

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ЕСАLТА 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 100 mg анидулафунгин (anidulafungin).  
Приготвеният разтвор съдържа 3,33 mg/ml анидулафунгин, а разреденият разтвор съдържа 0,77 mg/ml анидулафунгин.

Помощни вещества с известно действие: фруктоза 102,5 mg на флакон

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор  
Бяла до почти бяла твърда маса.  
Приготвеният разтвор има рН от 3,5 до 5,5.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на инвазивна кандидоза при възрастни пациенти (вж. точки 4.4 и 5.1).

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с ЕСАLТА трябва да се започне от лекар с опит в лечението на инвазивни гъбични инфекции.

#### Дозировка

Преди терапията трябва да се вземат проби за посевка за гъбични култури. Терапията може да се започне, преди да са известни резултатите от изследването и да се коригира съответно, когато са налични.

На първия ден се прилага единична натоварваща доза от 200 mg, а в следващите дни се продължава със 100 mg дневно. Продължителността на лечението трябва да се основава на клиничния отговор на пациента.

#### *Продължителност на лечението*

Най-общо противогъбичната терапия трябва да продължи поне 14 дни след последната положителна култура.

Няма достатъчно данни, които да подкрепят прилагането на доза от 100 mg за повече от 35 дни.

#### *Пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане*

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с леко, умерено или тежко чернодробно увреждане. Не е необходима корекция на дозата при пациенти с бъбречна недостатъчност, независимо от нейната степен, включително тези на хемодиализа. ЕСАLТА може да бъде прилаган без да е нужно съобразяване с времето на хемодиализа (вж. точка 5.2).

### *Други специални популации*

Не е необходима корекция на дозата при възрастни пациенти въз основа на пол, тегло, етнически произход, HIV-позитивни лица или старческа възраст (вж. точка 5.2).

### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на ЕСАLТА при деца и юноши под 18 години не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точка 5.2, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

### Начин на приложение

За интравенозно приложение само.

ЕСАLТА трябва да се разтвори с вода за инжекции до концентрация 3,33 mg/ml и след това да се разрежи до концентрация 0,77 mg/ml. Относно инструкции за разтваряне на лекарствения продукт преди прилагането му (вж. точка 6.6).

Препоръчва се ЕСАLТА да се прилага със скорост на инфузията, която не превишава 1,1 mg/минута. (еквивалентна на 1,4 ml/минута, когато се разтвори и разрежи съгласно инструкциите). Реакциите, свързани с инфузията, са редки, когато скоростта на инфузия на анидулафунгин не превишава 1,1 mg/минута (вж. точка 4.4).

ЕСАLТА не трябва да се прилага под формата на болус инжекция.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Свръхчувствителност към други лекарствени продукти от ехинокандиновата група.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

ЕСАLТА не е проучван при пациенти с кандидозен ендокардит, остеомиелит или менингит.

Ефикасността на ЕСАLТА е оценена при ограничен брой неутропенични пациенти (вж. точка 5.1).

### Чернодробни ефекти

При здрави доброволци и пациенти, лекувани с анидулафунгин, са наблюдавани повишени нива на чернодробните ензими. При някои пациенти със сериозни подлежащи заболявания, които получават съпътстващо множество лекарства с анидулафунгин, са наблюдавани клинично значими чернодробни нарушения. Случаите на значима чернодробна дисфункция, хепатит и чернодробна недостатъчност са нечести по време на клиничните проучвания. Пациентите с повишени чернодробни ензими по време на лечение с анидулафунгин трябва да бъдат проследявани за данни за влошаване на чернодробната функция и да бъде оценено съотношението риск/полза от продължаването на терапията с анидулафунгин.

### Анафилактични реакции

При употреба на анидулафунгин са съобщавани анафилактични реакции, включително шок. Ако възникнат такива реакции, анидулафунгин трябва да се прекрати и да се започне подходящо лечение.

## Реакции, свързани с инфузията

При анидулафунгин са съобщавани нежелани събития, свързани с инфузията, включително обрив, уртикария, зачервяване, сърбеж, диспнея, бронхоспазъм и хипотония. Нежеланите събития, свързани с инфузията, са редки, когато скоростта на инфузия на анидулафунгин не надвишава 1,1 mg/минута (вж. точка 4.8).

При неклинично проучване (с плъхове) е наблюдавано обостряне на свързаните с инфузията реакции при едновременно приложение на анестетици (вж. точка 5.3). Клиничното значение на този факт е неизвестно. Въпреки това е необходимо повишено внимание при едновременното приложение на анидулафунгин и анестетици.

## Съдържание на фруктоза

Пациентите с редки наследствени заболявания на непоносимост към фруктоза не трябва да приемат това лекарство.

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Анидулафунгин не е клинично значим субстрат, индуктор или инхибитор на цитохром P450 изоензимите (1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A). Трябва да се отбележи, че изследванията *in vitro* не изключват напълно възможни *in vivo* взаимодействия.

Проведени са проучвания за лекарствени взаимодействия между анидулафунгин и други лекарствени продукти, които е вероятно да бъдат приложени едновременно. Не се препоръчва корекция на дозата на никой от лекарствените продукти при едновременно приложение на анидулафунгин с циклоспорин, вориконазол или такролимус и не се препоръчва корекция на дозата на анидулафунгин при едновременно приложение с амфотерицин Б или рифампицин.

## Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Бременност

Липсват данни от употребата на анидулафунгин при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

ECALTA не се препоръчва по време на бременност, освен ако ползата за майката отчетливо надвишава потенциалния риск за плода.

### Кърмене

Не е известно дали анидулафунгин се екскретира в кърмата. Наличните фармакодинамични/токсикологични данни при животни показват екскреция на анидулафунгин в млякото.

Не може да се изключи риск за кърмачето. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се приложи терапията с ECALTA, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

### Фертилитет

При проучванията върху мъжки и женски плъхове за анидулафунгин не са установени ефекти върху фертилитета (вж. точка 5.3).

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Неприложимо

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

##### Резюме на профила на безопасност

В клиничните проучвания са съобщавани нежелани реакции с анидулафунгин, свързани с инфузията, включващи обрив, пруритус, диспнея, бронхоспазъм, хипотония (чести събития), зачервяване, горещи вълни и уртикария (нечести събития), които са представени в Таблица 1 (вж. точка 4.4).

