

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ECALTA 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 100 mg anidulafunginy.

Rozpuszczony roztwór zawiera 3,33 mg/ml anidulafunginy, a rozcieńczony roztwór zawiera 0,77 mg/ml anidulafunginy.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: fruktoza 102,5 mg / fiolkę

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

Biały lub prawie biały liofilizowany proszek.

pH przygotowanego roztworu wynosi od 3,5 do 5,5.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie inwazyjnej kandydozy u pacjentów dorosłych bez neutropenii.

Produkt ECALTA badano głównie u pacjentów z kandydemią i jedynie u ograniczonej liczby pacjentów z zakażeniem tkanek głębokich lub ropniami wywołanymi przez *Candida* (patrz punkt 4.4 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Decyzję o podjęciu leczenia produktem ECALTA powinien podjąć lekarz z doświadczeniem w leczeniu inwazyjnych zakażeń grzybiczych. Przed rozpoczęciem leczenia należy pobrać próbki do posiewu na obecność grzybów. Leczenie można rozpocząć przed otrzymaniem wyników posiewu, a następnie odpowiednio dostosować, gdy wyniki będą dostępne.

Dawkowanie

W pierwszej dobie należy podać pojedynczą dawkę nasycającą 200 mg, następnie stosuje się dawkę 100 mg na dobę. Czas trwania leczenia należy ustalić na podstawie reakcji klinicznej pacjenta. Zazwyczaj leczenie przeciugrzybicze należy kontynuować przez co najmniej 14 dni po ostatnim dodatnim posiewie.

Czas trwania leczenia

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

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

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

Pozostałe grupy specjalne pacjentów

Dostosowanie dawki u pacjentów dorosłych ze względu na płeć, masę ciała, pochodzenie etniczne, zakażenie wirusem HIV oraz u pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczne (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu ECALTA u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat nie zostało określone. Obecnie dostępne dane przedstawiono w punkcie 5.2, jednakże nie można ustalić zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Produkt przeznaczony jest tylko do stosowania dożylnego.

Produkt ECALTA należy przed podaniem rozpuścić w wodzie do wstrzykiwań do stężenia 3,33 mg/ml, a następnie rozcieńczyć do stężenia 0,77 mg/ml, zgodnie z instrukcjami podanymi w punkcie 6.6.

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

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

4.3 Przeciwwskazania

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

Nadwrażliwość na inne produkty lecznicze z grupy echinokandyn.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Skuteczność produktu ECALTA u pacjentów z neutropenią i kandydemią, oraz u pacjentów z zakażeniami tkanek głębokich wywołanym przez rodzaj *Candida* lub z ropniem wewnątrzbrzusznym i zapaleniem otrzewnej nie została ustalona.

Skuteczność kliniczna została zbadana głównie u pacjentów bez neutropenii z zakażeniami wywołanymi przez *C. albicans* oraz u mniejszej grupy pacjentów z zakażeniami wywołanymi przez gatunki inne niż *C. albicans*, głównie *C. glabrata*, *C. parapsilosis* i *C. tropicalis*. Nie przeprowadzono badań u pacjentów z wywołanym przez *Candida* zapaleniem wsierdza, zapaleniem kości i szpiku, lub zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych i z obecnym zakażeniem wywołanym przez *C. krusei*.

Wpływ na wątrobę

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

Reakcje anafilaktyczne

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

Działania niepożądane związane z podaniem wlewu

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

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

Zawartość fruktozy

Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją fruktozy nie powinni przyjmować tego leku.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania anidulafunginy u kobiet w ciąży. Obserwowano niewielki wpływ na rozwój płodu u królików, którym podawano anidulafunginę podczas ciąży, w dawce powodującej toksyczność u samicy (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko u ludzi nie jest znane. Dlatego nie zaleca się stosowania anidulafunginy podczas ciąży.

Karmienie piersią

Badania na zwierzętach wykazały, że anidulafungina jest wydzielana do mleka samicy. Nie wiadomo, czy anidulafungina jest wydzielana do mleka matki u ludzi. Decyzja o kontynuowaniu/zaprzestaniu karmienia piersią lub leczenia anidulafunginą, powinna być podjęta biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z leczenia anidulafunginą dla matki.

