

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ECALTA 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename flakone yra 100 mg anidulafungino.

Paruoštame koncentrate yra 3,33 mg/ml anidulafungino, o praskiestame tirpale – 0,77 mg/ml anidulafungino.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas:

Kiekviename ECALTA flakone yra 119 mg fruktozės.

Kiekvienoje ECALTA 100 mg flakono dozėje yra 250 mg polisorbato 80, tai atitinka 8,33 mg/ml polisorbato 80 paruoštame tirpale ir 1,92 mg/ml polisorbato 80 praskiestame tirpale.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Balti ar balkšvi kieti milteliai.

Paruošto koncentrato pH 3,5-5,5.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Suaugusių ligonių ir nuo 1 mėnesio iki <18 metų amžiaus vaikų invazinės kandidozės gydymas (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą ECALTA turi pradėti gydytojas, turintis grybelių sukeltų invazinių infekcijų gydymo patirties.

Dozavimas

Prieš pradėdant gydymą, reikia paimti medžiagos grybelių pasėliui. Gydymą galima pradėti dar negavus pasėlio atsakymo ir atitinkamai keisti, atsakymą gavus.

Suaugusiųjų populiacija (dozavimas ir gydymo trukmė)

Pirmą dieną reikia skirti vartoti vienkartinę įsotinamąją 200 mg dozę, vėliau vartoti 100 mg paros dozę. Gydymo trukmė priklauso nuo paciento organizmo atsako į gydymą.

Paprastai priešgrybelinį gydymą reikia tęsti mažiausiai 14 dienų po to, kai gaunamas paskutinis teigiamas pasėlio atsakymas.

Nepakanka duomenų, pagrindžiančių 100 mg dozės vartojimą gydymui ilgiau kaip 35 dienas.

Pacientai, kurių inkstų ir kepenų funkcija sutrikusi

Ligoniams, kurie serga lengvu, vidutinio sunkumo ar sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu, dozės keisti nereikia. Ligoniams, kurie serga bet kurio laipsnio inkstų funkcijos nepakankamumu, įskaitant tuos, kuriems atliekamos dializės, dozės keisti nereikia. ECALTA galima vartoti neatsižvelgiant į hemodializės laiką (žr. 5.2 skyrių).

Kitų ypatingų grupių pacientai

Atsižvelgiant į lytį, svorį, rasę, užsikrėtimą ŽIV ar senyvą amžių, suaugusiems ligoniams dozės keisti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija (nuo 1 mėnesio iki <18 metų) (dozavimas ir gydymo trukmė)

1-ąją dieną reikia skirti vienkartinę įsotinamąją 3,0 mg/kg (ne didesnę kaip 200 mg) dozę, vėliau kasdien vartoti 1,5 mg/kg (ne didesnę kaip 100 mg) palaikomąją dozę.

Gydymo trukmė priklauso nuo paciento organizmo atsako į gydymą.

Paprastai gydymą nuo grybelių reikia tęsti mažiausiai 14 dienų po to, kai gaunamas paskutinis teigiamas pasėlio atsakymas.

ECALTA saugumas ir veiksmingumas naujagimiams (<1 mėnesio amžiaus) neištirti (žr. 4.4 skyrių).

Vartojimo metodas

Leisti tik į veną.

ECALTA reikia ištirpinti injekciniame vandenyje, kad būtų gauta 3,33 mg/ml koncentracija, ir prieš vartojimą reikia dar praskiesti iki 0,77 mg/ml koncentracijos, kad būtų gautas galutinis infuzinis tirpalas. Infuzinio tirpalo tūris, kurio reikia dozei suleisti, pacientams vaikams parenkamas pagal vaiko kūno masę. Vaistinio preparato ruošimo prieš vartojant instrukciją pateikiama 6.6 skyriuje.

ECALTA rekomenduojama leisti infuzijos būdu ne greičiau kaip po 1,1 mg per minutę (tai atitinka 1,4 ml per minutę ištirpinus vaistinį preparatą ir praskiedus pagal nurodymus). Jeigu anidulafungino infuzija leidžiama ne greičiau kaip po 1,1 mg per minutę, su infuzija susijusių reakcijų atsiranda nedažnai (žr. 4.4 skyrių).

ECALTA negalima leisti smūgine doze (boliusu).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Padidėjęs jautrumas kitiems echinokandinų grupės vaistiniams preparatams.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

ECALTA poveikis kandidamikozeiniu endokarditu, osteomielitu ar meningitu sergantiems pacientams nebuvo tirtas.

ECALTA veiksmingumas buvo tirtas tik nedideliame kiekiui pacientų, kuriems pasireiškė neutropenija (žr. 5.1 skyrių).

Vaikų populiacija

Naujagimių (<1 mėnesio amžiaus) ECALTA gydyti nerekomenduojama. Gydant naujagimius reikia atsižvelgti į diseminuotos kandidozės aprėptį, įskaitant centrinę nervų sistemą (CNS); ikiklinikiniai infekcijos modelių tyrimai rodo, kad siekiant tinkamo prasisiskverbimo į CNS, reikia skirti didesnes anidulafungino dozes (žr. 5.3 skyrių), taip skiriant ir didesnes polisorbato 80, kuris yra vaistinio

preparato pagalbinė medžiaga, dozės. Mokslinėje literatūroje paskelbta, kad didelės polisorbitų dozės susiję galimai gyvybei pavojingu toksiniu poveikiu naujagimiams.

Nėra klinikinių duomenų, pagrindžiančių didesnių anidulafungino dozių, nei rekomenduojama 4.2 skyriuje, veiksmingumą ir saugumą.

Poveikis kepenims

Gydant anidulafunginu, suaktyvėjo sveikų savanorių ir ligonių kepenų fermentai. Kai kuriems pacientams, kurie sirgo sunkiomis gretutinėmis ligomis ir kartu su anidulafunginu vartojo daug vaistinių preparatų, atsirado kliniškai reikšmingų kepenų sutrikimų. Klinikinių tyrimų metu nedažnai pasireiškė žymus kepenų funkcijos sutrikimas, hepatitas ir kepenų funkcijos nepakankamumas. Reikia stebėti, ar pacientams, kuriems gydantis anidulafunginu suaktyvėja kepenų fermentai, neblogėja kepenų funkcija ir įvertinti tolimesnio gydymo anidulafunginu rizikos ir naudos santykį.

Anafilaksinės reakcijos

Vartojant anidulafunginą buvo pranešta apie anafilaksines reakcijas, įskaitant šoką. Jei atsiranda šios reakcijos, reikia nutraukti anidulafungino vartojimą ir atitinkamai paskirti gydymą.

Su infuzija susijusios reakcijos

Vartojant anidulafunginą buvo pranešta apie nepageidaujamus reiškinius, susijusius su infuzija, įskaitant išbėrimą, dilgėlinę, paraudimą, niežulį, dusulį, bronchų spazmą ir hipotenziją. Jeigu anidulafungino leidžiama ne daugiau kaip 1,1 mg per minutę, su infuzija susijusių nepageidaujamų reiškinių atsiranda nedažnai (žr. 4.8 skyrių).

Neklinikiniai tyrimai (su žiurkėmis) parodė, kad kartu vartojami anestetikai pasunkino su infuzija susijusias reakcijas (žr. 5.3 skyrių). Klinikinė šio reiškinio reikšmė nežinoma. Visgi anidulafunginą vartoti kartu su anestetikais reikia atsargiai.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Fruktozė

ECALTA sudėtyje yra fruktozės.

Pacientams, kuriems yra įgimtas fruktozės netoleravimas (IFN), šio vaistinio preparato vartoti negalima, nebent tai būtų neabejotinai būtina.

Kūdikiams ir mažiems vaikams (jaunesniems kaip 2 metų) įgimtas fruktozės netoleravimas (IFN) dar gali būti nediagnozuotas. Vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra fruktozės, vartojimas į veną gali būti grėsmingas gyvybei ir yra draudžiamas šio amžiaus populiacijai, nebent yra viską nusverianti klinikinė būtinybė ir nėra kito pasirinkimo.

Prieš skiriant šio vaistinio preparato, būtina sužinoti išsamią kiekvieno paciento anamnezę dėl IFN.

Natris

ECALTA flakone yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio. Pacientus, kuriems kontroliuojamas natrio kiekis maiste, galima informuoti, kad šiame vaistiniame preparate esantis natrio kiekis beveik neturi reikšmės.

