

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

ECALTA 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke injectieflacon bevat 100 mg anidulafungine.

De gereconstitueerde oplossing bevat 3,33 mg/ml anidulafungine en de verdunde oplossing bevat 0,77 mg/ml anidulafungine.

Hulpstof met bekend effect: ECALTA bevat 119 mg fructose per injectieflacon.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.

Witte tot gebroken witte vaste stof.

De gereconstitueerde oplossing heeft een pH van 3,5 tot 5,5.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Behandeling van invasieve candidiasis bij volwassen patiënten en kinderen in de leeftijd van 1 maand tot <18 jaar (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Behandeling met ECALTA dient te worden gestart door een arts die ervaring heeft met de behandeling van invasieve schimmelinfecties.

#### Dosering

Vóór het begin van de behandeling dienen monsters voor schimmelkweek te worden afgenomen. Behandeling mag worden gestart voordat de resultaten van de kweek bekend zijn en kan worden aangepast op basis van de resultaten zodra deze beschikbaar zijn.

#### *Volwassenen (dosering en behandelduur)*

Een eenmalige aanvangsdosis van 200 mg dient op dag 1 te worden toegediend, daarna gevolgd door dagelijks 100 mg. De duur van de behandeling dient te worden gebaseerd op de klinische reactie van de patiënt.

In het algemeen dient een antischimmelbehandeling tot ten minste 14 dagen na de laatste positieve kweek te worden voortgezet.

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om een behandeling van langer dan 35 dagen met de 100 mg dosis te onderbouwen.

#### *Patiënten met een verminderde nier- en leverfunctie*

Bij patiënten met een licht, matig of ernstig verminderde leverfunctie hoeft de dosis niet te worden aangepast. Bij patiënten met een zekere mate van nierinsufficiëntie hoeft de dosis niet te worden aangepast, ook niet bij patiënten die worden gedialyseerd. ECALTA kan worden gegeven ongeacht het moment waarop de hemodialyse plaatsvindt (zie rubriek 5.2).

#### *Andere speciale populaties*

Bij volwassen patiënten hoeft de dosis niet te worden aangepast op grond van geslacht, gewicht, etnische afkomst, HIV-besmetting of ouderen (zie rubriek 5.2).

#### *Pediatrische patiënten (1 maand tot <18 jaar) (dosering en behandelduur)*

Op dag 1 dient een eenmalige aanvangsdosis van 3,0 mg/kg (niet hoger dan 200 mg) te worden toegediend, daarna gevolgd door een dagelijkse onderhoudsdosis van 1,5 mg/kg (niet hoger dan 100 mg).

De duur van de behandeling dient te worden gebaseerd op de klinische reactie van de patiënt.

In het algemeen dient de antischimmelbehandeling tot ten minste 14 dagen na de laatste positieve kweek te worden voortgezet.

De veiligheid en werkzaamheid van ECALTA zijn niet vastgesteld bij pasgeborenen (<1 maand oud) (zie rubriek 4.4).

#### Wijze van toediening

Alleen voor intraveneus gebruik.

ECALTA dient te worden gereconstitueerd met water voor injectie tot een concentratie van 3,33 mg/ml en vervolgens te worden verdund tot een concentratie van 0,77 mg/ml voor de uiteindelijke oplossing voor infusie. Bij kinderen zal het volume van de oplossing voor infusie dat nodig is om de dosis toe te dienen, variëren afhankelijk van het gewicht van het kind. Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voor toediening (zie rubriek 6.6).

Het wordt aanbevolen om ECALTA toe te dienen met een infusiesnelheid die niet hoger is dan 1,1 mg/minuut (overeenkomend met 1,4 ml/minuut wanneer gereconstitueerd en verdund conform instructies). Infusie gerelateerde reacties komen weinig voor wanneer de snelheid waarmee anidulafungine wordt geïnfundeerd niet hoger is dan 1,1 mg/minuut (zie rubriek 4.4).

ECALTA mag niet worden toegediend als een bolusinjectie.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Overgevoeligheid voor andere geneesmiddelen uit de groep van echinocandinen.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

ECALTA is niet onderzocht bij patiënten met *Candida*-endocarditis, osteomyelitis of meningitis.

De werkzaamheid van ECALTA is alleen geëvalueerd in een beperkt aantal neutropene patiënten (zie rubriek 5.1).

#### Pediatrische patiënten

Behandeling met ECALTA van pasgeborenen (<1 maand) wordt niet aanbevolen. Bij het behandelen van pasgeborenen dient aandacht te worden besteed aan het spreidingsgebied van de gedissemineerde candidiasis, met inbegrip van het centrale zenuwstelsel (CZS); niet-klinische infectiemodellen wijzen erop dat hogere doses anidulafungine nodig zijn om voldoende doordringing in het CZS te verkrijgen (zie rubriek 5.3), wat leidt tot hogere doses polysorbaat 80, een hulpstof van de formulering. Hoge doses polysorbaten zijn in verband gebracht met potentieel levensbedreigende toxiciteiten bij pasgeborenen, zoals gemeld in de literatuur.

**Er zijn geen klinische gegevens die de werkzaamheid en veiligheid ondersteunen van hogere doses anidulafungine dan de doses die worden aanbevolen in rubriek 4.2.**

Effecten op de lever

Verhoogde waarden van leverenzymen zijn waargenomen bij gezonde personen en patiënten die met anidulafungine werden behandeld. Bij een aantal patiënten met een ernstige onderliggende medische aandoening die gelijktijdig meerdere geneesmiddelen kregen naast anidulafungine, zijn klinisch significante leverafwijkingen opgetreden. Gevallen van significante leverstoornis, hepatitis en leverfalen kwamen soms voor tijdens klinische onderzoeken. Bij patiënten met verhoogde leverenzymen tijdens behandeling met anidulafungine dient te worden gecontroleerd op tekenen van verslechterende leverfunctie en dient het risico/voordeel van voortzetting van behandeling met anidulafungine geëvalueerd te worden.

Anafylactische reacties

Anafylactische reacties, waaronder shock, zijn gemeld bij het gebruik van anidulafungine. Indien deze reacties voorkomen, dient de behandeling met anidulafungine te worden stopgezet en dient passende behandeling te worden gegeven.

Infusiegerelateerde reacties

Infusiegerelateerde bijwerkingen zijn gemeld bij het gebruik van anidulafungine, waaronder uitslag, urticaria, blozen, pruritus, dyspneu, bronchospasmen en hypotensie. Infusiegerelateerde bijwerkingen komen weinig voor wanneer de snelheid waarmee anidulafungine wordt geïnfundeed niet hoger is dan 1,1 mg/minuut (zie rubriek 4.8).

Bij een niet-klinisch onderzoek bij ratten (zie rubriek 5.3) is een verergering van infusie-gerelateerde reacties door gelijktijdige behandeling met anesthetica waargenomen. De klinische relevantie hiervan is onbekend. Niettemin dient men voorzichtig te zijn bij het gelijktijdig toedienen van anidulafungine en anesthetica.

Fructosegehalte

ECALTA bevat fructose.

Dit geneesmiddel mag niet worden toegediend aan patiënten met erfelijke fructose-intolerantie, tenzij strikt noodzakelijk.

Bij zuigelingen en jonge kinderen (jonger dan 2 jaar) kan erfelijke fructose-intolerantie nog niet zijn gediagnosticeerd. Intraveneus toegediende geneesmiddelen (die fructose bevatten) kunnen levensbedreigend zijn en mogen niet aan deze patiëntengroep worden toegediend, tenzij er sprake is van een dwingende klinische noodzaak en er geen alternatieven beschikbaar zijn.

Er moet bij iedere patiënt een uitgebreide anamnese met betrekking tot symptomen van erfelijke fructose-intolerantie worden afgenomen voordat dit geneesmiddel wordt toegediend.

Natriumgehalte

ECALTA bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon. Patiënten die een natriumarm dieet volgen, kunnen worden geïnformeerd dat dit geneesmiddel in wezen 'natriumvrij' is.

ECALTA kan worden verdund met oplossingen die natrium bevatten (zie rubriek 6.6) en hiermee dient rekening te worden gehouden in verband met de totale hoeveelheid natrium van alle bronnen die aan de patiënt zullen worden toegediend.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Anidulafungine is geen klinisch relevant(e) substraat, inductor of remmer van cytochroom P450 isoenzymen (1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A). Het is van belang om op te merken dat *in-vitro*-onderzoeken mogelijke *in-vivo*-interacties niet volledig uitsluiten.

