemodializă.

Copii și adolescenți

Caracteristicile farmacocinetice ale anidulafungin au fost studiate la 24 de pacienți copii (cu vârsta cuprinsă între 2 și 11 ani) și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani) imunocompromiși, cu neutropenie, după administrarea a cel puțin 5 doze zilnice. Starea de echilibru a fost atinsă în prima zi după administrarea unei doze de atac (de două ori mai mare decât valoarea dozei de întreținere), iar C_{\max} și ASC_{ss} au crescut într-o manieră proporțională cu doza. La această grupă de populație, expunerile sistemice după administrarea dozei zilnice de întreținere de 0,75 mg/kg și zi și a dozei zilnice de întreținere de 1,5 mg/kg și zi au fost comparabile cu cele observate la adulți după administrarea dozelor de 50 mg pe zi, respectiv 100 mg pe zi. Ambele scheme terapeutice au fost bine tolerate de acești pacienți.

Farmacocinetica anidulafungin a fost investigată la 66 de pacienți copii și adolescenți (cu vârsta de la 1 lună până la <18 ani) cu CIC într-un studiu prospectiv, în regim deschis, non-comparativ, la copii și

adolescenți, după administrarea dozei de încărcare de 3,0 mg/kg și a dozei de întreținere de 1,5 mg/kg (vezi pct. 5.1). Pe baza unei analize populaționale de farmacocinetică a datelor combinate de la pacienții adulți și copii și adolescenți cu CIC, parametrii medii de expunere ($ASC_{0-24,ss}$ și $C_{min,ss}$) în starea de echilibru în mod global la grupa de pacienți copii și adolescenți în cadrul tuturor grupelor de vârstă (1 lună până la <2 ani, 2 până la <5 ani și 5 până la <18 ani) au fost comparabili cu cei de la adulții cărora li se administra doza de încărcare de 200 mg și doza de întreținere de 100 mg/zi. Clearance-ul ajustat în funcție de greutatea corporală (l/h/kg) și volumul de distribuție în starea de echilibru (l/kg) au fost similare în cadrul tuturor grupelor de vârstă.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile cu durată de 3 luni, efectuate la șobolan și maimuță, a fost observată toxicitate hepatică, incluzând creșteri ale valorii enzimelor și modificări morfologice, la doze care determină expuneri de 4-6 ori mai mari decât expunerea clinică anticipată la om. Studiile de genotoxicitate *in vitro* și *in vivo* cu anidulafungin au arătat lipsa potențialului genotoxic. Nu au fost efectuate studii pe termen lung la animale pentru evaluarea potențialului carcinogen al anidulafungin.

Administrarea anidulafungin la șobolan nu a indicat niciun efect asupra funcției de reproducere, incluzând fertilitatea la masculi și femele.

Anidulafungin a traversat bariera placentară la șobolan și a fost detectat în plasma fetală.

Studiile de dezvoltare embrio-fetală au fost realizate cu doze de 0,2-2 ori (la șobolan) și 1-4 ori (la iepure) mai mari decât doza terapeutică de întreținere propusă la om, de 100 mg/zi. La șobolan, la cea mai mare doză studiată, anidulafungin nu a determinat efecte toxice legate de medicament asupra dezvoltării. Efectele asupra dezvoltării observate la iepure (greutate fetală ușor redusă) au apărut doar la cea mai mare doză studiată, doză care a determinat și toxicitate maternă.

La șobolani neinfecțați adulți și nou-născuți concentrația de anidulafungin în creier după o singură administrare a fost scăzută (raportul concentrației în creier și plasmă aproximativ 0,2). Cu toate acestea, concentrațiile în creier au crescut la șobolani neinfecțați nou-născuți după administrarea a cinci doze zilnice (raportul concentrației în creier și plasmă aproximativ 0,7). În studiile cu doze repetate efectuate la iepuri cu candidoză diseminată și la șoareci cu infecții cu *Candida* la nivelul sistemului nervos central (SNC), s-a demonstrat că anidulafungin reduce încărcarea fungică la nivelul creierului. Rezultatele studiilor de farmacocinetică-farmacodinamică la modele de iepure cu candidoză diseminată și meningoencefalită hematogenă cu *Candida* au indicat că au fost necesare doze mai mari de anidulafungin pentru a trata optim infecțiile țesuturilor SNC față de țesuturile non-SNC (vezi pct. 4.4).