ECALTA gali būti skiedžiamas tirpalais, kurių sudėtyje yra natrio (žr. 6.6 skyrių). Į tai reikia atsižvelgti skaičiuojant bendrą natrio, kurį pacientas gauna iš visų šaltinių, kiekį.

Polisorbatas

ECALTA sudėtyje yra polisorbato 80. Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų ir gali daryti poveikį širdžiai ir kraujotakai (pvz., sukelti nereguliarių ar sutrikusį širdies plakimą ar mažinti kraujospūdį). Reikia apsvarstyti rizikos mažinimą lėtinant infuzijos greitį.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Anidulafunginas nėra kliniškai reikšmingas citochromo P450 izofermentų (1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A) substratas, induktorius ar inhibitorius. Pažymėtina, kad tyrimai *in vitro* sąveikos *in vivo* galimybės pilnai nepaneigia.

Atlikti anidulafungino sąveikos tyrimai su kitais vaistiniais preparatais, kurie gali būti vartojami kartu. Anidulafunginą vartojant kartu su ciklosporinu, vorikonazolu ar takrolimužu, rekomenduojama nekeisti nei vieno vaistinio preparato dozės. Kartu su amfotericinu B ar rifampicinu vartojamo anidulafungino dozės keisti nerekomenduojama.

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie anidulafungino vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

ECALTA nerekomenduojama vartoti nėštumo metu, nebent, kai laukiama nauda motinai žymiai persveria galimą riziką vaisiui.

Žindymas

Nežinoma, ar anidulafunginas išsiskiria į motinos pieną. Esami farmakodinamikos / toksikologinių tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad anidulafunginas išsiskiria į gyvūnų pieną.

Pavojaus žindomam kūdikiui negalima atmesti. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą ar nutraukti / susilaikyti nuo gydymo ECALTA.

Vaisingumas

Vartojant anidulafunginą, poveikio žiurkių patinų ir patelių vislumui nebuvo (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Duomenys neaktualūs.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Klinikinių tyrimų metu vartojant anidulafunginą pasireiškė su infuzija susijusių nepageidaujamų reakcijų: išbėrimas, niežulys, dispnėja, bronchospazmas, hipotenzija (dažni atvejai), paraudimas, karščio pylimas ir dilgėlinė (nedažni atvejai). Jų santrauka pateikiama 1 lentelėje (žr. 4.4 skyrių).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Žemiau esančioje lentelėje išvardytos dėl įvairių priešasčių 840 pacientams, vartojusiems 100 mg anidulafungino dozę, pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos (*MedDRA* terminais), naudojant šiuos sutrikimų dažnio apibūdinimus: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$) ir savanoriškus pranešimus, kurių dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų lentelė

Organų sistemų klasės	Labai dažnas ≥ 1/10	Dažnas nuo ≥ 1/100 iki < 1/10	Nedažnas nuo ≥ 1/1000 iki < 1/100	Retas nuo ≥ 1/10 000 0 iki < 1/1000	Labai retas < 1/10 000	Dažnis nežinomas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai			Koagulopati ja			
Imuninės sistemos sutrikimai						Anafilaksin is šokas, anafilaksin ė reakcija*
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Hipokalemija	Hiperglikemija				
Nervų sistemos sutrikimai		Traukuliai, galvos skausmas				
Kraujagyslių sutrikimai		Hipotenzija, hipertenzija	Paraudimas, karščio pylimas			
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		Bronchų spazmas, dusulys				
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas , pykinimas	Vėmimas	Viršutinės pilvo dalies skausmas			
Kepenų, tulžies pūslės ir lataukų sutrikimai		Alaninaminotransferazės padidėjimas, šarminės fosfatazės koncentracijos kraujyje padidėjimas, aspartataminotransferazės padidėjimas, bilirubino koncentracijos kraujyje padidėjimas, cholestazė	Gama gliutamiltransferazės padidėjimas			
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Išbėrimas, niežulys	Dilgėlinė			
Inkstų ir šlapimtakų sutrikimai		Kreatinino koncentracijos kraujyje padidėjimas				

Organų sistemų klasės	Labai dažnas ≥ 1/10	Dažnas nuo ≥ 1/100 iki < 1/10	Nedažnas nuo ≥ 1/1000 iki < 1/100	Retas nuo ≥ 1/10 000 0 iki < 1/1000	Labai retas < 1/10 000	Dažnis nežinomas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai			Skausmas infuzijos vietoje			

* Žr. 4.4 skyrių.

Vaikų populiacija

Perspektyviniu, atvirojo, nelyginamuoju vaikų tyrimu anidulafungino saugumas tirtas 68 pacientams vaikams (nuo 1 mėnesio iki <18 metų), sergančiais invazine kandidoze, įskaitant kandidemiją (IKK) (žr. 5.1 skyrių). Tam tikrų su kepenimis ir tulžies latakais susijusių nepageidaujamų reiškinių, tokių kaip alaninaminotransferazės (ALT) aktyvumo padidėjimas ir aspartataminotransferazės (AST) aktyvumo padidėjimas, dažnis šiems pacientams vaikams buvo didesnis (7–10 %) nei suaugusiesiems (2 %). Nors tai galėjo iš dalies įvykti dėl atsitiktinumo arba esamos ligos sunkumo skirtumų, negalima atmesti tikimybės, kad su kepenimis ir tulžies latakais susiję nepageidaujamos reakcijos pacientams vaikams pasireiškia dažniau nei suaugusiesiems.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Kaip ir kitų vaistinių preparatų perdozavimo atveju, jeigu reikia, turi būti taikomos bendrosios palaikomosios priemonės. Perdozavus šio vaistinio preparato, gali atsirasti 4.8 skyriuje išvardytų nepageidaujamų reakcijų.

Klinikinių tyrimų metu atsitiktinai klaidingai buvo pavartota 400 mg anidulafungino įsotinamoji dozė. Kliniškai nepageidaujamų reakcijų nepasireiškė. Tiriant 10 sveikų savanorių, vartojusių 260 mg įsotinamąją, vėliau 130 mg paros dozę, dozę ribojančio toksinio poveikio nenustatyta. 3 iš 10 asmenų patyrė trumpalaikį, simptomų nesukėlusį transaminazių suaktyvėjimą ($\leq 3 \times$ viršutinės normos ribos [VNR]).

Vaikų klinikinio tyrimo metu vienam tiriamajam skirtos dvi anidulafungino dozės, sudariusios 143 % reikiamos dozės. Apie kliniškes nepageidaujamą reakcijas nepranešta.

ECALTA dializės metu nepasišalina.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – sisteminio poveikio priešgrybeliniai preparatai, kiti sisteminio poveikio priešgrybeliniai preparatai, ATC kodas – JO2AX06

Veikimo mechanizmas

Anidulafunginas yra pusiau sintetinis echinokandinas, lipopeptidas, kuris gaunamas sintezės būdu iš *Aspergillus nidulans* fermentacijos produktų.

Anidulafunginas selektyviai slopina 1,3- β -D gliukano sintetazę (fermentą, kurio yra grybeliuose, bet nėra žinduolių ląstelėse). Dėl to slopinamas svarbios grybelių sienelėje esančios medžiagos 1,3- β -D gliukano formavimasis. Anidulafunginas fungicidiškai veikia *Candida* padermės ir slopina *Aspergillus fumigatus* grybelių micelio siūlų aktyvaus ląstelių augimo sritis.

Jautrumo tyrimų lūžio taškai

Jautrumo tyrimų MIK (mažiausios inhibitorinės koncentracijos) aiškinimo kriterijus anidulafunginui nustatė Europos antimikrobinio jautrumo tyrimų komitetas (angl. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST) ir jie yra nurodyti čia:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Aktyvumas *in vitro*

Anidulafunginas *in vitro* veikia *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* ir *C. tropicalis*. Apie klinikinę šių reiškinių reikšmę žr. „Klinikinis veiksmingumas ir saugumas.“

Dėl nesėkmingo gydymo ar infekcijų protrūkių tikslinio geno karštuosiuose taškuose susiformavo mutacijų turinčių padermių. Daugeliu klinikinių atvejų buvo gydoma kaspofunginu. Tačiau eksperimentų su gyvūnais duomenys rodo, kad dėl šių mutacijų atsiranda kryžminis atsparumas visiems trims echinokandinams, todėl, kol nebus daugiau anidulafungino skyrimo klinikinės patirties, tokios padermės klasifikuojamos kaip atsparios echinokandinams.

