



REGIONE SICILIANA
AZIENDA SANITARIA PROVINCIALE
ENNA

DETERMINA N 620 DEL 08 AGO 2023.....

OGGETTO: Affidamento tramite RDO MEPA della fornitura di n. 300 flaconi da 100mg del farmaco ANIDULAFUNGINA alla Ditta PFIZER S.R.L. - CIG: ZA63AD4E59 - AREAS 844/2023

U.O.C. SERVIZIO PROVVEDITORATO - U.O.S. GARE BENI

Proposta N 2080 del 04/08/2023

Il Collaboratore Amministrativo Professionale

Dott.ssa Marzia Viscuso

IL RUP

Responsabile U.O.S. Gare beni

Dott.ssa Francesca La Paglia

IL DIRETTORE

U.O.C. SERVIZIO PROVVEDITORATO

Dott.ssa Maria Concetta Perna

Maria Concetta Perna

VISTO CONTABILE

Si attesta la copertura finanziaria come da prospetto allegato (ALL. N. _____) che è parte integrante della presente determina.

Autorizzazione n. 1 sub 0 del

R.E.

C.P.

501010101

Il Responsabile del procedimento

Roberto Santagelo

IL DIRETTORE DEL SEFP

DEL SERVIZIO ECONOMICO

PROVVEDITORATO PROVINCIALE

Maria Concetta Perna

Registro Provvisorio n. _____ del 04/08/2023

IL DIRETTORE DELL' U.O.C. SERVIZIO PROVVEDITORATO

L'anno duemilaventitre il giorno 08 AGO 2023.....del mese di nella sede dell'Azienda Sanitaria Provinciale di Enna, a seguito di atto di "Delega al Direttore UOC Servizio Provveditorato" Prot. N°6213 del 17/01/2023 del Commissario Straordinario Dr. Francesco Iudica.

VISTO il D.Lgs. n° 502/1992 s.m.i;

VISTA la L.R. n° 5/2009;

VISTA la Delibera n.1 del 22/09/2009 con la quale è stato approvato l'atto costitutivo dell'ASP di Enna;

VISTO l'Atto Aziendale approvato con delibera n. 857 del 12/06/2020, parzialmente modificata con delibera n. 902 del 19/06/2020;

VISTO il Regolamento di organizzazione e funzionamento di questa A.S.P., Area Amministrativa adottato con delibera n. 829 del 24/10/2016, che stabilisce le attività della U.O.C. Servizio Provveditorato e le competenze conseguentemente attribuite al Responsabile del predetto Servizio;

VISTO l'atto di "Delega al Direttore UOC Servizio Provveditorato" prot. n. 6213 del 17/01/2023 a firma del Commissario Straordinario Dr. Francesco Iudica, che conferma le competenze del Direttore U.O.C. Servizio Provveditorato, definite nei superiori atti normativi e regolamentari alle quali afferisce l'adozione della presente determina;

PREMESSO CHE con Determina n. 315 del 17/04/2023 è stata autorizzata l'indizione di procedura negoziata su Me.Pa., ai sensi del combinato disposto degli art. 36 comma 2 lett. a) e 63 comma 2 lett. c) D.Lgs. n.50/2016 e ss.mm.ii.;

CHE il Servizio Provveditorato ha, conseguentemente, indetto sul MEPA apposita RDO n. 3552751;

CHE entro il termine di scadenza del 11/05/2023 – ore 12:00 sono pervenute sul portale Me.Pa., n. 2 offerte da parte delle ditte di seguito indicate:

- Pfizer s.r.l.
- Medac Pharma s.r.l.

CHE entrambe le ditte partecipanti sono state ammesse alla fase successiva, essendo regolare la documentazione amministrativa prodotta dalle stesse;

DATO ATTO CHE, prima di procedere all'apertura delle offerte economiche, la U.O.C. Servizio Provveditorato, ha richiesto parere di conformità tecnica al Direttore U.O.C. Farmacia Ospedaliera;

VERIFICATO CHE sono risultate conformi tutte le offerte tecniche presentate dalle Ditte, come da allegati al presente provvedimento per farne parte integrante;

CHE, conseguentemente, risultano ammesse alla fase successiva di apertura delle offerte economiche le seguenti Ditte, con le offerte di seguito dettagliate:

DITTA	Prezzo totale IVA esclusa per n.300 flaconi da 100 mg
Pfizer s.r.l.	€ 11.700,00
Medac Pharma s.r.l.	€ 12.105,00

ATTESO CHE la ditta Pfizer s.r.l., offre il prezzo unitario più basso (39 euro/fiala), migliorato rispetto alla quotazione proposta in sede di consultazione preliminare di mercato (50 euro/fiala);

CHE la medesima Ditta ha dichiarato, ai sensi del D.P.R. n.445/2000, che il prezzo offerto non è superiore al prezzo praticato ad altre Aziende Sanitarie;

CHE l'importo complessivo per l'acquisizione di n. 300 fiale da 100 mg del farmaco ANIDULAFUNGINA è pari a € 11.700,00 IVA 10% esclusa, pari a € 12.870,00 IVA 10% inclusa;

RITENUTO pertanto, di autorizzare l'aggiudicazione alla Ditta Pfizer s.r.l., con sede legale in latina, via Isonzo n. 71 C.A.P. 04100, P.IVA 02774840595, della fornitura di n. 300 fiale da 100 mg del farmaco ANIDULAFUNGINA, per un importo complessivo pari a € 11.700,00 IVA 10% esclusa, pari a € 12.870,00 IVA 10% inclusa;

DATO ATTO CHE qualora la specialità medicinale in argomento fosse oggetto di nuova aggiudicazione da parte dell'Ufficio Speciale CUC della Regione Sicilia, gli effetti delle disposizioni dell'acquisto effettuato con il presente provvedimento, cesseranno senza ulteriore formalizzazione di tale manifestazione di volontà;

CHE a seguito dell'istruttoria effettuata, il presente provvedimento, nella forma e nella sostanza, è totalmente legittimo ed utile per il servizio pubblico, ai sensi e per gli effetti di quanto disposto dall'art.3 del D.L. 23 ottobre 1996, come modificato dalla L.20 dicembre 1996 n.639, e che lo stesso è stato predisposto nel rispetto della Legge 6 novembre 2012 n.190 – Disposizioni per la prevenzione e la repressione della corruzione e dell'illegalità nella Pubblica Amministrazione – nonché nell'osservanza dei contenuti del Piano aziendale della prevenzione della corruzione 2022/2024”;

VISTI gli allegati al presente provvedimento, di seguito elencati:

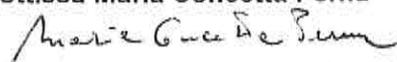
- A. Determina di Indizione n. 315 del 17/04/2023;
- B. Offerte tecniche dettagliate con parere di conformità;
- C. Riepilogo RDO Me.Pa.

DETERMINA

Per le motivazioni espresse in premessa che qui si intendono integralmente riportate:

1. **DI APPROVARE** gli allegati al presente provvedimento;
2. **DI AFFIDARE**, ai sensi del combinato disposto degli artt. 36 comma 2 lett. a) e 63 comma 2 lett. c) D.Lgs. n.50/2016 e ss.mm.ii., alla Ditta Pfizer s.r.l. la fornitura di n. 300 flaconi da 100mg del farmaco ANIDULAFUNGINA;
CIG: ZA63AD4E59 – CONTRATTO AREAS 844/2023
3. **DI DARE ATTO** che la spesa totale di € 11.700,00 IVA 10% esclusa, pari a euro 12.870,00 IVA 10% graverà sul conto economico n.501010101 "Medicinali con AIC eccetto vaccini, emoderivati, ossigeno e mezzi di contrasto" del bilancio corrente.
4. **DI DARE MANDATO** al Direttore della U.O.C. Farmacia Ospedaliera e al Direttore U.O.C. Amministrativa Area Sud, ciascuno per le rispettive competenze, di provvedere, dopo la comunicazione dell'avvenuta stipula contrattuale, all'emissione dell'ordine informatico (NSO), al ricevimento informatico e alla liquidazione delle spettanze, con contestuale trasmissione al SEFP del "fascicolo di liquidazione", debitamente firmato digitalmente, per il pagamento, dietro presentazione di regolare fattura da parte della Ditta individuata per la fornitura in argomento, previa attestazione di regolarità espressa dal Direttore dell'esecuzione del contratto di seguito indicato;
5. **DI INDIVIDUARE** quale Direttore dell'esecuzione del contratto, ai sensi dell'art.101 comma 1 del D.Lgs. n.50/2016 e ss.mm.ii., il Direttore U.O.C. Farmacia Ospedaliera;
6. **DI NOTIFICARE** il presente provvedimento al Direttore U.O.C. Farmacia Ospedaliera, al Direttore U.O.C. Amministrativa Area Sud e al Direttore U.O.C. S.E.F.P. per gli adempimenti di rispettiva competenza;
7. **DI DICHIARARE** il presente provvedimento immediatamente esecutivo, al fine di garantire l'assistenza dei pazienti aventi diritto.