La șobolani s-au administrat trei valori de doze de anidulafungin și au fost anesteziați în interval de o oră utilizând o asociere de ketamină și xilazină. Șobolani din grupul la care s-a administrat doza mare au avut reacții adverse determinate perfuziei, care au fost exacerbate de către anestezie. Anumiți șobolani din grupul la care s-a administrat doza medie au avut reacții similare, dar numai după administrarea anesteziei. Nu au existat reacții adverse la animalele la care s-a administrat doza mică în prezența sau absența anesteziei și nu au fost observate reacții determinate de perfuzie la grupul la care s-a administrat doza medie în absența anesteziei.

Studiile efectuate la șobolani tineri nu au indicat o susceptibilitate mai mare la hepatotoxicitatea anidulafungin comparativ cu animalele adulte.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Fructoză
Manitol

Polisorbat 80
Acid tartric
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente sau electroliți, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

Sunt permise expuneri de până la 96 de ore la temperaturi de până la 25°C, după care pulberea poate fi păstrată în continuare la frigider.

Soluția reconstituită

Stabilitatea chimică și fizică a soluției reconstituite a fost demonstrată pentru 24 de ore la 25°C.

Din punct de vedere microbiologic, respectând bunele practici aseptice, soluția reconstituită poate fi utilizată până la 24 de ore, dacă este păstrată la 25°C.

Soluția perfuzabilă

Nu se congelează.

Stabilitatea chimică și fizică a soluției perfuzabile a fost demonstrată pentru 48 de ore la 25°C.

Din punct de vedere microbiologic, respectând bunele practici aseptice, soluția perfuzabilă poate fi utilizată până la 48 de ore de la preparare, dacă este păstrată la 25 °C.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

Pentru condițiile de păstrare după reconstituirea și diluarea medicamentului, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă de tip I, a 30 ml, cu dop din elastomer (cauciuc butilic acoperit cu un polimer inert pe suprafața care vine în contact cu medicamentul și lubrifiat pe suprafața superioară pentru o manevrare mai ușoară sau, alternativ, din cauciuc bromobutilic cu un lubrifiant) și capsă din aluminiu cu cap detașabil.

Cutie cu 1 flacon.

6.6. Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Nu sunt cerințe speciale pentru eliminarea reziduurilor.

ECALTA trebuie reconstituit cu apă pentru preparat injectabil și diluat ulterior NUMAI cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau cu soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5%). Nu a fost stabilită compatibilitatea soluției reconstituite de ECALTA cu substanțe, aditivi sau alte medicamente decât soluția perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluția perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5%). Soluția perfuzabilă nu trebuie congelată.

Reconstituirea

A se reconstitui aseptic fiecare flacon cu 30 ml apă pentru preparat injectabil pentru a obține o concentrație de 3,33 mg/ml. Timpul de reconstituire este de până la 5 minute. Dacă după diluarea ulterioară sunt identificate particule sau modificări de culoare ale soluției, soluția trebuie aruncată .

Diluarea și perfuzarea

Medicamentele cu administrare parenterală trebuie inspectate vizual pentru detectarea particulelor sau modificărilor de culoare înainte de administrare, ori de câte ori soluția și recipientul permit acest lucru. Dacă sunt identificate particule sau modificări de culoare, eliminați soluția.

Pacienți adulți

A se transfera aseptic conținutul flaconului (flacoanelor) reconstituit(e) într-o pungă (sau flacon) de perfuzie intravenoasă conținând soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5%), pentru a obține concentrația corespunzătoare de ECALTA. În tabelul de mai jos sunt prezentate diluția pentru o concentrație de 0,77 mg/ml în soluția perfuzabilă finală și instrucțiunile de perfuzie pentru fiecare doză.

Cerințele de diluare pentru administrarea ECALTA

Doza	Numărul de flacoane cu pulbere	Volumul reconstituit total	Volumul perfuzabil ^A	Volumul perfuzabil total ^B	Viteza perfuziei	Durata minimă a perfuziei
100 mg	1	30 ml	100 ml	130 ml	1,4 ml/min sau 84 ml/oră	90 min
200 mg	2	60 ml	200 ml	260 ml	1,4 ml/min sau 84 ml/oră	180 min

^A Soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5%).