Er zijn onderzoeken naar geneesmiddelinteracties uitgevoerd met anidulafungine en andere geneesmiddelen waarvan waarschijnlijk is dat ze gelijktijdig toegediend zullen worden. Er wordt geen dosisaanpassing van één van beide geneesmiddelen aanbevolen wanneer anidulafungine gelijktijdig wordt toegediend met ciclosporine, voriconazol of tacrolimus en er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen voor anidulafungine wanneer dit gelijktijdig wordt gebruikt met amphotericine B of rifampicine.

##### Pediatrische patiënten

Interactieonderzoeken zijn alleen uitgevoerd bij volwassenen.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van anidulafungine bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

ECALTA wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap tenzij het voordeel voor de moeder duidelijk opweegt tegen het potentiële risico voor de foetus.

##### Borstvoeding

Het is niet bekend of anidulafungine in de moedermelk wordt uitgescheiden. Uit beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren blijkt dat anidulafungine in melk wordt uitgescheiden.

Risico voor zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met ECALTA moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

##### Vruchtbaarheid

Voor anidulafungine waren geen effecten op de vruchtbaarheid bij onderzoeken uitgevoerd op mannelijke en vrouwelijke ratten (zie rubriek 5.3).

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Niet van toepassing.

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Er zijn infusie-gerelateerde bijwerkingen gemeld bij het gebruik van anidulafungine in klinische onderzoeken waaronder huiduitslag, pruritus, dyspneu, bronchospasme, hypotensie (vaak voorkomende bijwerkingen), blozen, opvliegers en urticaria (soms voorkomende bijwerkingen), samengevat in tabel 1 (zie rubriek 4.4).

## Getabelleerde lijst van bijwerkingen

De volgende tabel vermeldt de bijwerkingen (volgens MedDRA), ongeacht de oorzaak, van 840 proefpersonen die 100 mg anidulafungine ontvingen, met een frequentie die overeenkomt met zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ) en van spontane meldingen met frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

**Tabel 1. Tabel van bijwerkingen**

Systeem/orgaanklasse	Ze er vaak	Vaak	Soms	Zelden	Ze er zelden	Niet bekend
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			Coagulopathie			
Immuunsysteemaandoeningen						Anafylactische shock, anafylactische reactie*
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypokaliëmie	Hyper-glykemie				
Zenuwstelselaandoeningen		Convulsie, hoofdpijn				
Bloedvataandoeningen		Hypotensie, hypertensie	Blozen, opvliegers			
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Broncho-spasme, dyspneu				
Maagdarmstelselaandoeningen	Diarree, misselijkheid	Braken	Pijn in de bovenbuik			
Lever- en galaandoeningen		Verhoogde alanine-amino-transferase, verhoogde alkalische fosfatase in het bloed, verhoogde aspartaatamino-transferase, verhoogde bilirubine in het bloed, cholestase	Verhoogde gamma-glutamyl-transferase			
Huid- en onderhuidaandoeningen		Uitslag, pruritus	Urticaria			
Nier- en urinewegaandoeningen		Verhoogd creatininegehalte in het bloed				
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			Pijn op de infusieplaats			

\* Zie rubriek 4.4

### Pediatrische patiënten

De veiligheid van anidulafungine is onderzocht bij 68 kinderen (1 maand tot <18 jaar) met ICC in een prospectief, open-label, niet-vergelijkend pediatrisch onderzoek (zie rubriek 5.1). De frequenties van bepaalde lever- en galbijwerkingen, waaronder verhoogde alanineaminotransferase (ALAT) en verhoogde aspartaataminotransferase (ASAT), lagen bij deze kinderen hoger (7-10%) dan werd waargenomen bij volwassenen (2%). Hoewel toeval of verschillen in ernst van onderliggende ziekten hieraan hebben kunnen bijgedragen, kan niet worden uitgesloten dat lever- en galbijwerkingen bij kinderen vaker voorkomen dan bij volwassenen.

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in Appendix V](#).

## **4.9 Overdosering**

Zoals bij elke overdosering dienen, voor zover nodig, algemene ondersteunende maatregelen te worden getroffen. In geval van een overdosering kunnen bijwerkingen optreden zoals vermeld in rubriek 4.8.

Tijdens klinische onderzoeken is onbedoeld een enkele dosis van 400 mg anidulafungine toegediend als een aanvangsdosis. Er werden geen klinische reacties gerapporteerd. Er werd geen dosis-limiterende toxiciteit waargenomen bij een onderzoek met 10 gezonde personen die een aanvangsdosis van 260 mg kregen toegediend, gevolgd door dagelijks 130 mg; 3 van de 10 personen ondervonden voorbijgaande, asymptomatische transaminaseverhoging ( $\leq 3 \times$  bovengrens van de normaalwaarde (ULN)).

Tijdens een pediatrisch klinisch onderzoek kreeg één proefpersoon twee doses anidulafungine die 143% van de verwachte dosis vormden. Er werden geen klinische reacties gerapporteerd.

ECALTA is niet dialyseerbaar.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Antimycotica voor systemisch gebruik, andere antimycotica voor systemisch gebruik. ATC-code: JO2 AX 06

### Werkingsmechanisme

Anidulafungine is een semi-synthetische echinocandine, een lipopeptide dat gesynthetiseerd wordt uit een fermentatieproduct van *Aspergillus nidulans*.

Anidulafungine remt selectief de 1,3- $\beta$ -D-glucan synthase, een enzym dat wel aanwezig is in schimmel-, maar niet in zoogdiercellen. Hierdoor wordt de aanmaak van 1,3- $\beta$ -D-glucan geremd, een essentieel bestanddeel van de schimmelcelwand. Het is aangetoond dat anidulafungine een fungicide werking tegen *Candida*-soorten heeft en een werking tegen gebieden van actieve hyfen-celgroei bij *Aspergillus fumigatus*.

### Activiteit in vitro

Anidulafungine vertoonde *in-vitro*-activiteit tegen *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* en *C. tropicalis*. Voor de klinische relevantie van deze bevindingen zie “Klinische werkzaamheid en veiligheid”.

Isolaten met mutaties in de kritieke gebieden van het doelgen zijn in verband gebracht met klinisch falen of doorbraakinfecties. In de meeste klinische gevallen was er sprake van behandeling met caspofungine. Bij dierproeven zorgen dergelijke mutaties echter voor kruisresistentie tegen alle drie de echinocandinen en daarom worden dit soort isolaten geclassificeerd als echinocandine-resistent totdat er meer klinische ervaring is met betrekking tot anidulafungine.

De *in-vitro*-activiteit van anidulafungine tegen *Candida*-soorten is niet uniform. Voor *C. parapsilosis* zijn de MIC's van anidulafungine met name hoger dan die van andere *Candida*-soorten. Een gestandaardiseerde techniek voor het testen van de gevoeligheid van *Candida*-soorten voor anidulafungine alsook van de respectievelijk geïnterpreteerde breekpunten is vastgesteld door het Europees Comité voor het testen op antimicrobiële gevoeligheid (EUCAST).

Tabel 2. Breekpunten volgens EUCAST		
<u>Candida-soort</u>	<u>MIC-breekpunt (mg/l)</u>	
	≤S (gevoelig)	>R (resistent)
<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>Andere Candida-soorten</i> <sup>1</sup>	Onvoldoende bewijs	

<sup>1</sup> Niet-soortgerelateerde breekpunten werden hoofdzakelijk op basis van PK/PD gegevens vastgesteld en zijn onafhankelijk van de MIC-distributies van specifieke *Candida*-soorten. Zij zijn slechts bruikbaar voor organismen die geen specifieke breekpunten hebben.

### Activiteit in vivo

Parenteraal toegediend anidulafungine was werkzaam tegen *Candida*-soorten in immunocompetente en immunogecompromitteerde muis- en konijnmodellen. Behandeling met anidulafungine verlengde de overleving en verminderde ook de orgaanbelasting van *Candida*-soorten, bepaald met intervallen van 24 tot 96 uur na de laatste behandeling.

Experimentele infecties behelsden gedissemineerde *C. albicans*-infectie bij neutropene konijnen, oesofageale/orofaryngeale infectie bij neutropene konijnen met fluconazol-resistente *C. albicans* en gedissemineerde infectie bij neutropene muizen met fluconazol-resistente *C. glabrata*.