##### Таблично представяне на списъка с нежелани реакции

Следващата таблица включва нежеланите реакции по всякакви причини (терминология по MedDRA), от 840 лица, получаващи 100 mg анидулафунгин с честота, съответстваща на: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ) и от спонтанни съобщения с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране по честота нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1. Таблица на нежеланите реакции

Системо-органен клас	Много чести $\geq 1/10$	Чести $\geq 1/100$ до $< 1/10$	Нечести $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$	Редки $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$	Много редки $< 1/10\ 000$	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система			Коагулопатия			
Нарушения на имунната система						Анафилактичен шок, анафилактична реакция*
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипокалиемия	Хипергликемия				
Нарушения на нервната система		Конвулсии, главоболие				
Съдови нарушения		Хипотония, хипертония	Зачервяване, горещи вълни			
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Бронхоспазъм, диспнея				
Стомашно-чревни нарушения	Диария, гадене	Повръщане	Болка в горната част на корема			

Таблица 1. Таблица на нежеланите реакции

Системо-органен клас	Много чести ≥1/10	Чести ≥1/100 до <1/10	Нечести ≥1/1 000 до <1/100	Редки ≥1/10 000 до <1/1 000	Много редки <1/10 000	С неизвестна честота
Хепатобилиарни нарушения		Повишена аланин аминотрансфераза, повишена алкална фосфатаза в кръвта, повишена аспартат-аминотрансфераза, повишен билирубин в кръвта, холестаза	Повишена гама-глутамил-трансфераза			
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив, сърбеж	Уртикария			
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Повишен креатинин в кръвта				
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			Болка на мястото на инфузия			

\*Вж. точка 4.4.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

#### 4.9 Предозиране

Както при всяко предозиране, трябва да се прилагат общи поддържащи мерки, ако е необходимо. В случай на предозиране може да се наблюдават нежеланите реакции, както е споменато в точка 4.8.

По време на клинични проучвания по невнимание е приложена единична доза анидулафунгин от 400 mg като натоварваща доза. Не са съобщени клинични нежелани реакции. При 10 здрави доброволци, на които е приложена натоварваща доза от 260 mg, последвана от 130 mg дневно, не е наблюдавана ограничаваща дозата токсичност. При 3 от 10-те участници е имало преходно асимптоматично повишение на трансаминазите (≤3 пъти горната граница на нормата).

ЕСАLТА не се диализира.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антимикотични средства за системно приложение, други антимикотични средства за системно приложение. АТС код: JO2AX06

#### Механизъм на действие

Анидулафунгин е полусинтетичен ехинокандин - липопептид, синтезиран от ферментационен продукт на *Aspergillus nidulans*.

Анидулафунгин селективно инхибира 1,3-β-D глюкан синтазата – ензим, намиращ се в гъбичките, но не и в клетките на бозайниците. Това води до инхибиране образуването на 1,3-β-D-глюкан – жизненоважен компонент на клетъчната стена при гъбичките.

Анидулафунгин има фунгицидна активност спрямо видовете *Candida* и активност спрямо областите на хифите на *Aspergillus fumigatus* с активен клетъчен растеж.

#### Активност *in vitro*

Анидулафунгин показва *in vitro* активност спрямо *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* и *C. tropicalis*. За клиничната значимост на тези находки вижте „Клинична ефикасност и безопасност“.

Изолатите с мутации в регионите с горещи точки на таргетния ген се свързват с клиничен неуспех или поява на инфекции. Мнозинството клинични случаи включват лечение с каспофунгин. При опити с животни обаче такива мутации дават кръстосана резистентност и към трите ехинокандина, поради което такива изолати се класифицират като резистентни на ехинокандин, докато се натрупа допълнителен клиничен опит относно анидулафунгина.

Активността на анидулафунгин *in vitro* срещу видовете *Candida* не е еднаква. По-конкретно, при *C. parapsilosis* МИК на анидулафунгин са по-високи от тези за други видове *Candida*. Европейският комитет за изпитване чувствителността към антимикробни средства (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) е установил стандартизирана техника за изследване на чувствителността на видовете *Candida* към анидулафунгин, както и съответните гранични стойности за интерпретация на резултатите.

**Таблица 2. Гранични стойности по EUCAST**

<u>Вид <i>Candida</i></u>	<u>Гранична стойност на МИК (mg/l)</u>	
	<u>≤S (чувствителни)</u>	<u>&gt;R (резистентни)</u>
<i>Candida albicans</i>	0,03	0,03
<i>Candida glabrata</i>	0,06	0,06
<i>Candida tropicalis</i>	0,06	0,06
<i>Candida krusei</i>	0,06	0,06
<i>Candida parapsilosis</i> <sup>1</sup>	0,002	4
<i>Други Candida spp.</i> <sup>2</sup>	Няма достатъчно данни	

<sup>1</sup>*C. parapsilosis* носи едно съществено изменение на таргетния ген, което е вероятният механизъм за по-високите МИК в сравнение с другите видове *Candida*. В клиничните изпитвания резултатите за анидулафунгин при *C. parapsilosis* не се различават статистически значимо от другите видове, но употребата на ехинокандини при кандидемия, дължаща се на *C. parapsilosis*, не може да се разглежда като лечение на първи избор.

<sup>2</sup> EUCAST не е определил гранични стойности за анидулафунгин, които не са свързани с вида

### Активност *in vivo*

Парантерално приложеният анидулафунгин е ефективен срещу видовете *Candida* при имунокомпетентни и имунокомпрометирани модели при мишки и зайци. Лечение с анидулафунгин удължава преживяемостта и също така намалява органното натоварване с видовете *Candida*, когато се оценява на интервали от 24 до 96 часа след последното лечение.

Експерименталните инфекции включват дисеминирана инфекция с *C. albicans* при неутропенични зайци, езофагеални/орофарингеални инфекции на неутропенични зайци с флуконазол-резистентна *C. albicans* и дисеминирана инфекция на неутропенични мишки с флуконазол-резистентна *C. glabrata*.