^B Concentrația soluției perfuzabile este 0,77 mg/ml

Viteza perfuziei nu trebuie să depășească 1,1 mg/min (echivalent cu 1,4 ml/min sau 84 ml/oră atunci când soluția se reconstituie și se diluează după instrucțiuni) (vezi pct. 4.2, 4.4 și 4.8).

Copii și adolescenți

Pentru copiii și adolescenții cu vârste cuprinse între 1 lună și < 18 ani, volumul de soluție perfuzabilă necesară pentru administrarea dozei variază în funcție de greutatea corporală a pacientului. Soluția reconstituită trebuie diluată suplimentar până la o concentrație de 0,77 mg/ml pentru a se obține soluția perfuzabilă finală. Se recomandă utilizarea unei seringi programabile sau a unei pompe de perfuzie. **Viteza perfuziei nu trebuie să depășească 1,1 mg/minut (echivalent cu 1,4 ml/min sau 84 ml/oră atunci când soluția se reconstituie și se diluează după instrucțiuni)** (vezi pct. 4.2 și 4.4).

1. Calculați doza pacientului și reconstituiți flaconul/flacoanele necesar(e), conform instrucțiunilor de reconstituire, pentru a obține o concentrație de 3,33 mg/ml (vezi pct. 2 și 4.2)
2. Calculați volumul (ml) de anidulafungin reconstituit necesar:

$$\bullet \text{ Volumul de anidulafungin (ml)} = \text{Doza de anidulafungin (mg)} \div 3,33 \text{ mg/ml}$$

3. Calculați volumul total de soluție de dozare (ml) necesară pentru a obține o concentrație finală de 0,77 mg/ml:

- Volumul total de soluție de dozare (ml) = Doza de anidulafungin (mg) ÷ 0,77 mg/ml

4. Calculați volumul de diluant [soluție injectabilă de dextroză 5%, USP sau soluție injectabilă de clorură de sodiu 0,9%, USP (soluție salină normală)] necesar pentru prepararea soluției de dozare:

- Volumul de diluant (ml) = Volumul total de soluție de dozare (ml) – Volumul de anidulafungin (ml)

5. Transferați în condiții aseptice volumele necesare (ml) de anidulafungin și soluție injectabilă de dextroză 5%, USP sau soluție injectabilă de clorură de sodiu 0,9%, USP (soluție salină normală) într-o seringă de perfuzie sau o pungă de perfuzie i.v. necesară pentru administrare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/416/002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 20 Septembrie 2007
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 28 august 2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene a Medicamentului;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ECALTA 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
anidulafungin

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține anidulafungin 100 mg.

Soluția reconstituită conține anidulafungin 3,33 mg/ml și soluția diluată conține anidulafungin 0,77 mg/ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: fructoză, manitol, polisorbit 80, acid tartric, NaOH și/sau HCl.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

1 flacon

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Doar pentru administrare intravenoasă.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP {LUNA-AAAA}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/416/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot {număr}

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Eticheta de flacon

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

ECALTA 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
anidulafungin
I.V.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP {LL/AAAA}

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot {număr}

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

100 mg

6. ALTE INFORMAȚII

A se păstra la frigider.

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

ECALTA 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă Anidulafungin

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte ca dumneavoastră sau copilul dumneavoastră să începeți să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este ECALTA și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte ca dumneavoastră sau copilul dumneavoastră să utilizați ECALTA
3. Cum să utilizați ECALTA
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează ECALTA
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este ECALTA și pentru ce se utilizează

ECALTA conține substanța activă anidulafungin și este prescris la adulți și la copii și adolescenți cu vârsta de la 1 lună până la mai puțin de 18 ani, pentru a trata un tip de infecție fungică a sângelui sau a altor organe interne denumită candidoză invazivă. Infecția este determinată de celule fungice (ciuperci) denumite *Candida*.

ECALTA aparține unui grup de medicamente denumite echinocandine. Aceste medicamente sunt utilizate pentru tratamentul infecțiilor fungice grave.

ECALTA împiedică dezvoltarea normală a pereților celulari ai fungilor. În prezența ECALTA, celulele fungice au pereți celulari incompleți sau deficitari, fapt ce le face fragile sau incapabile să se dezvolte.

