

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

ECALTA 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 100 mg anidulafungina.

Rekonstituirana otopina sadrži 3,33 mg/ml anidulafungina, a razrijeđena otopina sadrži 0,77 mg/ml anidulafungina.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: ECALTA sadrži 119 mg fruktoze u jednoj bočici.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju.

Bijela do gotovo bijela kruta tvar.

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

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje invazivne kandidijaze u odraslih i pedijatrijskih bolesnika u dobi od 1 mjeseca do < 18 godina (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom ECALTA treba započeti liječnik s iskustvom u liječenju invazivnih gljivičnih infekcija.

Doziranje

Prije terapije treba uzeti uzorke za kulturu gljivica. Terapija se može započeti prije nego što se dobiju rezultati kulture i može se prilagoditi prema rezultatima kad postanu dostupni.

Odrasli (doziranje i trajanje terapije)

Jednokratnu udarnu dozu od 200 mg potrebno je primijeniti 1. dana, a nakon toga 100 mg dnevno.

Trajanje liječenja treba se temeljiti na kliničkom odgovoru bolesnika.

Antimikotična terapija općenito treba trajati najmanje 14 dana nakon posljednje pozitivne kulture.

Nema dovoljno podataka koji bi poduprli primjenu doze od 100 mg dulje od 35 dana terapije.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega i jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre.

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s bilo kojim stupnjem zatajivanja bubrega, uključujući i one na dijalizi. ECALTA se može dati neovisno o vremenu kad se provodi hemodijaliza (vidjeti dio 5.2).

Druge posebne populacije

Nije potrebna prilagodba doze u odraslih bolesnika na temelju spola, tjelesne težine, etniciteta, HIV-pozitivnog statusa, ili u starijih osoba (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija (od 1 mjeseca do < 18 godina) (doziranje i trajanje terapije)

Potrebno je primijeniti jednokratnu udarnu dozu od 3,0 mg/kg (ne smije premašiti 200 mg) 1. dan nakon koje se primjenjuje dnevna doza održavanja od 1,5 mg/kg (ne smije premašiti 100 mg).

Trajanje liječenja treba se temeljiti na kliničkom odgovoru bolesnika.

Antimikotična terapija općenito treba trajati najmanje 14 dana nakon posljednje pozitivne kulture.

Sigurnost i djelotvornost lijeka ECALTA u novorođenčadi (u dobi od < 1 mjeseca) nisu ustanovljene (vidjeti dio 4.4).

Način primjene

Samo za intravensku primjenu.

ECALTA se treba rekonstituirati s vodom za injekciju do koncentracije od 3,33 mg/ml i zatim razrijediti do koncentracije od 0,77 mg/ml za konačnu otopinu za infuziju. Kod pedijatrijskog bolesnika volumen otopine za infuziju potreban za primjenu doze razlikovat će se ovisno o tjelesnoj težini djeteta. Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene (vidjeti dio 6.6).

Preporučuje se primijeniti lijek ECALTA brzinom infuzije koja ne prelazi 1,1 mg/min (što odgovara 1,4 ml/min nakon rekonstitucije i razrjeđenja prema uputama). Reakcije povezane s infuzijom nisu česte kad brzina infuzije anidulafungina ne prelazi 1,1 mg/min vidjeti dio 4.4.

ECALTA se ne smije primijeniti u obliku bolus injekcije.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Preosjetljivost na druge lijekove iz skupine ehinokandina.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

ECALTA nije ispitivana u bolesnika s endokarditisom, osteomijelitisom ili meningitisom uzrokovanim *Candidom*.

Djelotvornost lijeka Ecalta procijenjena je samo u ograničenog broja bolesnika s neutropenijom (vidjeti dio 5.1).

Pedijatrijska populacija

Ne preporučuje se liječenje novorođenčadi (u dobi od < 1 mjeseca) lijekom ECALTA. Kod liječenja novorođenčadi potrebno je razmotriti obuhvaćanje diseminirane kandidijaze, uključujući zahvaćeni središnji živčani sustav; modeli nekliničkih infekcija ukazuju na to da su potrebne veće doze anidulafungina za postizanje odgovarajuće penetracije u središnji živčani sustav (vidjeti dio 5.3), što dovodi do većih doza polisorbata 80, pomoćne tvari formulacije. Veće doze polisorbata povezuju se s toksičnostima koje potencijalno mogu biti opasne po život novorođenčadi, kako je prijavljeno u literaturi.

Nema kliničkih podataka koji podržavaju djelotvornost i sigurnost većih doza anidulafungina od onih koje su preporučene u dijelu 4.2.

Učinci na jetru

Povišene razine jetrenih enzima opažene su u zdravih ispitanika i bolesnika liječenih anidulafunginom. U nekih bolesnika s ozbiljnom bolešću u podlozi koji su primali više lijekova istovremeno s

anidulafunginom nastupili su klinički značajni poremećaji jetre. Slučajevi značajnog poremećaja funkcije jetre, hepatitisa i zatajenje jetre nisu bili česti u kliničkim ispitivanjima. Bolesnike s povišenim vrijednostima jetrenih enzima tijekom terapije anidulafunginom treba pratiti zbog znakova pogoršanja funkcije jetre te procijeniti omjer rizika i koristi od nastavka terapije anidulafunginom.

Anafilaktičke reakcije

Anafilaktičke reakcije, uključujući šok, zabilježene su s primjenom anidulafungina. Ako se javi takva reakcija, potrebno je prekinuti primjenu anidulafungina i primijeniti odgovarajuću terapiju.

Reakcije povezane s infuzijom

Zabilježene su reakcije povezane s infuzijom anidulafungina, uključujući osip, urtikariju, navale crvenila, svrbež, dispneju, bronhospazam i hipotenziju. Nuspojave povezane s infuzijom su rijetke kada brzina infuzije anidulafungina ne prelazi 1,1 mg/min (vidjeti dio 4.8).

U nekliničkim ispitivanjima (na štakorima) opažena je egzacerbacija reakcija povezanih s infuzijom kod istovremene primjene anestetika (vidjeti dio 5.3). Klinička važnost tog nalaza nije poznata. Ipak, potreban je oprez kad se anidulafungin primjenjuje istovremeno s anestheticima.

Sadržaj fruktoze

ECALTA sadrži fruktozu.

Bolesnici s nasljednim nepodnošenjem fruktoze ne smiju primiti ovaj lijek osim ako je to zaista neophodno.