### Клинична ефикасност и безопасност

#### *Кандидемия и други видове инвазивна кандидоза*

Безопасността и ефикасността на анидулафунгин са оценени в едно основно, рандомизирано, двойносляпо, мултицентрово, мултинационално проучване фаза 3 при пациенти предимно без неутропения с кандидемия и ограничен брой пациенти с кандидоза на дълбоките тъкани или със заболяване с формиране на абсцес. В проучването целенасочено са изключени пациенти с кандидозен ендокардит, остеомиелит или менингит, както и пациенти с инфекция от *C. krusei*. Пациентите са рандомизирани или на анидулафунгин (200 mg натоварваща доза интравенозно, последвана от 100 mg интравенозно дневно) или на флуконазол (800 mg интравенозна натоварваща доза, последвана от 400 mg интравенозно дневно). Пациентите са разпределени в подгрупи според стойността на АРАСНЕ II скор (≤20 и >20) и според наличието или липсата на неутропения. Лечението е прилагано поне 14 дни и не повече от 42 дни. На пациентите и от двете рамена на проучването е позволено да преминат на перорален флуконазол след поне 10-дневна интравенозна терапия, но при условие, че понесат перорални лекарствени продукти, афебрилни са поне 24 часа и последните хемокултури са отрицателни за *Candida spp.*

Пациентите, които са получили поне една доза от изпитваните лекарствени продукти и са били с положителна култура за *Candida spp.*, изолирана от нормално стерилно място, преди началото на проучването, са включени в модифицирана intent to treat - (MITT) популация. В първичния анализ за ефикасност, общият отговор в модифицираните ИТТ популации в края на интравенозната терапия, анидулафунгин е сравнен с флуконазол по предварително определено двустъпално статистическо сравнение (не по-малка ефикасност, последвана от превъзходство). Общият отговор се смята за успешен при клинично подобрение и микробиологична ерадикация. Пациентите са проследени за 6 седмици след края на цялостното лечение.



Двеста петдесет и шест пациенти на възраст от 16 до 91 години са рандомизирани и са получили поне една доза от изпитваното лекарство. Най-честите щамове, изолирани на изходно ниво, са *C. albicans* (63,8% анидулафунгин, 59,3% флуконазол), следвана от *C. glabrata* (15,7%, 25,4%), *C. parapsilosis* (10,2%, 13,6%) и *C. tropicalis* (11,8%, 9,3%) – с 20, 13 и 15 изолата от последните 3 вида, съответно, в групата на анидулафунгин. Повечето от пациентите са с АРАСНЕ II скор  $\leq 20$  и много малко са неутропенични.

Данните за ефикасността, обща и по подгрупи, са представени в Таблица 3.

<b>Таблица 3. Общ успех на лечението в модифицираната ИТТ популация: първични и вторични крайни точки</b>			
	Анидулафунгин	Флуконазол	Разлика между групите <sup>a</sup> (95% ДИ)
<b>В края на i.v. терапия (първична крайна точка)</b>	<b>96/127 (75,6%)</b>	<b>71/118 (60,2%)</b>	<b>15,42 (3,9, 27,0)</b>
Само с кандидемия	88/116 (75,9%)	63/103 (61,2%)	14,7 (2,5; 26,9)
Инфекция на други стерилни области <sup>b</sup>	8/11 (72,7%)	8/15 (53,3%)	-
Перитониална течност/ИА абсцес <sup>b</sup>	6/8	5/8	
Други	2/3	3/7	
<i>C. albicans</i> <sup>r</sup>	60/74 (81,1%)	38/61 (62,3%)	-
Не- <i>albicans</i> щамове <sup>r</sup>	32/45 (71,1%)	27/45 (60,0%)	-
Арасне II скор $\leq 20$	82/101 (81,2%)	60/98 (61,2%)	-
Арасне II скор $> 20$	14/26 (53,8%)	11/20 (55,0%)	-
Без неутропения (ANC, клетки/mm <sup>3</sup> $>500$ )	94/124 (75,8%)	69/114 (60,5%)	-
С неутропения (ANC, клетки/mm <sup>3</sup> $\leq 500$ )	2/3	2/4	-
<b>Други крайни точки</b>			
В края на цялостното лечение	94/127 (74,0%)	67/118 (56,8%)	17,24 (2,9; 31,6) <sup>d</sup>
Двуседмично проследяване	82/127 (64,6%)	58/118 (49,2%)	15,41 (0,4; 30,4) <sup>d</sup>
Шестседмично проследяване	71/127 (55,9%)	52/118 (44,1%)	11,84 (-3,4; 27,0) <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Изчислена като анидулафунгин минус флуконазол

<sup>b</sup> Със или без съпътстваща кандидемия

<sup>b</sup> Интраабдоминален

<sup>r</sup> Данни за пациенти с един изолиран патоген на изходно ниво

<sup>d</sup> 98,3% доверителен интервал, post hoc адаптиран за множество сравнения на вторични времеви точки

Честотата на смъртност в рамената на анидулафунгин и флуконазол е представена по-долу в Таблица 4.

<b>Таблица 4. Смъртност</b>		
	Анидулафунгин	Флуконазол
<b>Обща смъртност в проучването</b>	<b>29/127 (22,8%)</b>	<b>37/118 (31,4%)</b>
Смъртност по време на терапията	10/127 (7,9%)	17/118 (14,4%)
Смъртност, дължаща се на инфекцията с <i>Candida</i>	2/127 (1,6%)	5/118 (4,2%)

## Допълнителни данни при неутропенични пациенти

Ефикасността на анидулафунгин (200 mg интравенозна натоварваща доза, последвана от 100 mg интравенозно дневно) при възрастни пациенти с неутропения (дефинирана като абсолютен брой на неутрофилите  $\leq 500$  клетки/ $\text{mm}^3$ , левкоцити  $\leq 500$  клетки/ $\text{mm}^3$  или класифицирана от изследователя като неутропения на изходно ниво) с потвърдена микробиологично инвазивна кандидоза е оценена при анализ на сборните данни от 5 проспективни проучвания (1 сравнително проучване спрямо каспофунгин и 4 открити, несравнителни проучвания). Пациентите са лекувани в продължение на минимум 14 дни. При клинично стабилни пациенти е било позволено преминаване на перорална терапия с азоли след най-малко 5 до 10 дни лечение с анидулафунгин. В анализа са включени общо 46 пациенти. Мнозинството пациенти са имали само кандидемия (84,8%; 39/46). Най-често изолираните патогени на изходно ниво са били *C. tropicalis* (34,8%; 16/46), *C. krusei* (19,6%; 9/46), *C. parapsilosis* (17,4%; 8/46), *C. albicans* (15,2%; 7/46) и *C. glabrata* (15,2%; 7/46). Честотата на успешен общ отговор в края на интравенозното лечение (първична крайна точка) е 26/46 (56,5%), а в края на всякакво лечение е 24/46 (52,2%). Общата смъртност до края на проучването (посещението за проследяване на седмица 6) е 21/46 (45,7%).