In vitro anidulafungino aktyvumas *Candida* padermėms yra nevienodas. *C. parapsilosis* atžvilgiu, anidulafungino MIK yra didesnė nei kitų *Candida* padermių MIK.

Aktyvumas *in vivo*

Parenteriniu būdu vartojamas anidulafunginas veiksmingai veikė *Candida* padermės tiriamųjų pelių ir triušių, kurių imunitetas buvo normalus arba susilpnėjęs, organizme. Gydymas anidulafunginu pailgino išgyvenamumą ir sumažino *Candida* padermių sukeltą organų pažeidimą, kuris buvo tiriamas, praėjus 24-96 valandoms po paskutinės vaistinio preparato dozės pavartojimo.

Eksperimentinės infekcijos buvo šios: *C. albicans* sukelta triušių, kuriems buvo neutropenija, diseminuota infekcija, triušių, kuriems buvo neutropenija, stemplės bei burnos ir gerklės flukonazolui atsparių *C. albicans* grybelių sukelta infekcija, pelių, kurioms buvo neutropenija, diseminuota flukonazolui atsparių *C. glabrata* grybelių infekcija.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Kandidemija ir kitos invazinės kandidozės formos

Atliktas patvirtinamasis klininis 3 fazės dvigubai aklas atsitiktinių imčių daugiacentris tarptautinis anidulafungino saugumo ir veiksmingumo tyrimas, kuriame visų pirma dalyvavo pacientai, kuriems diagnozuota kandidemija be neutropenijos, ir mažas skaičius pacientų, kurie sirgo *Candida* grybelių sukelta giliųjų audinių infekcija arba *Candida* grybelių sukeltais pūliniais. Pacientai, kurie sirgo *Candida* grybelių sukeltu endokarditu, osteomielitu ar meningitu arba *C. krusei* infekcija, buvo specialiai pašalinti iš tyrimo. Pacientai atsitiktiniu būdu buvo suskirstyti į grupes ir vartojo arba anidulafunginą (įsotinamąją 200 mg dozę į veną, vėliau 100 mg paros dozę į veną) arba flukonazolą (įsotinamąją 800 mg dozę į veną, vėliau 400 mg paros dozę į veną), ir suskirstyti į pogrupius pagal

APACHE II skalę (≤ 20 ir > 20 balų) ar neutropenijos buvimą arba nebuvimą. Buvo gydoma mažiausiai 14 dienų, bet ne ilgiau 42 dienų. Abiejų grupių pacientams ne anksčiau kaip po 10 gydymo į veną dienų buvo leidžiama pradėti gerti flukonazolą, numačius, kad jie gali toleruoti geriamuosius vaistinius preparatus, nekarščiavo mažiausiai 24 valandas ir daugelyje neseniai atliktų kraujo pasėlių neišaugo *Candida* padermių.

Pacientai, kurie suvartojo bent vieną tiriamojo vaistinio preparato dozę ir kuriems prieš priimant į tyrimą iš paprastai sterilios vietos paimtame pasėlyje išaugo *Candida* padermių, buvo priskiriami modifikuotai ketinusių gydytis pacientų (angl. *The modified intent-to-treat [MITT]*) populiacijai. Vertinant bendrąją MITT populiacijos atsaką gydymo į veną pabaigoje, anidulafungino pirminis veiksmingumas buvo palyginamas su flukonazolu taikant prieš tyrimą numatytą dviejų pakopų statistinį palyginimą (ar neprastesnis, po to – ar pranašesnis). Palankus bendrasis atsakas – tai būklės pagerėjimas ir mikrobiologinis išnaikinimas. Pacientai buvo stebimi šešias savaites po bet kurio gydymo pabaigos.

Du šimtai penkiasdešimt šeši (256) 16-91 metų pacientai atsitiktiniu būdu suskirstyti į gydymo grupes ir suvartojo bent vieną tiriamojo vaistinio preparato dozę. Prieš tyrimą dažniausiai išskiriamos padermės buvo *C. albicans* (63,8 % anidulafungino, 59,3 % flukonazolo grupėje), po to *C. glabrata* (atitinkamai 15,7 % ir 25,4 %), *C. parapsilosis* (atitinkamai 10,2 % ir 13,6 %) ir *C. tropicalis* (atitinkamai 11,8 % ir 9,3 %) – anidulafungino grupėje atitinkamai 20, 13 ir 15 mažiausiai 3 padermių izoliatų. Pagal APACHE II skalę daugeliui pacientų buvo ≤ 20 balų ir tik keliems diagnozuota neutropenija.

Bendri ir įvairių pogrupių veiksmingumo duomenys pateikiami 2 lentelėje.

2 lentelė. Palankus bendrasis atsakas MITT populiacijoje: pagrindinė ir antrinė vertinamosios baigtys			
	Anidulafunginas	Flukonazolas	Skirtumas tarp grupių ^a (PI 95 %)
Gydymo į veną pabaiga (pirminė vertinamoji baigtis)	96/127 (75,6 %)	71/118 (60,2 %)	15,42 (3,9, 27,0)
Vien tik kandidemija	88/116 (75,9 %)	63/103 (61,2 %)	14,7 (2,5, 26,9)
Kitos sterilios vietos ^b	8/11 (72,7 %)	8/15 (53,3 %)	-
Pilvaplėvės skystis/IA ^c pūlinys	6/8	5/8	
Kitos	2/3	3/7	
<i>C. albicans</i> ^d	60/74 (81,1 %)	38/61 (62,3 %)	-
Ne <i>albicans</i> padermės ^d	32/45 (71,1 %)	27/45 (60,0 %)	-
Pagal APACHE II skalę ≤ 20	82/101 (81,2 %)	60/98 (61,2 %)	-
Pagal APACHE II skalę > 20	14/26 (53,8 %)	11/20 (55,0 %)	-
Be neutropenijos (absoliutus neutrofilų kiekis > 500 ląstelių/mm³)	94/124 (75,8 %)	69/114 (60,5 %)	-
Neutropenija (absoliutus neutrofilų kiekis ≤ 500 ląstelių/mm³)	2/3	2/4	-
Kitos vertinamosios baigtys			
Visų gydymo būdų pabaigoje	94/127 (74,0 %)	67/118 (56,8 %)	17,24 (2,9, 31,6) ^e
Po 2 savaičių stebėjimo	82/127 (64,6 %)	58/118 (49,2 %)	15,41 (0,4, 30,4) ^e
Po 6 savaičių stebėjimo	71/127 (55,9 %)	52/118 (44,1 %)	11,84 (-3,4, 27,0) ^e

^a Apskaičiuota iš atvejų anidulafungino grupėje atėmus atvejų flukonazolo grupėje skaičių.

^b Kartu buvo kandidemija arba jos nebuvo.

^c Pilvo ertmės.

^d Duomenys pacientų, kuriems prieš pradedant tyrimą nustatyta vienos rūšies patogeninių mikroorganizmų.

° 98,3 % pasikliautinais intervalas, koreguotas po daugkartinio palyginimo antrinių vertinamųjų baigčių metu.

Mirtingumas anidulafungino ir flukonazolo grupėse pateikiamas toliau esančioje 3 lentelėje.