Dojenčad i mala djeca (mlađa od 2 godine) možda još nemaju dijagnosticirano nasljedno nepodnošenje fruktoze. Lijekovi (koji sadrže fruktozu) koji se daju intravenski mogu biti opasni po život i moraju biti kontraindicirani u ovoj populaciji osim ako postoji velika klinička potreba te nema dostupnih zamjenskih lijekova.

Prije primjene ovog lijeka potrebno je od svakog bolesnika uzeti detaljnu anamnezu s obzirom na simptome nasljednog nepodnošenja fruktoze.

Sadržaj natrija

ECALTA sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po bočici. Bolesnici na prehrani sa smanjenim unosom natrija mogu se obavijestiti da ovaj lijek sadrži zanemarive količine natrija.

ECALTA se može razrijediti s otopinama koje sadrže natrij (vidjeti dio 6.6) te je to potrebno razmotriti u odnosu na ukupnu količinu natrija iz svih izvora koja će se dati bolesniku.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Anidulafungin nije klinički važan supstrat, induktor niti inhibitor izoenzima citokroma P450 (1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A). Treba napomenuti da *in vitro* ispitivanja ne isključuju u potpunosti mogućnost interakcija *in vivo*.

Provedena su ispitivanja interakcija anidulafungina i drugih lijekova s kojima će se vjerojatno istovremeno primjenjivati. Ne preporučuje se prilagodba doze ciklosporina, vorikonazola ili takrolimusa kad se primjenjuju istovremeno s anidulafunginom, kao što se ne preporučuje niti prilagodba doze anidulafungina kad se primjenjuje istovremeno s amfotericinom B ili rifampicinom.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni anidulafungina u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Ne preporučuje se koristiti lijek ECALTA tijekom trudnoće osim ako korist za majku jasno nadmašuje potencijalni rizik za fetus.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se anidulafungin u majčino mlijeko. Dostupni farmakodinamički/toksikološki podaci u životinja pokazuju da se anidulafungin izlučuje u mlijeko.

Ne može se isključiti rizik za dojenče. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja lijekom ECALTA uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Anidulafungin nije pokazao djelovanje na plodnost u ispitivanjima provedenim na mužjacima i ženama štakora (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nije značajno.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Zabilježene su nuspojave povezane s infuzijom anidulafungina u kliničkim ispitivanjima uključujući osip, svrbež, dispneju, bronhospazam, hipotenziju (česti događaji), navale crvenila, navale vrućine i urtikariju (manje česti događaji), sažeto prikazane u tablici 1 (vidjeti dio 4.4).

Tablični prikaz nuspojava

Sljedeća tablica prikazuje nuspojave svih uzročnosti (MedDRA pojmovi) u 840 ispitanika koji su primali 100 mg anidulafungina, sa sljedećom učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) te iz spontanijih prijava s nepoznatom učestalosti (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane slijedom prema sve manjoj ozbiljnosti.

Tablica 1. Tablica s nuspojavama

Klasa organskih sustava	Vrlo često $\geq 1/10$	Često $\geq 1/100$ i $< 1/10$	Manje često $\geq 1/1000$ i $< 1/100$	Rijetko $\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$	Vrlo rijetko $< 1/10\ 000$	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava			Koagulopatija			
Poremećaji imunološkog sustava						Anafilaktički šok, Anafilaktička reakcija*

Tablica 1. Tablica s nuspojavama

Klasa organskih sustava	Vrlo često ≥ 1/10	Često ≥ 1/100 i < 1/10	Manje često ≥ 1/1000 i < 1/100	Rijetko ≥ 1/10 000 i < 1/1000	Vrlo rijetko < 1/10 000	Nepoznato
Poremećaji metabolizma i prehrane	Hipokalijemija	Hiperglikemija				
Poremećaji živčanog sustava		Konvulzije, glavobolja				
Krvožilni poremećaji		Hipotenzija, hipertenzija	Navale crvenila, navale vrućine			
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja		Bronhospazam, dispneja				
Poremećaji probavnog sustava	Proljevi, mučnina	Povraćanje	Bol u gornjem dijelu abdomena			
Poremećaji jetre i žuči		Povišene vrijednosti alanin aminotransferaze, povišene vrijednosti alkalne fosfataze u krvi, povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze, povišene vrijednosti bilirubina u krvi, kolestaza	Povišena gamaglutamil transferaza			
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Osip, svrbež	Urtikarija			
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		Povišen kreatinin u krvi				
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene			Bol na mjestu infuzije			

* vidjeti dio 4.4.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost anidulafungina ispitana je u 68 pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 1 mjeseca do < 18 godina) s invazivnom kandidijazom koja uključuje kandidemiju (engl. *invasive candidiasis including candidaemia*, ICC) u prospektivnom, otvorenom, nekomparativnom pedijatrijskom ispitivanju (vidjeti dio 5.1). Učestalost određenih štetnih događaja povezanih s jetrom i žuči, uključujući povišene vrijednosti alanin aminotransferaze (ALT) i povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze (AST), bila je veća (7 – 10 %) u navedenih pedijatrijskih bolesnika nego u odraslih bolesnika (2 %). Iako su možda tome doprinijele slučajnost ili razlike u težini osnovne bolesti, ne može biti isključeno da se

nuspojave povezane s jetrom i žuči češće pojavljuju u pedijatrijskih bolesnika nego u odraslih bolesnika.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)

Internetska stranica: www.halmed.hr ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine.

4.9 Predoziranje

Kao i kod predoziranja drugim lijekovima, treba primijeniti mjere općeg potpornog liječenja po potrebi. U slučaju predoziranja mogu nastati nuspojave navedene u dijelu 4.8.

Tijekom kliničkih ispitivanja, nehotično je bila primijenjena jednokratna doza od 400 mg anidulafungina kao udarna doza. Nisu bile zabilježene nikakve kliničke nuspojave. U ispitivanju u 10 zdravih ispitanika kojima je primijenjena udarna doza od 260 mg nakon koje se nastavilo s dozom od 130 mg na dan, nije bila primijećena toksičnost koja ograničuje dozu; 3 od tih 10 ispitanika imalo je prolazna asimptomatska povišenja transaminaza (≤ 3 x iznad gornje granice normale).

Tijekom pedijatrijskog kliničkog ispitivanja jedan je ispitanik primio dvije doze anidulafungina koje su sačinjavale 143 % očekivane doze. Nisu prijavljene nikakve kliničke nuspojave.