Ефикасността на анидулафунгин при възрастни пациенти с неутропения (дефинирана като абсолютен брой на неутрофилите  $\leq 500$  клетки/ $\text{mm}^3$  на изходно ниво) с инвазивна кандидоза е оценена при проспективно, двойносляпо, рандомизирано, контролирано изпитване. Подходящите за участие пациенти са получавали или анидулафунгин (200 mg интравенозна натоварваща доза, последвана от 100 mg интравенозно дневно), или каспофунгин (70 mg интравенозна натоварваща доза, последвана от 50 mg интравенозно дневно) (2:1 рандомизация). Пациентите са лекувани в продължение на минимум 14 дни. При клинично стабилни пациенти е било позволено преминаване на перорална терапия с азоли след най-малко 10-дневно лечение по проучването. Общо 14 неутропенични пациенти с микробиологично потвърдена инвазивна кандидоза (популация MITT) са включени за участие в проучването (11 на анидулафунгин; 3 на каспофунгин). Мнозинството от пациентите са имали само кандидемия. Най-често изолираните патогени на изходно ниво са били *C. tropicalis* (4 на анидулафунгин, 0 на каспофунгин), *C. parapsilosis* (2 на анидулафунгин, 1 на каспофунгин), *C. krusei* (2 на анидулафунгин, 1 на каспофунгин) и *C. ciferrii* (2 на анидулафунгин, 0 на каспофунгин). Честотата на успешен общ отговор в края на интравенозното лечение (първична крайна точка) е 8/11 (72,7%) за анидулафунгин и 3/3 (100%) за каспофунгин (разлика -27,3, 95% ДИ -80,9, 40,3); честотата на успешен общ отговор в края на всякакво лечение е 8/11 (72,7%) за анидулафунгин и 3/3 (100,0%) за каспофунгин (разлика -27,3, 95% ДИ -80,9, 40,3). Общата смъртност до посещението за проследяване на седмица 6 при анидулафунгин (популация MITT) е 4/11 (36,4%) и 2/3 (66,7%) за каспофунгин.

Пациентите с микробиологично потвърдена инвазивна кандидоза (популация MITT) и неутропения са идентифицирани в анализ на сборните данни от 4 проспективни, отворени, несравнителни проучвания със сходен дизайн. Ефикасността на анидулафунгин (200 mg интравенозна натоварваща доза, последвана от 100 mg интравенозно дневно) е оценена при 35 възрастни пациенти с неутропения, дефинирана като абсолютен брой на неутрофилите  $\leq 500$  клетки/ $\text{mm}^3$  или левкоцити  $\leq 500$  клетки/ $\text{mm}^3$  при 22 пациенти или класифицирана от изследователя като неутропения на изходно ниво при 13 пациенти. Пациентите са лекувани в продължение на минимум 14 дни. При клинично стабилни пациенти е било позволено преминаване на перорална терапия с азоли след най-малко 5 до 10 дни лечение с анидулафунгин. Мнозинството пациенти са имали само кандидемия (85,7%). Най-често изолираните патогени на изходно ниво са *C. tropicalis* (12 пациенти), *C. albicans* (7 пациенти), *C. glabrata* (7 пациенти), *C. krusei* (7 пациенти) и *C. parapsilosis* (6 пациенти). Честотата на успешен общ отговор в края на интравенозното лечение (първична крайна точка) е 18/35 (51,4%) и 16/35 (45,7%) в края на всякакво лечение. Общата смъртност на ден 28 е 10/35 (28,6%). Честотата на успешен общ отговор в края на интравенозното лечение и в края на

всякакво лечение е еднаква - 7/13 (53,8%) при всичките 13 пациенти с неутропения, класифицирана от изследователите на изходно ниво.

### Допълнителни данни при пациенти с инфекции на дълбоките тъкани

Ефикасността на анидулафунгин (200 mg интравенозна натоварваща доза, последвана от 100 mg интравенозно дневно) при възрастни пациенти с потвърдена микробиологично кандидоза на дълбоките тъкани е оценена при анализ на сборни данни от 5 проспективни проучвания (1 сравнително и 4 открити проучвания). Пациентите са лекувани в продължение на минимум 14 дни. При 4-те открити проучвания е било позволено преминаване на перорална терапия с азоли след най-малко 5 до 10 дни лечение с анидулафунгин. В анализа са включени общо 129 пациенти. Двадесет и един (16,3%) от пациентите са имали съпътстваща кандидемия. Средният АРАСНЕ II скор е 14,9 (граница 2-44). Най-често местата на инфекциите са включвали перитонеалната кухина (54,3%; 70 от 129), хепатобилиарния тракт (7,0%; 9 от 129), плевралната кухина (5,4%; 7 от 129) и бъбреците (3,1%; 4 от 129). Най-често изолираните патогени от място в дълбоките тъкани на изходно ниво са *C. albicans* (64,3%; 83 от 129), *C. glabrata* (31,0%; 40 от 129), *C. tropicalis* (11,6%; 15 от 129), и *C. krusei* (5,4%; 7 от 129). Честотата на успешен общ отговор в края на интравенозното лечение (първична крайна точка), в края на всякакво лечение и общата смъртност до посещението за проследяване на седмица 6 са представени в Таблица 5.

