

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ECALTA 100 mg proszek i rozpuszczalnik 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 0,36 mg/ml anidulafunginy.

Substancje pomocnicze: Fruktaza 102,5 mg / fiolkę  
Etanol 6 g / fiolkę

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

Proszek: Biały lub prawie biały liofilizowany proszek.

Rozpuszczalnik: Przezroczysty, bezbarwny roztwór.

pH przygotowanego roztworu wynosi 4,0 do 6,0.

## 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 doświadczony w leczeniu inwazyjnych zakażeń grzybiczych. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać wymaz na posiew grzybiczy. Leczenie można rozpocząć przed otrzymaniem wyników posiewu, a następnie odpowiednio dostosować, gdy wyniki będą dostępne.

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 przeciwgrzybicze należy kontynuować przez co najmniej 14 dni po ostatnim dodatnim posiewie.

Produkt ECALTA należy przed podaniem rozpuścić za pomocą rozpuszczalnika do stężenia 3,33 mg/ml, a następnie rozcieńczyć do stężenia 0,36 mg/ml, zgodnie z instrukcjami podanymi w punkcie 6.6.

Zaleca się podawanie produktu ECALTA we wlewie nie szybszym niż 1,1 mg/minutę (odpowiada 3,0 ml/minutę). Działania niepożądane związane z wlewem występują rzadko, jeśli szybkość infuzji anidulafunginy nie przekracza 1,1 mg/minutę.

Produktu ECALTA nie należy podawać w bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym (bolus).

### 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).

#### Czas trwania leczenia

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

#### 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

Nie zaleca się stosowania produktu ECALTA u dzieci w wieku poniżej 18 lat w związku z brakiem wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności (patrz punkt 5.2).

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą.  
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 wystąpi zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, należy monitorować w kierunku objawów pogorszenia czynności wątroby oraz oceniać stosunek ryzyka do korzyści z kontynuacji leczenia anidulafunginą.

#### Działania niepożądane związane z podaniem infuzji

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 alkoholu

Produkt leczniczy zawiera 24% obj. etanolu (alkohol); ilość ta odpowiada 6 g etanolu w 100 mg dawki podtrzymującej (podawanej w ciągu 1,5 godziny) oraz 12 g etanolu w dawce nasycającej 200 mg (podawanej w ciągu 3 godzin). Etanol może być szkodliwy dla osób z chorobą alkoholową. Zawartość alkoholu należy brać pod uwagę podczas podawania produktu kobietom ciężarnym lub karmiącym piersią, dzieciom oraz pacjentom z grupy wysokiego ryzyka, np.: z chorobami wątroby lub padaczką. Zawartość alkoholu w produkcie leczniczym może mieć wpływ na działanie innych leków. Zawartość alkoholu w produkcie leczniczym może mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

### 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 enzymów 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 Ciąża i laktacja**

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.

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.

### **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.

Zawartość alkoholu w produkcie leczniczym może mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

### **4.8 Działania niepożądane**

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 wyniósł 13,5 dnia (zakres 1 do 38 dni). Stu dziewiętnastu pacjentów otrzymywało anidulafunginę przez okres  $\geq 14$  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%).

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 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                | -                         |

\* nie może być określona na podstawie dostępnych danych

#### 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 ( $\leq 3$  x górna granica normy). Produkt ECALTA nie jest usuwany przez dializę.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

## 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

### Ogólne właściwości

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwgrzybicze do stosowania wewnętrznego, inne, kod ATC: JO2AX 06

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

Anidulafungina selektywnie hamuje syntezę 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 echinokandyny 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* odporne na fluconazol oraz grzybicę rozsianą wywołaną przez *C. glabrata* odporne na fluconazol u myszy z neutropenią.

### Dane z badań klinicznych

#### Kandydemia oraz inne formy inwazyjnych kandydoz

Bezpieczeństwo i skuteczność anidulafunginy oceniano w kluczowym badaniu fazy 3, randomizowanym, podwójnie ślepy, wielośrodkowym, 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 wsierdzia, 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 ( $\leq 20$  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  $\leq 20$ , u bardzo niewielu pacjentów występowała neutropenia.

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

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

<sup>a</sup> Rezultat uzyskany w wyniku różnicy: anidulafungina minus flukonazol

<sup>b</sup> Z lub bez jednocześnie występującej kandydemii

<sup>c</sup> Dane dla pacjentów, u których w okresie wyjściowym występował jeden patogen.