Płodność

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

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

Nie prowadzono badań nad wpływem leku na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych 929 pacjentów otrzymało jednokrotne lub wielokrotne dawki dożyłne anidulafunginy: 672 w badaniach fazy 2/3 (287 pacjentów z kandydemią/inwazyjną kandydozą, 355 pacjentów z kandydozą jamy ustnej/przełyku, 30 pacjentów z inwazyjną aspergilozą) i 257 pacjentów w badaniach fazy I.

W trzech badaniach (w tym jednym porównawczym z flukonazolem oraz dwóch nieporównawczych) oceniano skuteczność anidulafunginy u pacjentów z kandydemią oraz u ograniczonej liczby pacjentów z zakażeniami tkanek głębokich wywołanych przez *Candida*. Zalecaną dawkę dobową w wysokości 100 mg otrzymało łącznie 204 pacjentów; przeciętny czas trwania leczenia dożylnego pacjentów wynosił 13,5 dnia (zakres 1 do 38 dni). Stu dziewiętnastu pacjentów otrzymywało anidulafunginę przez okres ≥ 14 dni. Działania niepożądane miały zazwyczaj charakter łagodny lub umiarkowany i rzadko prowadziły do przerwania leczenia.

W kluczowym badaniu ICC obserwowano następujące działania niepożądane związane z podawaniem anidulafunginy w postaci infuzji: zaczerwienienia twarzy/uderzenia krwi do głowy (2,3%), świąd (2,3%), wysypkę (1,5%) oraz pokrzywkę (0,8%). Pozostałe działania niepożądane związane z leczeniem, które występowały u $\geq 1\%$ pacjentów w badaniu kluczowym obejmowały hipokaliemię (3,1%), biegunkę (3,1%), podwyższenie aktywności AlAT (2,3%), podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych (1,5%), zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi (1,5%) oraz podwyższenie stężenia bilirubiny we krwi (1,5%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W danych z badania ICC po podaniu dawki 100 mg (N = 204) wymienione poniżej działania niepożądane (wg terminologii MedDRA) były zgłaszane z następującymi częstościami: często ($\geq 1/100$, $<1/10$) lub niezbyt często ($\geq 1/1000$, $<1/100$) oraz częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela działań niepożądanych

System klasyfikacji układów i narządów MedDRA	Częstość zgłaszania działań niepożądanych wg terminologii MedDRA		
	Często	Niezbyt często	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Zaburzenia krzepnięcia	-	-
Zaburzenia układu immunologicznego	-	-	Wstrząs anafilaktyczny, reakcja anafilaktyczna*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipokaliemia	Hiperglikemia	-
Zaburzenia układu nerwowego	Drgawki, ból głowy	-	-
Zaburzenia naczyniowe	Uderzenia krwi do głowy	Nadciśnienie, zaczerwienienie twarzy	Niedociśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	-	-	Skurcz oskrzeli, duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, wymioty, nudności	Bóle w nadbrzuszu	-
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, fosfatazy zasadowej, aminotransferazy asparaginianowej, zwiększone stężenie bilirubiny we krwi, zwiększona aktywność gammaglutamylotransferazy	Cholestaza	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka, świąd	Pokrzywka	-
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	-	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	-	Ból w miejscu infuzji	-

* Patrz punkt 4.4.

4.9 Przedawkowanie

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

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

Produkt ECALTA nie jest usuwany przez dializę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwgrzybicze do stosowania wewnętrznego, inne leki przeciwgrzybicze do stosowania wewnętrznego, kod ATC: JO2AX06

Mechanizm działania

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

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

Działanie in vitro

Anidulafungina wykazuje *in vitro* działanie przeciwko grzybom *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* i *C. tropicalis*. Nie określano progów wrażliwości na inhibitory syntezy beta-(1,3)-D-glukanu. Znaczenie kliniczne opisano poniżej w danych z badań klinicznych.

Badanie wrażliwości (MIC, ang. *Minimum Inhibitory Concentration*, minimalne stężenie hamujące) przeprowadzono metodami zgodnymi z Clinical and Laboratory Standards Institute M27. U leczonych pacjentów zidentyfikowano szczepy *Candida* ze zmniejszoną wrażliwością na echinokandynę, w tym na anidulafunginę jednakże kliniczne znaczenie tych obserwacji jest nieznane.