**Таблица 5. Честота на успешен общ отговор<sup>a</sup> и обща смъртност при пациенти с кандидоза на дълбоките тъкани – сборен анализ**

	Популация MITT n/N (%)
<b>Успешен общ отговор в EOIVT<sup>b</sup></b>	
Общо	102/129 (79,1)
Перитонеална кухина	51/70 (72,9)
Хепатобилиарен тракт	7/9 (77,8)
Плеврална кухина	6/7 (85,7)
Бъбрек	3/4 (75,0)
<b>Успешен общ отговор в EOT<sup>b</sup></b>	94/129 (72,9)
<b>Обща смъртност</b>	40/129 (31,0)

<sup>a</sup> Успешният общ отговор е дефиниран като едновременно клиничен и микробиологичен успех

<sup>b</sup> EOIVT – Край на интравенозното лечение; EOT – Край на всякакво лечение

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Общи фармакокинетични характеристики

Фармакокинетиката на анидулафунгин е проучена при здрави доброволци, при специални популации и при пациенти. Наблюдавана е ниска вариабилност на показателите между отделните индивиди при системна експозиция (коефициент на вариация ~25%). Стационарно състояние е постигнато на първия ден след натоварваща доза (равна на двойна дневна поддържаща доза).

### Разпределение

Фармакокинетиката на анидулафунгин се характеризира с кратък полуживот на разпределение (0,5-1 час) и с обем на разпределение 30-50 l, което е приблизително равно на общия обем течности в организма. Анидулафунгин се свързва във висока степен с плазмените протеини при хора (>99%). Не са правени проучвания при хора за разпределение в определени тъкани. Затова няма налична информация за проникването на анидулафунгин в церебро-спиналната течност (ЦСТ) и/или преминаването през кръвно-мозъчната бариера.

## Биотрансформация

Не е установен чернодробен метаболизъм на анидулафунгин. Анидулафунгин не е клинично значим субстрат, индуктор или инхибитор на изоензимите на цитохром P450. Малко вероятно е анидулафунгин да има клинично значими ефекти върху обмяната на лекарства, метаболизирани от изоензимите на цитохром P450.

При физиологични температура и рН анидулафунгин претърпява бавно химично разграждане до пептид с отворен пръстен, който няма антигъбична активност. Полуживотът на разграждане на анидулафунгин *in vitro* при физиологични условия е приблизително 24 часа. *In vivo* продуктът с отворения пръстен допълнително се метаболизира до пептидни остатъци и се елиминира главно през жлъчката.

## Елиминиране

Клирънсът на анидулафунгин е около 1 l/час. Анидулафунгин има основен елиминационен полуживот приблизително 24 часа, който е характерен за по-голямата част от графиката плазмена концентрация/време, и терминален полуживот от 40-50 часа, който е характерен за крайната фаза на елиминиране от графиката.

При клинично проучване с единична доза при здрави доброволци е приложен анидулафунгин (~88 mg), белязан с радиоактивен изотоп (<sup>14</sup>C). За период от 9 дни чрез изпражненията се елиминира приблизително 30% от приложената радиоактивна доза, от които по-малко от 10% е било непроменено лекарство. По-малко от 1% от приложената радиоактивна доза се излъчва с урината, което говори за пренебрежимо малък бъбречен клирънс. Концентрацията на анидулафунгин пада под долната граница на откриване 6 дни след приема на дозата. Пренебрежимо малки количества радиоактивно вещество, получено от лекарството, се откриват в кръвта, урината и изпражненията 8 седмици след дозата.

## Линейност

Анидулафунгин има линейна фармакокинетика в широк диапазон от еднократни дневни дози (15-130 mg).

## Специални популации

### *Пациенти с гъбични инфекции*

Въз основа на популационни фармакокинетични анализи е установено, че фармакокинетиката на анидулафунгин при пациенти с гъбични инфекции е подобна на тази, наблюдавана при здрави доброволци. При схема на прилагане 200/100 mg дневно и инфузионна скорост 1,1 mg/min, C<sub>max</sub> и най-ниската концентрация (C<sub>min</sub>) в стационарно състояние могат да достигнат приблизително 7 и 3 mg/l, съответно, със средна площ под кривата при стационарно състояние от приблизително 110 mg час/l.

### *Телесно тегло*

Въпреки че теглото води до известна вариабилност в клирънса при популационния фармакокинетичен анализ, то има малко клинично значение за фармакокинетиката на анидулафунгин.

### *Пол*

Плазмените концентрации на анидулафунгин при здрави мъже и жени са сходни. При проучвания с многократни дози при пациенти, клирънсът на лекарството е бил малко по-бърз (приблизително 22%) при мъжете.

### *Старческа възраст*

Популационният фармакокинетичен анализ показва, че медианата на клирънс леко се различава между групата в старческа възраст (пациенти на възраст  $\geq 65$  г., медиана на клирънс = 1,07 l/час) и групата на лицата, които не са в старческа възраст (пациенти на възраст  $< 65$  г., медиана на клирънс = 1,22 l/час), но диапазонът на стойностите за клирънс е подобен в двете групи.

### *Етническа принадлежност*

Фармакокинетиката на анидулафунгин е подобна сред представители на бялата, черната, азиатската и латиноамериканската раса.

### *HIV-позитивни лица*

Не е необходима корекция на дозата при HIV-позитивни лица, независимо от съпътстващата антиретровирусна терапия.

### *Чернодробна недостатъчност*

Анидулафунгин не се метаболизира в черния дроб. Фармакокинетиката на анидулафунгин е изследвана при пациенти с чернодробна недостатъчност клас А, В или С по Child-Pugh. Концентрацията на анидулафунгин не се повишава при никой клас чернодробна недостатъчност. Въпреки че е наблюдавано леко намаление на AUC при пациенти с чернодробна недостатъчност клас С по Child-Pugh, това намаление е било в рамките на очакваните стойности за здрави индивиди.

### *Бъбречна недостатъчност*

Анидулафунгин има пренебрежимо малък бъбречен клирънс ( $< 1\%$ ). В клинично проучване при участници с лека, умерена, тежка или терминална (диализа-зависима) степен на бъбречна недостатъчност фармакокинетиката на анидулафунгин е сходна с тази, наблюдавана при хора с нормална бъбречна функция. Анидулафунгин не се отстранява с хемодиализа и може да се прилага независимо от времето на хемодиализата.