### Klinische werkzaamheid en veiligheid

#### *Candidemie en andere vormen van invasieve candidiasis*

De veiligheid en werkzaamheid van anidulafungine zijn onderzocht in een centraal Fase 3, gerandomiseerd, dubbelblind, multicenter, multinational onderzoek bij in de eerste plaats niet-neutropene patiënten met candidemie en een beperkt aantal patiënten met diepgelegen *Candida*-infecties of met abcesvorming. Patiënten met *Candida*-endocarditis, -osteomyelitis of -meningitis, of patiënten met een infectie veroorzaakt door *C. krusei* werden specifiek niet toegelaten tot de studie. Patiënten kregen willekeurig anidulafungine (200 mg intraveneuze aanvangsdosis gevolgd door dagelijks 100 mg intraveneus) of fluconazol (800 mg intraveneuze aanvangsdosis gevolgd door dagelijks 400 mg intraveneus) en werden gestratificeerd naar APACHE II-score (≤20 en >20) en aan- of afwezigheid van neutropenie. De behandeling duurde ten minste 14 maar niet langer dan 42 dagen. Patiënten in beide onderzoeksgroepen werden toegestaan om over te stappen op orale fluconazol na ten minste 10 dagen intraveneuze behandeling, onder voorwaarde dat ze orale geneesmiddelen konden



verdragen, ten minste 24 uur koortsvrij waren en de meeste recente bloedkweken negatief voor *Candida*-soorten waren.

Patiënten die ten minste één dosis onderzoeksgeneesmiddel kregen en die vóór het begin van het onderzoek een positieve kweek voor *Candida*-soorten hadden, afkomstig van een normaal gesproken steriele plaats, werden opgenomen in de gemodificeerde intent-to-treat (MITT)-populatie. Bij de analyse van primaire werkzaamheid, algemene respons in de MITT-populaties aan het einde van intraveneuze behandeling, werd anidulafungine vergeleken met fluconazol in een vooraf gespecificeerde, tweestaps statistische vergelijking (non-inferioriteit gevolgd door superioriteit). Een succesvolle algemene respons vereiste klinische verbetering en microbiologische uitroeiing. Patiënten werden gedurende zes weken na het einde van alle behandeling gevolgd.

Tweehonderd zesenvijftig patiënten, variërend in leeftijd van 16 tot 91 jaar, werden willekeurig in behandelgroepen ingedeeld en kregen ten minste één dosis van de onderzoeksmedicatie. De meest frequent geïsoleerde soorten aan het begin van de studie waren *C. albicans* (63,8% anidulafungine, 59,3% fluconazol), gevolgd door *C. glabrata* (15,7%, 25,4%), *C. parapsilosis* (10,2%, 13,6%) en *C. tropicalis* (11,8%, 9,3%) - met 20, 13 en 15 isolaten van de laatste 3 soorten, respectievelijk, in de anidulafungine-groep. Het grootste gedeelte van de patiënten had een Apache II score van  $\leq 20$  en een zeer klein aantal was neutropeen.

In tabel 3 hieronder worden gegevens over werkzaamheid gegeven, zowel in totaal als voor verschillende subgroepen.

<b>Tabel 3. Algemeen succes in de MITT-populatie: primaire en secundaire eindpunten</b>			
	Anidulafungine	Fluconazol	Vershil tussen groepen <sup>a</sup> (95% CI)
<b>Einde van IV-behandeling (1<sup>o</sup> eindpunt)</b>	<b>96/127 (75,6%)</b>	<b>71/118 (60,2%)</b>	<b>15,42 (3,9; 27,0)</b>
Uitsluitend candidemie	88/116 (75,9%)	63/103 (61,2%)	14,7 (2,5; 26,9)
Andere steriele plaatsen <sup>b</sup>	8/11 (72,7%)	8/15 (53,3%)	-
Peritoneaal vocht/IA <sup>c</sup> -abces	6/8	5/8	
Overig	2/3	3/7	
<i>C. albicans</i> <sup>d</sup>	60/74 (81,1%)	38/61 (62,3%)	-
Niet- <i>albicans</i> -soorten <sup>d</sup>	32/45 (71,1%)	27/45 (60,0%)	-
Apache II score $\leq 20$	82/101 (81,2%)	60/98 (61,2%)	-
Apache II score $> 20$	14/26 (53,8%)	11/20 (55,0%)	-
Niet-neutropeen (ANC, cellen/mm <sup>3</sup> $> 500$ )	94/124 (75,8%)	69/114 (60,5%)	-
Neutropeen (ANC, cellen/mm <sup>3</sup> $< 500$ )	2/3	2/4	-
<b>Bij andere eindpunten</b>			
Einde van alle behandeling	94/127 (74,0%)	67/118 (56,8%)	17,24 (2,9; 31,6) <sup>e</sup>
Follow-up na 2 weken	82/127 (64,6%)	58/118 (49,2%)	15,41 (0,4; 30,4) <sup>e</sup>
Follow-up na 6 weken	71/127 (55,9%)	52/118 (44,1%)	11,84 (-3,4; 27,0) <sup>e</sup>

<sup>a</sup> Berekend als anidulafungine minus fluconazol

<sup>b</sup> Met of zonder gelijktijdige candidemie

<sup>c</sup> Intra-abdominaal

<sup>d</sup> Gegevens voor patiënten met één pathogeen bij studiestart.

<sup>e</sup> 98,3% betrouwbaarheidsintervallen, post hoc aangepast voor meerdere vergelijkingen van secundaire eindpunten.

De mortaliteit in zowel de anidulafungine-arm als de fluconazol-arm is hieronder weergegeven in tabel 4.

<b>Tabel 4. Mortaliteit</b>		
	Ani-dulafungine	Fluconazol
<b>Totale mortaliteit bij de studie</b>	<b>29/127 (22,8%)</b>	<b>37/118 (31,4%)</b>
Mortaliteit tijdens onderzoeksbehandeling	10/127 (7,9%)	17/118 (14,4%)
Mortaliteit toegeschreven aan <i>Candida</i> -infectie	2/127 (1,6%)	5/118 (4,2%)

#### Aanvullende gegevens bij neutropene patiënten

De werkzaamheid van anidulafungine (200 mg intraveneuze oplaaddosis gevolgd door dagelijks 100 mg intraveneus) bij volwassen neutropene patiënten (gedefinieerd als absoluut neutrofielenaantal  $\leq 500$  cellen/mm<sup>3</sup>, WBC  $\leq 500$  cellen/mm<sup>3</sup> of door de onderzoeker geclassificeerd als neutropeen bij studistart) met microbiologisch bevestigde invasieve candidiasis werd beoordeeld bij een analyse van samengevoegde gegevens afkomstig van 5 prospectieve onderzoeken (1 vergelijkende versus caspofungine en 4 open-label, niet-vergelijkende). Patiënten werden ten minste 14 dagen behandeld. Bij klinisch stabiele patiënten was het overstappen naar de orale azoolbehandeling toegestaan na ten minste 5 tot 10 dagen behandeling met anidulafungine. Een totaal van 46 patiënten werd in de analyse geïnccludeerd. De meerderheid van de patiënten had alleen candidemie (84,8%; 39/46). De meest voorkomende pathogenen die bij studistart werden geïsoleerd waren *C. tropicalis* (34,8%; 16/46), *C. krusei* (19,6%; 9/46), *C. parapsilosis* (17,4%; 8/46), *C. albicans* (15,2%; 7/46), en *C. glabrata* (15,2%; 7/46). Het succesvolle globale responspercentage bij het Einde van Intraveneuze Behandeling (primair eindpunt) was 26/46 (56,5%) en het Einde van Alle Behandeling was 24/46 (52,2%). De mortaliteit ongeacht de oorzaak tot aan het einde van het onderzoek (6 weken follow-up bezoek) was 21/46 (45,7%).