ECALTA se ne može ukloniti dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: - antimikotici za sustavnu primjenu, ostali antimikotici za sustavnu primjenu. ATK oznaka: J02AX06

Mehanizam djelovanja

Anidulafungin je polusintetski ehinokandin, lipopeptid sintetiziran iz fermentacijskih produkata *Aspergillus nidulans*.

Anidulafungin selektivno inhibira 1,3- β -D glukana sintetazu, enzim koji je prisutan u stanicama gljivica, ali ne i stanicama sisavaca. To rezultira inhibicijom stvaranja 1,3- β -D-glukana, neophodnog sastojka staničnog zida gljivica. Anidulafungin je pokazao fungicidni učinak na vrstu *Candida*, a djeluje i na područja aktivnog rasta stanica hifa *Aspergillus fumigatusa*.

In vitro aktivnost

Anidulafungin je iskazao aktivnost *in-vitro* protiv *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* i *C. tropicalis*. Za klinički značaj ovih nalaza pogledajte "Klinička djelotvornost i sigurnost."

Izolati s mutacijama u "hot spot" regijama ciljnog gena povezani su s kliničkim neuspjesima ili probojnim infekcijama. Većina kliničkih slučajeva uključuje liječenje kaspofunginom. Međutim, u eksperimentima na životinjama ove mutacije doprinose križnoj rezistenciji na sva tri ehinokandina i stoga su takvi izolati klasificirani kao rezistentni na ehinokandine sve dok se ne steknu daljnja klinička iskustva u vezi anidulafungina.

In vitro aktivnost anidulafungina protiv vrsta iz roda *Candida* nije ujednačena. Konkretno, za *C. parapsilosis* minimalne inhibitorne koncentracije anidulafungina više su od onih za druge vrste iz roda *Candida*. Standardizirana metoda ispitivanja osjetljivosti vrsta iz roda *Candida* na anidulafungin, kao i pripadajuće granične vrijednosti određene su od strane Europskog povjerenstva za ispitivanje antimikrobne osjetljivosti (engl. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST).

Tablica 2. Granične vrijednosti po EUCAST-u

Vrsta iz roda <i>Candida</i>	Granična vrijednost MIK (mg/l)	
	≤ S (osjetljiva)	>R (rezistentna)
<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
druge <i>Candida spp.</i> ¹	Nema dovoljno dokaza	

¹Granične vrijednosti nevezane za vrstu određene su uglavnom na temelju farmakokinetičkih (PK)/farmakodinamičkih (PD) podataka i neovisne su o distribuciji minimalnih inhibitornih koncentracija specifičnih vrsta iz roda *Candida*. One se koriste samo za vrste koje nemaju specifične granične vrijednosti.

Aktivnost *in vivo*

Parenteralno primijenjeni anidulafungin pokazao se djelotvornim protiv vrsta iz roda *Candida* na modelu imunokompetentnih i imunokompromitiranih miševa i kunića. Liječenje anidulafunginom produljilo je preživljenje i također smanjilo količinu vrsta iz roda *Candida* u organima, određivanu u vremenskim razmacima od 24 do 96 sati nakon zadnje primjene lijeka.

Pokusni modeli infekcija uključivali su diseminiranu infekciju *C. albicans* kod neutropeničnih kunića, ezofagealnu/orofaringealnu infekciju neutropeničnih kunića s flukonazol-rezistentnom *C. albicans* i diseminiranu infekciju neutropeničnih miševa s flukonazol-rezistentnom *C. glabrata*.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Kandidemija i drugi oblici invazivne kandidijaze

Sigurnost primjene i djelotvornost anidulafungina procijenjena je u velikom randomiziranom, dvostruko slijepom, multicentričnom, multinacionalnom ispitivanju faze III i to prvenstveno na bolesnicima s kandidemijom bez neutropenije i na ograničenom broju bolesnika s infekcijom dubokih tkiva izazvanom *Candidom* ili apscedirajućim oblikom bolesti.

Bolesnici s endokarditisom, osteomijelitisom ili meningitisom izazvanima *Candidom*, kao i oni s infekcijom uzrokovanom *C. krusei*, bili su posebno isključeni iz ispitivanja. Bolesnici su bili randomizirani tako da su primali anidulafungin (intravenski u udarnoj dozi od 200 mg, nakon koje je slijedila intravenska doza od 100 mg na dan) ili flukonazol (intravenski u udarnoj dozi od 800 mg, nakon koje je slijedila intravenska doza od 400 mg na dan) i pri tom su stratificirani prema APACHE II ocjenskoj ljestvici (≤ 20 i > 20) i prisutnosti odnosno odsutnosti neutropenije. Liječenje je trajalo najkraće 14, a najdulje 42 dana. Bolesnicima u obje skupine bilo je dopušteno prijeći na peroralni oblik flukonazola nakon najmanje 10 dana intravenske terapije, pod uvjetom da su mogli primiti lijek kroz usta, da nisu imali vrućicu najmanje 24 sata i da su zadnje hemokulture bile negativne na vrste *Candida*.

Bolesnici koji su primili najmanje jednu dozu ispitivanog lijeka i koji su prije uključivanja u ispitivanje imali pozitivnu kulturu na vrste *Candida* iz uobičajeno sterilnih mjesta, uključeni su u modificiranu analizu populacije koja se planirala liječiti (engl. *modified intention-to-treat*, MITT). U primarnoj analizi djelotvornosti, opći odgovor u MITT populaciji na kraju intravenske terapije, anidulafungin je bio uspoređen s flukonazolom pomoću prethodno specificirane statističke usporedbe

u dva stupnja (utvrđivanje neinferiornosti nakon koje je slijedilo utvrđivanje superiornosti). Uspješan opći odgovor zahtijevao je kliničko poboljšanje i mikrobiološku eradikaciju. Bolesnici su bili praćeni šest tjedana nakon završetka svih terapija.

Dvjesto pedeset i šest (256) bolesnika u dobi od 16 do 91 godine dobilo je najmanje jednu dozu ispitivanog lijeka nakon randomizacije u različite terapijske skupine. Najčešće izolirane vrste na početku ispitivanja bile su: *C. albicans* (63,8 % anidulafungin, 59,3 % flukonazol), zatim *C. glabrata* (15,7 %, 25,4 %), *C. parapsilosis* (10,2 %, 13,6 %) i *C. tropicalis* (11,8 %, 9,3 %) – s 20, 13 i 15 izolata za svaki od posljednja 3 soja u skupini koja je primala anidulafungin. Većina bolesnika imala je APACHE II rezultat ≤ 20 i svega ih je nekoliko imalo neutropeniju.