Działanie in vivo

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

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Kandydemia oraz inne formy inwazyjnych kandydoz

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

Do analizy skuteczności (analiza MITT, ang. *modified intention to treat*) włączono pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku i którzy uzyskali pozytywny wynik posiewu na *Candida*, do którego wymaz pobrano z miejsca sterylnego, przed rozpoczęciem badania. W podstawowej analizie skuteczności, w której parametrem była ogólna odpowiedź na leczenie w populacji MITT po zakończeniu leczenia dożylnego, anidulafunginę porównano do flukonazolu w ustalonym uprzednio dwustopniowym porównaniu statystycznym (nie gorsza skuteczność (ang. non-

inferiority), a następnie większa skuteczność). Odpowiedź uznawano za korzystną w przypadku jednoczesnej poprawy klinicznej i wyeliminowania zakażenia w badaniach mikrobiologicznych. Okres obserwacji po zakończeniu leczenia wyniósł sześć tygodni.

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

Ogólne dane dotyczące skuteczności oraz dane dotyczące skuteczności w poszczególnych podgrupach przedstawiono w tabeli 1, poniżej.

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

^a Rezultat uzyskany w wyniku różnicy: anidulafungina minus flukonazol

^b Z lub bez jednocześnie występującej kandydemii

^c Jama brzuszna

^d Dane dla pacjentów, u których w okresie wyjściowym występował jeden patogen.

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

Dane dotyczące śmiertelności w grupach: otrzymującej anidulafunginę i flukonazol przedstawiono w tabeli 2, poniżej.

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ogólne właściwości farmakokinetyczne

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

Dystrybucja

Farmakokinetyka anidulafunginy charakteryzuje się krótkim okresem półtrwania (0,5-1 godz.) oraz objętością dystrybucji wynoszącą 30-50 l, która jest zbliżona do całkowitej objętości płynów ustrojowych. Anidulafungina w dużym stopniu (>99%) wiąże się z białkami osocza u ludzi. Nie prowadzono szczególnych badań dystrybucji anidulafunginy do tkanek. W związku z tym, informacje o przenikaniu anidulafunginy do płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF) i (lub) przez barierę krew-mózg nie są dostępne.

Metabolizm

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

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

Wydalanie

Klirens anidulafunginy wynosi około 1 l/h. Anidulafungina odznacza się głównym okresem półtrwania około 24 godzin, który charakteryzuje główny profil zależności stężenia w osoczu względem czasu oraz końcowym okresem półtrwania 40-50 godzin, który charakteryzuje końcową fazę wydalanía.

W badaniu klinicznym po podaniu jednokrotnym, znaczoną radioaktywnie (¹⁴C) anidulafunginę (~88 mg) podawano zdrowym ochotnikom. Około 30% radioaktywnej dawki było wydalone z kałem w ciągu 9 dni, z czego mniej niż 10% stanowił lek w postaci niezmienionej. Mniej niż 1% podanej dawki radioaktywnej było wydalone z moczem, co wskazuje na nieistotny klirens nerkowy. Stężenie anidulafunginy spadało poniżej mierzalnego limitu 6 dni po podaniu dawki. Pomijalne stężenia radioaktywnego leku znajdowały się we krwi, moczu i kale 8 tygodni po podaniu dawki.

Liniowość

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

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z infekcjami grzybiczymi

Właściwości farmakokinetyczne anidulafunginy u pacjentów z infekcjami grzybiczymi są zbliżone do tych, które obserwowano u zdrowych pacjentów w oparciu o analizy farmakokinetyki

w populacji. Po podawaniu dawek wg schematu dawkowania 200/100 mg w infuzji z szybkością 1,1 mg/min, stężenie $C_{\max}$ stanu nasycenia i stężenie $C_{\min}$ może osiągać odpowiednio 7 i 3 mg/l, ze średnią wartością AUC (ang. *area under curve*, pole powierzchni pod krzywą) w stanie nasycenia około 110 mg·h/l.

Masa ciała

Mimo że masa ciała była określana jako źródło zmienności klirensu w analizie farmakokinetyki w populacji, masa ciała ma niewielki wpływ kliniczny na farmakokinetykę anidulafunginy.