Il Direttore
U.O.C. Servizio Provveditorato
Dott.ssa Maria Concetta Perna



Si dichiara che la presente determina è stata trasmessa all'Ufficio Delibere in data _____

L'Incaricato _____

PUBBLICAZIONE

Si dichiara che la presente determina, su conforme relazione dell'addetto, è stata pubblicata in copia all'Albo Pretorio Informativo dell'Azienda Sanitaria Provinciale di Enna, ai sensi e per gli effetti dell'art. 53, comma 2, della L.R. n° 30/93 s.m.i., e dell'art.32 della L.n.69 del 18/06/2009

dal 13 AGO. 2023 al 27 AGO. 2023

L'incaricato

PER DELEGA DEL DIRETTORE AMMINISTRATIVO
IL DIRIGENTE AMM. VO U.O.C. COORDINAMENTO STAFF

Notificata al Collegio Sindacale il con nota prot. n°

ESECUTIVITA' DETERMINA

- esecutiva ai sensi dell'art. 65 della L.R. n° 25/93, così come modificato dall'art. 53 della L.R. n° 30/93 s.m.i., per decorrenza del termine di 10 gg. di pubblicazione all'Albo, dal

- immediatamente esecutiva dal 08 AGO. 2023

Enna li,

IL FUNZIONARIO INCARICATO UFFICIO DELIBERE

REVOCA/ANNULLAMENTO/MODIFICA

- Revoca/annullamento in autotutela con provvedimento n°. _____ del _____

- Modifica con provvedimento n°. _____ del _____

Enna li,

IL FUNZIONARIO INCARICATO

ALLEGATO
A
Nun



REGIONE SICILIANA
AZIENDA SANITARIA PROVINCIALE
ENNA

DETERMINA N 315 DEL 17 APR 2023

OGGETTO: Indizione procedura negoziata su MePa, ai sensi del combinato disposto degli artt. 36 comma 2 lett. a) e 63 comma 2 lett. c) D.Lgs. n.50/2016 e ss.mm.ii., per l'acquisizione di n. 300 flaconi da 100mg del farmaco ANIDULAFUNGINA

U.O.C. SERVIZIO PROVVEDITORATO - U.O.S. GARE BENI

Proposta N 1036 del 14/04/2023

Il Collaboratore Amministrativo Professionale

Dr.ssa Marzia Viscuso

Marzia Viscuso

IL RUP

IL RESPONSABILE U.O.S. GARE BENI Dr.ssa

Francesca La Paglia

Francesca La Paglia

IL DIRETTORE

U.O.C. SERVIZIO PROVVEDITORATO

Dr.ssa Maria Concetta Perna

Maria Concetta Perna

VISTO CONTABILE

Si attesta la copertura finanziaria come da prospetto allegato (ALL. N. _____) che è parte integrante della presente determina.

Autorizzazione n. _____ del _____

C.E.

C.P.

Il Responsabile del procedimento

L'ASSISTENTE AMMINISTRATIVO

Concetta Perna

IL DIRETTORE DEL SEFP

IL DIRETTORE
DEL SERVIZIO ECONOMICO
FINANZIARIO E CALCOLO PREZZI

Concetta Perna

Registro Provvisorio n. _____ del _____

IL DIRETTORE DELL' U.O.C. SERVIZIO PROVVEDITORATO

17 APR 2023

L'anno duemilaventitre il giorno.....del mese di nella sede dell'Azienda Sanitaria Provinciale di Enna, a seguito di atto di "Delega al Direttore UOC Servizio Provveditorato" Prot. N°6213 del 17/01/2023 del Commissario Straordinario Dr. Francesco Iudica.

VISTO il D.Lgs. n° 502/1992 s.m.i;

VISTA la L.R. n° 5/2009;

VISTA la Delibera n.1 del 22/09/2009 con la quale è stato approvato l'atto costitutivo dell'ASP di Enna;

VISTO l'Atto Aziendale approvato con delibera n. 857 del 12/06/2020, parzialmente modificata con delibera n. 902 del 19/06/2020;

VISTO il Regolamento di organizzazione e funzionamento di questa A.S.P., Area Amministrativa adottato con delibera n. 829 del 24/10/2016, che stabilisce le attività della U.O.C. Servizio Provveditorato e le competenze conseguentemente attribuite al Responsabile del predetto Servizio;

VISTO l'atto di "Delega al Direttore UOC Servizio Provveditorato" prot. n. 6213 del 17/01/2023 a firma del Commissario Straordinario Dr. Francesco Iudica, che conferma le competenze del Direttore U.O.C. Servizio Provveditorato, definite nei superiori atti normativi e regolamentari alle quali afferisce l'adozione della presente determina;

PREMESSO che, con nota prot. n.22310 del 27/02/2023, il Direttore U.O.C. Farmacia Ospedaliera P.O. Umberto I di Enna ha richiesto la contrattualizzazione del farmaco ANIDULAFUNGINA 100mg, non aggiudicato nell'ambito di recenti gare regionali;

CHE, conseguentemente, con nota prot. n.23329 del 28/02/2023 il Servizio Provveditorato ha chiesto all'Ufficio Speciale "Centrale Unica di Committenza per l'Acquisizione di Beni e Servizi" della Regione Sicilia, indicazioni sulle modalità di acquisizione;

CHE, con PEC del 03/03/2023, assunta al protocollo del Servizio Provveditorato al n. 25182, l'Ufficio Speciale "Centrale Unica di Committenza per l'Acquisizione di Beni e Servizi" della Regione Sicilia ha autorizzato l'acquisto in autonomia della specialità medicinale in argomento, nelle more dell'inserimento della stessa nella prossima procedura di gara farmaci generici;

CHE il Servizio Provveditorato, con nota prot. n. 25791 del 06/03/2023, ha pubblicato avviso di consultazione preliminare di mercato per il farmaco in questione;

CHE la ditta Pfizer s.r.l., con PEC del 09/03/2023, assunta al prot. del Servizio Provveditorato al n. 27277, ha offerto una quotazione pari a € 50,00, riservandosi di valutare il prezzo definitivo in sede di gara;

CHE la ditta Medac Pharma s.r.l., con PEC del 09/03/2023, assunta al prot. del Servizio Provveditorato al n. 27451, ha offerto un prezzo unitario a confezione (da 1 flaconcino da 100 mg) pari a € 40,35 oltre IVA;

RITENUTO

CHE è necessario acquisire il farmaco in argomento per il fabbisogno espresso dal Direttore della U.O.C. Farmacia Ospedaliera, pari a 300 flaconi sino al 30/04/2024;

CHE il metodo di acquisizione, che si ritiene più confacente alla fattispecie in esame, risulta essere la procedura negoziata su MePa, ai sensi del combinato disposto degli artt. 36 comma 2 lett. a) e 63 comma 2 lett. c) D.Lgs. n.50/2016 e ss.mm.ii., con le ditte Medac Pharma s.r.l. e Pfizer s.r.l., che hanno riscontrato l'avviso di consultazione preliminare di mercato sopra citato;

Si dichiara che la presente determina è stata trasmessa all'Ufficio Delibere in data _____

L'Incaricato _____

PUBBLICAZIONE

Si dichiara che la presente determina, su conforme relazione dell'addetto, è stata pubblicata in copia all'Albo Pretorio Informatico dell'Azienda Sanitaria Provinciale di Enna, ai sensi e per gli effetti dell'art. 53, comma 2, della L.R. n° 30/93 s.m.i., e dell'art. 32 della L.n.69 del 18/06/2009

dal 23 APR 2023 al 07 MAG 2023.

L'incaricato

PER DELEGA DEL DIRETTORE AMMINISTRATIVO
IL DIRIGENTE AMM. VO U.O.C. COORDINAMENTO STAFF

Notificata al Collegio Sindacale il con nota prot. n°.

ESECUTIVITA' DETERMINA

- esecutiva ai sensi dell'art. 65 della L.R. n° 25/93, così come modificato dall'art. 53 della L.R. n° 30/93 s.m.i., per decorrenza del termine di 10 gg. di pubblicazione all'Albo, dal _____
- immediatamente esecutiva dal 17 APR 2023

Enna li,

IL FUNZIONARIO INCARICATO UFFICIO DELIBERE

REVOCA/ANNULLAMENTO/MODIFICA

- Revoca/annullamento in autotutela con provvedimento n°. _____ del _____
- Modifica con provvedimento n°. _____ del _____

Enna li,

IL FUNZIONARIO INCARICATO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ECALTA 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 100 mg di anidulafungina.
La soluzione ricostituita contiene 3,33 mg/ml di anidulafungina e la soluzione diluita contiene 0,77 mg/ml di anidulafungina.