Podaci o djelotvornosti kod svih ispitanika i u raznim podskupinama bolesnika prikazani su u tablici 3.

Tablica 3. Opći uspjeh liječenja u MITT populaciji: primarni i sekundarni ishodi			
	Anidulafungin	Flukonazol	Razlika između skupina ^a (95% CI)
Kraj i.v. terapije (primarni ishod)	96/127 (75,6 %)	71/118 (60,2 %)	15,42 (3,9, 27,0)
Samo kandidemija	88/116 (75,9 %)	63/103 (61,2 %)	14,7 (2,5, 26,9)
Druga sterilna mjesta ^b	8/11 (72,7 %)	8/15 (53,3 %)	-
peritonejska tekućina/IA ^c apsces	6/8	5/8	
ostalo	2/3	3/7	
<i>C. albicans</i> ^d	60/74 (81,1 %)	38/61 (62,3 %)	-
Ostale vrste (<i>ne albicans</i>) ^d	32/45 (71,1 %)	27/45 (60,0 %)	-
Apache II rezultat ≤ 20	82/101 (81,2 %)	60/98 (61,2 %)	-
Apache II rezultat > 20	14/26 (53,8 %)	11/20 (55,0 %)	-
Bez neutropenije (apsolutni broj neutrofila, stanice/mm³ > 500)	94/124 (75,8 %)	69/114 (60,5 %)	-
S neutropenijom (apsolutni broj neutrofila, stanice/mm³ ≤ 500)	2/3	2/4	-
Ostali ishodi			
Kraj svih terapija	94/127 (74,0 %)	67/118 (56,8 %)	17,24 (2,9, 31,6) ^e
nakon 2 tjedna praćenja	82/127 (64,6 %)	58/118 (49,2 %)	15,41 (0,4, 30,4) ^e
nakon 6 tjedana praćenja	71/127 (55,9 %)	52/118 (44,1 %)	11,84 (-3,4, 27,0) ^e

^a Izračunato kao anidulafungin umanjen za flukonazol.

^b Sa ili bez istovremene kandidemije.

^c Intraabdominalno.

^d Podaci za bolesnike s jednim patogenom na početku ispitivanja.

^e Raspon pouzdanosti od 98,3%, prilagođen *post hoc* za višestruke usporedbe u sekundarnim vremenskim točkama.

Stope smrtnosti u obje skupine, u onoj koja je primala anidulafungin i onoj koja je primala flukonazol, prikazane su u tablici 4:

Tablica 4. Smrtnost		
	Anidulafungin	Flukonazol
Ukupna smrtnost u ispitivanju	29/127 (22,8 %)	37/118 (31,4 %)
Smrtnost tijekom primjene lijeka u ispitivanju	10/127 (7,9 %)	17/118 (14,4 %)
Smrtnost koja se pripisuje infekciji <i>Candidom</i>	2/127 (1,6 %)	5/118 (4,2 %)

Dodatni podaci za bolesnike s neutropenijom

Djelotvornost anidulafungina (udarna intravenska doza od 200 mg nakon čega slijedi 100 mg intravenski jednom na dan) kod odraslih bolesnika s neutropenijom (definirana kao apsolutni broj neutrofila ≤ 500 stanica/mm³, leukociti ≤ 500 stanica/mm³ ili bolesnici klasificirani od strane ispitivača kao bolesnici s neutropenijom prije početka liječenja) s mikrobiološki potvrđenom invazivnom kandidijazom procijenjena je u analizi udruženih podataka iz pet prospektivnih ispitivanja (jedno usporedno naspram kaspofungina i 4 otvorena, neusporedna ispitivanja). Bolesnici su bili liječeni tijekom najmanje 14 dana. Kod klinički stabilnih bolesnika prebacivanje na peroralnu terapiju azolima bilo je dopušteno nakon najmanje 5 do 10 dana liječenja anidulafunginom. U analizu je bilo uključeno ukupno 46 bolesnika. Većina bolesnika imala je samo kandidemiju (84,8 %; 39/46). Najčešći patogeni izolirani na početku ispitivanja bili su *C. tropicalis* (34,8 %; 16/46), *C. krusei* (19,6 %; 9/46), *C. parapsilosis* (17,4 %; 8/46), *C. albicans* (15,2 %; 7/46) i *C. glabrata* (15,2 %; 7/46). Stopa uspješnog općeg odgovora na kraju intravenskog liječenja (primarna mjera ishoda) bila je 26/46 (56,5 %) te na kraju svih liječenja bila je 24/46 (52,2 %). Mortalitet zbog svih uzroka do kraja ispitivanja (posjeta u 6. tjednu praćenja) bio je 21/46 (45,7 %).

Djelotvornost anidulafungina kod odraslih bolesnika s neutropenijom (definirana kao apsolutni broj neutrofila ≤ 500 stanica/mm³ na početku) s invazivnom kandidijazom bili su procijenjeni u prospektivnom, dvostruko slijepom, randomiziranom, kontroliranom ispitivanju. Podobni bolesnici primili su bilo anidulafungin (udarna doza od 200 mg intravenski nakon čega slijedi intravenska doza od 100 mg jednom na dan) ili kaspofungin (udarna doza od 70 mg intravenski nakon čega slijedi doza od 50 mg intravenski jednom na dan) (randomizacija u omjeru 2:1). Bolesnici su bili liječeni tijekom najmanje 14 dana. Kod klinički stabilnih bolesnika prebacivanje na peroralnu terapiju azolima bilo je dopušteno nakon najmanje 10 dana primanja ispitivanog lijeka. U ispitivanje je bilo uključeno ukupno 14 bolesnika s neutropenijom i s mikrobiološki potvrđenom invazivnom kandidijazom (MITT populacija) (11 ih je primalo anidulafungin; 3 ih je primalo kaspofungin). Većina bolesnika imala je samo kandidemiju. Najčešći patogeni izolirani na početku bili su *C. tropicalis* (4 ih je primalo anidulafungin, nijedan kaspofungin), *C. parapsilosis* (2 su primala anidulafungin, 1 bolesnik primao je kaspofungin), *C. crusei* (2 su bolesnika primala anidulafungin, 1 bolesnik primao je kaspofungin) i *C. ciferrii* (2 su bolesnika primala anidulafungin, nijedan kaspofungin). Stopa općeg uspješnog odgovora na kraju intravenskog liječenja (primarna mjera ishoda) iznosila je 8/11 (72,7 %) za anidulafungin te 3/3 (100,0 %) za kaspofungin (razlika -27,3; 95 % CI -80,9; 40,3); stopa uspješnog općeg odgovora na kraju svih liječenja iznosila je 8/11 (72,7 %) za anidulafungin te 3/3 (100,0 %) za kaspofungin (razlika -27,3; 95 % CI -80,9; 40,3). Mortalitet zbog svih uzroka do posjeta u 6. tjednu praćenja za anidulafungin (MITT populacija) iznosio je 4/11 (36,4 %) i 2/3 (66,7 %) za kaspofungin.