Płeć

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Pochodzenie etniczne

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

Pacjenci zakażeni wirusem HIV

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Dzieci

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach trwających trzy miesiące obserwowano objawy toksyczności wątroby, w tym podwyższoną aktywność enzymów wątrobowych oraz zmiany morfologii krwi, zarówno u szczurów i małp po zastosowaniu dawek 4- do 6-krotnie wyższych niż przewidywane dawki terapeutyczne. Badania genotoksyczności anidulafunginy *in vitro* i *in vivo* nie wykazały żadnych dowodów na

występowanie takiego działania. Nie prowadzono długoterminowych badań na zwierzętach w celu oceny działania kancerogennego anidulafunginy.

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

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

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

Po jednokrotnym podaniu anidulafunginy u zdrowych szczurów oraz osobników nowo narodzonych stężenie w mózgu było małe (proporcja stężenia w mózgu do stężenia w osoczu wynosiła około 0,2). Zwiększenie stężenia w mózgu osobników nowo narodzonych obserwowano po podaniu pięciu dawek dobowych (proporcja stężenia w mózgu do stężenia w osoczu wynosiła około 0,7). W trakcie badań prowadzonych z zastosowaniem wielu dawek, u królików z rozsianą kandydozą oraz u myszy z infekcją ośrodkowego układu nerwowego, anidulafungina zmniejszała zaawansowanie infekcji w mózgu.

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

6 DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

3 lata

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

Roztwór po rekonstytucji:

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

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

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

Roztwór do infuzji:

Roztwór do infuzji można przechowywać w temperaturze do 25°C przez 48 godzin lub w przypadku zamrożenia przez 72 godziny.

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

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

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2 °C – 8 °C).

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

Opakowanie zawiera 1 fiolkę.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań dotyczących usuwania.

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

Rekonstytucja

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

Rozcieńczenie i infuzja

Zawartość rozpuszczonego w fiolce leku należy przenieść z zachowaniem zasad aseptyki do worka (lub butelki) do infuzji dożylnych zawierającego 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu do infuzji lub 50 mg/ml (5%) glukozy do infuzji, otrzymując roztwór anidulafunginy o stężeniu 0,77 mg/ml. W poniższej tabeli podano objętość roztworów dla poszczególnych dawek

Wymagania dotyczące rozcieńczania leku ECALTA przed podaniem

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

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

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

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

Produkty lecznicze do podawania pozajelitowego należy przed podaniem poddać ocenie wzrokowej na obecność cząstek stałych i przebarwień, zawsze, gdy pozwala na to roztwór i rodzaj opakowania. W przypadku obecności cząstek stałych lub przebarwień roztwór należy usunąć.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(-Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/416/002

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20/09/2007

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

ANEKS II

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

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs
Belgia

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA

• KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na podstawie zastrzeżonej recepty (Patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

System nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych
Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, by system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, przedstawiony w module 1.8.1 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, był zorganizowany i prawidłowo funkcjonował przed dopuszczeniem i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

Plan Zarządzania Ryzykiem (RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmuje działania wyszczególnione w planie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych zgodnie z wersją RMP (ang. *Risk Management Plan*), przedstawioną w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wszelkimi jego kolejnymi aktualizacjami uzgodnionymi z Komitetem ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*).

Zgodnie z wytycznymi CHMP, dotyczącymi Systemów Zarządzania Ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi, uaktualniony RMP należy złożyć jednocześnie z kolejnym okresowym raportem o bezpieczeństwie (PSUR, ang. *Periodic Safety Update Report*).

Ponadto uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- jeśli uzyskano nowe informacje, które istotnie wpływają na aktualną specyfikację dotyczącą bezpieczeństwa, plan monitorowania bezpieczeństwa lub działania służące ograniczeniu ryzyka;
- w ciągu 60 dni od uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka;
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków.

PSUR

Okresowy raport o bezpieczeństwie (PSUR) należy przedstawiać co rok do czasu innego uzgodnienia z CHMP.

ANEKS III
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Pudélko tekturowe

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ECALTA 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Anidulafungina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda fiolka zawiera 100 mg anidulafunginy.

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: fruktoza, mannitol, polisorbát 80, kwas winowy i NaOH i (lub) HCl do uzyskania właściwego pH.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 fiolka
Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Rozpuścić proszek w wodzie do wstrzykiwań i rozcieńczyć przed podaniem - należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Tylko do stosowania dożylnego.

Szybkość infuzji nie powinna przekraczać 1,1 mg/min.