Eccipiente con effetti noti: ECALTA contiene 119 mg di fruttosio per flaconcino.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per concentrato per soluzione per infusione.
Solido di colore bianco-biancastro.
La soluzione ricostituita ha un pH da 3,5 a 5,5.



4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento delle candidiasi invasive in pazienti adulti e pediatrici di età compresa tra 1 mese e < 18 anni (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con ECALTA deve essere iniziato da un medico esperto nel trattamento delle infezioni micotiche invasive.

Posologia

Prima dell'avvio della terapia devono essere prelevati i campioni per gli esami micologici. La terapia può essere iniziata prima che siano noti i risultati dei test colturali e può essere adattata di conseguenza quando questi risultati saranno disponibili.

Popolazione adulta (dosaggio e durata del trattamento)

Il 1° giorno di trattamento deve essere somministrata una singola dose da carico da 200 mg, successivamente seguita da 100 mg al giorno. La durata del trattamento si deve basare sulla risposta clinica del paziente.

In generale, la terapia con gli antimicotici deve proseguire per almeno 14 giorni dopo l'ultima coltura positiva.

I dati disponibili non sono sufficienti per supportare l'impiego della dose da 100 mg per un periodo di trattamento superiore a 35 giorni.

Pazienti con compromissione renale ed epatica

Non sono necessari aggiustamenti della posologia in pazienti con compromissione epatica lieve, moderata o grave. Non sono necessari aggiustamenti della posologia in pazienti con insufficienza renale di qualsiasi grado, inclusi i pazienti sottoposti a dialisi. ECALTA può essere somministrato indipendentemente da quando viene effettuata la dialisi (vedere paragrafo 5.2).

Altre popolazioni particolari di pazienti

Non sono necessari aggiustamenti della posologia in pazienti adulti in relazione a sesso di appartenenza, peso, etnia, positività per l'HIV o nei pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica (età compresa tra 1 mese e < 18 anni) (dosaggio e durata del trattamento)

Il 1° giorno di trattamento deve essere somministrata una singola dose da carico di 3,0 mg/kg (fino a un massimo di 200 mg), successivamente seguita da una dose di mantenimento giornaliera di 1,5 mg/kg (fino a un massimo di 100 mg).

La durata del trattamento deve essere basata sulla risposta clinica del paziente.

In generale, il trattamento antimicotico deve proseguire per almeno 14 giorni dopo l'ultima coltura positiva.

La sicurezza e l'efficacia di ECALTA non sono state definite nei neonati (età inferiore a 1 mese) (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione

Solo per somministrazione endovenosa.

ECALTA deve essere ricostituito con acqua per preparazioni iniettabili alla concentrazione di 3,33 mg/ml e successivamente diluito ad una concentrazione di 0,77 mg/ml per la soluzione di infusione finale. Per un paziente pediatrico, il volume della soluzione di infusione necessario per erogare le dosi varia in base al peso del bambino. Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione (vedere paragrafo 6.6).

Si raccomanda di somministrare ECALTA ad una velocità di infusione che non superi 1,1 mg/min (equivalente a 1,4 ml/min quando la polvere viene ricostituita e diluita come da istruzioni). Le reazioni associate all'infusione non sono frequenti quando la velocità di infusione di anidulafungina non supera 1,1 mg/min (vedere paragrafo 4.4).

ECALTA non deve essere somministrato in bolo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
Ipersensibilità ad altri medicinali della classe delle echinocandine.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

ECALTA non è stato studiato in pazienti con endocardite, osteomielite o meningite da *Candida*.

L'efficacia di ECALTA è stata valutata soltanto in un numero limitato di pazienti neutropenici (vedere paragrafo 5.1).

Popolazione pediatrica

Il trattamento con ECALTA non è raccomandato nei neonati (età inferiore a 1 mese). Il trattamento dei neonati rende necessario considerare la copertura della candidiasi disseminata che include il sistema nervoso centrale (SNC); i modelli di infezioni non clinici indicano che, per ottenere una penetrazione adeguata nel sistema nervoso centrale, sono necessarie dosi maggiori di anidulafungina (vedere paragrafo 5.3) con conseguenti dosi più elevate di polisorbato 80, un eccipiente della formulazione. Dosi elevate di polisorbati sono state associate a livelli di tossicità potenzialmente letali nei neonati, come riportato in letteratura.

Non ci sono dati clinici a supporto dell'efficacia e della sicurezza di dosi di anidulafungina superiori alla dose raccomandata nel paragrafo 4.2.

Effetti epatici

Un aumento dei livelli degli enzimi epatici è stato osservato in soggetti sani ed in pazienti trattati con anidulafungina. In alcuni pazienti con gravi condizioni cliniche di base in trattamento con diversi medicinali concomitanti insieme ad anidulafungina, si sono verificate alterazioni epatiche clinicamente significative. Episodi di significativa disfunzione epatica, epatite e insufficienza epatica sono stati non comuni negli studi clinici. I pazienti con aumento degli enzimi epatici in corso di trattamento con anidulafungina devono essere monitorati per rilevare un possibile peggioramento della funzionalità epatica e valutare il rapporto rischio-beneficio derivante dal proseguimento della terapia con anidulafungina.

Reazioni anafilattiche

Sono state riportate reazioni anafilattiche, compreso lo shock, durante l'uso di anidulafungina. Se si presentassero tali reazioni, deve essere interrotta la somministrazione di anidulafungina e devono essere applicate le opportune terapie.

Reazioni correlate all'infusione

In corso di trattamento con anidulafungina sono state segnalate reazioni avverse correlate all'infusione, compresi rash, orticaria, arrossamento, prurito, dispnea, broncospasmo e ipotensione. Le reazioni avverse correlate all'infusione sono non frequenti quando la velocità di infusione non supera 1,1 mg/min (vedere paragrafo 4.8).

Nel corso di uno studio non clinico (nel ratto) è stato osservato un peggioramento delle reazioni correlate all'infusione a seguito della somministrazione concomitante di anestetici (vedere paragrafo 5.3). Non si conosce la rilevanza clinica di questo effetto. Tuttavia è necessario fare attenzione quando anidulafungina viene somministrata insieme ad agenti anestetici.

Contenuto di fruttosio

ECALTA contiene fruttosio.

I pazienti affetti da intolleranza ereditaria al fruttosio (HFI) non devono ricevere questo medicinale se non strettamente necessario.

A neonati e bambini (di età inferiore ai 2 anni) può non essere stata ancora formulata una diagnosi di HFI. Pertanto, i medicinali (contenenti fruttosio) somministrati per via endovenosa possono essere letali e non devono essere somministrati in questa popolazione, salvo nei casi di seria esigenza clinica e non siano disponibili alternative.

Per ogni paziente, deve essere registrata in modo dettagliato la storia dei sintomi di HFI prima di procedere alla somministrazione di questo medicinale.

Contenuto di sodio

ECALTA contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per flaconcino. I pazienti che seguono una dieta a basso contenuto di sodio possono essere informati che questo medicinale è essenzialmente "senza sodio".

ECALTA può essere diluito con soluzioni contenenti sodio (vedere paragrafo 6.6) e questo deve essere tenuto in considerazione relativamente alla quantità totale di sodio derivante da tutte le fonti che verrà somministrata al paziente.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Anidulafungina non è un substrato, induttore o inibitore clinicamente rilevante degli isoenzimi del citocromo P450 (1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A). E' importante sottolineare che gli studi *in vitro* non escludono completamente la possibilità di interazioni *in vivo*.

Sono stati effettuati studi di interazione con anidulafungina ed altri medicinali per i quali è probabile una co-somministrazione. Non si raccomanda un aggiustamento della posologia di questi medicinali o di anidulafungina quando quest'ultima viene somministrata con ciclosporina, voriconazolo o tacrolimus e non si raccomanda un aggiustamento della dose di anidulafungina quando somministrata insieme ad amfotericina B o rifampicina.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati provenienti dall'uso di anidulafungina in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

ECALTA non è raccomandato durante la gravidanza a meno che il beneficio per la madre non sia chiaramente superiore al potenziale rischio per il feto.

Allattamento

Non è noto se anidulafungina sia eliminata nel latte materno. I dati farmacodinamici/tossicologici disponibili negli animali hanno mostrato l'escrezione di anidulafungina nel latte.

Non è possibile escludere il rischio per i bambini allattati al seno. La decisione se interrompere l'allattamento o interrompere/astenersi dalla terapia con ECALTA deve essere presa tenendo conto del beneficio dell'allattamento per il bambino e del beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Per l'anidulafungina, non sono stati evidenziati effetti sulla fertilità negli studi condotti sui ratti maschi e femmine (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non rilevante.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

In corso di trattamento con anidulafungina negli studi clinici sono state segnalate reazioni avverse correlate all'infusione, come riassunto nella Tabella 1, quali: eruzione cutanea, prurito, dispnea, broncospasmo, ipotensione (eventi comuni), arrossamenti, vampate di calore e orticaria (eventi non comuni) (vedere paragrafo 4.4).