### *Педиатрична популация*

Фармакокинетиката на анидулафунгин след поне 5-дневно приложение е изследвана при 24 имунокомпрометирани неутропенични педиатрични пациенти (2 до 11 г.) и пациенти в юношеска възраст (12 до 17 г.). Стационарно състояние е постигнато на първия ден след натоварваща доза (два пъти поддържащата доза), а  $C_{max}$  при достигане на стационарно състояние и  $AUC_{ss}$  се повишават пропорционално в зависимост от дозата. В тази популация системната експозиция след поддържаща дневна доза от 0,75 и 1,5 mg/kg/ден е сравнима с наблюдаваната при възрастни съответно при 50 и 100 mg на ден. И двете схеми на прилагане са били добре понесени от пациентите.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

При 3-месечни проучвания на плъхове и маймуни с дози 4- до 6-кратно по-високи от очакваната терапевтична експозиция, са наблюдавани данни за чернодробна токсичност, включително повишени ензими и морфологични промени. *In vitro* и *in vivo* проучвания с анидулафунгин за генотоксичност не са показали генотоксичен потенциал. Не са провеждани дългосрочни проучвания при животни за оценка на канцерогенния потенциал на анидулафунгин.

Прилагането на анидулафунгин при плъхове не е показало никакви ефекти върху репродукцията, включително върху фертилитета при мъжките и женските.

Анидулафунгин преминава плацентарната бариера при плъхове и се открива в плазмата на плода.

Проучвания върху ембрио-феталното развитие са проведени с дози между 0,2 и 2 пъти (плъхове) и между 1 и 4 пъти (зайци) над предложената терапевтична поддържаща доза от 100 mg/ден. Анидулафунгин не е предизвикал лекарственосвързана токсичност за развитието при плъхове при най-високата изследвана доза. При зайци са наблюдавани ефекти върху развитието (леко намалено тегло на плода) само при прилагане на най-високата изследвана доза, доза, която води и до токсичност за майката.

Концентрацията на анидулафунгин в мозъка при неинфектирани възрастни и новородени плъхове след единична доза е била ниска (съотношение мозък спрямо плазма приблизително 0,2). Въпреки това, концентрациите в мозъка при неинфектирани новородени плъхове след пет дневни дози са се повишили (съотношение мозък спрямо плазма приблизително 0,7). По време на проучвания с многократни дози при зайци с дисеминирана кандидоза и при мишки с кандидозна инфекция, засягаща ЦНС, е установено, че анидулафунгин понижава концентрацията на гъбички в мозъка.

На плъховете е прилаган анидулафунгин в 3 дозови режима и след 1 час са били анестезирани с комбинация от кетамин и ксилазин. Плъховете във високодозовата група са имали реакции, свързани с инфузията, които са се усилили от анестезията. Някои плъхове в среднодозовата група са имали подобни реакции, но само след приложението на анестезия. Не е имало нежелани лекарствени реакции при нискодозовата група - и в присъствие, и в отсъствие на анестезия, както и не е имало свързани с инфузията реакции в среднодозовата група при отсъствие на анестезия.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Фруктоза  
Манитол  
Полисорбат 80  
Винена киселина  
Натриев хидроксид (за коригиране на рН)  
Хлороводородна киселина (за коригиране на рН)

### **6.2 Несъвместимости**

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти или електролити с изключение на тези, посочени в точка 6.6.

### **6.3 Срок на годност**

3 години

Позволен са температурни отклонения до 25°C за 96 часа, след което прахът може да се върне към съхранение в хладилник.

#### Приготвен разтвор

Приготвеният разтвор може да се съхранява до 25°C в рамките на 24 часа.

Доказано е, че приготвеният разтвор е химически и физически стабилен в периода на използване до 24 часа при 25°C.

От микробиологична гледна точка, съгласно принципите на асептиката, приготвеният разтвор може да бъде използван в рамките на 24 часа, когато се съхранява при 25°C.

## Инфузионен разтвор

Инфузионният разтвор може да се съхранява при 25°C за 48 часа или да се съхранява замразен поне 72 часа.

Доказано е, че инфузионният разтвор е химически и физически стабилен в периода на използване до 48 часа при 25°C.

От микробиологична гледна точка, при спазване на добра асептична техника, инфузионният разтвор може да бъде използван в рамките на 48 часа от приготвянето, когато се съхранява при 25°C.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).

За условията на съхранение след разтваряне и разреждане на този лекарствен продукт вижте точка 6.3.

### **6.5 Данни за опаковката**

30 ml флакон от стъкло тип 1 с еластомерна запушалка (бутилова гума с инертно полимерно покритие на повърхността, която влиза в контакт с продукта, и лубрикант върху външната повърхност за по-лесна обработка или, като алтернатива, бромобутилова гума с лубрикант) и алуминиева обкатка с отчупваща се капачка.

Опаковка от 1 флакон.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Няма специални изисквания за изхвърляне.

ESALTA трябва да се разтвори с вода за инжекции, след което да се разреди САМО с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или 50 mg/ml инфузионен разтвор на глюкоза (5%). Не е установена съвместимостта на разтворен ESALTA с други вещества за интравенозно приложение, добавки или лекарства освен с 9 mg/ml разтвор на натриев хлорид (0,9%) и 50 mg/ml разтвор на глюкоза (5%).

## Разтваряне

Разтворете асептично всеки флакон с 30 ml вода за инжекции, за да се получи концентрация 3,33 mg/ml. Времето за разтваряне може да бъде до 5 минути. Разтворът трябва да се изхвърли, ако при последващото разреждане се забележат частици или промяна в цвета.

## Разреждане и инфузия

Прехвърлете асептично съдържанието на разтворения флакон(и) в инфузионен сак (или бутилка), съдържащ(а) 9 mg/ml (0,9%) натриев хлорид за инфузия или 50 mg/ml (5%) глюкоза за инфузия; по този начин се получава концентрация на анидулафунгин от 0,77 mg/ml. Таблицата по-долу показва необходимите обеми за всяка доза.

## Изисквания при разреждане за приложение на ECALTA

Доза	Брой флакони с прах	Общ обем след разтваряне	Обем за разреждане <sup>А</sup>	Общ инфузионен обем <sup>Б</sup>	Скорост на инфузия	Минимална продължителност на инфузия
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

<sup>А</sup> 9 mg/ml инфузионен разтвор на натриев хлорид (0,9%) или 50 mg/ml инфузионен разтвор на глюкоза (5%)

<sup>Б</sup> Концентрацията на разтвора за инфузия е 0,77 mg/ml

Скоростта на инфузия не трябва да надхвърля 1,1 mg/min (еквивалентна на 1,4 ml/min, когато се разтваря и разрежда съгласно инструкциите) (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.8).