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP): {miesiąc– RRRR}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

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

Pfizer Ltd
Ramsgate Road
Sandwich
KENT CT13 9NJ
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/416/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

[Zaakceptowano uzasadnienie braku podania informacji brajlem]

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**
Etykieta na fiolkę

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

ECALTA 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Anidulafungina
Podanie dożylne

2. SPOSÓB PODAWANIA

Przed zastosowaniem należy zapoznać się z treścią ulotki dołączonej do opakowania.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP: {MM/RRRR}

4. NUMER SERII

Lot: {Nr}

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

100 mg

6. INNE

Przechowywać w lodówce.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dla pacjenta: Informacja dla użytkownika

ECALTA 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji Anidulafungina

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

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści:

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

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

Lek ECALTA zawiera substancję czynną anidulafunginę i jest przepisywany dorosłym w leczeniu zakażenia grzybiczego krwi, lub innych organów wewnętrznych, zwanego kandydozą inwazyjną. Zakażenie to wywołują komórki grzyba (drożdże) zwane *Candida*.

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

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

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku ECALTA

Kiedy nie stosować leku ECALTA

- Jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie na anidulafunginę, pozostałe leki z grupy echinokandyn (np. CANCIDAS), lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Lekarz może zdecydować o monitorowaniu:

- czynności wątroby bardziej dokładnie, jeśli podczas leczenia u pacjenta wystąpią zaburzenia czynności wątroby.,
- jeśli u pacjenta stosowane są leki znieczulające podczas leczenia lekiem ECALTA.

Dzieci

Nie należy stosować leku ECALTA u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

Inne leki i ECALTA

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

Nie należy rozpoczynać lub przerywać stosowania żadnych pozostałych leków bez zgody lekarza lub farmaceuty.

Ciąża i karmienie piersią

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

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

Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

ECALTA zawiera fruktozę

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

3. Jak stosować lek ECALTA

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

Leczenie rozpoczyna się od dawki 200 mg podawanej w pierwszej dobie (dawka nasycająca). Następnie podaje się dawkę dobową w wysokości 100 mg (dawka podtrzymująca). Lek ECALTA powinien być podawany raz dziennie, w powolnym wlewie dożylnym (kropelkowym). Podawanie wlewu powinno trwać co najmniej 1,5 godziny w przypadku dawki podtrzymującej i 3 godziny w przypadku dawki nasycającej.

Lekarz określi czas trwania leczenia oraz wielkość dawki leku ECALTA podawanej każdego dnia i będzie monitorował reakcję na leczenie oraz stan pacjenta.

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

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku ECALTA

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

Pominięcie zastosowania leku ECALTA

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

Lekarz nie powinien podać podwójnej dawki leku.

Przerwanie stosowania leku ECALTA

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

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

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

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

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

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

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

- drgawki (napady padaczkowe),
- nagłe zaczerwienienie twarzy,
- wysypka, świąd (swędzenie),
- uderzenia gorąca,
- pokrzywka,
- nagły skurcz mięśni dróg oddechowych powodujący sapanie oraz kasłanie,
- trudności w oddychaniu.

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

- Zaburzenia krzepliwości krwi
- Niskie stężenie potasu we krwi (hipokaliemia)
- Drgawki (napady padaczkowe)
- Ból głowy
- Uderzenia krwi do głowy
- Biegunka, wymioty, nudności
- Odchylenia w wynikach badań krwi oceniających czynność wątroby
- Wysypka, świąd (swędzenie)
- Odchylenia w wynikach badań krwi oceniających czynność nerek

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

- Wysokie stężenie cukru we krwi

- Wysokie ciśnienie tętnicze krwi
- Uderzenia gorąca
- Ból żołądka
- Nieprawidłowy odpływ żółci z pęcherzyka żółciowego do jelit (cholestaza)
- Pokrzywka
- Ból w miejscu wstrzyknięcia

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

- Niskie ciśnienie krwi
- Nagły skurcz mięśni dróg oddechowych powodujący sapanie oraz kasłanie
- Trudności w oddychaniu
- Zagrożające życiu reakcje alergiczne

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

5. Jak przechowywać lek ECALTA

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

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

Roztwór do infuzji można przechowywać w temperaturze do 25°C (temperatura pokojowa) przez 48 godzin lub zamrożony przez 72 godziny, roztwór powinien być podany w temperaturze pokojowej (25°C) ciągu 48 godzin.