De werkzaamheid van anidulafungine bij volwassen neutropene patiënten (gedefinieerd als absoluut neutrofielenaantal  $\leq 500$  cellen/mm<sup>3</sup> bij studistart) met invasieve candidiasis werd beoordeeld in een prospectief, dubbelblind, gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek. Geschikte patiënten kregen hetzij anidulafungine (200 mg intraveneuze oplaaddosis gevolgd door 100 mg intraveneus dagelijks) of caspofungine (70 mg intraveneuze oplaaddosis gevolgd door 50 mg intraveneus dagelijks) (randomisatie 2:1). Patiënten werden ten minste 14 dagen behandeld. Bij klinisch stabiele patiënten was het overstappen naar de orale azoolbehandeling toegestaan na ten minste 10 dagen onderzoeksbehandeling. Een totaal van 14 neutropene patiënten met microbiologisch bevestigde invasieve candidiasis (MITT-populatie) werd ingeschreven voor het onderzoek (11 anidulafungine; 3 caspofungine). De meerderheid van de patiënten had alleen candidemie. De meest voorkomende pathogenen die bij studistart werden geïsoleerd, waren *C. tropicalis* (4 anidulafungine, 0 caspofungine), *C. parapsilosis* (2 anidulafungine, 1 caspofungine), *C. krusei* (2 anidulafungine, 1 caspofungine) en *C. ciferrii* (2 anidulafungine, 0 caspofungine). Het succesvolle globale responspercentage bij het Einde van Intraveneuze Behandeling (primair eindpunt) was 8/11 (72,7%) voor anidulafungine en 3/3 (100,0%) voor caspofungine (verschil -27,3; 95%-BI -80,9; 40,3); het succesvolle globale responspercentage bij het Einde van Alle Behandeling was 8/11 (72,7%) voor anidulafungine en 3/3 (100,0%) voor caspofungine (verschil -27,3; 95%-BI -80,9; 40,3). De mortaliteit ongeacht de oorzaak tot aan het 6 weken follow-up bezoek voor anidulafungine (MITT-populatie) was 4/11 (36,4%) en 2/3 (66,7%) voor caspofungine.

Patiënten met microbiologisch bevestigde invasieve candidiasis (MITT-populatie) en neutropenie waren geïdentificeerd in een analyse van samengevoegde gegevens afkomstig van 4 op vergelijkbare wijze opgezette prospectieve, open-label, niet-vergelijkende onderzoeken. De werkzaamheid van anidulafungine (200 mg intraveneuze oplaaddosis gevolgd door 100 mg intraveneus dagelijks) was beoordeeld bij 35 volwassen neutropene patiënten, gedefinieerd als absoluut neutrofielenaantal  $\leq 500$  cellen/mm<sup>3</sup> of WBC  $\leq 500$  cellen/mm<sup>3</sup>, bij 22 patiënten of door de onderzoeker geclassificeerd als neutropeen bij studistart bij 13 patiënten. Alle patiënten werden ten minste 14 dagen behandeld. Bij klinisch stabiele patiënten was het overstappen naar de orale azoolbehandeling toegestaan na ten minste 5 tot 10 dagen behandeling met anidulafungine. De meerderheid van de patiënten had alleen candidemie (85,7%). De meest voorkomende pathogenen die bij studistart werden geïsoleerd, waren *C. tropicalis* (12 patiënten), *C. albicans* (7 patiënten), *C. glabrata* (7 patiënten), *C. krusei* (7 patiënten)

en *C. parapsilosis* (6 patiënten). Het succesvolle globale responspercentage bij het Einde van Intraveneuze Behandeling (primair eindpunt) was 18/35 (51,4%) en 16/35 (45,7%) bij het Einde van Alle Behandeling. De mortaliteit ongeacht de oorzaak op dag 28 was 10/35 (28,6%). Het succesvolle globale responspercentage aan het Einde van Intraveneuze Behandeling en Einde van Alle Behandeling waren beide 7/13 (53,8%) bij de 13 patiënten met neutropenie onderzocht door de onderzoeker bij studiemarkt.

#### Aanvullende gegevens bij patiënten met diepe weefselinfecties

De werkzaamheid van anidulafungine (200 mg intraveneuze oplaaddosis gevolgd door 100 mg intraveneus dagelijks) bij volwassen patiënten met microbiologisch bevestigde diepe weefselcandidiasis werd beoordeeld in een analyse van samengevoegde gegevens afkomstig van 5 prospectieve onderzoeken (1 vergelijkend en 4 open-label). Patiënten werden ten minste 14 dagen behandeld. In de 4 open-label onderzoeken was het overstappen naar de orale azoolbehandeling toegestaan na ten minste 5 tot 10 dagen behandeling met anidulafungine. Een totaal van 129 patiënten werd geïncloseerd in de analyse. Eenentwintig (16,3%) hadden gelijktijdig candidemie. De gemiddelde APACHE II-score was 14,9 (bereik, 2 - 44). De meest voorkomende infectieplaatsen waren de buikholte (54,3%; 70 van 129), lever- en galwegen (7,0%; 9 van 129), pleuraholte (5,4%; 7 van 129) en nieren (3,1%; 4 van 129). De meest voorkomende pathogenen die bij studiemarkt uit een diepe weefselplaats werden geïsoleerd, waren *C. albicans* (64,3%; 83 van 129), *C. glabrata* (31,0%; 40 van 129), *C. tropicalis* (11,6%; 15 van 129) en *C. krusei* (5,4%; 7 van 129). Het succesvolle globale responspercentage aan het Einde van Intraveneuze Behandeling (primair eindpunt) en Einde van Alle Behandeling en de mortaliteit ongeacht de oorzaak tot aan het 6 weken follow-upbezoek is weergegeven in tabel 5.

**Tabel 5. Percentage succesvolle globale respons<sup>a</sup> en mortaliteit ongeacht oorzaak bij patiënten met diepe weefselcandidiasis – Samengevoegde analyse**

	MITT-populatie n/N (%)
<b>Globale respons van succes bij EOIVT<sup>b</sup></b>	
Totaal	102/129 (79,1)
Buikholte	51/70 (72,9)
Lever en galwegen	7/9 (77,8)
Pleuraholte	6/7 (85,7)
Nieren	3/4 (75,0)
<b>Globale respons van succes bij EOT<sup>b</sup></b>	94/129 (72,9)
<b>Mortaliteit ongeacht oorzaak</b>	40/129 (31,0)

<sup>a</sup> Een succesvolle globale respons was gedefinieerd als zowel klinisch als microbiologisch succes

<sup>b</sup> EOIVT (End of Intravenous Treatment), Einde van Intraveneuze Behandeling; EOT (End of All Treatment), Einde van Alle Behandeling

#### Pediatrie patiënten

Een prospectief, open-label, niet-vergelijkend, multinational onderzoek beoordeelde de veiligheid en werkzaamheid van anidulafungine bij 68 kinderen in de leeftijd van 1 maand tot <18 jaar met invasieve candidiasis, waaronder candidemie (ICC). Patiënten werden gestratificeerd naar leeftijd (1 maand tot <2 jaar, 2 tot <5 jaar en 5 tot <18 jaar) en kregen eenmaal daags intraveneus anidulafungine (aanvangsdosis van 3,0 mg/kg op dag 1, en onderhoudsdosis van 1,5 mg/kg per dag daarna) gedurende maximaal 35 dagen, gevolgd door een optionele overschakeling naar oraal fluconazol (6-12 mg/kg/dag, maximaal 800 mg/dag). Er vond 2 en 6 weken na EOT een follow-up van de patiënten plaats.

Van de 68 patiënten die anidulafungine kregen, hadden er 64 een microbiologisch bevestigde *Candida*-infectie. Zij werden beoordeeld op werkzaamheid in de gemodificeerde intent-to-treat (MITT)-populatie. In totaal hadden 61 patiënten (92,2%) *Candida* geïsoleerd uit alleen bloed. De meest frequent geïsoleerde pathogenen waren *Candida albicans* (25 patiënten [39,1%]), gevolgd door *Candida parapsilosis* (17 patiënten [26,6%]), en *Candida tropicalis* (9 patiënten [14,1%]). Een

succesvolle globale respons werd gedefinieerd als het hebben van zowel een klinische respons van succes (genezing of verbetering) als een microbiologische respons van succes (uitroeiing of veronderstelde uitroeiing). De totale succesvolle globale respons in de MITT-populatie staat weergegeven in tabel 6.