3 lentelė. Mirtingumas		
	Anidulafunginas	Flukonazolas
Bendrasis mirtingumas tyrimo metu	29/127 (22,8 %)	37/118 (31,4 %)
Mirtingumas tyrimo metu	10/127 (7,9 %)	17/118 (14,4 %)
Mirtingumas, susijęs su <i>Candida</i> grybelių infekcija	2/127 (1,6 %)	5/118 (4,2 %)

Papildomi pacientų, kuriems yra neutropenija, duomenys

Anidulafungino (iš pradžių skiriant įsotinamąją 200 mg dozę į veną, o vėliau – 100 mg paros dozę į veną) veiksmingumas suaugusiems pacientams, kuriems yra neutropenija, (pacientai, kurių absoliutusias neutrofilų kiekis ≤ 500 ląstelių/mm³, leukocitų kiekis ≤ 500 ląstelių/mm³ arba kuriuos prieš tyrimą tyrėjas priskyrė prie sergančiųjų neutropenija), kurių invazinė kandidozė buvo patvirtinta mikrobiologiniais tyrimais, buvo vertinamas analizuojant bendrus 5 perspektyviųjų (vieno lyginamojo su kaspofunginu ir keturių atvirų, nelyginamųjų) tyrimų duomenis. Pacientai buvo gydomi mažiausiai 14 parų. Jei klinikinė paciento būklė buvo stabili, geriamąjį azolą buvo leidžiama pradėti vartoti ne anksčiau kaip po 5–10 gydymo anidulafunginu dienų. Iš viso buvo analizuojami 46 pacientų duomenys. Didžioji dalis pacientų sirgo vien tik kandidemija (84,8 %; 39/46). Prieš tyrimą dažniausiai išskiriamos padermės buvo šios: *C. tropicalis* (34,8 %; 16/46), *C. krusei* (19,6 %; 9/46), *C. parapsilosis* (17,4 %; 8/46), *C. albicans* (15,2 %; 7/46), and *C. glabrata* (15,2 %; 7/46). Palankus bendrasis atsakas gydymo į veną pabaigoje (pirminė vertinamoji baigtis) buvo 26/46 (56,5%) ir viso gydymo pabaigoje buvo 24/46 (52,2%). Bendrasis mirtingumas iki tyrimo pabaigos (iki 6-ąją savaitę surengto stebėjimo vizito) buvo 21/46 (45,7%).

Anidulafungino veiksmingumui invazine kandidoze sergantiems suaugusiems pacientams, kuriems buvo neutropenija, (pacientai, kurių absoliutus neutrofilų kiekis prieš tyrimą buvo ≤ 500 ląstelių/mm³) įvertinti buvo atliktas perspektyvusis, dvigubai koduotas, atsitiktinių imčių, kontroliuojamas tyrimas. Tyrime galėjusiems dalyvauti pacientams buvo skiriamas anidulafunginas (įsotinamoji 200 mg dozė į veną, o vėliau – 100 mg paros dozė į veną) arba kaspofunginas (įsotinamoji 70 mg dozė į veną, o vėliau – 50 mg paros dozė į veną) (atsitiktinių imčių santykis – 2:1). Pacientai buvo gydomi mažiausiai 14 dienų. Jei klinikinė paciento būklė buvo stabili, geriamąjį azolą buvo leidžiama pradėti vartoti ne anksčiau kaip po 10 gydymo dienų. Iš viso tyrime dalyvavo 14 neutropenija ir mikrobiologiniais tyrimais patvirtinta invazine kandidamikoze (MITT populiacija) sergančių pacientų (11 buvo gydyti anidulafunginu ir 3 – kaspofunginu). Didžioji dalis pacientų sirgo vien tik kandidemija. Prieš tyrimą dažniausiai išskiriamos padermės buvo šios: *C. tropicalis* (4 anidulafungino ir 0 kaspofungino grupėse), *C. parapsilosis* (2 anidulafungino ir 1 kaspofungino grupėse), *C. krusei* (2 anidulafungino ir 1 kaspofungino grupėse) ir *C. ciferrii* (2 anidulafungino ir 0 kaspofungino grupėse). Palankus bendrasis atsakas gydymo į veną pabaigoje (pirminė vertinamoji baigtis) pasireiškė 8 iš 11 (72,7 %) anidulafungino grupės pacientų ir 3/3 (100,0 %) kaspofungino grupės pacientų (-27,3 skirtumas, 95 % PI -80,9, 40,3); palankus bendrasis atsakas bendrojo gydymo pabaigoje pasireiškė 8/11 (72,7 %) anidulafungino grupės pacientų ir 3/3 (100,0 %) kaspofungino grupės pacientų (-27,3 skirtumas, 95 % PI -80,9, 40,3). Bendrasis mirtingumas iki 6-osios savaitės stebėjimo vizito buvo 4/11 (36,4 %) anidulafungino grupėje (MITT populiacijoje) ir 2/3 (66,7 %) kaspofungino grupėje.

Pacientai, kuriems mikrobiologiniais tyrimais patvirtinta invazinė kandidozė (MITT populiacija) ir neutropenija buvo identifikuoti analizuojant bendrus 4 panašių perspektyviųjų, atvirų, nelyginamųjų tyrimų duomenis. Anidulafungino (iš pradžių skiriant įsotinamąją 200 mg dozę į veną, o vėliau – 100 mg paros dozę į veną) veiksmingumas buvo nustatytas 35-iems invazine kandidamikoze sergantiems suaugusiems pacientams, kuriems buvo neutropenija (pacientai, kurių absoliutusias neutrofilų kiekis ≤ 500 ląstelių/mm³, arba 22 pacientams, kurių leukocitų kiekis ≤ 500 ląstelių/mm³ arba 13 pacientų, kuriuos tyrėjas prieš tyrimą priskyrė prie tų, kuriems buvo neutropenija. Visi pacientai buvo gydomi mažiausiai 14 dienų. Jei klinikinė paciento būklė buvo stabili, geriamąjį azolą buvo leidžiama pradėti vartoti ne anksčiau kaip po 5–10 gydymo anidulafunginu dienų. Didžioji dalis

pacientų sirgo vien tik kandidemija (85,7 %). Prieš tyrimą dažniausiai išskiriamos padermės buvo *C. tropicalis* (12 pacientų), *C. albicans* (7 pacientai), *C. glabrata* (7 pacientai), *C. krusei* (7 pacientai) ir *C. parapsilosis* (6 pacientai). Palankus bendrasis atsakas gydymo į veną pabaigoje (pirminė vertinamoji baigtis) pasireiškė 18 pacientų iš 35 (51,4 %) ir viso gydymo pabaigoje – 16 pacientų iš 35 (45,7 %). Bendrasis mirtingumas 28-ąją dieną buvo 10 iš 35 (28,6 %). 13 pacientų, kuriuos tyrėjas prieš tyrimą priskyrė prie sergančiųjų neutropenija, palankus bendrasis atsakas gydymo į veną pabaigoje ir viso gydymo pabaigoje buvo abeiose 7/13 (53,8%).

Papildomi giliųjų audinių infekcijomis sergančių pacientų duomenys

Anidulafungino (iš pradžių skiriant įsotinamąją 200 mg dozę į veną, o vėliau – 100 mg paros dozę į veną) veiksmingumas mikrobiologiniais tyrimais patvirtinta giliųjų audinių kandidamikoze sergantiems suaugusiems pacientams buvo vertinamas analizuojant bendrus 5 perspektyviųjų (vieno lyginamojo ir keturių atvirųjų) tyrimų duomenis. Pacientai buvo gydomi mažiausiai 14 dienų. Keturių atvirųjų tyrimų metu, geriamąją azolą buvo leidžiama pradėti vartoti ne anksčiau kaip po 5–10 gydymo anidulafunginu dienų. Iš viso buvo analizuojami 129 pacientų duomenys. Dvidešimt vienas iš jų (16,3 %) taip pat sirgo ir kandidemija. Vidutinis balas pagal APACHE II skalę – 14,9 (nuo 2 iki 44). Infekcija dažniausiai pasireiškė: pilvaplėvės ertmėje (54,3 %; 70 iš 129); kepenyse, tulžies pūsleje ir latakuose (7,0 %; 9 iš 129); pleuros ertmėje (5,4 %; 7 iš 129); inkstuose (3,1 %; 4 iš 129). Prieš tyrimą iš giliųjų audinių dažniausiai buvo išskiriami šie patogenai: *C. albicans* (64,3 %; 83 iš 129), *C. glabrata* (31,0 %; 40 iš 129), *C. tropicalis* (11,6 %; 15 iš 129) ir *C. krusei* (5,4 %; 7 iš 129). Palankus bendrasis atsakas gydymo į veną pabaigoje (pirminė vertinamoji baigtis) ir viso gydymo pabaigoje bei bendrasis mirtingumas (iki 6-ąją savaitę surengto stebėjimo vizito) pateikiami 4 lentelėje.