<sup>d</sup> 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.

| <b>Tabela 2. Śmiertelność</b>                                       |                       |                       |
|---|-----------------------|-----------------------|
|   | Anidulafungina        | Flukonazol            |
| <b>Śmiertelność całkowita</b>                                       | <b>29/127 (22,8%)</b> | <b>37/118 (31,4%)</b> |
| 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 międzysobniczą 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 enzymów 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 wydalany głównie z żółcią.

### Wydalenie

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 wydalania.

W badaniu klinicznym po podaniu jednokrotnym, znaczącą radioaktywnie (<sup>14</sup>C) anidulafunginę (~88 mg) podawano zdrowym ochotnikom. Około 30% radioaktywnej dawki było wydalane z kałem w ciągu 9 dni, z czego mniej niż 10% stanowił lek w postaci niezmienionej. Mniej niż 1% podanej dawki radioaktywnej było wydalane 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  $\geq 65$ , 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 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**

#### Proszek:

Fruktoza

Mannitol

Polisorbat 80

Kwas winowy

Sodu wodorotlenek (do uzyskania właściwego pH)

Kwas solny (do uzyskania właściwego pH)

#### Rozpuszczalnik:

Etanol bezwodny

Woda do wstrzykiwań

### **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**

Proszek i rozpuszczalnik: 3 lata

#### Roztwór po rekonstytucji:

Roztwór po rekonstytucji należy dalej rozcieńczyć w ciągu godziny. Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność roztworu po rekonstytucji przez 3 godziny w temperaturze 25°C i przez 2 godziny w temperaturze 5 °C.

#### Roztwór do infuzji:

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność roztworu do infuzji przez 24 godziny w temperaturze 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia roztwór musi być zastosowany natychmiast. Jeżeli roztwór nie zostanie wykorzystany natychmiast, za czas i warunki przechowywania odpowiada osoba podająca lek.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

#### Proszek i rozpuszczalnik

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Warunki przechowywania produktu po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

#### Proszek:

Fiolka 30 ml ze szkła typu 1 z elastomerową zatyczką i aluminiowym kapslem typu flip-off.

#### Rozpuszczalnik:

30 ml 20% (w/w) roztworu bezwodnego etanolu w wodzie do wstrzykiwań w fiolce ze szkła typu 1 z elastomerową zatyczką i aluminiowym kapslem.

Produkt ECALTA jest dostępny w opakowaniu zawierającym 1 fiolkę z 100 mg proszku oraz 1 fiolkę z 30 ml rozpuszczalnika.

### **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania**

Produkt ECALTA może być rozpuszczony wyłącznie przy użyciu rozpuszczalnika (20% (w/w) roztworu bezwodnego etanolu w wodzie do wstrzykiwań), a następnie rozcieńczony WYŁĄCZNIE 9 mg/ml (0,9%) chlorkiem sodu do infuzji 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 rozpuszczalnikiem (20% (w/w) roztwór bezwodnego etanolu w wodzie do iniekcji) 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.

Roztwór po rekonstytucji musi być następnie rozcieńczony i podany w ciągu 24 godzin.

#### *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 0,36 mg/ml. W poniższej tabeli podano objętość roztworów dla poszczególnych dawek

### **Wymagania dotyczące rozcieńczania leku ECALTA przed podaniem**

| <b>Dawka</b> | <b>Liczba pojemników</b> | <b>Całkowita objętość koncentratu</b> | <b>Objętość rozpuszczalnika do infuzji<sup>A</sup></b> | <b>Całkowita objętość płynu do infuzji</b> | <b>Stężenie leku w płynie do infuzji</b> | <b>Szybkość infuzji</b> |
|--------------|--------------------------|---------------------------------------|--|--|--|-------------------------|
| 100 mg       | 1                        | 30 ml (1 pojemnik)                    | 250 ml   | 280 ml                                     | 0,36 mg/ml                               | 3,0 ml/min              |
| 200 mg       | 2                        | 60 ml (2 pojemniki)                   | 500 ml   | 560 ml                                     | 0,36 mg/ml                               | 3,0 ml/min              |

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

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.

**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/1/07/416/001

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

20/09/2007

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.