Tabulato delle reazioni avverse

La tabella sotto riportata include le reazioni avverse per qualsiasi causa (termini MedDRA) riscontrate in 840 soggetti trattati con 100 mg di anidulafungina con frequenza corrispondente a molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$) e da segnalazioni spontanee con frequenza non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Nell'ambito di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine di gravità decrescente.

Tabella 1. Tabella delle Reazioni Avverse

Classificazioni e per sistemi e organi	Molto comune $\geq 1/10$	Comune $\geq 1/100$, $1/10$	Non comune $\geq 1/1.000$, $< 1/100$	Raro $\geq 1/10.000$, 0 , $< 1/1.000$	Molto raro $< 1/10.000$, 0	Frequenza non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico			Coagulopatia			
Disturbi del sistema immunitario						Shock anafilattico, reazione anafilattica*
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipotassiemia	Iperglicemia				
Patologie del sistema nervoso		Convulsioni, cefalea				
Patologie vascolari		Ipotensione, ipertensione	Arrossamento, vampate di calore			
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Broncospasmo, dispnea				
Patologie gastrointestinali	Diarrea, nausea	Vomito	Dolore addominale superiore			
Patologie epatobiliari		Aumento di alanina aminotransferasi, aumento della fosfatasi alcalina nel	Aumento di gamma-glutamilttransferasi			

Am

Classificazioni e per sistemi e organi	Molto comune ≥ 1/10	Comune ≥ 1/100, 1/10	Non comune ≥ 1/1.000, < 1/100	Raro ≥ 1/10.000, 0, < 1/1.000	Molto raro < 1/10.000	Frequenza non nota
		sangue, aumento di aspartato aminotransferasi, aumento della bilirubinemia, colestasi				
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Rash, prurito	Orticaria			
Patologie renali e urinarie		Aumento della creatinemia				
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			Dolore nel sito di infusione			

* Vedere paragrafo 4.4.

Popolazione pediatrica

La sicurezza dell'anidulafungina è stata studiata in 68 pazienti pediatrici (di età compresa tra 1 mese e < 18 anni) affetti da candidiasi invasiva inclusa candidemia (ICC) nel contesto di uno studio pediatrico prospettico, in aperto e non comparativo (vedere paragrafo 5.1). La frequenza di determinati eventi avversi epatobiliari, inclusi alanina aminotransferasi (ALT) aumentata e aspartato aminotransferasi (AST) aumentata, è risultata maggiore (7-10%) in questi pazienti pediatrici rispetto a quanto osservato negli adulti (2%). Sebbene la probabilità o le differenze in termini di gravità della patologia di base possano aver contribuito, non è possibile escludere che le reazioni avverse epatobiliari si verifichino con maggiore frequenza nei pazienti pediatrici rispetto agli adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco Sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Come con qualsiasi sovradosaggio, devono essere utilizzate le necessarie misure di supporto generali. In caso di sovradosaggio, possono verificarsi le reazioni avverse riportate nel paragrafo 4.8.

Nell'ambito degli studi clinici, una singola dose da 400 mg di anidulafungina è stata inavvertitamente somministrata come dose da carico. Non sono state segnalate reazioni avverse. Non è stata osservata una tossicità dose-limitante nel corso di uno studio condotto su 10 volontari sani ai quali è stata somministrata una dose da carico da 260 mg, seguita da 130 mg al giorno; 3 dei 10 soggetti hanno riportato un aumento transitorio ed asintomatico delle transaminasi ($\leq 3 \times$ Limite Normale Superiore (ULN)).

Durante uno studio clinico pediatrico, un soggetto ha ricevuto due dosi di anidulafungina corrispondenti al 143% della dose prevista. Non sono state segnalate reazioni cliniche avverse.

ECALTA non è dializzabile.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antimicotici per uso sistemico, altri antimicotici per uso sistemico.
Codice ATC: JO2AX06

Meccanismo di azione

Anidulafungina è un'echinocandina semi-sintetica, un lipopeptide sintetizzato da un prodotto di fermentazione dell'*Aspergillus nidulans*.

Anidulafungina inibisce in modo selettivo la beta (1,3)-D-glucano-sintasi, un enzima presente nelle cellule dei funghi, ma non dei mammiferi. Questo comporta un'inibizione della formazione di beta (1,3)-D-glucano, un componente essenziale della parete delle cellule fungine. Anidulafungina ha dimostrato un'attività fungicida nei confronti di *Candida* spp. ed un'attività nei confronti delle aree di crescita cellulare attiva delle ife di *Aspergillus fumigatus*.

Attività in vitro

Anidulafungina ha evidenziato un'attività *in vitro* nei confronti di *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* e *C. tropicalis*. Per l'importanza clinica di questi dati, vedere "Efficacia e sicurezza clinica".

Isolati con mutazioni nelle regioni hot spot del gene bersaglio sono stati associati a insuccessi clinici o ad infezioni fungine di nuova insorgenza (*breakthrough*). Nella maggior parte dei casi clinici è coinvolto il trattamento con caspofungina. Tuttavia, negli esperimenti condotti su animali tali mutazioni conferiscono resistenza crociata a tutte le tre echinocandine, per cui fino a quando non si raccoglierà un'ulteriore esperienza clinica su anidulafungina questi isolati sono classificati come resistenti alle echinocandine.

L'attività *in vitro* di anidulafungina nei confronti delle specie di *Candida* non è uniforme. Nello specifico, per *C. parapsilosis* le MIC (Minime Concentrazioni Inibenti) di anidulafungina sono più elevate rispetto a quelle di altre specie di *Candida*. È stata definita dall'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) una tecnica standardizzata per i test di sensibilità all'anidulafungina delle specie di *Candida* così come i rispettivi criteri soglia (breakpoints) interpretativi.

Am

Specie di Candida	Breakpoint delle MIC (mg/L)	
	≤S (Sensibile)	>R (Resistente)
<i>Candida albicans</i>	0,03	0,03
<i>Candida glabrata</i>	0,06	0,06
<i>Candida tropicalis</i>	0,06	0,06
<i>Candida krusei</i>	0,06	0,06
<i>Candida parapsilosis</i>	4	4
<i>Altre Candida spp.</i> ¹	Evidenza insufficiente	

¹ I breakpoints non-specie correlati sono stati determinati principalmente sulla base dei dati PK/PD e sono indipendenti dalle distribuzioni della MIC di specifiche specie di *Candida*. Si usano solo per gli organismi che non hanno breakpoint specifici

Attività in vivo

Anidulafungina somministrata per via parenterale è stata efficace nei confronti di specie di *Candida* in modelli di topo e coniglio immunocompetenti e immunocompromessi. Il trattamento con anidulafungina ha prolungato la percentuale di sopravvivenza ed ha anche ridotto la carica di *Candida* spp. nell'organo interessato, quando determinata ad intervalli tra 24 e 96 ore dall'ultimo trattamento.

Le infezioni studiate negli animali di laboratorio hanno incluso l'infezione disseminata da *C. albicans* in conigli neutropenici, l'infezione esofagea/orofaringea in conigli neutropenici con *C. albicans* resistente al fluconazolo e l'infezione disseminata in topi neutropenici con infezioni da *C. glabrata* resistente al fluconazolo.

Efficacia e sicurezza clinica

Candidemia e altre forme di Candidiasi Invasiva

La sicurezza e l'efficacia di anidulafungina sono state valutate in uno studio clinico registrativo di Fase 3, randomizzato, in doppio cieco, multicentrico, condotto in diversi paesi in pazienti principalmente non neutropenici, con candidemia e in un numero limitato di pazienti con infezioni profonde da *Candida* localizzate ai tessuti o associate alla formazione di ascessi. I pazienti con endocardite, osteomielite o meningite da *Candida*, o quelli con infezioni da *C. krusei*, sono stati appositamente esclusi dallo studio. I pazienti sono stati randomizzati per ricevere anidulafungina (200 mg come dose da carico per via endovenosa seguiti da 100 mg al giorno per via endovenosa) o fluconazolo (800 mg come dose da carico per via endovenosa seguiti da 400 mg al giorno) e sono stati stratificati con la scala APACHE II (≤ 20 e > 20) ed in base alla presenza o assenza di neutropenia. Il trattamento è stato somministrato per almeno 14 giorni e per non oltre 42 giorni. Ai pazienti di entrambi i bracci di trattamento è stato consentito di passare a fluconazolo per via orale dopo almeno 10 giorni di terapia endovenosa, a condizione che fossero in grado di tollerare il medicinale per via orale e che fossero afebrili per almeno 24 ore e che le emocolture più recenti fossero negative per *Candida* spp.