2. Ce trebuie să știți înainte ca dumneavoastră sau copilul dumneavoastră să utilizați ECALTA

Nu utilizați ECALTA

- dacă sunteți alergic la anidulafungin, alte echinocandine (de exemplu, caspofungin acetat) sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați ECALTA, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Medicul dumneavoastră poate decide să vă monitorizeze

- cu deosebită atenție funcția ficatului dacă apar probleme la ficat în timpul tratamentului
- dacă vi se administrează medicamente anestezice în timpul tratamentului cu ECALTA

- pentru semne ale unei reacții alergice cum sunt mâncărime, respirație șuierătoare, erupții pe piele
- pentru semne ale unei reacții determinate de perfuzie, care pot include o erupție trecătoare pe piele, urticarie, mâncărime, roșeață
- pentru scurtarea respirației/dificultăți la respirație, amețală sau senzație de confuzie

Copii și adolescenți

ECALTA nu trebuie administrat pacienților cu vârsta sub 1 lună.

ECALTA împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Sarcina și alăptarea

Nu se cunoaște efectul ECALTA la femeile gravide. Prin urmare, ECALTA nu este recomandat în timpul sarcinii. Femeile aflate la vârstă fertilă trebuie utilizate metode contraceptive eficiente. Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă rămâneți gravidă în timp ce vi se administrează ECALTA.

Efectul ECALTA la femeile care alăptează nu este cunoscut. Cereți sfatul medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte să luați ECALTA în timpul alăptării.

Cereți sfatul medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a lua orice alt medicament.

ECALTA conține fructoză

Acest medicament conține fructoză (un tip de zahăr) 119 mg în fiecare flacon. Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a utiliza acest medicament.

Dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) aveți intoleranță ereditară la fructoză (IEF), o boală genetică rară, dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) nu trebuie să primiți acest medicament. Pacienții cu IEF nu pot descompune fructoza din acest medicament, ceea ce poate provoca reacții adverse grave.

Înainte de a lua acest medicament, trebuie să îi spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) aveți IEF sau dacă copilul dumneavoastră nu mai poate consuma alimente sau băuturi dulci deoarece se simte rău, are vărsături sau are efecte neplăcute precum balonare, crampe la nivelul stomacului sau diaree.

ECALTA conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per flacon, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați ECALTA

De fiecare dată, soluția de ECALTA va fi pregătită și vă va fi administrată dumneavoastră sau copilului dumneavoastră de către medic sau de către alt personal medical (sunt disponibile mai multe informații despre metoda de preparare la sfârșitul prospectului, la punctul dedicat doar personalului medical).

Pentru utilizarea la adulți, tratamentul începe cu o doză de 200 mg în prima zi (doza de atac). Aceasta este urmată de doza zilnică de 100 mg (doza de întreținere).

Pentru utilizarea la copii și adolescenți (cu vârsta de la 1 lună până la mai puțin de 18 ani), tratamentul se începe cu 3,0 mg/kg (a nu se depăși 200 mg) în prima zi (doza de încărcare). Aceasta va fi urmată de o doză zilnică de 1,5 mg/kg (a nu se depăși 100 mg) (doza de întreținere). Doza care este administrată depinde de greutatea pacientului.

ECALTA trebuie administrat o dată pe zi prin perfuzare lentă (canulă) în venă. Pentru adulți, aceasta durează cel puțin 1,5 ore în cazul administrării dozei de întreținere și 3 ore în cazul administrării dozei de atac. Pentru copii și adolescenți, perfuzia poate dura mai puțin timp, în funcție de greutatea pacientului.

Medicul dumneavoastră va stabili durata tratamentului și doza de ECALTA care vi se va administra în fiecare zi și vă va supraveghea răspunsul la tratament și starea de sănătate.

În general, tratamentul trebuie continuat timp de cel puțin 14 zile după ultima zi în care *Candida* a mai fost detectată în sânge.

Dacă utilizați mai mult ECALTA decât trebuie

Dacă sunteți preocupat că vi s-a administrat mai mult decât este necesar din ECALTA, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau altui personal medical.

Dacă uitați să utilizați ECALTA

Deoarece medicamentul vi se administrează sub supraveghere medicală atentă, este improbabil să fie omisă o doză. Totuși, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră în cazul în care credeți că a fost omisă o doză.