<b>Tabel 6. Samenvatting van succesvolle globale respons per leeftijdsgroep, MITT-populatie</b>					
		<b>Succesvolle globale respons, n (%)</b>			
<b>Tijdstpunt</b>	<b>Globale respons</b>	<b>1 maand tot &lt;2 jaar (N=16) n (n/N, %)</b>	<b>2 tot &lt;5 jaar (N=18) n (n/N, %)</b>	<b>5 tot &lt;18 jaar (N=30) n (n/N, %)</b>	<b>Totaal (N=64) n (n/N, %)</b>
<b>EOIVT</b>	Succes	11 (68,8)	14 (77,8)	20 (66,7)	45 (70,3)
	95% BI	(41,3; 89,0)	(52,4; 93,6)	(47,2; 82,7)	(57,6; 81,1)
<b>EOT</b>	Succes	11 (68,8)	14 (77,8)	21 (70,0)	46 (71,9)
	95% BI	(41,3; 89,0)	(52,4; 93,6)	(50,6; 85,3)	(59,2; 82,4)
<b>FU na 2 weken</b>	Succes	11 (68,8)	13 (72,2)	22 (73,3)	46 (71,9)
	95% BI	(41,3; 89,0)	(46,5; 90,3)	(54,1; 87,7)	(59,2; 82,4)
<b>FU na 6 weken</b>	Succes	11 (68,8)	12 (66,7)	20 (66,7)	43 (67,2)
	95% BI	(41,3; 89,0)	(41,0; 86,7)	(47,2; 82,7)	(54,3; 78,4)

95% BI = exact 95% betrouwbaarheidsinterval voor binomiale verdelingen met behulp van de Clopper-Pearson-methode; EOIVT = (End of Intravenous Treatment) Einde van Intraveneuze Behandeling; EOT = (End of All Treatment) Einde van Alle Behandeling; FU = follow-up; MITT = gemodificeerde intent-to-treat; N = aantal proefpersonen in de populatie; n = aantal proefpersonen met een respons

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Algemene farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van anidulafungine is gekarakteriseerd bij gezonde personen, speciale populaties en patiënten. Er werd een lage interpersoonlijke variabiliteit in systemische blootstelling (variatiecoëfficiënt ~25%) waargenomen. De steady state werd bereikt op de eerste dag na een aanvangsdosis (tweemaal de dagelijkse onderhoudsdosis).

### Distributie

De farmacokinetiek van anidulafungine wordt gekarakteriseerd door een snelle distributiehelfwaardetijd (0,5-1 uur) en een distributievolume van 30-50 l, dat gelijk is aan het totale volume lichaamsvocht. Anidulafungine bindt in sterke mate (> 99%) aan menselijke plasma-eiwitten. Er zijn geen specifieke onderzoeken naar de weefseldistributie van anidulafungine bij de mens verricht. Er is daarom geen informatie beschikbaar over het doordringen van anidulafungine in de cerebrospinale vloeistof (CSV) en/of door de bloed-hersenbarrière.

### Biotransformatie

Levermetabolisme van anidulafungine is niet waargenomen. Anidulafungine is geen klinisch relevant(e) substraat, inductor of remmer van cytochroom P450 iso-enzymen. Het is niet waarschijnlijk dat anidulafungine klinisch relevante effecten heeft op het metabolisme van geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door cytochroom P450 iso-enzymen.

Anidulafungine ondergaat langzame chemische degradatie bij fysiologische temperatuur en pH tot een peptide met geopende ring dat geen antischimmelactiviteit vertoont. De *in-vitro* halfwaardetijd voor degradatie van anidulafungine onder fysiologische omstandigheden bedraagt ongeveer 24 uur. *In-vivo* wordt het product met geopende ring vervolgens omgezet tot peptide-afbraakproducten en voornamelijk via biliaire excretie geëlimineerd.

## Eliminatie

De klaring van anidulafungine bedraagt ongeveer 1 l/uur. Anidulafungine heeft een predominante eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer 24 uur die het grootste gedeelte van het plasmaconcentratie-tijdsprofiel karakteriseert, en een terminale halfwaardetijd van 40-50 uur die de terminale eliminatiefase van het profiel karakteriseert.

Bij een klinisch onderzoek werd een enkele dosis radioactief gemerkt ( $^{14}\text{C}$ ) anidulafungine (~88 mg) toegediend aan gezonde personen. Ongeveer 30% van de toegediende radioactieve dosis werd in de loop van 9 dagen via de feces geëlimineerd; hiervan was minder dan 10% intact geneesmiddel. Minder dan 1% van de toegediende radioactieve dosis werd in de urine uitgescheiden, wat op verwaarloosbare renale klaring wijst. Zes dagen na het toedienen van de dosis daalden de anidulafungine-concentraties tot onder de ondergrens van kwantificering. Acht weken na het toedienen van de dosis werden verwaarloosbare hoeveelheden radioactiviteit die afkomstig waren van het geneesmiddel teruggevonden in bloed, urine en feces.

## Lineariteit

Anidulafungine vertoont lineaire farmacokinetiek binnen een breed bereik van eenmalige dagelijkse doses (15-130 mg).

## Speciale populaties

### *Patiënten met schimmelinfecties*

De farmacokinetiek van anidulafungine bij patiënten met schimmelinfecties is vergelijkbaar met die waargenomen bij gezonde personen, zo blijkt uit farmacokinetische analyses van populaties. Met het dagelijkse doseringsregime van 200/100 mg bij een infusiesnelheid van 1,1 mg/min, kunnen de steady state  $C_{\max}$  en de dalconcentraties ( $C_{\min}$ ) respectievelijk ongeveer 7 en 3 mg/l bereiken, met een gemiddelde steady state AUC van ongeveer 110 mg·uur/l.

### *Gewicht*

Hoewel gewicht werd geïdentificeerd als een bron van variabiliteit in klaring bij farmacokinetische analyse van populaties, heeft gewicht weinig klinische relevantie voor de farmacokinetiek van anidulafungine.

### *Geslacht*

De plasmaconcentraties van anidulafungine bij gezonde mannen en vrouwen waren vergelijkbaar. In onderzoeken waarbij patiënten meervoudige doses kregen, bleek de geneesmiddelklaring bij mannen iets sneller te verlopen (ongeveer 22%).

### *Ouderen*

Farmacokinetische analyse van populaties liet zien dat de mediane klaring licht uiteenliep tussen de ouderengroep (patiënten  $\geq 65$ , CL mediaan = 1,07 l/uur) en de niet-ouderengroep (patiënten  $< 65$ , CL mediaan = 1,22 l/uur). Het klaringsbereik was echter vergelijkbaar.

### *Etniciteit*

De farmacokinetiek van anidulafungine was vergelijkbaar onder mensen van het blanke, zwarte, aziatische en latijns-amerikaanse ras.

### *HIV-positiviteit*

Aanpassingen van de dosering zijn niet noodzakelijk op basis van HIV-positiviteit, ongeacht of gelijktijdig een antiretrovirale behandeling wordt gevolgd.

### *Leverinsufficiëntie*

Anidulafungine wordt niet gemetaboliseerd door de lever. De farmacokinetiek van anidulafungine is onderzocht bij patiënten met lichte tot ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse A, B of C). De anidulafungine-concentraties waren niet verhoogd bij patiënten met een zekere mate van

leverinsufficiëntie. Hoewel een lichte afname in AUC werd waargenomen bij patiënten met leverinsufficiëntie (Child-Pugh C), bleef deze afname binnen de spreiding die gemeld is voor populatieschattingen bij gezonde personen.

#### *Nierinsufficiëntie*

Anidulafungine vertoont een verwaarloosbare renale klaring (<1%). In een klinisch onderzoek bij patiënten met lichte, matige, ernstige of terminale (dialyse-afhankelijke) nierinsufficiëntie, was de farmacokinetiek van anidulafungine vergelijkbaar met die waargenomen bij personen met een normale nierfunctie. Anidulafungine is niet dialyseerbaar en kan worden toegediend ongeacht het moment waarop hemodialyse plaatsvindt.

#### *Pediatrische patiënten*

De farmacokinetiek van anidulafungine na ten minste 5 dagelijkse doses werd onderzocht bij 24 immuungecompromitteerde kinderen (2 tot 11 jaar oud) en adolescenten (12 tot 17 jaar oud) met neutropenie. Steady state werd bereikt op de eerste dag na een aanvangsdosis (twee keer de onderhoudsdosis) en steady state  $C_{\max}$  en  $AUC_{ss}$  nemen evenredig met de dosis toe. Systemische blootstelling na dagelijkse onderhoudsdoses van 0,75 en 1,5 mg/kg/dag in deze populatie was vergelijkbaar met die waargenomen bij volwassenen na inname van respectievelijk 50 en 100 mg/dag. Beide regimes werden goed verdragen door deze patiënten.