Leków nie należy wyrzucać do ścieków lub domowych koszy na śmieci.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek ECALTA

- Substancją czynną leku jest anidulafungina. Każda fiolka z proszkiem zawiera 100 mg anidulafunginy.
- Inne składniki leku to: fruktoza, mannitol, polisorbitat 80, kwas winowy, sodu wodorotlenek (do uzyskania właściwego pH), kwas solny (do uzyskania właściwego pH).

Jak wygląda lek ECALTA i co zawiera opakowanie

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

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji jest biały lub prawie biały.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu leku ECALTA posiada:

Pfizer Limited, Ramsgate Rd, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Wielka Brytania

Wytwórca

Pfizer Manufacturing Belgium NV, Rijksweg 12, 2870 Puurs, Belgia

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

België /Belgique/Belgien

Pfizer S.A./N.V.

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.

Tél: +32 (0)2 554 62 11

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България

Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország

Pfizer Kft.

Tel. + 36 1 488 37 00

Česká republika

Pfizer s.r.o.

Tel: +420-283-004-111

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd.

Tel : +356 21 22 01 74

Danmark

Pfizer ApS

Tlf: +45 44 20 11 00

Nederland

Pfizer bv

Tel: +31 (0)10 406 43 01

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH

Tel: +49 (0) 30 550055-51000

Norge

Pfizer AS

Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal

Tel: +372 6 405 328

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα

Pfizer Hellas A.E.

Τηλ: +30 210 6785 800

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.,

Tel.: +48 22 335 61 00

España

Pfizer S.A.

Tel: +34 91 490 99 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.

Tel: + 351 214 235 500

France

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

România

Pfizer România S.R.L

Tel: +40 (0)21 207 28 00

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland

Tel: 1800 633 363 (toll free)

Tel: +44 (0)1304 616161

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana

Tel: + 386 (0)152 11 400

Ísland

Icepharma hf.,

Sími: + 354 540 8000

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: +421–2–3355 5500

Italia

Pfizer Italia S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

Suomi/Finland

Pfizer Oy

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

Κύπρος

GEO. PAVLIDES & ARAOUZOS LTD,

Τηλ: +35722818087

Sverige

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 5505 2000

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

United Kingdom
Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL
filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

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

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

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

Rekonstytucja

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

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

Rozcieńczenie i infuzja

Zawartość rozpuszczonego w fiolce leku należy przenieść z zachowaniem zasad aseptyki do worka (lub butelki) do infuzji dożylnych zawierającego 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu do infuzji, lub 50 mg/ml (5%) glukozy do infuzji, otrzymując roztwór anidulafunginy o stężeniu 0,77 mg/ml. W poniższej tabeli podano objętość roztworów dla poszczególnych dawek

Wymagania dotyczące rozcieńczania leku ECALTA przed podaniem

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

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

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

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

Produkty lecznicze do podawania pozajelitowego należy przed podaniem poddać ocenie wzrokowej na obecność cząstek stałych i przebarwień, zawsze, gdy pozwala na to roztwór i rodzaj opakowania. W przypadku obecności cząstek stałych lub przebarwień roztwór należy usunąć.

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

ANEKS IV
PODSTAWY DO JEDNEGO DODATKOWEGO ODNOWIENIA

W oparciu o przegląd danych dotyczących jakości, bezpieczeństwa i skuteczności stosowania przeprowadzony przez CHMP uwzględniający wszystkie zmiany wprowadzone od czasu przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, CHMP uznała, że stosunek korzyści do ryzyka produktu Ecalta stosowanego w leczeniu inwazyjnej kandydozy pozostaje pozytywny, dlatego zaleca odnowienie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, jednakże zidentyfikowany wpływ na czynność wątroby pozostaje poważnym problemem stosowania produktu leczniczego Ecalta.

Wpływ na czynność wątroby obserwowano zarówno w trakcie przedklinicznych jak i klinicznych badań przeprowadzonych przed wprowadzeniem do obrotu. W trakcie porejestracyjnego nadzoru nad produktem raportowano różne rodzaje uszkodzenia wątroby.

Opierając się na profilu bezpieczeństwa uwzględniającym problemy związane z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, CHMP ustaliła, że przedłużenie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Ecalta, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, zostaje przyznane na okres 5 lat i następnie wymagane jest jedno dodatkowe 5 letnie odnowienie.