4 lentelė. Giliųjų audinių kandidamikoze sergančių pacientų palankus bendrasis atsakas^a ir bendrasis mirtingumas – bendrųjų duomenų analizė

	MITT populiacija n/N (%)
Palankus bendrasis atsakas GĮVP^b	
Iš viso	102 iš 129 (79,1)
Pilvaplėvės ertmė	51 iš 70 (72,9)
Kepenys, tulžies pūslė ir latakai	7 iš 9 (77,8)
Pleuros ertmė	6 iš 7 (85,7)
Inkstai	3 iš 4 (75,0)
Palankus bendrasis atsakas GP^b	94 iš 129 (72,9)
Bendrasis mirtingumas	40 iš 129 (31,0)

^a Palankus bendrasis atsakas apibrėžiamas kaip palankus klinikinis ir mikrobiologinis atsakas

^b GĮVP – gydymo į veną pabaiga; GP – viso gydymo pabaiga

Vaikų populiacija

Perspektyviniu, atviruoju, nelyginamuoju tarptautiniu tyrimu vertintas anidulafungino saugumas ir veiksmingumas 68 pacientams vaikams, kurių amžius nuo 1 mėnesio iki <18 metų ir kurie serga IKK. Pacientai stratifikuoti pagal amžių (nuo 1 mėnesio iki <2 metų, nuo 2 iki <5 metų ir nuo 5 iki <18 metų) ir vieną kartą per parą vartojo į veną leidžiamą anidulafunginą (3,0 mg/kg įsotinamąją dozę 1-ąją parą ir 1,5 mg/kg per parą palaikomąją dozę paskui) gydymą tęsiant 35 paras, po kurių buvo galima gydymą keisti per burną vartojamu flukonazolu (6–12 mg/kg per parą, maksimali dozė – 800 mg per parą). Pacientų stebėjimas atliktas 2-ąją ir 6-ąją savaitėmis po GP.

Iš 68 anidulafunginą vartojusių pacientų, 64 sirgo mikrobiologiškai patvirtinta *Candida* infekcija ir veiksmingumas jiems įvertintas modifikuotos ketinamos gydyti (angl. *modified intent-to-treat*, MITT) populiacijos analizėje. Iš viso 61 pacientui (92,2 %) *Candida* išskirtas tik iš kraujo. Dažniausiai išskirti šie patogenai: *Candida albicans* (25 [39,1 %] pacientams), paskui *Candida parapsilosis* (17 [26,6 %] pacientų) ir *Candida tropicalis* (9 [14,1 %] pacientams). Palankus bendrasis atsakas apibrėžtas kaip palankus klinikinis atsakas (pagijimas arba pagerėjimas) ir palankus mikrobiologinis atsakas (išnaikinimas arba numanomas išnaikinimas). Visų imčių palankaus bendrojo atsako rodikliai, nustatyti MITT populiacijoje, pateikti 5 lentelėje.

5 lentelė. Palankaus bendrojo atsako suvestinė pagal amžiaus grupę, MITT populiacija					
		Palankus bendrasis atsakas, n (%)			
Laikotarpis	Bendrasis atsakas	Nuo 1 mėnesio iki <2 metų (N = 16) n (n / N, %)	nuo 2 iki <5 metų (N = 18) n (n / N, %)	nuo 5 iki <18 metų (N = 30) n (n / N, %)	Visa imtis (N = 64) n (n / N, %)
GĮVP	Palankus	11 (68,8)	14 (77,8)	20 (66,7)	45 (70,3)
	95 % PI	(41,3; 89,0)	(52,4; 93,6)	(47,2; 82,7)	(57,6; 81,1)
GP	Palankus	11 (68,8)	14 (77,8)	21 (70,0)	46 (71,9)
	95 % PI	(41,3; 89,0)	(52,4; 93,6)	(50,6; 85,3)	(59,2; 82,4)
2 savaitių st.	Palankus	11 (68,8)	13 (72,2)	22 (73,3)	46 (71,9)
	95 % PI	(41,3; 89,0)	(46,5; 90,3)	(54,1; 87,7)	(59,2; 82,4)
6 savaitių st.	Palankus	11 (68,8)	12 (66,7)	20 (66,7)	43 (67,2)
	95 % PI	(41,3; 89,0)	(41,0; 86,7)	(47,2; 82,7)	(54,3; 78,4)

95 % PI = tikslusis 95 % binominio skirstinio pasikliautinis intervalas, nustatytas Kloperio-Pirsono (*Clopper-Pearson*) metodu; GĮVP = gydymo į veną pabaiga; GP = viso gydymo pabaiga; st. = stebėjimas; MITT = modifikuota ketinama gydyti (populiacija); N = populiacijos tiriamųjų skaičius; n = tiriamųjų, kuriems nustatytas atsakas, skaičius.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Bendrosios farmakokinetinės savybės

Anidulafungino farmakokinetika tirta sveikų savanorių, specialių grupių pacientų ir ligonių organizme. Sisteminės ekspozicijos įvairių asmenų organizme kintamumas buvo mažas (kintamumo koeficientas ~25 %). Pusiausvyros apykaita atsirado pirmą dieną po įsotinamosios dozės pavartojimo (dvigubos palaikomosios paros dozės).

Pasiskirstymas

Anidulafungino farmakokinetikai būdingas greito pasiskirstymo pusinis periodas (0,5-1 val.) ir pasiskirstymo tūris (30-50 l), panašus į bendrą organizmo skysčių tūrį. Didelė dalis (> 99 %) anidulafungino prisijungia prie žmogaus plazmos baltymų. Specialių anidulafungino pasiskirstymo žmogaus organizme tyrimų neatlikta, todėl duomenų apie anidulafungino patekimą į smegenų skystį ir (arba) prasiskverbimą per hematoencefalinį barjerą nėra.

Biotransformacija

Anidulafungino metabolizmo kepenyse nenustatyta. Anidulafunginas nėra kliniškai reikšmingas citochromo P450 izofermentų substratas, induktorius ar inhibitorius. Tikimybė, kad anidulafunginas kliniškai reikšmingai veiktų vaistinių preparatų, kurie metabolizuojami veikiant citochromo P450 izofermentams, metabolizmą menka.

Anidulafunginas lėtai suardomas, esant fiziologinei temperatūrai ir pH, ir susidaro atviro žiedo peptidas, kuris neturi priešgrybelinio poveikio. Anidulafungino skilimo pusinis periodas fiziologinėmis sąlygomis *in vitro* yra maždaug 24 valandos. Atvirą žiedą turinčios medžiagos *in vivo* toliau verčiamos peptidiniais skilimo produktais ir šalinamos daugiausia su tulžimi.

Eliminacija

Anidulafungino klirensas - maždaug 1 l per valandą. Anidulafungino vyraujantis pusinis eliminacijos periodas yra maždaug 24 valandos ir apibūdina koncentracijos priklausomybę nuo laiko, galutinis pusinis periodas yra 40-50 valandų ir apibūdina galutinę eliminacijos fazę.

Vienos dozės klinikinio tyrimo metu sveiki savanoriai vartojo radioaktyvų (^{14}C) anidulafunginą (~88 mg). Maždaug 30 % suvartotos radioaktyvios dozės buvo pašalinta su išmatomis per 9 dienas, iš to kiekio mažiau nei 10 % buvo nepakitęs vaistinis preparatas. Mažiau nei 1 % suvartotos radioaktyvios dozės pasišalinimas su šlapimu rodo menką inkstų klirensą. Praėjus 6 dienoms po dozės pavartojimo anidulafungino koncentracija tapo mažesnė nei galima nustatyti kiekybiškai. Po 8 savaičių kraujyje, šlapime ir išmatose buvo nustatomas tik menkas su vaistiniu preparatu susijęs radioaktyvumas.

Linijiniškumas

Vartojant labai įvairias anidulafungino paros dozes (15-130 mg), jo farmakokinetika yra linijinė.

Specialių grupių pacientai

Pacientai, sergantys grybelių sukeltomis infekcijomis

Remiantis populiacijos farmakokinetikos analizės duomenimis, anidulafungino farmakokinetika ligonių, sergančių grybelių sukeltomis infekcijomis, organizme panaši į sveikų asmenų. Pagal schemą 200/100 mg 1,1 mg per minutę greičiu infuzuojamos paros dozės pusiausvyros apykaitos C_{max} ir mažiausia koncentracija (C_{min}) būna atitinkamai maždaug per 7 ir 3 mg/l, vidutinis pusiausvyros apykaitos AUC – maždaug 110 mg·val./l.

Svoris

Populiacijos farmakokinetikos analizės duomenimis, klirenso kintamumas priklauso nuo svorio, tačiau svorio klinikinė reikšmė anidulafungino farmakokinetikai yra maža.