Преди приложение разтворът трябва да бъде визуално проверен за видими частици и промяна в цвета. Изхвърлете разтвора, ако забележите частици или промяна в цвета.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

### 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

### 8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/416/002

### 9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 20 септември 2007 г.

Дата на последно подновяване: 28 август 2017 г.

### 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.



## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12  
2870 Puurs  
Белгия

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

ЕСАЛТА 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор  
анидулафунгин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всеки флакон съдържа 100 mg анидулафунгин.

Приготвеният разтвор съдържа 3,33 mg/ml анидулафунгин, а разреденият разтвор съдържа 0,77 mg/ml анидулафунгин.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: фруктоза, манитол, полисорбат 80, винена киселина, NaOH и/или HCl.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

1 флакон

Прах за концентрат за инфузионен разтвор

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Само за интравенозно приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/07/416/002

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

Етикет на флакон

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

ESALTA 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор  
анидулафунгин  
i.v.

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP {ММ/УУУУУ}

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

100 mg

**6. ДРУГО**

Да се съхранява в хладилник.

**Б. ЛИСТОВКА**



## Листовка: информация за потребителя

### ЕСАLТА 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор Анидулафунгин (Anidulafungin)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да прилагате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява ЕСАLТА и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате ЕСАLТА
3. Как да използвате ЕСАLТА
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате ЕСАLТА
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява ЕСАLТА и за какво се използва

ЕСАLТА съдържа активното вещество анидулафунгин и се предписва при възрастни за лечение на вид гъбична инфекция на кръвта или други вътрешни органи, наречена инвазивна кандидоза. Инфекцията се причинява от гъбички (дрожди), наречени *Candida*.

ЕСАLТА принадлежи към група от лекарства, наречени ехинокандини. Тези лекарства се използват за лечение на тежки гъбични инфекции.

ЕСАLТА предотвратява нормалното развитие на клетъчната стена на гъбичките. При наличието на ЕСАLТА гъбичните клетки имат недоизградени или дефектни клетъчни стени, което ги прави много крехки или не им позволява да растат.

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да използвате ЕСАLТА

##### Не използвайте ЕСАLТА

- ако сте алергични към анидулафунгин, други ехинокандини (напр. каспофунгин ацетат) или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).

##### Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате ЕСАLТА.

Вашият лекар може да реши да Ви наблюдава,

- по-специално чернодробната Ви функция, ако развиете проблеми с черния дроб по време на лечението.
- ако Ви се дават анестетици по време на лечението с ЕСАLТА за признаци на алергична реакция, като сърбеж, хрипове, петна по кожата
- за признаци на реакция, свързана с вливането, която може да включва обрив, уртикария (копривна треска), сърбеж, зачервяване,
- за задух/затруднено дишане, замаяност или световъртеж

## **Деца и юноши**

ESALTA не трябва да се прилага при пациенти под 18 години.

## **Други лекарства и ESALTA**

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

## **Бременност и кърмене**

Ефектът на ESALTA при бременни жени не е известен. Затова ESALTA не се препоръчва по време на бременност. Трябва да се използва ефективна контрацепция при жени в детеродна възраст. Незабавно се свържете с Вашия лекар, ако забременеете, докато използвате ESALTA.

Ефектът на ESALTA при кърмещи жени не е известен. Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате ESALTA, докато кърмите.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство.

## **ESALTA съдържа фруктоза**

Това лекарство съдържа фруктоза (вид захар). Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с Вашия лекар преди да приемете този лекарствен продукт.

## **3. Как да използвате ESALTA**

ESALTA винаги ще бъде приготвена и ще Ви бъде приложена от лекар или друг медицински специалист (повече информация за начина на приготвяне има в края на листовката, в точката само за медицински специалисти).

Лечението започва с 200 mg през първия ден (натоварваща доза). След това дневната доза ще бъде 100 mg (поддържаща доза).

ESALTA трябва да Ви бъде прилагана веднъж дневно чрез бавна инфузия (на капки) във вената. Това ще отнеме най-малко 1,5 часа за поддържащата доза и 3 часа за натоварващата доза.

Вашият лекар ще определи продължителността на лечението, както и количеството ESALTA, което ще получавате всеки ден, и ще следи Вашето състояние и повлияването Ви от лекарството.

Най-общо, Вашето лечение трябва да продължи най-малко 14 дни след последния ден, в който се открива *Candida* в кръвта Ви.

### **Ако Ви е приложена повече от необходимата доза ESALTA**

Ако се безпокоите, че може да сте получили прекалено много ESALTA, незабавно информирайте Вашия лекар или друг медицински специалист.

### **Ако сте пропуснали да използвате ESALTA**

Тъй като лекарството ще Ви се дава под строго медицинско наблюдение, малко вероятно е да се пропусне доза. Все пак, говорете с Вашия лекар или фармацевт, ако смятате, че е пропусната някоя доза.

Вашият лекар не трябва да Ви дава двойна доза.

#### **Ако сте спрели употребата на ECALTA**

Не трябва да имате никакви ефекти от ECALTA, ако Вашият лекар спре лечението с ECALTA.

Вашият лекар може да предпише друго лекарство след лечението Ви с ECALTA, за да продължи лечението на гъбичната инфекция или да предотврати нейното повторно появяване.

Ако първоначалните Ви симптоми се появят отново, незабавно уведомете Вашия лекар или друг медицински специалист.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

#### **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Някои от тези нежелани реакции ще бъдат установени от Вашия лекар, докато наблюдава Вашия отговор към лечението и състоянието Ви.

Рядко, при приложение на ECALTA, са съобщавани животозастрашаващи алергични реакции, които може да включват затруднено дишане с хрипове или влошаване на съществуващ обрив.

**Сериозни нежелани реакции – незабавно съобщете на Вашия лекар или друг медицински специалист, ако получите някоя от следните реакции:**

- Конвулсии (гърчове);
- Зачервяване;
- Обрив, пруритус (сърбеж);
- Топли вълни;
- Уртикария (копривна треска);
- Внезапен спазъм на мускулите на дихателните пътища, проявяващ се с хрипове или кашлица;
- Затруднено дишане.