I pazienti che avevano ricevuto almeno una dose di medicinale in studio e che presentavano una coltura positiva per *Candida* spp. da un sito normalmente sterile prima dell'arruolamento nello studio sono stati inclusi nella popolazione Intent-To-Treat Modificata (MITT). Nell'analisi di efficacia primaria (risposta globale alla fine della terapia endovenosa nelle popolazioni MITT) anidulafungina è stata confrontata a fluconazolo in un confronto statistico pre-definito a due fasi (non inferiorità seguita da superiorità). Una risposta globale di successo richiedeva il miglioramento clinico e l'eradicazione microbiologica. I pazienti sono stati seguiti per sei settimane oltre il completamento di tutta la terapia.

Duecentocinquantesi pazienti, di età compresa tra 16 e 91 anni, sono stati randomizzati al trattamento ed hanno ricevuto almeno una dose del farmaco in studio. Le specie più frequentemente

Am

isolate alla visita basale sono state *C. albicans* (63,8 % anidulafungina, 59,3 % fluconazolo), seguita da *C. glabrata* (15,7 %, 25,4 %), *C. parapsilosis* (10,2 %, 13,6 %) e *C. tropicalis* (11,8 %, 9,3 %) – con rispettivamente 20, 13 e 15 ceppi delle ultime 3 specie nel gruppo anidulafungina. La maggior parte dei pazienti ha riportato un punteggio ≤ 20 della scala APACHE II e un numero molto esiguo di pazienti era neutropenico.

I dati di efficacia, sia globali sia relativi ad i vari sottogruppi, sono riportati di seguito nella Tabella 3.

Tabella 3. Percentuale di successo globale nella popolazione MITT: endpoint primari e secondari			
	Anidulafungina	Fluconazolo	Differenza tra i gruppi ^a (95 % IC)
Fine terapia endovenosa (endpoint primario)	96/127 (75,6 %)	71/118 (60,2 %)	15,42 (3,9, 27,0)
Solo candidemia	88/116 (75,9 %)	63/103 (61,2 %)	14,7 (2,5, 26,9)
Altri siti sterili ^b	8/11 (72,7 %)	8/15 (53,3 %)	-
Liquido peritoneale/ascesso IA ^c	6/8	5/8	
Altro	2/3	3/7	
<i>C. albicans</i> ^d	60/74 (81,1 %)	38/61 (62,3 %)	-
Specie non- <i>albicans</i> ^d	32/45 (71,1 %)	27/45 (60,0 %)	-
Scala Apache II ≤ 20	82/101 (81,2 %)	60/98 (61,2 %)	-
Scala Apache II > 20	14/26 (53,8 %)	11/20 (55,0 %)	-
Non neutropenici (Conta Totale dei Neutrofili, cellule/mm ³ > 500)	94/124 (75,8 %)	69/114 (60,5 %)	-
Neutropenici (Conta Totale dei Neutrofili, cellule/mm ³ ≤ 500)	2/3	2/4	-
Endpoint secondari			
Fine di tutta la terapia	94/127 (74,0 %)	67/118 (56,8 %)	17,24 (2,9, 31,6) ^e
Follow-up alla 2 ^a settimana	82/127 (64,6 %)	58/118 (49,2 %)	15,41 (0,4, 30,4) ^e
Follow-up alla 6 ^a settimana	71/127 (55,9 %)	52/118 (44,1 %)	11,84 (-3,4, 27,0) ^e

^a Calcolata come anidulafungina meno fluconazolo

^b Con o senza candidemia concomitante

^c Intra-addominale

^d Dati presentati per i pazienti con un singolo patogeno al basale

^e Intervalli di confidenza del 98,3 %, per confronti multipli effettuati in tempi successivi tramite analisi post-hoc.

I tassi di mortalità in entrambi i bracci di trattamento con anidulafungina e fluconazolo sono riportati di seguito nella Tabella 4:

Tabella 4. Mortalità		
	Anidulafungina	Fluconazolo
Mortalità globale nello studio	29/127 (22,8 %)	37/118 (31,4 %)
Mortalità durante la terapia in studio	10/127 (7,9 %)	17/118 (14,4 %)
Mortalità attribuita all'infezione da <i>Candida</i>	2/127 (1,6 %)	5/118 (4,2 %)

Dati aggiuntivi in pazienti neutropenici

L'efficacia di anidulafungina (dose da carico di 200 mg per via endovenosa seguita da 100 mg al giorno per via endovenosa) in pazienti adulti neutropenici (definiti con una conta assoluta dei

neutrofili ≤ 500 cellule/mm³, GB ≤ 500 cellule/mm³ o classificati dallo sperimentatore come neutropenici al basale) con candidiasi invasiva confermata microbiologicamente è stata valutata in un'analisi di dati aggregati di 5 studi prospettici (1 comparativo *versus* caspofungina e 4 in aperto, non comparativi). I pazienti sono stati trattati per almeno 14 giorni. Nei pazienti clinicamente stabili, dopo almeno 5-10 giorni di trattamento con anidulafungina era consentito il passaggio alla terapia con azolici per via orale. Nell'analisi sono stati inclusi in totale 46 pazienti. La maggior parte dei pazienti presentava solo candidemia (84,8%; 39/46). I patogeni isolati con maggiore frequenza al basale sono stati *C. tropicalis* (34,8%; 16/46), *C. krusei* (19,6%; 9/46), *C. parapsilosis* (17,4%; 8/46), *C. albicans* (15,2%; 7/46), e *C. glabrata* (15,2%; 7/46). Il tasso di risposta globale di successo alla fine del trattamento per via endovenosa (endpoint primario) è stato di 26/46 (56,5%) e alla fine di tutti i trattamenti è stato di 24/46 (52,2%). La mortalità per tutte le cause fino alla fine dello studio (visita di follow-up a 6 settimane) è stata di 21/46 (45,7%).

L'efficacia di anidulafungina in pazienti adulti neutropenici (definiti con una conta assoluta dei neutrofili ≤ 500 cellule/mm³ al basale) con candidiasi invasiva è stata valutata in uno studio prospettico controllato, in doppio cieco, randomizzato. I pazienti idonei sono stati trattati con anidulafungina (dose da carico di 200 mg per via endovenosa seguita da 100 mg al giorno per via endovenosa) o con caspofungina (dose da carico di 70 mg per via endovenosa seguita da 50 mg al giorno per via endovenosa) (randomizzazione 2:1). I pazienti sono stati trattati per almeno 14 giorni. Nei pazienti clinicamente stabili, dopo almeno 10 giorni di trattamento dello studio era consentito il passaggio alla terapia con azolici per via orale. Nello studio sono stati arruolati complessivamente 14 pazienti neutropenici con candidiasi invasiva confermata microbiologicamente (popolazione MITT) (11 anidulafungina, 3 caspofungina). La maggior parte dei pazienti presentava solo candidemia. I patogeni isolati con maggiore frequenza al basale sono stati *C. tropicalis* (4 anidulafungina, 0 caspofungina), *C. parapsilosis* (2 anidulafungina, 1 caspofungina), *C. krusei* (2 anidulafungina, 1 caspofungina) e *C. ciferrii* (2 anidulafungina, 0 caspofungina). Il tasso di risposta globale di successo alla fine del trattamento per via endovenosa (endpoint primario) è stato di 8/11 (72,7%) per anidulafungina e di 3/3 (100%) per caspofungina (differenza -27,3, IC al 95%: -80,9, 40,3); il tasso di risposta globale di successo alla fine di tutti i trattamenti è stato di 8/11 (72,7%) per anidulafungina e di 3/3 (100%) per caspofungina (differenza -27,3, IC al 95%: -80,9, 40,3). La mortalità per tutte le cause fino alla visita di follow-up a 6 settimane per anidulafungina (popolazione MITT) è stata di 4/11 (36,4%), e di 2/3 (66,7%) per caspofungina.

I pazienti con candidiasi invasiva confermata microbiologicamente (popolazione MITT) e neutropenia sono stati identificati in un'analisi di dati aggregati di 4 studi prospettici dal disegno simile, in aperto, non comparativi. L'efficacia di anidulafungina (dose da carico di 200 mg per via endovenosa seguita da 100 mg al giorno per via endovenosa) è stata valutata in 35 pazienti adulti neutropenici definiti con una conta assoluta dei neutrofili ≤ 500 cellule/mm³ o in 22 pazienti con GB ≤ 500 cellule/mm³ o in 13 pazienti classificati dallo sperimentatore come neutropenici al basale. I pazienti sono stati trattati per almeno 14 giorni. Nei pazienti clinicamente stabili, dopo almeno 5-10 giorni di trattamento con anidulafungina era consentito il passaggio alla terapia con azolici per via orale. La maggior parte dei pazienti presentava solo candidemia (85,7%). I patogeni isolati con maggiore frequenza al basale sono stati *C. tropicalis* (12 pazienti), *C. albicans* (7 pazienti), *C. glabrata* (7 pazienti), *C. krusei* (7 pazienti) e *C. parapsilosis* (6 pazienti). Il tasso di risposta globale di successo alla fine del trattamento per via endovenosa (endpoint primario) è stato di 18/35 (51,4%), e di 16/35 (45,7%) alla fine di tutti i trattamenti. La mortalità per tutte le cause al 28° giorno è stata di 10/35 (28,6%). Il tasso di risposta globale di successo alla fine del trattamento per via endovenosa e alla fine di tutti i trattamenti è stato per entrambe di 7/13 (53,8%) nei 13 pazienti classificati dallo sperimentatore come neutropenici al basale.