Nu trebuie să vi se administreze o doză dublă de către medicul dumneavoastră.

Dacă încetați să utilizați ECALTA

Dacă medicul dumneavoastră vă oprește tratamentul cu ECALTA nu ar trebui să aveți reacții adverse datorate determinate de ECALTA.

Medicul dumneavoastră vă poate prescrie alt medicament după tratamentul cu ECALTA, pentru a continua tratamentul infecției fungice sau pentru a împiedica revenirea acesteia.

Dacă simptomele inițiale revin, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau altui personal medical.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Unele dintre aceste reacții adverse vor fi notate de medicul dumneavoastră în timpul monitorizării răspunsului la tratament și a stării dumneavoastră.

Reacții alergice care pot pune viața în pericol, ce pot include dificultăți la respirație cu respirație șuierătoare sau agravare a unei erupții trecătoare pe piele existente, au fost rar raportate în timpul administrării ECALTA.

Reacții adverse grave – spuneți imediat medicului dumneavoastră sau altcuiva din personalul medical dacă apar oricare dintre următoarele:

- Convulsii (crize convulsive)
- Înroșire a feței
- Erupecie trecătoare pe piele, prurit (mâncărime)
- Bufeuri
- Urticarie
- Conracție bruscă a mușchilor de la nivelul căilor respiratorii care determină respirație șuierătoare sau tuse
- Dificultăți la respirație

Alte reacții adverse

Reacțiile adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane) sunt:

- Valori mici ale potasiului în sânge (hipokaliemie)
- Diaree
- Greață

Reacțiile adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane) sunt:

- Convulsii (crize)
- Durere de cap
- Vărsături
- Modificări ale rezultatelor testelor de sânge care investighează funcția ficatului
- Erupecii pe piele, mâncărime (urticarie)
- Modificări ale rezultatelor testelor de sânge care investighează funcția rinichilor
- Curgere neobișnuită a bilei din vezica biliară în intestin (colestază)
- Valori mari ale zahărului în sânge
- Tensiune arterială mare
- Tensiune arterială mică
- Conracții bruște ale mușchilor de la nivelul căilor respiratorii, care determină respirație șuierătoare sau tuse
- Dificultăți la respirație

Reacțiile adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane) sunt:

- Tulburări ale sistemului de coagulare a sângelui
- Înroșire a feței
- Bufeuri
- Durere de stomac
- Urticarie
- Durere la locul injectării

Reacțiile adverse cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile) sunt:

- Reacții alergice care pot pune viața în pericol

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează ECALTA

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

Soluția reconstituită poate fi păstrată la temperaturi de până la 25°C, timp de cel mult 24 de ore.

Soluția perfuzabilă poate fi păstrată la 25°C (temperatura camerei) timp de 48 de ore (nu se congelează) și trebuie administrată în următoarele 48 de ore, în condițiile păstrării la 25°C (temperatura camerei).

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține ECALTA

- Substanța activă este anidulafungin. Fiecare flacon de pulbere conține anidulafungin 100 mg.
- Celelalte componente sunt: fructoză (vezi pct. 2 „ECALTA conține fructoză”), manitol, polisorbit 80, acid tartric, hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului) (vezi pct. 2 „ECALTA conține sodiu”), acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului).

Cum arată ECALTA și conținutul ambalajului

ECALTA este disponibil în cutii conținând 1 flacon a 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Pulberea este de culoare albă până la aproape albă.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL
filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

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

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

Česká republika

Pfizer, spol. s r.o.

Tel: +420-283-004-111

Danmark

Pfizer ApS

Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland

PFIZER PHARMA GmbH

Tel: +49 (0)30 550055-51000

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal

Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer ΕΛΛΑΣ 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

Tel: 1800 633 363 (toll free)

Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.,

Sími: + 354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (Cyprus Branch)

Τηλ: +357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL

Filiāle Latvijā

Tel: +371 670 35 775

Malta

Vivian Corporation Ltd.

Tel : +356 21344610

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 15-0

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited

Tel: +44 (0)1304 616161

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>

Aceste informații sunt destinate numai medicilor sau profesioniștilor din domeniul sănătății și se aplică numai pentru prezentarea în flacon unic ECALTA 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă:

Conținutul flaconului trebuie reconstituit cu apă pentru preparat injectabil și diluat ulterior NUMAI cu soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5%). Nu a fost stabilită compatibilitatea soluției reconstituite de ECALTA cu substanțe, aditivi sau alte medicamente decât soluția perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluția perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5%). Soluția perfuzabilă nu trebuie congelată.