Bolesnici s mikrobiološki potvrđenom invazivnom kandidijazom (MITT populacija) i neutropenijom identificirani su u analizi udruženih podataka iz 4 slično dizajnirana, prospektivna, otvorena, nekomparativna ispitivanja. Djelotvornost anidulafungina (intravenska udarna doza od 200 mg nakon čega slijedi 100 mg intravenski jednom na dan) procijenjena je u 35 odraslih bolesnika s neutropenijom definiranom kao apsolutni broj neutrofila ≤ 500 stanica/mm³ ili broj leukocita ≤ 500 stanica/mm³ u 22 bolesnika ili klasificiranom od strane ispitivača kao neutropenijom u 13 bolesnika prije početka liječenja. Svi bolesnici su bili liječeni tijekom najmanje 14 dana. Kod kliničkih stabilnih bolesnika prebacivanje na peroralnu terapiju azolima bilo je dopušteno nakon najmanje 5 do 10 dana liječenja anidulafunginom. Većina bolesnika imala je samo kandidemiju (85,7 %). Najčešći patogeni

izolirani na početku bili su *C. tropicalis* (12 bolesnika), *C. albicans* (7 bolesnika), *C. glabrata* (7 bolesnika) i *C. krusei* (7 bolesnika) i *C. parapsilosis* (6 bolesnika). Stopa uspješnog općeg odgovora na kraju intravenskog liječenja (primarna mjera ishoda) iznosila je 18/35 (51,4 %) odnosno 16/35 (45,7 %) na kraju svih liječenja. Mortalitet zbog svih uzroka do 28. dana iznosio je 10/35 (28,6 %). Stopa uspješnog općeg odgovora na kraju intravenskog liječenja i na kraju svih liječenja bila je u oba slučaja 7/13 (53,8 %) u 13 bolesnika s neutropenijom, koju su ispitivači procijenili prije početka liječenja.

Dodatni podaci u bolesnika s infekcijama dubokog tkiva

Djelotvornost anidulafungina (intravenska udarna doza od 200 mg nakon čega slijedi 100 mg intravenski jednom na dan) kod odraslih bolesnika s mikrobiološki potvrđenom kandidijazom dubokih tkiva procijenjena je u analizi udruženih podataka iz 5 prospektivnih ispitivanja (1 usporedno i 4 otvorena ispitivanja). Bolesnici su bili liječeni tijekom najmanje 14 dana. U četiri otvorena ispitivanja, prebacivanje na peroralnu terapiju azolima bilo je dopušteno nakon najmanje 5 do 10 dana liječenja anidulafunginom. U analizu je bilo uključeno ukupno 129 bolesnika. Dvadeset i jedan (16,3 %) bolesnika imalo je istovremenu kandidemiju. Srednja vrijednost APACHE II rezultata iznosila je 14,9 (raspon 2-44). Najčešća mjesta infekcije uključivala su peritonealnu šupljinu (54,3 %; 70 od 129), hepatobilijarni trakt (7,0 %; 9 od 129), pleuralnu šupljinu (5,4 %; 7 od 129) i bubrege (3,1 %; 4 od 129). Najčešći patogeni izolirani iz dubokog tkiva na početku ispitivanja bili su *C. albicans* (64,3 %; 83 od 129), *C. glabrata* (31,0 %; 40 od 129), *C. tropicalis* (11,6 %; 15 od 129) i *C. krusei* (5,4 %; 7 od 129). Stopa uspješnog općeg odgovora na kraju intravenskog liječenja (primarna mjera ishoda) te na kraju svih liječenja i mortalitet zbog svih uzroka do posjeta u 6. tjednu praćenja prikazan je u Tablici 5.

Tablica 5. Stopa uspješnog općeg odgovora^a i smrtnost zbog svih uzroka kod bolesnika s kandidijazom dubokog tkiva – udružena analiza

	MITT populacija n/N (%)
Opći odgovor uspjeha pri EOIVT^b	
Ukupno	102/129 (79,1)
Peritonealna šupljina	51/70 (72,9)
Hepatobilijarni trakt	7/9 (77,8)
Pleuralna šupljina	6/7 (85,7)
Bubreg	3/4 (75,0)
Opći odgovor uspjeha pri EOT^b	94/129 (72,9)
Smrtnost zbog svih uzroka	40/129 (31,0)

^a Uspješan opći odgovor definiran je kao klinički i mikrobiološki uspjeh

^b EOIVT (engl. *End of Intravenous Treatment*), kraj intravenskog liječenja; EOT (engl. *End of All Treatment*), kraj svih liječenja

Pedijatrijska populacija

Prospektivno, otvoreno, nekomparativno, multinacionalno ispitivanje procijenilo je sigurnost i djelotvornost anidulafungina u 68 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 1 mjeseca do < 18 godina s invazivnom kandidijazom koja uključuje kandidemiju (ICC). Bolesnici su bili stratificirani prema dobi (od 1 mjeseca do < 2 godine, od 2 do < 5 godina i od 5 do < 18 godina) i jedanput na dan intravenski primali anidulafungin (udarnu dozu od 3,0 mg/kg 1. dan, a nakon toga dnevnu dozu održavanja od 1,5 mg/kg) do 35 dana nakon čega su mogli izabrati prelazak na peroralno primijenjeni flukonazol (od 6 do 12 mg/kg/dan, maksimalno 800 mg/dan). Bolesnici su bili praćeni u 2. i 6. tjednu nakon završetka liječenja.

Od 68 bolesnika koji su primali anidulafungin, 64 je imalo mikrobiološki potvrđenu infekciju *Candidom* i u njih se procjenjivala djelotvornost u MITT populaciji. U ukupno 61 bolesnika (92,2 %) izolirana je *Candida* samo iz krvi. Najčešće izolirani patogeni bili su *Candida albicans* (25 [39,1 %] bolesnika), nakon koje su slijedili *Candida parapsilosis* (17 [26,6 %] bolesnika) i *Candida tropicalis* (9 [14,1 %] bolesnika). Uspješan opći odgovor definiran je kao postojanje

kliničkog odgovora uspjeha (izlječenje ili poboljšanje) i mikrobiološkog odgovora uspjeha (eradikacija ili pretpostavljena eradikacija). Ukupne stope uspješnog općeg odgovora u MITT populaciji prikazane su u tablici 6.