#### **Други нежелани реакции**

**Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души) са:**

- Ниско ниво на калий в кръвта (хипокалиемия);
- Диария;
- Гадене.

**Чести нежелани лекарствени реакции (може да засегнат до 1 на 10 души) са:**

- Конвулсии (гърчове);
- Главоболие;
- Повръщане;
- Промени в кръвните тестове за чернодробната функция;
- Обрив, пруритус (сърбеж);
- Промени в кръвните тестове за бъбречната функция;
- Неправилно оттичане на жлъчка от жлъчния мехур към червата (холестаза);
- Висока кръвна захар;
- Високо кръвно налягане;
- Ниско кръвно налягане;
- Внезапен спазъм на мускулите на дихателните пътища, проявяващ се с хрипове или кашлица;

- Затруднено дишане.

**Нечести нежелани лекарствени реакции (може да засегнат до 1 на 100 души) са:**

- Нарушение на кръвосъсирването;
- Зачервяване;
- Горещи вълни;
- Болка в стомаха;
- Уртикария (копривна треска);
- Болка на мястото на инжектиране.

**С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка):**

- Животозастрашаващи алергични реакции.

**Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате ЕСАЛТА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Приготвеният разтвор може да се съхранява до 25°C за 24 часа. Инфузионният разтвор може да се съхранява при 25°C (стайна температура) за 48 часа или да се съхранява замразен най-малко 72 часа и трябва да се приложи при 25°C (стайна температура) в рамките на 48 часа.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа ЕСАЛТА**

- Активното вещество е анидулафунгин. Всеки флакон с прах съдържа 100 mg анидулафунгин.
- Другите съставки са: фруктоза, манитол, полисорбат 80, винена киселина, натриев хидроксид (за коригиране на рН), хлороводородна киселина (за коригиране на рН).

### **Как изглежда ЕСАЛТА и какво съдържа опаковката**

ЕСАЛТА се предлага като кутия, съдържаща 1 флакон със 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор.

Прахът е бял до почти бял.

### **Притежател на разрешението за употреба**

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

## Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

### **België /Belgique/Belgien**

Pfizer S.A./N.V.

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

### **Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL  
filialas Lietuvoje

Tel. +3705 2514000

### **България**

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България

Тел.: +359 2 970 4333

### **Luxembourg/Luxemburg**

Pfizer S.A.

Tél: +32 (0)2 554 62 11

### **Česká republika**

Pfizer s.r.o.

Tel: +420-283-004-111

### **Magyarország**

Pfizer Kft.

Tel. + 36 1 488 37 00

### **Danmark**

Pfizer ApS

Tlf: +45 44 20 11 00

### **Malta**

Vivian Corporation Ltd.

Tel : +356 21344610

### **Deutschland**

Pfizer Pharma PFE GmbH

Tel: +49 (0)800 8535555

### **Nederland**

Pfizer bv

Tel: +31 (0)10 406 43 01

### **Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal

Tel: +372 666 7500

### **Norge**

Pfizer AS

Tlf: +47 67 52 61 00

### **Ελλάδα**

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.

Τηλ.: +30 210 6785 800

### **Österreich**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.

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

### **España**

Pfizer, S.L.

Tel: +34 91 490 99 00

### **Polska**

Pfizer Polska Sp. z o.o.,

Tel.: +48 22 335 61 00

### **France**

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

### **Portugal**

Laboratórios Pfizer, Lda.

Tel: + 351 214 235 500

### **Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: +385 1 3908 777

### **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 farmaceutvske dejavnosti, Ljubljana

Tel: + 386 (0)1 52 11 400

**Ísland**

Icepharma hf.,  
Sími: + 354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ/ГГГГ}.**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

-----  
Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти и се отнася само за единичен флакон ECALTA 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор:

Съдържанието на флакона трябва да се разтвори с вода за инжекции, след което да се разрежи САМО с 9 mg/ml инфузионен разтвор на натриев хлорид (0,9%) или 50 mg/ml инфузионен разтвор на глюкоза (5%). Не е установена съвместимостта на разтворен ECALTA с други вещества за интравенозно приложение, добавки и лекарства, освен с 9 mg/ml инфузионен разтвор на натриев хлорид (0,9%) и 50 mg/ml инфузионен разтвор на глюкоза (5%).

**Разтваряне**

Разтворете асептично всеки флакон с 30 ml вода за инжекции, за да се получи концентрация от 3,33 mg/ml. Времето за разтваряне може да бъде до 5 минути. Разтворът трябва да се изхвърли, ако при последващото разреждане се забележат частици или промяна в цвета.

Приготвеният разтвор може да се съхранява до 25°C в рамките на 24 часа преди последващо разреждане.

**Разреждане и инфузия**

Прехвърлете асептично съдържанието на разтворения флакон(и) в инфузионен сак (или бутилка), съдържащ(а) 9 mg/ml (0,9%) натриев хлорид за инфузия или 50 mg/ml (5%) глюкоза за инфузия, като по този начин се получава концентрация на анидулафунгин от 0,77 mg/ml.

Таблицата по-долу показва необходимите обеми за всяка доза.

## Изисквания при разреждане за приложение на ECALTA

Доза	Брой флакони с прах	Общ обем след разтваряне	Обем за разреждане <sup>A</sup>	Общ инфузионен обем <sup>B</sup>	Скорост на инфузия	Минимална продължителност на инфузията
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

<sup>A</sup> 9 mg/ml инфузионен разтвор на натриев хлорид (0,9%) или 50 mg/ml инфузионен разтвор на глюкоза (5%)

<sup>B</sup> Концентрацията на разтвора за инфузия е 0,77 mg/ml

Скоростта на инфузия не трябва да надхвърля 1,1 mg/min (еквивалентно на 1,4 ml/min, когато се разтваря и разрежда съгласно инструкциите).

Преди приложение, парентералните лекарствени продукти трябва да бъдат визуално проверени за видими частици и промяна в цвета, доколкото позволяват разтвора и съда, в който се намират. Изхвърлете разтвора, ако забележите частици или промяна в цвета.

За еднократна употреба. Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.