Lytis

Anidulafungino koncentracija sveikų vyrų ir moterų plazmoje buvo panaši. Kartotinių dozių tyrimų duomenimis, vaistinio preparato klirensas vyrų organizme šiek tiek greitesnis (maždaug 22 %).

Senyvi ligoniai

Populiacijos farmakokinetikos analizė parodė, kad senyvų asmenų grupėje vidutinis klirensas (≥ 65 metų pacientai, vidutinis klirensas = 1,07 l per valandą) šiek tiek skyrėsi nuo nesenyvų asmenų (< 65 metų pacientai, vidutinis klirensas = 1,22 l per valandą), tačiau klirenso ribos buvo panašios.

Rasė

Baltaodžių, juodaodžių, azijiečių ir lotynų amerikiečių organizme anidulafungino farmakokinetika buvo panaši.

ŽIV užsikrėtę asmenys

Atsižvelgiant į užsikrėtimą ŽIV, nepriklausomai nuo kartu vartojamų antiretrovirusinių preparatų, dozės keisti nereikia.

Kepenų funkcijos nepakankamumas

Anidulafunginas kepenyse nemetabolizuojamas. Anidulafungino farmakokinetika asmenų, kurie serga A, B ar C klasės pagal Child-Pugh kepenų funkcijos nepakankamumu, organizme netirta. Asmenų, sergančių bet kurio sunkumo kepenų funkcijos nepakankamumu, organizme anidulafungino koncentracijos nepadidėjo. Ligonų, sergančių C klasės pagal Child-Pugh kepenų funkcijos nepakankamumu, organizme AUC šiek tiek sumažėjo, tačiau sumažėjimas atitiko sveikiems savanoriams nustatytas populiacijos ribas.

Inkstų funkcijos nepakankamumas

Anidulafungino inkstų klirensas menkas (< 1 %). Klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo asmenys, sergantys lengvu, vidutinio sunkumo, sunkiu ar galutinės stadijos (priklausomu nuo dializės) inkstų funkcijos nepakankamumu, duomenimis, anidulafungino farmakokinetika buvo panaši į asmenų, kurių inkstų funkcija normali. Anidulafunginas dializės metu nepasišalina, taigi jį galima skirti vartoti neatsižvelgiant į hemodializės laiką.

Vaikų populiacija

Anidulafungino farmakokinetika po mažiausiai 5 dozių pavartojimo buvo tiriama 24 vaikų (2-11 metų), sergančių imunodeficitu, ir paauglių (12-17 metų), kuriems diagnozuota neutropenija, organizme. Pusiausvyros apykaita atsirado pirmą dieną po įsotinamosios dozės (dvigubos palaikomosios dozės) pavartojimo, pusiausvyros apykaitos C_{max} ir AUC_{ss} padidėjo proporcingai dozei. Sisteminė ekspozicija pavartojus palaikomąsias 0,75 ir 1,5 mg/kg kūno svorio paros dozes šioje populiacijoje buvo panašios į suaugusiųjų, pavartojusių atitinkamai 50 ir 100 mg/kg kūno svorio paros dozes. Abi schemas pacientai toleravo gerai.

Perspektyviniu, atviruoju, nelyginamuoju vaikų tyrimu anidulafungino farmakokinetika tirta su 66 pacientais vaikais (nuo 1 mėnesio iki <18 metų), sergančiais IKK, po 3,0 mg/kg įsotinamosios dozės ir 1,5 mg/kg per parą palaikomosios dozės skyrimo (žr. 5.1 skyrių). Remiantis jungtinių IKK sergančių suaugusiųjų ir vaikų duomenų populiacijos farmakokinetikos analize, vidutiniai ekspozicijos parametrai ($AUC_{0-24,ss}$ ir $C_{min,ss}$) esant pusiausvyros būsenai bendrojoje pacientų vaikų populiacijoje visose amžiaus grupėse (nuo 1 mėnesio iki <2 metų, nuo 2 iki <5 metų ir nuo 5 iki <18 metų) buvo panašūs į suaugusiųjų, gaunančių 200 mg įsotinamąją dozę ir 100 mg per parą palaikomąją dozę. Pagal kūno masę koreguotas KL (l/val./kg) ir pusiausvyros būsenos pasiskirstymo tūris (l/kg) amžiaus grupėse buvo panašūs.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

3 mėnesius trukusių tyrimų duomenimis, toksinio poveikio kepenims, įskaitant kepenų fermentų suaktyvėjimą ir morfologinius pokyčius, nebuvo nei žiurkėms, nei beždžionėms, kai ekspozicija gyvūnų organizme buvo nuo 4 iki 6 kartų didesnė už tą, kuri būna gydymą dozę vartojančio žmogaus organizme. Anidulafungino tyrimai *in vitro* ir *in vivo* genotoksinio poveikio neparodė. Ilgalaikių anidulafungino kancerogeninio poveikio tyrimų su gyvūnais neatlikta.

Anidulafunginas neveikė žiurkių reprodukcijos, įskaitant patinų ir patelių vislumą.

Anidulafunginas prasiskverbia pro žiurkių placentos barjerą ir buvo nustatytas vaisiaus plazmoje.

Poveikio embriono ir vaisiaus vystymuisi tyrimai atlikti su nuo 0,2 iki 2 kartų (su žiurkėmis) ir nuo 1 iki 4 kartų (su triušiais) didesnėmis dozėmis už rekomenduojamą gydymą palaikomąją 100 mg paros dozę. Anidulafunginas nesukėlė jokio su vaistiniu preparatu susijusio toksinio poveikio žiurkių raidai net vartojant didžiausias tiriamąsias dozes. Poveikis triušių vystymuisi (šiek tiek sumažėjo vaisiaus svoris) pasireiškė tik vartojant didžiausias tiriamąsias dozes, kurios sukėlė toksinį poveikį ir patelei.

Anidulafungino koncentracija neinfekuotų suaugusių ir naujagimių žiurkių smegenyse po vienkartinės dozės pavartojimo buvo maža (koncentracijos smegenyse ir plazmoje santykis maždaug 0,2). Vis dėlto po penkių paros dozių pavartojimo, koncentracijos neinfekuotų naujagimių žiurkių smegenyse padidėjo (koncentracijos smegenyse ir plazmoje santykis maždaug 0,7). Kartotinių dozių tyrimų su triušiais, kuriems pasireiškė diseminuota kandidozė, ir pelėmis, kurioms pasireiškė centrinės nervų sistemos (CNS) kandidamikoazinė infekcija, duomenimis, anidulafunginas mažina grybelių išplitimą smegenyse. Farmakokinetikos ir farmakodinamikos tyrimai su triušių diseminuotos kandidozės ir hematogeninio *Candida* sukkelto meningoencefalito modeliais parodė, kad siekiant optimaliai gydyti CNS audinių infekcijas reikia didesnių anidulafungino dozių, nei gydant ne CNS audinius (žr. 4.4 skyrių).

Žiurkėms buvo skiriamos trijų stiprumų dozės ir per vieną valandą sukeliami anestezija ketamino ir ksilazino deriniu. Didžiausią dozę gavusių žiurkių grupėje atsirado su infuzija susijusių reakcijų, kurios pasunkėjo, taikant anesteziją. Kai kurios žiurkės vidutinės dozės grupėje patyrė panašių reakcijų, bet tik pavartojus anestetikų. Mažą dozę gavusiems gyvūnams nepageidaujamų reakcijų nebuvo nei taikant anesteziją, nei jos netaikant. Su infuzija susijusių reakcijų nebuvo vidutinę dozę gavusių gyvūnų grupėje, kuriems nebuvo taikoma anestezija.

Su žiurkių jaunikliais atlikti tyrimai padidėjusio imlumo hepatotoksiniam anidulafungino poveikiui, palyginti su suaugusiais gyvūnais, neparodė.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Fruktozė
Manitolis
Polisorbatas 80
Vyno rūgštis
Natrio hidroksidas (pH koregavimui)
Vandenilio chlorido rūgštis (pH koregavimui)

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais vaistiniais preparatais ar elektrolitų tirpalais, išskyrus išvardytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

Leidžiama miltelius išimti iš šaldytuvo ir iki 96 valandų laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje, o po to vėl laikyti šaldytuve.