Tablica 6. Sažetak uspješnog općeg odgovora prema dobnoj skupini, MITT populacija					
		Uspješan opći odgovor, n (%)			
Vremenska točka	Opći odgovor	Od 1 mjeseca do < 2 godine (N=16) n (n/N, %)	Od 2 do < 5 godina (N=18) n (n/N, %)	Od 5 do < 18 godina (N=30) n (n/N, %)	Ukupno (N=64) n (n/N, %)
EOIVT	Uspjeh	11 (68,8)	14 (77,8)	20 (66,7)	45 (70,3)
	95 % CI	(41,3; 89,0)	(52,4; 93,6)	(47,2; 82,7)	(57,6; 81,1)
EOT	Uspjeh	11 (68,8)	14 (77,8)	21 (70,0)	46 (71,9)
	95 % CI	(41,3; 89,0)	(52,4; 93,6)	(50,6; 85,3)	(59,2; 82,4)
2-tjedni FU	Uspjeh	11 (68,8)	13 (72,2)	22 (73,3)	46 (71,9)
	95 % CI	(41,3; 89,0)	(46,5; 90,3)	(54,1; 87,7)	(59,2; 82,4)
6-tjedni FU	Uspjeh	11 (68,8)	12 (66,7)	20 (66,7)	43 (67,2)
	95 % CI	(41,3; 89,0)	(41,0; 86,7)	(47,2; 82,7)	(54,3; 78,4)

95% CI = egzaktni interval pouzdanosti od 95% za binomske proporcije dobiven primjenom Clopper-Pearsonove metode; EOIVT (engl. *End of Intravenous Treatment*) = kraj intravenskog liječenja; EOT (engl. *End of All Treatment*) = kraj svih liječenja; FU (engl. *follow-up*) = praćenje; MITT = modificirana populacija predviđena za liječenje; N = broj ispitanika u populaciji; n = broj ispitanika s odgovorima

5.2 Farmakokinetička svojstva

Opća farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika anidulafungina opisana je kod zdravih ispitanika, posebnih skupina i bolesnika. Opažena je mala interindividualna varijabilnost kod sustavne primjene (koeficijent varijabilnosti ~25 %). Stanje dinamičke ravnoteže postiže se već prvoga dana nakon primjene udarne doze (dvostruko veća od dnevne doze održavanja).

Distribucija

Farmakokinetiku anidulafungina obilježava brzo poluvrijeme distribucije (0,5 do 1 sat) i volumen distribucije od 30 do 50 l, što je slično ukupnom volumenu tjelesne tekućine. Anidulafungin se velikim dijelom (> 99 %) veže na proteine plazme. Nisu provedena posebna ispitivanja tkivne raspodjele anidulafungina u ljudi. Zbog toga nema dostupnih podataka o prodiranju anidulafungina u cerebrospinalni likvor i/ili kroz krvno-moždanu barijeru.

Biotransformacija

Nije primijećen metabolizam anidulafungina u jetri. Anidulafungin nije klinički značajan supstrat, induktor niti inhibitor izoenzima citokroma P450. Anidulafungin najvjerojatnije nema klinički značajne učinke na metabolizam drugih lijekova koji se metaboliziraju putem izoenzima citokroma P450.

Pri fiziološkoj temperaturi i pH, anidulafungin se sporo kemijski degradira do peptida s otvorenim prstenom koji nema antifungalno djelovanje. *In vitro* poluvijek razgradnje anidulafungina u fiziološkim uvjetima iznosi približno 24 sata. *In vivo* se peptidni spoj s otvorenim prstenom postupno pretvara u razgradne spojeve peptida i kao takav uglavnom eliminira izlučivanjem putem žuči.

Eliminacija

Klirens anidulafungina iznosi približno 1 l/h. Anidulafungin pretežno ima poluvijek eliminacije od približno 24 sata koji obilježava najveći dio profila koncentracije lijeka u plazmi tijekom vremena, a terminalni poluvijek od 40 do 50 sati, koji obilježava profil u dijelu završne faze eliminacije.

U kliničkom ispitivanju s jednokratnom dozom, zdravim je ispitanicima bio primijenjen radioaktivno obilježeni (^{14}C) anidulafungin (~88 mg). Približno 30 % radioaktivne doze eliminirano je stolicom u razdoblju od 9 dana, od čega manje od 10 % lijeka u nepromijenjenom obliku. Manje od 1 % primijenjene doze radioaktivno obilježenog lijeka izlučeno je u mokraći, što ukazuje na zanemariv bubrežni klirens. Koncentracija anidulafungina smanjila se ispod donje granice kvantifikacije 6 dana nakon primjene lijeka. Zanemarive količine radioaktivnosti prouzročene lijekom zabilježene su u krvi, mokraći i stolici 8 tjedana nakon primjene doze.

Linearnost

Anidulafungin pokazuje linearnu farmakokinetiku unutar širokog raspona jednokratnih dnevnih doza (15-130 mg).

Posebne skupine bolesnika

Bolesnici s gljivičnim infekcijama

Na temelju populacijske farmakokinetičke analize, farmakokinetika anidulafungina u bolesnika s gljivičnim infekcijama slična je onoj kod zdravih ispitanika. Kod sheme doziranja 200/100 mg na dan i brzine infuzije od 1,1 mg/min, C_{\max} u stanju dinamičke ravnoteže iznosi 7 mg/l, a najniže koncentracije (C_{\min}) 3 mg/l, uz prosječni AUC u stanju dinamičke ravnoteže od približno 110 mg·h/l.

Tjelesna težina

Iako je u populacijskoj farmakokinetičkoj analizi tjelesna težina prepoznata kao izvor varijabilnosti klirensa, tjelesna težina ima vrlo malu kliničku važnost na farmakokinetiku anidulafungina.

Spol

Koncentracije anidulafungina u plazmi zdravih muškaraca i žena bile su slične. U ispitivanjima višekratnih doza u bolesnika, klirens lijeka je bio nešto brži kod muškaraca (približno 22 %).