Reconstituirea

A se reconstitui aseptice fiecare flacon cu 30 ml apă pentru preparat injectabil pentru a obține o concentrație de 3,33 mg/ml. Timpul de reconstituire este de până la 5 minute. După diluarea ulterioară, soluția trebuie aruncată dacă sunt identificate particule sau modificări de culoare ale soluției.

Soluția reconstituită poate fi păstrată la temperaturi de până la 25°C, timp de cel mult 24 de ore înainte de diluarea suplimentară.

Diluarea și perfuzia

Medicamentele cu administrare parenterală trebuie inspectate vizual pentru detectarea particulelor sau modificărilor de culoare înainte de administrare, ori de câte ori soluția și recipientul permit acest lucru. Dacă sunt identificate particule sau modificări de culoare, eliminați soluția.

Pacienți adulți

A se transfera în condiții aseptice conținutul flaconului (flacoanelor) reconstituit(e) într-o pungă (sau flacon) de perfuzie intravenoasă conținând soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5%), pentru a obține concentrația adecvată de anidulafungin. În tabelul de mai jos sunt prezentate diluția pentru o concentrație de 0,77 mg/ml în soluția perfuzabilă finală și instrucțiunile de perfuzie pentru fiecare doză.

Cerințele de diluare pentru administrarea ECALTA

Doza	Numărul de flacoane cu pulbere	Volumul reconstituit total	Volumul perfuzabil ^A	Volumul perfuzabil total ^B	Viteza perfuziei	Durata minimă a perfuziei
100 mg	1	30 ml	100 ml	130 ml	1,4 ml/min sau 84 ml/oră	90 min
200 mg	2	60 ml	200 ml	260 ml	1,4 ml/min sau 84 ml/oră	180 min

^A Soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5%).

^B Concentrația soluției perfuzabile este 0,77 mg/ml

Viteza perfuziei nu trebuie să depășească 1,1 mg/min (echivalent cu 1,4 ml/min sau 84 ml/oră când este reconstituită și diluată după instrucțiuni).

Copii și adolescenți

Pentru copiii și adolescenții cu vârste cuprinse între 1 lună și < 18 ani, volumul de soluție perfuzabilă necesară pentru administrarea dozei variază în funcție de greutatea corporală a pacientului. Soluția reconstituită trebuie diluată suplimentar până la o concentrație de 0,77 mg/ml pentru a se obține soluția perfuzabilă finală. Se recomandă utilizarea unei seringi programabile sau a unei pompe de perfuzie.

Viteza perfuziei nu trebuie să depășească 1,1 mg/minut (echivalent cu 1,4 ml/min sau 84 ml/oră atunci când soluția se reconstituie și se diluează după instrucțiuni).

1. Calculați doza pacientului și reconstituiți flaconul/flacoanele necesar(e), conform instrucțiunilor de reconstituire, pentru a obține o concentrație de 3,33 mg/ml
2. Calculați volumul (ml) de anidulafungin reconstituit necesar:
 - Volumul de anidulafungin (ml) = Doza de anidulafungin (mg) ÷ 3,33 mg/ml
3. Calculați volumul total de soluție de dozare (ml) necesară pentru a obține o concentrație finală de 0,77 mg/ml:
 - Volumul total de soluție de dozare (ml) = Doza de anidulafungin (mg) ÷ 0,77 mg/ml
4. Calculați volumul de diluant [soluție injectabilă de dextroză 5%, USP sau soluție injectabilă de clorură de sodiu 0,9%, USP (soluție salină normală)] necesar pentru prepararea soluției de dozare:
 - Volumul de diluant (ml) = Volumul total de soluție de dozare (ml) – Volumul de anidulafungin (ml)
5. Transferați în condiții aseptice volumele necesare (ml) de anidulafungin și soluție injectabilă de dextroză 5%, USP sau soluție injectabilă de clorură de sodiu 0,9%, USP (soluție salină normală) într-o seringă de perfuzie sau o pungă de perfuzie i.v. necesară pentru administrare.

Numai pentru o singură administrare. Orice material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.