Paruoštas koncentratas

Paruošto koncentrato cheminės ir fizinės savybės 25°C temperatūroje išlieka stabilios 24 valandas.

Mikrobiologiniu požiūriu paruoštą koncentratą, laikomą 25°C temperatūroje laikantis geros aseptinės praktikos reikalavimų, galima vartoti ne ilgiau kaip 24 valandas.

Infuzinis tirpalas

Negalima užšaldyti.

Infuzinio tirpalo cheminės ir fizinės savybės 25 °C temperatūroje išlieka stabilios 48 valandas.

Mikrobiologiniu požiūriu infuzinį tirpalą, laikomą 25 °C temperatūroje laikantis geros aseptinės praktikos reikalavimų, galima vartoti ne ilgiau kaip 48 valandas.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2°C-8°C).

Paruošto ir praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

30 ml I tipo stiklo flakonai, užkimšti elastomero kamščiu (butilo gumos kamštis, kurio su vaistiniu preparatu susiliečiantis paviršius padengtas inertišku polimeru, o išorinis paviršius padengtas lubrikantu, kad būtų lengviau ištraukti, arba bromobutilo gumos kamštis padengtas lubrikantu) su aliuminio užsandinimu ir nuplėšiamu dangteliu.

Pakuotėje yra 1 flakonas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Specialių reikalavimų atliekoms tvarkyti nėra.

ECALTA reikia ištirpinti injekciniame vandenyje ir po to praskiesti TIK su 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu arba 50 mg/ml (5 %) gliukozės infuziniu tirpalu. Ištirpinto ECALTA suderinamumas su kitomis į veną vartojamomis medžiagomis, priedais ar vaistiniais preparatais, išskyrus 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido infuzinį tirpalą arba 50 mg/ml (5 %) gliukozės infuzinį tirpalą, nenustatytas. Infuzinio tirpalo negalima užšaldyti.

Tirpinimas

Laikantis aseptikos taisyklių, vieno flakono turinį reikia ištirpinti 30 ml injekcinio vandens, kad būtų gauta 3,33 mg/ml koncentracija. Tirpinti galima iki 5 minučių. Jeigu papildomai praskiestame tirpale matomos dalelės arba pakitusi tirpalo spalva, tirpalą reikia sunaikinti.

Praskiedimas ir suleidimas infuzijos būdu

Parenterinius vaistinius preparatus prieš vartojimą reikia apžiūrėti, ar nesimato dalelių ir nepakitusi spalva, jeigu tai įmanoma dėl tirpalo ir talpyklės savybių. Jeigu matosi dalelių arba pakitusi spalva, tirpalą reikia sunaikinti.

Suaugę pacientai

Laikantis aseptikos taisyklių, ištirpintą flakono (flakonų) turinį reikia suleisti į infuzinį maišelį (ar buteliuką), kuriame yra arba 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido infuzinio tirpalo, arba 50 mg/ml (5 %) gliukozės infuzinio tirpalo, kad gautumėte reikiamą ECALTA koncentraciją. Toliau esančioje lentelėje nurodyta, kaip praskiesti, kad būtų gautas 0,77 mg/ml koncentracijos galutinis tirpalas, ir kiekvienos dozės infuzijos instrukcija.

ECALTA vartojimui reikiamas praskiedimas

Dozė	Flakonų su milteliais kiekis	Visas ištirpintas kiekis	Infuzinio tirpalo kiekis ^A	Visas infuzinio tirpalo kiekis ^B	Infuzijos greitis	Minimali infuzijos trukmė
100 mg	1	30 ml	100 ml	130 ml	1,4 ml/min. arba 84 ml/val.	90 min.
200 mg	2	60 ml	200 ml	260 ml	1,4 ml/min. arba 84 ml/val.	180 min.

^A Arba 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido infuzinio tirpalo, arba 50 mg/ml (5 %) gliukozės infuzinio tirpalo.

^B Infuzinio tirpalo koncentracija 0,77 mg/ml.

Infuzijos greitis turi būti ne didesnis kaip 1,1 mg per minutę (tai atitinka 1,4 ml per minutę arba 84 ml per valandą, jeigu vaistinis preparatas buvo ištirpintas ir praskiestas pagal instrukcijas) (žr. 4.2, 4.4 ir 4.8 skyrius).

Pacientai vaikai

Pacientams vaikams, kurių amžius nuo 1 mėnesio iki <18 metų, infuzinio tirpalo tūris, kurio reikia dozei suleisti, parenkamas pagal paciento kūno masę. Paruoštą tirpalą reikia toliau praskiesti, kad būtų gautas 0,77 mg/ml koncentracijos galutinis tirpalas. Rekomenduojama naudoti programuojamą

švirkštinį arba infuzinį siurblį. **Infuzijos greitis turi būti ne didesnis kaip 1,1 mg per minutę (atitinka 1,4 ml per minutę arba 84 ml per valandą, jeigu vaistinis preparatas buvo ištirpintas ir praskiestas pagal instrukcijas)** (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

1. Apskaičiuokite pacientui reikiamą dozę ir ištirpinkite flakono (-ų) turinį pagal instrukcijas, kad gautumėte 3,33 mg/ml koncentracijos tirpalą (žr. 2 ir 4.2 skyrius).

2. Apskaičiuokite reikiamą paruošto anidulafungino tūrį (ml):

- Anidulafungino tūris (ml) = anidulafungino dozė (mg) ÷ 3,33 mg/ml

3. Apskaičiuokite visą dozuojamo tirpalo tūrį (ml), kurio reikės 0,77 mg/ml galutinei koncentracijai gauti:

- Visas dozuojamo tirpalo tūris (ml) = anidulafungino dozė (mg) ÷ 0,77 mg/ml

4. Apskaičiuokite skiediklio tūrį [5 % injekcinės dekstrozės tirpalą (pagal JAV farmakopėją) arba 0,9 % injekcinio natrio chlorido (standartinį fiziologinį) tirpalą (pagal JAV farmakopėją), kurio reikės dozavimo tirpalui paruošti:

- Skiediklio tūris (ml) = visas dozavimo tirpalo tūris (ml) – anidulafungino tūris (ml)

5. Aseptinėmis sąlygomis suleiskite reikiamą anidulafungino ir 5 % injekcinės dekstrozės tirpalą (pagal JAV farmakopėją) arba 0,9 % injekcinio natrio chlorido (standartinį fiziologinį) tirpalą (pagal JAV farmakopėją) tūrį į infuzinį švirkštą arba i.v. infuzijų maišelį, kurio reikės infuzijai.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/07/416/002

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2007 m. rugsėjo 20 d.
Paskutinio perregistravimo data 2017 m. rugpjūčio 28 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santrauka] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Išorinė kartono dėžutė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ECALTA 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
anidulafunginas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra 100 mg anidulafungino.

Paruoštame koncentrate yra 3,33 mg/ml anidulafungino, o praskiestame tirpale – 0,77 mg/ml anidulafungino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: fruktozė, manitolis, polisorbatai 80, vyno rūgštis, NaOH ir (arba) HCl.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

1 flakonas

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti tik į veną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki {mėnuo/MMMM}

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/07/416/002

13. SERIJOS NUMERIS

Serija {numeris}

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

[Priimtas paaiškinimas nenurodyti informacijos Brailio raštu]

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

Flakono etiketė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

ECALTA 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
anidulafunginas
i.v.

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP: {mm/MMMM}

4. SERIJOS NUMERIS

Lot: {numeris}

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

100 mg

6. KITA

Laikyti šaldytuve.

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

ECALTA 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui anidulafunginas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš Jums ar Jūsų vaikui pradėdant vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Jeigu Jums arba Jūsų vaikui pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas) kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra ECALTA ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jums arba Jūsų vaikui vartojant ECALTA
3. Kaip vartoti ECALTA
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti ECALTA
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra ECALTA ir kam jis vartojamas

ECALTA sudėtyje yra veikliosios medžiagos anidulafungino ir šis vaistas skiriamas suaugusiems ir pacientams vaikams, kurių amžius nuo 1 mėnesio iki mažiau nei 18 metų, tam tikrų grybelių sukeltai kraujo arba vidaus organų infekcinei ligai, vadinamai invazine kandidoze, gydyti. Šią infekciją sukelia grybeliai (mieliagrybiai), vadinami *Candida*.