Starije osobe

Populacijska farmakokinetička analiza pokazala je blagu razliku u medijan klirensa (CL) između starije (bolesnici u dobi od ≥ 65 godina, medijan CL = 1,07 l/h) i mlađe dobne skupine (bolesnici u dobi od < 65 godina, medijan CL = 1,22 l/h), međutim, raspon klirensa je bio sličan.

Rasa

Farmakokinetika anidulafungina bila je slična kod bijelaca, crnaca, azijata i latinoamerikanaca.

HIV-pozitivan status

Nije potrebna prilagodba doze u HIV-pozitivnih bolesnika, bez obzira na istovremenu primjenu antiretrovirusnih lijekova.

Insuficijencija jetre

Anidulafungin se ne metabolizira u jetri. Farmakokinetika anidulafungina ispitana je u bolesnika s Child-Pugh stadijem A, B ili C insuficijencije jetre. Koncentracije anidulafungina nisu bile povišene niti kod jednog stupnja insuficijencije jetre. Iako je uočeno lagano sniženje AUC kod bolesnika s Child-Pugh stadijem C insuficijencije jetre, to je sniženje bilo unutar procijenjenog raspona za populaciju zabilježenog kod zdravih ispitanika.

Insuficijencija bubrega

Bubrežni klirens anidulafungina je zanemariv ($< 1\%$). U kliničkom ispitivanju u ispitanika s blagim, umjerenim, teškim i terminalnim zatajenjem bubrega (na dijalizi), farmakokinetika anidulafungina bila je slična onoj opaženoj u ispitanika s normalnom funkcijom bubrega.

Anidulafungin nije podložan dijalizi i može se primjenjivati bez obzira na vrijeme hemodijalize.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika anidulafungina nakon najmanje 5 dnevnih doza ispitana je u 24 imunokompromitirana pedijatrijska bolesnika (u dobi od 2 do 11 godina) i adolescenata (u dobi od 12 do 17 godina) s neutropenijom. Stanje dinamičke ravnoteže postignuto je prvog dana nakon udarne doze (dvostruko viša od doze održavanja), a povećanje C_{max} i AUC_{ss} u stanju dinamičke ravnoteže bilo je proporcionalno dozi. Sustavna izloženost lijeku nakon primjene doze održavanja od 0,75 i 1,5 mg/kg/dan u ovoj je populaciji bila usporediva s onom u odraslih nakon primjene 50 odnosno 100 mg/dan. Ovi su bolesnici dobro podnosili oba načina doziranja.

Farmakokinetika anidulafungina ispitivana je u 66 pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 1 mjeseca do < 18 godina) s ICC-om u prospektivnom, otvorenom, nekomparativnom pedijatrijskom ispitivanju nakon primjene udarne doze od 3,0 mg/kg i doze održavanja od 1,5 mg/kg/dan (vidjeti dio 5.1). Na temelju populacijske farmakokinetičke analize objedinjenih podataka prikupljenih od odraslih i pedijatrijskih bolesnika s ICC-om, parametri srednje vrijednosti izloženosti ($AUC_{0-24,ss}$ i $C_{min,ss}$) u stanju dinamičke ravnoteže u ukupnom broju pedijatrijskih bolesnika u svim dobnim skupinama (u dobi od 1 mjeseca do < 2 godine, od 2 do < 5 godina i od 5 do < 18 godina) mogli su se usporediti s onima u odraslih bolesnika koji su primali udarnu dozu od 200 mg i dozu održavanja od 100 mg/dan. Klirens prilagođen tjelesnoj težini (l/h/kg) i volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (l/kg) bili su slični u svim dobnim skupinama.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima u trajanju od 3 mjeseca u štakora i majmuna opaženi su znakovi toksičnog oštećenja jetre, uključujući povišenje enzima i morfološke promjene, kod primjene doza 4-6 puta viših od očekivane kliničke terapijske izloženosti. *In vitro* i *in vivo* ispitivanja genotoksičnosti anidulafungina nisu pokazala genotoksičnost. Nisu provedena dugotrajna ispitivanja na životinjama zbog procjene kancerogenosti anidulafungina.

Primjena anidulafungina na štakorima nije pokazala nikakve učinke na reprodukciju, uključujući plodnost mužjaka i ženki.

Anidulafungin kod štakora prelazi placentarnu barijeru i pronađen je u fetalnoj plazmi.

Ispitivanja utjecaja na embrio-fetalni razvoj provedena su s dozama između 0,2 i 2 puta (štakori) te između 1 i 4 puta (kunići) višima od predložene terapijske doze održavanja od 100 mg na dan. Kod štakora anidulafungin nije proizveo nikakvu razvojnu toksičnost povezanu s primjenom lijeka niti kod primjene najviše ispitane doze. Poremećaji razvoja uočeni kod kunića (blago smanjena fetalna težina) nastali su samo kod primjene najviše ispitivane doze, koja je ujedno imala toksične učinke za majku.

Koncentracija anidulafungina u mozgu nakon jednokratne primijene doze u neinficiranih odraslih i tek okoćenih štakora bila je niska (omjer koncentracije u mozgu i plazmi iznosio je približno 0,2). Međutim, koncentracije u mozgu povisile su se u neinficiranih tek okoćenih štakora nakon pet dnevnih doza (omjer koncentracije u mozgu i plazmi iznosio je približno 0,7). U ispitivanjima višestrukih doza u kunića s diseminiranom kandidijazom i u miševa s infekcijom središnjeg živčanog sustava prouzročenom *Candidom*, pokazalo se da je anidulafungin smanjio količinu gljivica u mozgu. Rezultati farmakokinetičkih-farmakodinamičkih ispitivanja na modelima diseminirane kandidijaze i hematogenog meningoencefalitisa prouzročnog *Candidom* u kunića ukazali su na to da su bile potrebne veće doze anidulafungina za optimalno liječenje infekcija tkiva središnjeg živčanog sustava u odnosu na tkiva izvan središnjeg živčanog sustava (vidjeti dio 4.4).

Anidulafungin je primijenjen štakorima u tri različite doze, nakon čega su štakori anestetizirani kombinacijom ketamina i ksilazina unutar sat vremena od primjene lijeka. U skupini štakora koji su dobivali visoku dozu razvile su se infuzijske reakcije, koje je anestezija dodatno pogoršala. Neki štakori iz skupine koja je dobivala srednju dozu imali su slične reakcije, ali samo nakon primjene

anestezije. U skupini štakora koja je primala nisku dozu nije bilo nuspojava, bez obzira na anesteziju, kao što ih nije bilo niti u skupini koja je primala srednju dozu kad nije bilo anestezije.