Dati aggiuntivi in pazienti con infezioni dei tessuti profondi

L'efficacia di anidulafungina (dose da carico di 200 mg per via endovenosa seguita da 100 mg al giorno per via endovenosa) in pazienti adulti con candidiasi dei tessuti profondi confermata microbiologicamente è stata valutata in un'analisi di dati aggregati di 5 studi prospettici dal disegno simile (1 comparativo e 4 in aperto). I pazienti sono stati trattati per almeno 14 giorni. Nei 4 studi in

aperto, dopo almeno 5-10 giorni di trattamento con anidulafungina era consentito il passaggio alla terapia con azolici per via orale. Nell'analisi sono stati inclusi in totale 129 pazienti. Ventuno pazienti (16,3%) presentavano candidemia concomitante. Il punteggio APACHE II medio è stato di 14,9 (range 2-44). Le sedi di infezione più frequenti sono risultate la cavità peritoneale (54,3%, 70/129), il tratto epatobiliare (7,0%, 9/129), la cavità pleurica (5,4%, 7/129) e il rene (3,1%, 4/129). I patogeni isolati con maggiore frequenza da un tessuto profondo al basale sono stati *C. albicans* (64,3%; 83/129), *C. glabrata* (31,0%; 40/129), *C. tropicalis* (11,6%; 15/129) e *C. krusei* (5,4%; 7/129). La Tabella 5 riporta il tasso di risposta globale di successo alla fine del trattamento per via endovenosa (endpoint primario) e alla fine di tutti i trattamenti, oltre alla mortalità per tutte le cause fino alla visita di follow-up a 6 settimane.

Tabella 5. Tasso di risposta globale di successo^a e mortalità per tutte le cause in pazienti con candidiasi dei tessuti profondi: analisi aggregata

	Popolazione MITT n/N (%)
Risposta globale di successo all'EOIVT^b	
Complessiva	102/129 (79,1)
Cavità peritoneale	51/70 (72,9)
Tratto epatobiliare	7/9 (77,8)
Cavità pleurica	6/7 (85,7)
Rene	3/4 (75,0)
Risposta globale di successo all'EOT^b	94/129 (72,9)
Mortalità per tutte le cause	40/129 (31,0)

^a La risposta globale di successo è stata definita come successo sia clinico sia microbiologico

^b EOIVT, End of Intravenous Treatment (fine del trattamento per via endovenosa); EOT, End of All Treatment (fine di tutti i trattamenti)

Popolazione pediatrica

Uno studio prospettico, in aperto, non comparativo e multinazionale ha valutato l'efficacia e la sicurezza di anidulafungina in 68 pazienti pediatrici di età compresa tra 1 mese e < 18 anni affetti da candidiasi invasiva inclusa candidemia (ICC). I pazienti sono stati stratificati in base all'età (da 1 mese a < 2 anni, da 2 a < 5 anni e da 5 a < 18 anni) e hanno ricevuto anidulafungina per via endovenosa una volta al giorno (una dose da carico pari a 3,0 mg/kg il 1° giorno, successivamente seguita da una dose di mantenimento giornaliera pari a 1,5 mg/kg) per un massimo di 35 giorni, seguita da un passaggio opzionale a fluconazolo orale (6-12 mg/kg/die, massimo 800 mg/die). I pazienti sono stati sottoposti a follow-up a 2 e 6 settimane dopo fine dei trattamenti.

Per 64 dei 68 pazienti che hanno ricevuto anidulafungina, l'infezione da *Candida* è stata confermata microbiologicamente ed è stata condotta la valutazione dell'efficacia nella popolazione intent-to-reat modificata (MITT). Complessivamente, in 61 pazienti (92,2%) la *Candida* è stata isolata esclusivamente dal sangue. I patogeni più comunemente isolati sono stati *Candida albicans* (25 pazienti [39,1%]), seguito da *Candida parapsilosis* (17 pazienti [26,6%]) e *Candida tropicalis* (9 pazienti [14,1%]). Una risposta globale positiva richiedeva sia una risposta clinica positiva (cura o miglioramento) sia una risposta microbiologica positiva (eradicazione o presunta eradicazione). I tassi complessivi di risposta globale positiva nella popolazione MITT sono indicati nella Tabella 6.

Tabella 6. Riepilogo della risposta globale positiva per gruppo di età, popolazione MITT					
		Risposta globale positiva, n (%)			
Timepoint	Risposta globale	Da 1 mese a < 2 anni (N=16) n (n/N, %)	Da 2 a < 5 anni (N=18) n (n/N, %)	Da 5 a < 18 anni (N=30) n (n/N, %)	Complessiva (N=64) n (n/N, %)
EOIVT	Positiva	11 (68,8)	14 (77,8)	20 (66,7)	45 (70,3)

	IC al 95%	(41,3, 89,0)	(52,4, 93,6)	(47,2, 82,7)	(57,6, 81,1)
EOT	Positiva	11 (68,8)	14 (77,8)	21 (70,0)	46 (71,9)
	IC al 95%	(41,3, 89,0)	(52,4, 93,6)	(50,6, 85,3)	(59,2, 82,4)
FU a 2 settimane	Positiva	11 (68,8)	13 (72,2)	22 (73,3)	46 (71,9)
	IC al 95%	(41,3, 89,0)	(46,5, 90,3)	(54,1, 87,7)	(59,2, 82,4)
FU a 6 settimane	Positiva	11 (68,8)	12 (66,7)	20 (66,7)	43 (67,2)
	IC al 95%	(41,3, 89,0)	(41,0, 86,7)	(47,2, 82,7)	(54,3, 78,4)

IC al 95%: intervallo di confidenza esatto al 95% per proporzioni binomiali usando il metodo Clopper-Pearson; EOIVT (End of Intravenous Treatment): fine del trattamento per via endovenosa; EOT (End of All Treatment): fine di tutti i trattamenti; FU: follow-up; MITT (Modified Intent-To-Treat): popolazione Intent-To-Treat Modificata; N: numero di soggetti nella popolazione; n: numero di soggetti con risposte.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Caratteristiche generali di farmacocinetica

La farmacocinetica di anidulafungina è stata caratterizzata in volontari sani, in popolazioni particolari e nei pazienti. E' stata osservata una bassa variabilità intersoggetto nell'esposizione sistemica (coefficiente di variazione ~25 %). Lo *steady-state* è stato raggiunto il primo giorno dopo una dose da carico (due volte la dose di mantenimento).

Distribuzione

La farmacocinetica di anidulafungina è caratterizzata da un'emivita di distribuzione rapida (0,5-1 ora) e da un volume di distribuzione di 30-50 l, che è simile al volume del liquido corporeo totale. Anidulafungina è ampiamente legata (> 99 %) alle proteine plasmatiche. Non sono stati effettuati nell'uomo studi specifici sulla distribuzione di anidulafungina nei tessuti. Pertanto, non sono disponibili informazioni sulla penetrazione di anidulafungina nel liquido cerebrospinale (CSF) e/o attraverso la barriera emato-encefalica.

Biotrasformazione

Non è stato osservato il metabolismo epatico di anidulafungina. Anidulafungina non è un substrato, un induttore o un inibitore clinicamente rilevante degli isoenzimi del citocromo P450. E' improbabile che anidulafungina possa avere effetti clinicamente rilevanti sul metabolismo dei farmaci metabolizzati dagli isoenzimi del citocromo P450.

Anidulafungina viene trasformata attraverso una lenta degradazione chimica a temperature e pH fisiologici ad un peptide ad anello aperto privo di attività antimicotica. L'emivita di degradazione *in vitro* di anidulafungina in condizioni fisiologiche è di circa 24 ore. Il prodotto ad anello aperto *in vivo* viene successivamente convertito in degradanti peptidici ed eliminato principalmente attraverso escrezione biliare.

Eliminazione

La clearance di anidulafungina è di circa 1 l/h. Anidulafungina ha un'emivita di eliminazione predominante di circa 24 ore che caratterizza la maggior parte del profilo di concentrazione plasmatica-tempo ed un'emivita terminale di 40-50 ore che caratterizza la fase di eliminazione terminale del profilo.

In uno studio clinico con dose singola, anidulafungina (~88 mg) radiomarcata (¹⁴C) è stata somministrata a volontari sani. Circa il 30% della dose radioattiva somministrata è stato eliminato nelle feci nell'arco di 9 giorni e meno del 10% della dose è stata rilevata sotto forma di farmaco immodificato. Meno dell'1% della dose radioattiva somministrata è stato escreto nelle urine e questo

indica una clearance renale trascurabile. Le concentrazioni di anidulafungina sono scese al di sotto dei limiti inferiori della quantificazione 6 giorni dopo la somministrazione. Quantità trascurabili di radioattività farmaco-derivata sono state rilevate nel sangue, urine e feci 8 settimane dopo la somministrazione.