De farmacokinetiek van anidulafungine werd onderzocht bij 66 kinderen (1 maand tot <18 jaar) met ICC in een prospectief, open-label, niet-vergelijkend pediatrisch onderzoek na toediening van een aanvangsdosis van 3,0 mg/kg en een onderhoudsdosis van 1,5 mg/kg/dag (zie rubriek 5.1). In een populatie-farmacokinetische analyse van gecombineerde gegevens van volwassenen en kinderen met ICC, waren de gemiddelde blootstellingsparameters ( $AUC_{0-24,ss}$  en  $C_{\min,ss}$ ) in steady state bij alle kinderen in alle leeftijdsgroepen (1 maand tot <2 jaar, 2 tot <5 jaar en 5 tot <18 jaar) vergelijkbaar met die bij volwassenen die een aanvangsdosis van 200 mg en een onderhoudsdosis van 100 mg/dag kregen. De op basis van het lichaamsgewicht aangepaste CL (l/u/kg) en het distributievolume in steady state (l/kg) waren in alle leeftijdsgroepen vergelijkbaar.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

In onderzoeken van 3 maanden werd bewijs waargenomen voor levertoxiciteit, waaronder verhoogde enzymen en morfologische veranderingen, bij zowel ratten als apen bij doses 4 tot 6 keer hoger dan de verwachte klinische therapeutische blootstelling. *In-vitro* en *in-vivo* genotoxiciteitsonderzoeken met anidulafungine leverden geen bewijs op voor mogelijke genotoxiciteit. Er zijn geen langetermijnstudies bij dieren verricht om mogelijke carcinogeniciteit van anidulafungine te onderzoeken.

Toediening van anidulafungine aan ratten gaf geen aanwijzingen voor effecten op de reproductie, inclusief mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid.

Anidulafungine passeerde de placenta bij ratten en werd gedetecteerd in foetaal plasma.

Embryo-foetale ontwikkelingsstudies werden uitgevoerd met doses tussen 0,2 en 2 maal (ratten) en tussen 1 en 4 maal (konijnen) de voorgestelde therapeutische onderhoudsdosis van 100 mg/dag. Anidulafungine veroorzaakte geen enkele geneesmiddelgerelateerde toxiciteit tijdens de ontwikkeling bij de rat in de hoogste geteste dosis. Effecten op de ontwikkeling zoals waargenomen bij konijnen (iets lager gewicht van de foetus), traden alleen op in de hoogste geteste dosis, een dosis die ook maternale toxiciteit veroorzaakte.

Bij ongeïnfecteerde volwassen en pasgeboren ratten, was de concentratie anidulafungine in de hersenen na een enkele dosis laag (hersen-plasmaverhouding ongeveer 0,2), hoewel de concentraties in de hersenen van ongeïnfecteerde pasgeboren ratten na vijf dagelijkse doseringen toenamen (hersen-plasmaverhouding ongeveer 0,7). In onderzoeken met meervoudige doseringen bij konijnen met gedissemineerde candidiasis en bij muizen met een *Candida*-infectie aan het centrale zenuwstelsel (CZS), is aangetoond dat anidulafungine de schimmelbelasting in de hersenen vermindert. De

resultaten van farmacokinetische-farmacodynamische onderzoeken in konijnmodellen met gedissemineerde candidiasis en door hematogene *Candida*-infectie veroorzaakte meningo-encefalitis duiden erop dat hogere doses anidulafungine nodig waren voor de optimale behandeling van infecties van CZS-weefsels in vergelijking met niet-CZS-weefsels (zie rubriek 4.4).

De ratten werden behandeld met anidulafungine op drie dosisniveaus en binnen één uur verdoofd met een combinatie van ketamine en xylazine. De ratten in de hooggedoseerde groep ondervonden infusie-gerelateerde reacties die door anesthesie werden verergerd. Sommige ratten in de middelste dosisgroep ondervonden soortgelijke reacties, maar uitsluitend na anesthesie. Er waren geen bijwerkingen bij de laaggedoseerde dieren met of zonder anesthesie, en geen infusiegerelateerde reacties in de middelste dosisgroep zonder anesthesie.

Onderzoeken bij jonge ratten wezen niet op een grotere gevoeligheid voor door anidulafungine geïnduceerde hepatotoxiciteit dan bij volwassen dieren.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Fructose  
Mannitol  
Polysorbaat 80  
Tartaarzuur  
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)  
Zoutzuur (voor pH-aanpassing)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen of elektrolyten dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

Uitwijkingen bij temperaturen tot 25°C gedurende maximaal 96 uur zijn toegestaan en het poeder kan wederom in de koelkast bewaard worden.

#### Gereconstitueerde oplossing

Chemische en fysische 'in use'-stabiliteit van de gereconstitueerde oplossing gedurende 24 uur bij 25°C is aangetoond.

Vanuit microbiologisch oogpunt kan, onder de juiste aseptische omstandigheden, de gereconstitueerde oplossing tot 24 uur gebruikt worden wanneer deze bij 25 °C bewaard wordt.

#### Oplossing voor infusie

Niet bevroren.

Chemische en fysische 'in use'-stabiliteit van de infusieoplossing gedurende 48 uur bij 25°C zijn aangetoond.

Vanuit microbiologisch oogpunt kan, onder de juiste aseptische omstandigheden, de oplossing voor infusie tot 48 uur na verdunning gebruikt worden wanneer deze bij 25 °C bewaard wordt.

## 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie en verdunning, zie rubriek 6.3.

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

30 ml injectieflacon van type 1 glas met een stop van elastomeer (butyl rubber met een inert polymeer coating op het productcontactoppervlak en glijmiddel op de bovenkant voor een makkelijkere vervaardiging, of als alternatief bromobutyl rubber met een glijmiddel) en een aluminium verzegeling met 'flip-off' dop.

Verpakkingsgrootte van 1 injectieflacon.

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

ECALTA dient te worden gereconstitueerd met water voor injectie en vervolgens UITSLUITEND te worden verdund met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie of met 50 mg/ml (5%) glucose voor infusie. De verenigbaarheid van gereconstitueerde ECALTA met intraveneuze stoffen, toevoegingen of geneesmiddelen anders dan 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride voor infusie of 50 mg/ml (5%) glucose voor infusie is niet vastgesteld. De infusieoplossing mag niet worden ingevroren.

### Reconstitutie

Reconstitueer elke injectieflacon aseptisch met 30 ml water voor injectie om een concentratie van 3,33 mg/ml te krijgen. De reconstitutietijd is max. 5 minuten. De oplossing moet worden weggegooid als er na verdere verdunning deeltjes of verkleuring worden waargenomen.

### Verdunning en infusie

**Als de oplossing en verpakking dit mogelijk maken, dienen geneesmiddelen voor parenteraal gebruik altijd vóór toediening visueel gecontroleerd te worden op de aanwezigheid van deeltjes en verkleuring. Gooi de oplossing weg als er deeltjes of verkleuring waargenomen worden.**

### Volwassen patiënten

Breng de inhoud van de gereconstitueerde injectieflacon(s) aseptisch over in een infuuszak (of -fles) die of 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride voor infusie of 50 mg/ml (5%) glucose voor infusie bevat om de juiste ECALTA-concentratie te verkrijgen. De onderstaande tabel geeft de verdunning tot een concentratie van 0,77 mg/ml weer voor de uiteindelijke oplossing voor infusie en instructies voor infusie voor elke dosis.

### Verdunningsvoorschriften voor toedienen van ECALTA

Dosis	Aantal poeder-flacons	Totaal gereconstitueerd volume	Infusie-volume <sup>A</sup>	Totaal infusie-volume <sup>B</sup>	Infusie-snelheid	Minimale infusie-duur
100 mg	1	30 ml	100 ml	130 ml	1,4 ml/min of 84 ml/uur	90 min
200 mg	2	60 ml	200 ml	260 ml	1,4 ml/min of 84 ml/uur	180 min

<sup>A</sup> 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride voor infusie of 50 mg/ml (5%) glucose voor infusie.



<sup>B</sup> Concentratie van de infuusoplossing is 0,77 mg / ml.

De infusiesnelheid dient niet meer dan 1,1 mg/min (gelijk aan 1,4 ml/min of 84 ml/uur wanneer gereconstitueerd en verdund volgens de voorschriften) te bedragen (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 4.8).