Ispitivanja provedena u juvenilnih štakora nisu ukazala na veću osjetljivost na hepatotoksičnost anidulafungina u usporedbi s odraslim životinjama.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

fruktoza
manitol
polisorbat 80
tartaratna kiselina
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
kloridna kiselina (za podešavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima i elektrolitima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

Dozvoljeno je odstupanje na temperaturama do 25°C u periodu do 96 sati, nakon čega se prašak može ponovno pohraniti u hladnjak.

Rekonstituirana otopina

Dokazana kemijska i fizikalna stabilnost rekonstituirane otopine je 24 sata na temperaturi od 25°C.

S mikrobiološkog stajališta, kod pridržavanja dobre aseptičke prakse, rekonstituirana otopina može se iskoristiti u roku od najviše 24 sata kad se čuva na temperaturi od 25°C.

Otopina za infuziju

Nemojte zamrzavati.

Dokazana kemijska i fizikalna stabilnost otopine za infuziju je 48 sati na temperaturi od 25°C.

S mikrobiološkog stajališta, kod pridržavanja dobre aseptičke prakse, otopina za infuziju može se iskoristiti u roku od najviše 48 sata nakon pripreme ako se čuva na temperaturi od 25°C.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije i razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica od stakla tipa 1 od 30 ml s elastomerskim čepom (od butilne gume s neaktivnom polimerskom prevlakom na dodirnoj površini sa lijekom te sredstvom za podmazivanje na vanjskoj površini čepa radi lakšeg rukovanja ili od brombutilne gume sa sredstvom za podmazivanje) te aluminijskim prstenom i „flip-off“ kapicom.

Veličina pakiranja 1 bočica.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

ECALTA se mora rekonstituirati s vodom za injekciju i nakon toga razrijediti SAMO s otopinom natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9%) za infuziju ili otopinom glukoze od 50 mg/ml (5%) za infuziju. Osim s otopinom natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9%) za infuziju ili otopinom glukoze od 50 mg/ml (5%) za infuziju, nije ustanovljena kompatibilnost rekonstituiranog lijeka ECALTA s drugim intravenskim tvarima, aditivima ili lijekovima. Otopina za infuziju se ne smije zamrzavati.

Rekonstitucija

Na aseptički način rekonstituirajte svaku bočicu s 30 ml vode za injekciju, kako biste dobili koncentraciju od 3,33 mg/ml. Rekonstitucija može trajati do 5 minuta. Nakon daljnjeg razrjeđenja, otopinu treba baciti ako se primijete čestice ili promjena boje.

Razrjeđivanje i infuzija

Prije primjene lijekove za parenteralnu primjenu treba vizualno pregledati na prisutnost čestica i promjenu boje, kad god to otopina i spremnik omogućuju. Ako se primijeti prisutnost čestica ili promjena boje, otopina se mora baciti.

Odrasli bolesnici

Na aseptički način prenesite sadržaj rekonstituirane otopine iz bočice(a) u intravensku vrećicu (ili bocu) koja sadrži ili otopinu natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9%) za infuziju ili otopinu glukoze od 50 mg/ml (5%) za infuziju kako biste dobili odgovarajuću koncentraciju lijeka ECALTA. U tablici u nastavku prikazano je razrjeđivanje do koncentracije od 0,77 mg/ml za konačnu otopinu za infuziju i dane su upute za infuziju za pojedinu dozu.

Potrebno razrjeđenje za primjenu lijeka ECALTA

Doza	Broj bočica s praškom	Ukupni volumen rekonstituiranog lijeka	Volumen infuzije ^A	Ukupni volumen infuzije ^B	Brzina infuzije	Najkraće trajanje infuzije
100 mg	1	30 ml	100 ml	130 ml	1,4 ml/min ili 84 ml/sat	90 min
200 mg	2	60 ml	200 ml	260 ml	1,4 ml/min ili 84 ml/sat	180 min

^A Ili otopina natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9%) za infuziju ili otopina glukoze od 50 mg/ml (5%) za infuziju.

^B Koncentracija otopine za infuziju je 0,77 mg/ml.

Brzina infuzije ne smije biti veća od 1,1 mg/min (što odgovara 1,4 ml/min ili 84 ml/sat nakon rekonstitucije i razrjeđivanja prema uputama) (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 4.8).

Pedijatrijski bolesnici

Kod pedijatrijskih bolesnika u dobi od 1 mjesec do < 18 godina volumen otopine za infuziju potreban za primjenu doze razlikovat će se ovisno o tjelesnoj težini bolesnika. Rekonstituiranu otopinu potrebno je dodatno razrijediti do koncentracije od 0,77 mg/ml za konačnu otopinu za infuziju. Preporučuje se primjena programabilne štrcaljke ili infuzijske pumpe. **Brzina infuzije ne smije biti veća od**

1,1 mg/min (što odgovara 1,4 ml/min ili 84 ml/sat nakon rekonstitucije i razrjeđivanja prema uputama) (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

1. Izračunajte dozu za bolesnika i rekonstituirajte potrebnu(e) bočicu(e) prema uputama za rekonstituciju kako biste dobili koncentraciju od 3,33 mg/ml (vidjeti dijelove 2 i 4.2)
2. Izračunajte volumen (ml) potrebnog rekonstituiranog anidulafungina:
 - volumen anidulafungina (ml) = doza anidulafungina (mg) ÷ 3,33 mg/ml
3. Izračunajte ukupan volumen otopine za doziranje (ml) potreban za dobivanje konačne koncentracije od 0,77 mg/ml:
 - ukupan volumen otopine za doziranje (ml) = doza anidulafungina (mg) ÷ 0,77 mg/ml
4. Izračunajte volumen otapala [5%-tna otopina glukoze za injekciju ili 0,9%-tna otopina natrijevog klorida za injekciju (fiziološka otopina)] potreban za pripremu otopine za doziranje:
 - volumen otapala (ml) = ukupan volumen otopine za doziranje (ml) – volumen anidulafungina (ml)
5. Na aseptički način prenesite potrebne volumene (ml) anidulafungina i 5%-tne otopine glukoze za injekciju ili 0,9%-tne otopine natrijevog klorida za injekciju (fiziološka otopina), u štrcaljku za infuziju ili vrećicu za intravensku infuziju potrebnu za primjenu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/07/416/002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20. rujna 2007.
Datum posljednje obnove odobrenja: 28. kolovoza 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

10/2020

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.