Linearità

Anidulafungina presenta una farmacocinetica lineare attraverso un'ampia gamma di singole dosi giornaliere (15-130 mg).

Popolazioni particolari di pazienti

Pazienti con infezioni micotiche

La farmacocinetica di anidulafungina in pazienti con infezioni micotiche è simile a quella osservata in soggetti sani sulla base di analisi di farmacocinetica di popolazione. Con il regime posologico di 200/100 mg al giorno ad una velocità di infusione di 1,1 mg/min, la C_{max} allo *steady-state* e le concentrazioni minime (C_{min}) hanno raggiunto rispettivamente 7 e 3 mg/l, con una AUC media allo *steady-state* di circa 110 mg·h/l.

Peso

Sebbene il peso sia stato identificato come fonte di variabilità nella clearance dell'analisi di farmacocinetica di popolazione, il peso ha un'importanza clinica minima sulla farmacocinetica di anidulafungina.

Sesso di appartenenza

Le concentrazioni plasmatiche di anidulafungina in volontari uomini e donne è stata simile. Negli studi effettuati in pazienti con dosi multiple, la clearance del farmaco è stata leggermente più veloce (circa 22 %) negli uomini.

Anziani

L'analisi di farmacocinetica di popolazione ha evidenziato che la clearance mediana differiva leggermente tra il gruppo di soggetti anziani (età ≥ 65 anni, CL mediana = 1,07 l/h) ed il gruppo di soggetti non anziani (età < 65 anni, CL mediana = 1,22 l/h); tuttavia il range della clearance era simile.

Razza

La farmacocinetica di anidulafungina è risultata simile in soggetti caucasici, neri, asiatici e ispanici.

Positività HIV

Aggiustamenti della posologia non sono necessari in pazienti HIV-positivi, indipendentemente dalla terapia antiretrovirale concomitante.

Insufficienza epatica

Anidulafungina non viene metabolizzata a livello epatico. La farmacocinetica di anidulafungina è stata esaminata in soggetti con insufficienza epatica di grado Child-Pugh A, B o C. Le concentrazioni di anidulafungina non sono aumentate in soggetti con qualsiasi grado di insufficienza epatica. Sebbene sia stata osservata una lieve riduzione della AUC in pazienti con insufficienza epatica di grado Child-Pugh C, la riduzione è stata nel range delle stime di popolazione osservate per i soggetti sani.

Insufficienza renale

Anidulafungina presenta una clearance renale trascurabile ($< 1\%$). In uno studio clinico condotto in soggetti con insufficienza renale lieve, moderata, grave o in fase terminale (dialisi-dipendenti), la farmacocinetica di anidulafungina è risultata simile a quella osservata in soggetti con funzionalità renale normale. Anidulafungina non è dializzabile e può essere somministrata indipendentemente da quando viene effettuata la dialisi.

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di anidulafungina dopo almeno 5 dosi giornaliere è stata esaminata in 24 soggetti immunocompromessi con neutropenia pediatrici (età 2-11 anni) e adolescenti (12-17 anni). Lo *steady-state* è stato raggiunto il primo giorno dopo una dose da carico (due volte la dose di mantenimento) e la C_{max} e la AUC_{ss} allo *steady-state* sono aumentate in maniera proporzionale alla dose. L'esposizione sistemica dopo somministrazione della dose di mantenimento da 0,75 mg e 1,5 mg/kg/die in questa popolazione è stata paragonabile a quella osservata negli adulti rispettivamente dopo somministrazione di 50 e 100 mg/die. Entrambi i regimi posologici sono stati ben tollerati da questi pazienti.

La farmacocinetica di anidulafungina è stata studiata in 66 pazienti pediatrici (di età compresa tra 1 mese e < 18 anni) affetti da ICC nel contesto di uno studio pediatrico prospettico, in aperto e non comparativo successivo alla somministrazione di una dose da carico pari a 3,0 mg/kg e una dose di mantenimento giornaliera pari a 1,5 mg/kg (vedere paragrafo 5.1). Sulla base dell'analisi farmacocinetica della popolazione condotta sui dati combinati di pazienti adulti e pediatrici con ICC, i parametri di esposizione medi ($AUC_{0-24,ss}$ e $C_{min,ss}$) allo *steady-state* nei pazienti pediatrici complessivi in tutte le fasce di età (da 1 mese a < 2 anni, da 2 a < 5 anni e da 5 a < 18 anni) sono risultati comparabili ai parametri ottenuti negli adulti trattati con dose da carico di 200 mg e dose di mantenimento di 100 mg/die. La clearance aggiustata per peso corporeo (l/h/kg) e il volume di distribuzione allo *steady-state* (l/kg) sono risultati simili in tutte le fasce di età.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi della durata di 3 mesi, sono state osservate evidenze di tossicità epatica, inclusi un aumento degli enzimi e alterazioni morfologiche in entrambi i ratti e le scimmie trattati con dosi 4-6 volte superiori l'esposizione clinica terapeutica anticipata. Gli studi di genotossicità *in vitro* e *in vivo* con anidulafungina non hanno fornito evidenze di un potenziale genotossico. Non sono stati effettuati studi a lungo termine sugli animali per valutare il potenziale cancerogeno di anidulafungina.

La somministrazione di anidulafungina nei ratti non ha evidenziato effetti sulla riproduzione, inclusa la fertilità nei maschi e nelle femmine.

Anidulafungina ha attraversato la barriera placentare nei ratti ed è stata rilevata nel plasma del feto.

Gli studi sullo sviluppo embrio-fetale sono stati effettuati con dosi tra 0,2 e 2 volte (ratti) e tra 1 e 4 volte (conigli) la dose di mantenimento terapeutica proposta di 100 mg/die. Anidulafungina non ha prodotto alcun tipo di tossicità farmaco-correlata a carico dello sviluppo nei ratti testati alla dose massima. Gli effetti sullo sviluppo osservati nei conigli (pesi corporei leggermente ridotti) si sono verificati solo alla dose massima testata, una dose che ha prodotto anche tossicità materna.

La concentrazione di anidulafungina nel cervello era bassa (rapporto cervello/plasma pari a circa 0.2) in ratti adulti e neonati non infetti dopo una dose singola. Tuttavia, le concentrazioni encefaliche sono aumentate in ratti neonati non infetti dopo 5 dosi giornaliere (rapporto cervello/plasma pari a circa 0.7). In studi a dosi multiple nei conigli con candidiasi disseminata e nei topi con infezione del sistema nervoso centrale (SNC) causata da *Candida*, l'anidulafungina ha ridotto la carica fungina nel cervello. I risultati di studi di farmacocinetica e farmacodinamica di candidiasi disseminata e meningoencefalite da *Candida* ematogena, condotti su modelli di coniglio, hanno evidenziato la necessità di dosi maggiori di anidulafungina per un trattamento ottimale delle infezioni dei tessuti del SNC rispetto ai tessuti non del SNC (vedere paragrafo 4.4).

I ratti sono stati trattati con anidulafungina con tre dosi ed anestetizzati entro un'ora utilizzando una combinazione di ketamina e xylazina. I ratti nel gruppo trattato con la dose più elevata hanno riportato reazioni correlate all'infusione che sono state aggravate dall'anestesia. Alcuni ratti nel gruppo trattato con la dose intermedia hanno riportato reazioni simili, ma solo dopo somministrazione dell'anestesia. Non sono state segnalate reazioni avverse negli animali trattati con la dose più bassa in presenza o in

Bianchi

assenza di anestesia e nel gruppo trattato con la dose intermedia, in assenza di anestesia, non si sono verificate reazioni correlate all'infusione.

Gli studi condotti su ratti giovani non hanno evidenziato una maggiore sensibilità all'epatotossicità da anidulafungina rispetto agli animali adulti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Fruttosio
Mannitolo
Polisorbato 80
Acido Tartarico
Sodio idrossido (per aggiustamento del pH)
Acido cloridrico (per aggiustamento del pH)

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

3 anni

Sono consentite escursioni termiche fino a 96 ore a temperature fino a 25°C, e la polvere può essere riportata alle condizioni di conservazione refrigerate.

Soluzione ricostituita

La stabilità chimico-fisica della soluzione ricostituita durante l'uso è stata dimostrata per 24 ore a 25°C.

Da un punto di vista microbiologico, osservando le condizioni asettiche ottimali, la soluzione ricostituita può essere utilizzata fino a 24 ore dopo se mantenuta a 25°C.

Soluzione per infusione

Non congelare.

La stabilità chimico-fisica della soluzione per infusione durante l'uso è stata dimostrata per 48 ore a 25°C.