### Kinderen

Voor kinderen in de leeftijd van 1 maand tot <18 jaar zal het volume van de oplossing voor infusie dat nodig is om de dosis toe te dienen, variëren afhankelijk van het gewicht van de patiënt. De gereconstitueerde oplossing moet verder worden verdund tot een concentratie van 0,77 mg/ml voor de uiteindelijke oplossing voor infusie. Een programmeerbare spuit of infuuspomp wordt aanbevolen. **De infusiesnelheid dient niet meer dan 1,1 mg/minuut (gelijk aan 1,4 ml/min of 84 ml/uur wanneer gereconstitueerd en verdund volgens de voorschriften) te bedragen** (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

1. Bereken de dosis voor de patiënt en reconstitueer de benodigde injectieflacon(s) volgens de instructies voor reconstitutie om een concentratie van 3,33 mg/ml te verkrijgen (zie rubrieken 2 en 4.2)
2. Bereken het benodigde volume (ml) gereconstitueerde anidulafungine:
  - Volume anidulafungine (ml) = Dosis anidulafungine (mg) ÷ 3,33 mg/ml
3. Bereken het totaal benodigde volume van de doseeroplossing (ml) om een uiteindelijke concentratie van 0,77 mg/ml te verkrijgen:
  - Totaal volume van de doseeroplossing (ml) = Dosis anidulafungine (mg) ÷ 0,77 mg/ml
4. Bereken het benodigde volume van het verdunningsmiddel [5% dextrose-injectievloeistof, USP of 0,9% natriumchloride-injectievloeistof, USP (normale fysiologische zoutoplossing)] om de doseeroplossing voor te bereiden:
  - Volume van het verdunningsmiddel (ml) = Totaal volume van de doseeroplossing (ml) – Volume anidulafungine (ml)
5. Breng de benodigde volumes (ml) anidulafungine en 5% dextrose-injectievloeistof, USP of 0,9% natriumchloride-injectievloeistof, USP (normale fysiologische zoutoplossing) aseptisch over in een infusiespuit of i.v. infusiezak die nodig is voor toediening.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brussel  
België

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/07/416/002

**9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 september 2007

Datum van laatste verlenging: 28 augustus 2017

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN  
LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER  
VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN  
MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT  
EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET  
GENEESMIDDEL**

## **A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een RMP-update wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETTERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD****Kartonnen buitenverpakking****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

ECALTA 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie  
anidulafungine

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke injectieflacon bevat 100 mg anidulafungine.

De gereconstitueerde oplossing bevat 3,33 mg/ml anidulafungine en de verdunde oplossing bevat 0,77 mg/ml anidulafungine.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: fructose, mannitol, polysorbaat 80, tartaarzuur, NaOH en/of HCl.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

1 injectieflacon

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Alleen voor intraveneus gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG****8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP {MAAND - JJJJ}

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brussel  
België

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/07/416/002

**13. BATCHNUMMER**

Lot {nummer}

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

[Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.]

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN



**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**Injectieflacon etiket**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)**

ECALTA 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie  
anidulafungine  
IV

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP {MAAND - JJJJ}

**4. BATCHNUMMER**

Lot {nummer}

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

100 mg

**6. OVERIGE**

Bewaren in de koelkast

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **ECALTA 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie** Anidulafungine

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u of uw kind dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Krijgt u of uw kind last van bijwerkingen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. Zie rubriek 4.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is ECALTA en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u of uw kind dit middel niet gebruiken of moet u of uw kind er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is ECALTA en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

ECALTA bevat de werkzame stof anidulafungine en wordt voorgeschreven bij volwassenen en kinderen in de leeftijd van 1 maand tot jonger dan 18 jaar voor de behandeling van een soort schimmelinfectie van het bloed of andere inwendige organen die invasieve candidiasis wordt genoemd. De infectie wordt veroorzaakt door schimmelcellen (gisten) die *Candida* worden genoemd.

ECALTA behoort tot een groep van geneesmiddelen die men aanduidt als echinocandinen. Deze geneesmiddelen worden gebruikt om ernstige schimmelinfecties te behandelen.

ECALTA verhindert een normale ontwikkeling van de schimmelcelwand. In aanwezigheid van ECALTA hebben schimmelcellen onvolledige of beschadigde celwanden, waardoor ze kwetsbaar zijn of niet kunnen groeien.

#### **2. Wanneer mag u of uw kind dit middel niet gebruiken of moet u of uw kind er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

##### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.

Uw arts kan beslissen

- uw leverfunctie nauwkeuriger te controleren als u leverproblemen ontwikkelt tijdens uw behandeling

- u te controleren als aan u verdovingsmiddelen gegeven worden tijdens uw behandeling met ECALTA
- u te controleren op tekenen van een allergische reactie, zoals jeuk, piepende ademhaling of vlekkerige huid
- u te controleren op tekenen van een infusiegerelateerde reactie, zoals huiduitslag, netelroos, jeuk of roodheid
- u te controleren op kortademigheid/moeilijkheden met ademen, duizeligheid of een licht gevoel in het hoofd

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

ECALTA mag niet aan patiënten jonger dan 1 maand worden gegeven.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u of uw kind naast ECALTA nog andere geneesmiddelen, heeft u of uw kind dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u of uw kind binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Het effect van ECALTA bij zwangere vrouwen is niet bekend. Daarom wordt ECALTA niet aanbevolen tijdens de zwangerschap. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen een effectief anticonceptiemiddel te gebruiken. Waarschuw uw arts onmiddellijk als u zwanger wordt terwijl u ECALTA gebruikt.

Het effect van ECALTA bij vrouwen die borstvoeding geven is niet bekend. Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u ECALTA gebruikt terwijl u borstvoeding geeft.

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel inneemt.

### **ECALTA bevat fructose**

Dit geneesmiddel bevat 119 mg fructose (een soort suiker) per injectieflacon. Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken.

Als u (of uw kind) erfelijke fructose-intolerantie heeft, een zeldzame erfelijke aandoening, mag u (of uw kind) dit middel niet toegediend krijgen. Patiënten met erfelijke fructose-intolerantie kunnen de fructose in dit middel niet afbreken. Dat kan ernstige bijwerkingen veroorzaken.

Als u (of uw kind) erfelijke fructose-intolerantie heeft, moet u dit aan uw arts melden, voordat u (of uw kind) dit middel toegediend krijgt. Meld ook aan uw arts als uw kind zoete voedingsmiddelen of dranken niet meer verdraagt doordat uw kind misselijk wordt of moet braken of doordat uw kind last krijgt van onaangename verschijnselen zoals een opgeblazen gevoel, maagkrampen of diarree.

### **ECALTA bevat natrium**

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

## **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

ECALTA wordt altijd bereid en aan u of uw kind toegediend door een arts of zorgverlener (meer informatie over de wijze van bereiden vindt u aan het eind van de bijsluiters in de sectie die is bestemd voor artsen en andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg).

Voor gebruik bij volwassenen begint de behandeling met 200 mg op de eerste dag (aanvangsdosis). Hierna volgt een dagelijkse dosis van 100 mg (onderhoudsdosis).

Voor gebruik bij kinderen en jongeren (leeftijd van 1 maand tot jonger dan 18 jaar) begint de behandeling met 3,0 mg/kg (niet hoger dan 200 mg) op de eerste dag (aanvangsdosis). Hierna volgt een dagelijkse dosis van 1,5 mg/kg (niet hoger dan 100 mg) (onderhoudsdosis). De dosis die wordt gegeven, hangt af van het gewicht van de patiënt.

ECALTA dient eenmaal per dag aan u te worden toegediend door middel van langzame infusie (druppelinfuus) in uw ader. Bij volwassenen duurt dit minstens 1,5 uur voor de onderhoudsdosis en 3 uur voor de aanvangsdosis. Bij kinderen en jongeren duurt de infusie mogelijk korter, afhankelijk van het gewicht van de patiënt.

Uw arts bepaalt de duur van uw behandeling en de hoeveelheid ECALTA die u elke dag ontvangt, en controleert uw reactie en lichamelijke gesteldheid.

Uw behandeling dient over het algemeen ten minste 14 dagen na de laatste dag waarop *Candida* in uw bloed is aangetroffen, te worden voortgezet.

#### **Heeft u te veel van dit middel gebruikt?**

Als u denkt dat u te veel ECALTA toegediend heeft gekregen, vertel dit dan onmiddellijk aan uw arts of een andere zorgverlener.

#### **Bent u vergeten dit middel te gebruiken?**

Aangezien u dit geneesmiddel krijgt toegediend onder nauwlettend medisch toezicht, is het onwaarschijnlijk dat er een dosis wordt overgeslagen. Als u echter denkt dat er een dosis is vergeten, vertel dit dan aan uw arts of apotheker.

U mag geen dubbele dosis gegeven worden door uw arts.

#### **Als u stopt met het gebruik van dit middel**

U zou geen verschijnselen van ECALTA mogen ondervinden als uw arts de behandeling met ECALTA stopt.

Uw arts kan een ander geneesmiddel voorschrijven na uw behandeling met ECALTA om de behandeling van uw schimmelinfectie voort te zetten of om te voorkomen dat deze terugkeert.

Als uw oorspronkelijke symptomen terugkomen, vertel dit dan onmiddellijk aan uw arts of een andere zorgverlener.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

#### **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Enkele van deze bijwerkingen zullen worden opgemerkt door uw arts tijdens de controle van uw respons en conditie.

Levensbedreigende allergische reacties, die mogelijk gepaard gaan met ademhalingsmoeilijkheden met piepende ademhaling of het verergeren van een bestaande huiduitslag, zijn zelden gemeld bij het gebruik van Ecalta.

**Ernstige bijwerkingen – Vertel direct aan uw arts of aan een andere beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg als u een van de volgende verschijnselen bemerkt:**

- Toevallen/stuipen (convulsies)
- Blozen
- Uitslag, pruritis (jeuk)
- Opvliegers
- Netelroos
- Plotselinge samentrekkingen van de spieren rond de luchtwegen wat resulteert in piepende en hijgende ademhaling en hoesten
- Moeilijkheden met ademen

#### **Andere bijwerkingen**

**Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (die bij meer dan 1 op de 10 mensen kunnen voorkomen) zijn:**

- Laag kaliumgehalte in het bloed (hypokaliëmie)
- Diarree
- Misselijkheid

**Vaak voorkomende bijwerkingen (die bij maximaal 1 op de 10 mensen kunnen voorkomen) zijn:**

- Toevallen/stuipen (convulsies)
- Hoofdpijn
- Braken
- Veranderingen bij bloedonderzoek naar de leverfunctie
- Huiduitslag, jeuk (pruritus)
- Veranderingen bij bloedonderzoek naar de nierfunctie
- Abnormale galafvoer vanuit de galblaas naar de darm (cholestase)
- Hoog bloedsuikergehalte
- Hoge bloeddruk
- Lage bloeddruk
- Plotselinge samentrekkingen van de spieren rond de luchtwegen die piepende ademhaling of hoesten veroorzaakt
- Ademhalingsmoeilijkheden

**Soms voorkomende bijwerkingen (die bij maximaal 1 op de 100 mensen kunnen voorkomen) zijn:**

- Bloedstollingsstoornis
- Blozen
- Opvliegers
- Buikpijn
- Galbulten
- Pijn op de injectieplaats

**Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):**

- Levensbedreigende allergische reacties

#### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit

geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in Appendix V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C).

De gereconstitueerde oplossing kan tot 24 uur tot 25°C bewaard worden.

De oplossing voor infusie kan 48 uur bij 25°C (kamertemperatuur) bewaard worden (niet bevroren) en moet binnen 48 uur worden toegediend bij 25°C (kamertemperatuur).

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is anidulafungine. Elke poederflacon bevat 100 mg anidulafungine.
- De andere stoffen in dit middel zijn: fructose (zie rubriek 2 “ECALTA bevat fructose”), mannitol, polysorbaat 80, tartaarzuur, natriumhydroxide (voor pH-aanpassing) (zie rubriek 2 “ECALTA bevat natrium”), zoutzuur (voor pH-aanpassing)

### **Hoe ziet ECALTA eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

ECALTA wordt geleverd als een doosje met 1 injectieflacon met 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.

Het poeder is wit tot gebroken wit.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Brussel, België

### **Fabrikant**

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

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

**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

**Lietuva**  
Pfizer Luxembourg SARL  
filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

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

**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



**Italia**

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

**Sverige**

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

**Κύπρος**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Latvija**

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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}.**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

-----  
De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en geldt alleen voor de enkele injectieflacon ECALTA 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie:

De inhoud van het injectieflacon dient te worden gereconstitueerd met water voor injectie en vervolgens UITSLUITEND te worden verdund met 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride voor infusie of met 50 mg/ml (5%) glucose voor infusie. De verenigbaarheid van gereconstitueerde ECALTA met intraveneuze stoffen, toevoegingen of geneesmiddelen anders dan 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride voor infusie of 50 mg/ml (5%) glucose voor infusie is niet vastgesteld. De infusieoplossing mag niet worden ingevroren.

*Reconstitutie*

Reconstitueer elke injectieflacon aseptisch met 30 ml water voor injectie om een concentratie van 3,33 mg/ml te krijgen. De reconstitutietijd is max. 5 minuten. De oplossing moet worden weggegooid als er na verdere verdunning deeltjes of verkleuring worden waargenomen.

De gereconstitueerde oplossing kan tot 24 uur tot 25°C bewaard worden, voordat deze verder wordt verdund.

*Verdunning en infusie*

**Als de oplossing en verpakking dit mogelijk maken, dienen geneesmiddelen voor parenteraal gebruik altijd vóór toediening visueel gecontroleerd te worden op de aanwezigheid van deeltjes en verkleuring. Gooi de oplossing weg als er deeltjes of verkleuring waargenomen worden.**

Volwassen patiënten

Breng de inhoud van de gereconstitueerde injectieflacon(s) aseptisch over in een infuuszak (of -fles) die of 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride voor infusie of 50 mg/ml (5%) glucose voor infusie bevat om de juiste anidulafungine-concentratie te verkrijgen. De onderstaande tabel geeft de verdunning tot een concentratie van 0,77 mg/ml weer voor de uiteindelijke oplossing voor infusie en instructies voor infusie voor elke dosis.

## Verdunningsvoorschriften voor toedienen van ECALTA

Dosis	Aantal poeder-flacons	Totaal gereconstitueerd volume	Infusie-volume <sup>A</sup>	Totaal infusie-volume <sup>B</sup>	Infusiesnelheid	Minimale infusie-duur
100 mg	1	30 ml	100 ml	130 ml	1,4 ml/min of 84 ml/uur	90 min
200 mg	2	60 ml	200 ml	260 ml	1,4 ml/min of 84 ml/uur	180 min

<sup>A</sup> 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride voor infusie of 50 mg/ml (5%) glucose voor infusie.

<sup>B</sup>Concentratie van de infuusoplossing is 0,77 mg/ml.

De infuussnelheid dient niet meer dan 1,1 mg/min (gelijk aan 1,4 ml/min of 84 ml/uur wanneer gereconstitueerd en verdund volgens de voorschriften) te bedragen.

### Kinderen

Voor kinderen in de leeftijd van 1 maand tot <18 jaar zal het volume van de oplossing voor infusie dat nodig is om de dosis toe te dienen, variëren afhankelijk van het gewicht van de patiënt. De gereconstitueerde oplossing moet verder worden verdund tot een concentratie van 0,77 mg/ml voor de uiteindelijke oplossing voor infusie. Een programmeerbare spuit of infuuspomp wordt aanbevolen. **De infusiesnelheid dient niet meer dan 1,1 mg/minuut (gelijk aan 1,4 ml/min of 84 ml/uur wanneer gereconstitueerd en verdund volgens de voorschriften) te bedragen.**

1. Bereken de dosis voor de patiënt en reconstitueer de benodigde injectieflacon(s) volgens de instructies voor reconstitutie om een concentratie van 3,33 mg/ml te verkrijgen
2. Bereken het benodigde volume (ml) gereconstitueerde anidulafungine:
  - Volume anidulafungine (ml) = Dosis anidulafungine (mg) ÷ 3,33 mg/ml
3. Bereken het totaal benodigde volume van de doseeroplossing (ml) om een uiteindelijke concentratie van 0,77 mg/ml te verkrijgen:
  - Totaal volume van de doseeroplossing (ml) = Dosis anidulafungine (mg) ÷ 0,77 mg/ml
4. Bereken het benodigde volume van het verdunningsmiddel [5% dextrose-injectievloeistof, USP of 0,9% natriumchloride-injectievloeistof, USP (normale fysiologische zoutoplossing)] om de doseeroplossing voor te bereiden:
  - Volume van het verdunningsmiddel (ml) = Totaal volume van de doseeroplossing (ml) – Volume anidulafungine (ml)
5. Breng de benodigde volumes (ml) anidulafungine en 5% dextrose-injectievloeistof, USP of 0,9% natriumchloride-injectievloeistof, USP (normale fysiologische zoutoplossing) aseptisch over in een infusiespuit of i.v. infusiezak die nodig is voor toediening.

Voor eenmalig gebruik. Afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.