Da un punto di vista microbiologico, osservando le condizioni asettiche ottimali, la soluzione per infusione può essere utilizzata per un periodo di 48 ore dalla preparazione se conservata a 25°C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C-8°C).

Per le condizioni di conservazione dopo ricostituzione e diluizione del prodotto medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di vetro di Tipo I da 30 ml con tappo in materiale elastomerico (gomma butilica con rivestimento polimerico inerte sulla superficie a contatto con il prodotto e con lubrificante sulla superficie superiore per facilitare la produzione, o in alternativa gomma bromobutilica con un lubrificante) e sigillo in alluminio con chiusura a strappo.

Confezione da 1 flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

ECALTA deve essere ricostituito con acqua per preparazioni iniettabili e successivamente diluito SOLO con cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) soluzione iniettabile o con glucosio 50 mg/ml (5%) per infusione. Non è stata stabilita la compatibilità di ECALTA ricostituito con sostanze per uso endovenoso, additivi o medicinali diversi da cloruro di sodio per infusione 9 mg/ml (0,9%) o glucosio per infusione 50 mg/ml (5%). La soluzione per infusione non deve essere congelata.

Ricostituzione

Ogni flaconcino deve essere ricostituito in condizioni asettiche con 30 ml di acqua per preparazioni iniettabili per ottenere una concentrazione di 3,33 mg/ml. Il tempo della ricostituzione può durare fino a 5 minuti. Dopo una successiva diluizione, la soluzione deve essere eliminata se viene identificata la presenza di particelle o alterazione di colore.

Diluizione e infusione

Ogni volta che la soluzione ed il contenitore lo consentono, i medicinali per uso parenterale devono essere ispezionati visivamente prima della somministrazione per individuare la presenza di particelle e alterazioni di colore. Se viene identificata la presenza di particelle o un'alterazione di colore, la soluzione deve essere eliminata.

Pazienti adulti

Il contenuto del flaconcino ricostituito deve essere trasferito in condizioni asettiche in una sacca (o flacone) per uso endovenoso contenente cloruro di sodio per infusione 9 mg/ml (0,9%) o glucosio per infusione 50 mg/ml (5%) per ottenere la concentrazione di ECALTA appropriata. La tabella sottostante fornisce la diluizione per ottenere una concentrazione di 0,77 mg/ml per la soluzione di infusione finale e le istruzioni di infusione per ciascuna dose.

Requisiti di diluizione per la somministrazione di ECALTA

Dose	Numero di flaconcini di polvere	Volume totale ricostituito	Volume di infusione ^A	Volume totale di infusione ^B	Velocità di infusione	Durata minima dell'infusione
100 mg	1	30 ml	100 ml	130 ml	1,4 ml/min o 84 ml/ora	90 min
200 mg	2	60 ml	200 ml	260 ml	1,4 ml/min o 84 ml/ora	180 min

^A Cloruro di sodio per infusione 9 mg/ml (0,9%) o glucosio per infusione 50 mg/ml (5%)

^B La concentrazione della soluzione per infusione è di 0,77 mg/ml

La velocità di infusione non deve superare 1,1 mg/min (equivalente a 1,4 ml/min o 84 ml/ora quando ricostituita e diluita come da istruzioni) (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.8).

M

Pazienti pediatrici

Per i pazienti pediatrici di età compresa tra 1 mese e < 18 anni, il volume della soluzione di infusione necessario ad erogare la dose varia in base al peso del paziente. La soluzione ricostituita deve essere ulteriormente diluita per ottenere una concentrazione di 0,77 mg/ml per la soluzione di infusione finale. Si raccomanda l'utilizzo di una siringa programmabile o una pompa di infusione. **La velocità di infusione non deve superare 1,1 mg/min (equivalente a 1,4 ml/min o a 84 ml/ora quando ricostituita e diluita come da istruzioni)** (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

1. Calcolare la dose del paziente e ricostituire il flaconcino o i flaconcini necessari in base alle istruzioni per la ricostituzione per ottenere una concentrazione di 3,33 mg/ml (vedere paragrafi 2 e 4.2)
2. Calcolare il volume (ml) di anidulafungina ricostituita necessario:
 - Volume di anidulafungina (ml) = Dose di anidulafungina (mg) ÷ 3,33 mg/ml
3. Calcolare il volume totale della soluzione di dosaggio (ml) necessario per ottenere una concentrazione finale di 0,77 mg/ml:
 - Volume totale della soluzione di dosaggio (ml) = Dose di anidulafungina (mg) ÷ 0,77 mg/ml
4. Calcolare il volume del diluente [iniezione di destrosio 5%, USP o iniezione di cloruro di sodio 0,9%, USP (soluzione salina normale)] necessario per preparare la soluzione di dosaggio:
 - Volume di diluente (ml) = Volume totale della soluzione di dosaggio (ml) - Volume di anidulafungina (ml)
5. Trasferire in modo asettico i volumi richiesti (ml) di anidulafungina e iniezione di destrosio 5%, USP o iniezione di cloruro di sodio 0,9%, USP (soluzione salina normale) in una siringa per infusione o una sacca per infusione endovenosa necessarie per la somministrazione.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/416/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 settembre 2007

Data del rinnovo più recente: 28 agosto 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

15 ottobre 2020

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Tipologia di Rdo: Rdo Semplici

FORNITURA DI FARMACO ANIDULAFUNGINA PER N. 300 FLACONI DA 100MG

Dati Principali

Numero RDO

3552751

Criterio di aggiudicazione

Minor Prezzo

Numero Lotti

1

Nome RDO

FORNITURA DI FARMACO ANIDULAFUNGINA 100MG FLACONE

Tipologia di procedura

Procedura negoziata (senza pubblicazione del Bando) per Beni e/o Servizi fino alla soglia comunitaria

Tipologia di contratto

Appalto di forniture

Bandi istitutivi di riferimento

Beni

Regolamento applicabile alla procedura telematica

Regolamento MEPA eProcurement Acquistinrete

Ruoli e Autorizzazioni

Responsabile del procedimento

Marzia Viscuso

VSCMRZ93C52G273M

Soggetto Stipulante/Soggetti Stipulanti

MARIA CONCETTA PERNA PRNMCN60T46H792A

Stazione AppaltanteAMMINISTRAZIONI ENTI ED AZIENDE DEL S.S.N. > AZIENDE
SANITARIE LOCALI E PROVINCIALI > AZIENDA SANITARIA
PROVINCIALE DI ENNA**Ente Committente**AMMINISTRAZIONI ENTI ED AZIENDE DEL S.S.N. > AZIENDE
SANITARIE LOCALI E PROVINCIALI > AZIENDA SANITARIA
PROVINCIALE DI ENNA



Date

Pubblicazione

 04/05/2023 13:08

Inizio presentazione offerte

 04/05/2023 13:08

Termine ultimo presentazione offerte

 11/05/2023 12:00

Termine ultimo richiesta chiarimenti

 09/05/2023 12:00

Data limite stipula contratto

 31/12/2023 12:00

Giorni dopo la stipula per consegna

20

Dettaglio

Lotto 1**Criterio Aggiudicazione**

Minor Prezzo

CIG

ZA63AD4E59

CUP

-

Buste

2

CPV**Identificativo**
33690000-3**Descrizione**
Medicinali vari**Categoria**
Farmaci-Mepa**Fornitura**
100**Formulazione offerta economica**

VALORE ECONOMICO

Decimali Offerta

3

Importo oggetto di offerta

Importo base d'asta

Importo base d'asta

€ 12.105,00

Termini di pagamento

60 GG DATA RICEVIMENTO FATTURA

Dati consegna e fatturazione

MAGAZZINI FARMACEUTICI DELL'A.S.P. DI ENNA COME DA ORDINATIVO



Dettaglio Buste

Ordine di apertura

1°

3°

Lotto 1



Codice	Nome Busta	Fase	Anonima
Lotto 1 - 1° Busta	AMMINISTRATIVA	Amministrativa	No
Lotto 1 - 3° Busta	ECONOMICA	Economica	No



Documentazione di Gara



Comunicato

Chiarimenti.pdf

154.4 Kb

LETTERA DI INVITO.pdf

610.1 Kb

LETTERA DI INVITO

MOD AUTODICHIARAZIONE EX DPR 4452000.pdf

445.1 Kb

AUTODICHIARAZIONE

MOD COMUNICAZIONE CC DEDICATO.doc

24.0 Kb

TRACCIABILITA DEI FLUSSI



OFFERTA ECONOMICA DETTAGLIATA con specifica prezzi praticati.doc

18.0 Kb

OFFERTA ECONOMICA DETTAGLIATA

Patto integrita anticorruzione l.190.2012.doc

44.0 Kb

PATTO ANTICORRUZIONE

Inviti

Partita IVA

Ragione sociale

11815361008

MEDAC PHARMA S.R.L. A SOCIO UNICO

02774840595

PFIZER SRL