ECALTA priklauso vaistų, vadinamų echinokandinais, grupei. Šiais vaistais gydomos sunkios grybelių sukeltos infekcijos.

ECALTA sutrikdo normalų grybelių ląstelių sienelės formavimąsi. Veikiant ECALTA, susiformuoja nepilna grybelių ląstelių sienelė ar atsiranda ląstelės sienelės defektų, šios ląstelės tampa silpnos ir negali augti.

2. Kas žinotina prieš Jums arba Jūsų vaikui vartojant ECALTA

ECALTA vartoti draudžiama:

- jeigu yra alergija anidulafunginui, kitiems echinokandinams (pvz., kaspofungino acetatui) arba bet kuriai kitai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti ECALTA.

Jūsų gydytojas gali nuspręsti Jus stebėti

- atidžiau stebėti kepenų funkciją, jeigu gydymo metu atsiranda kepenų funkcijos sutrikimų;
- jeigu gydantis ECALTA vartojate anestetikų;
- dėl alerginės reakcijos požymių, tokių kaip niežulys, švokštimas, dėmės ant odos;
- dėl su infuzija susijusios reakcijos, kuri gali pasireikšti išbėrimu, dilgėline, niežuliu, paraudimu;
- dėl kvėpavimo sutrikimų / kvėpavimo sunkumų, svaigulio, galvos sukimosi.

Vaikams ir paaugliams

ECALTA vartoti jaunesniems kaip 1 mėnesio pacientams negalima.

Kiti vaistai ir ECALTA

Jeigu Jūs arba Jūsų vaikas vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

ECALTA poveikis nėščios moters organizme nežinomas. Taigi ECALTA vartoti nėštumo metu negalima. Vaisingos moterys gydymo metu turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą. Jeigu pastojote vartodama ECALTA, nedelsdama kreipkitės į gydytoją.

ECALTA poveikis žindančios moters organizme nežinomas. Prieš vartojant ECALTA žindymo laikotarpiu, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku.

Prieš vartojant bet kokį vaistą, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku.

ECALTA sudėtyje yra fruktozės

Kiekviename šio vaisto flakone yra 119 mg fruktozės (cukraus rūšis). Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Jeigu Jums (ar Jūsų vaikui) yra retas genetinis sutrikimas įgimtas fruktozės netoleravimas (IFN), Jums (ar Jūsų vaikui) šio vaisto vartoti negalima. Pacientų, kuriems yra IFN, organizmas negali suskaidyti šio vaisto sudėtyje esančios fruktozės ir tai gali sukelti sunkų nepageidaujamą poveikį.

Prieš vartojant šio vaisto, turite pasakyti gydytojui, jeigu Jums (ar Jūsų vaikui) yra IFN arba Jūsų vaikas daugiau negali vartoti saldaus maisto ar gėrimų dėl atsirandančio pykinimo, vėmimo ar nemalonaus poveikio (pilvo pūtimo, skrandžio dieglių ar viduriavimo).

ECALTA sudėtyje yra natrio

Šio vaisto flakone yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

ECALTA sudėtyje yra polisorbato 80

Kiekvienoje šio vaisto 100 mg flakono dozėje yra 250 mg polisorbato 80, tai atitinka 1,92 mg/ml polisorbato 80 tirpale, kuris bus leidžiamas Jums arba Jūsų vaikui.

Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų. Jei žinote, kad Jūs esate arba Jūsų vaikas yra alergiškas bet kokiai medžiagai, pasakykite gydytojui.

Polisorbatai gali daryti poveikį Jūsų širdžiai ir kraujotakai (pvz., sukelti nereguliarių ar sutrikusį širdies plakimą ar mažinti kraujospūdį).

3. Kaip vartoti ECALTA

ECALTA Jums arba Jūsų vaikui visada skiria vartoti ir suleidžia gydytojas ar sveikatos priežiūros specialistas (šio lapelio pabaigoje yra skyrius, skirtas tik sveikatos priežiūros specialistams, kuriame yra daugiau informacijos apie vaisto paruošimo metodą).

Vartojant suaugusiesiems, pradedant gydymą, pirmą dieną vartojama pradinė 200 mg dozė (įsotinamoji dozė). Vėliau vartojama 100 mg paros dozė (palaikomoji dozė).

Skiriant vaikams ir paaugliams (nuo 1 mėnesio iki mažiau kaip 18 metų amžiaus), gydymą reikia pradėti 3,0 mg/kg (neviršijant 200 mg) doze, skiriama pirmąją dieną (įsotinamoji dozė). Paskui skiriama 1,5 mg/kg per parą (neviršijant 100 mg) dozė (palaikomoji dozė). Kokia dozė bus skiriama, priklauso nuo paciento kūno masės.

ECALTA reikia lėtai leisti (lašais) į veną vieną kartą per parą. Suaugusiesiems palaikomoji dozė leidžiama mažiausiai 1,5 valandos, o įsotinamoji dozė – 3 valandas. Vaikams ir paaugliams infuzija gali trukti trumpiau, priklausomai nuo paciento kūno masės.

Gydytojas nustatys gydymo trukmę ir kokią ECALTA dozę turite gauti kiekvieną dieną, stebės organizmo reakciją į gydymą bei Jūsų būklę.

Paprastai gydoma mažiausiai 14 dienų po to, kai paskutinį kartą kraujyje nustatoma *Candida* grybelių.

Ką daryti pavartojus per didelę ECALTA dozę?

Jeigu manote, kad Jums suleido per daug ECALTA, nedelsdami pasakykite gydytojui arba kitam sveikatos priežiūros specialistui.

Pamiršus pavartoti ECALTA

Šį vaistą vartosite atidžiai prižiūrint gydytojui, taigi mažai tikėtina, kad dozė bus praleista. Visgi, jeigu manote, kad buvo pamiršta suleisti dozė, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Negalima padvigubinti gydytojo paskirtos dozės.

Nustojus vartoti ECALTA

Kai gydytojas nutrauks gydymą ECALTA, jokio ECALTA poveikio patirti neturėtumėte.

Baigus gydymą ECALTA, gydytojas gali skirti vartoti kitą vaistą grybelių infekcijai gydyti ar ligos pasikartojimo profilaktikai.

Jeigu atsinaujina prieš gydymą buvę simptomai, nedelsdami pasakykite gydytojui arba kitam sveikatos priežiūros specialistui.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Kai kurį šalutinį poveikį pastebės Jūsų gydytojas, stebėdamas Jūsų organizmo reakciją ir būklę.

Vartojant ECALTA, retai buvo pranešta apie gyvybei pavojingas alergines reakcijas, kurių metu sutrinka kvėpavimas ir yra girdimas gargaliavimas (šniokštimas) ar pablogėja esamas bėrimas.

Sunkus šalutinis poveikis. Pasakykite gydytojui arba kitam sveikatos priežiūros specialistui, jeigu pasireiškia kuris nors toliau nurodytas šalutinis poveikis

- Traukuliai (priepuoliai).
- Paraudimas.

- Išbėrimas, niežulys (niežėjimas).
- Karščio pylimas.
- Dilgėlinė.
- Staigus kvėpavimo takus gaubiančių raumenų susitraukimas, dėl kurio pasireiškia švokštimas arba kosulys.
- Kvėpavimo pasunkėjimas.

Kitas šalutinis poveikis

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti dažniau kaip 1 iš 10 žmonių)

- Maža kalio koncentracija kraujyje (hipokalemija).
- Viduriavimas.
- Pykinimas.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 iš 10 žmonių)

- Traukuliai (priepuoliai).
- Galvos skausmas.
- Vėmimas.
- Kepenų funkcijos kraujo tyrimų rodmenų pokyčiai.
- Išbėrimas, niežulys.
- Inkstų funkcijos kraujo tyrimų rodmenų pokyčiai.
- Tulžies ištekėjimo iš tulžies pūslės į žarnyną sutrikimas (tulžies sąstovis).
- Gliukozės koncentracijos kraujyje padidėjimas.
- Kraujospūdžio padidėjimas.
- Žemas kraujospūdis.
- Staigus kvėpavimo takus gaubiančių raumenų susitraukimas, dėl kurio pasireiškia švokštimas arba kosulys.
- Kvėpavimo pasunkėjimas.

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 iš 100 žmonių)

- Kraujo krešėjimo sutrikimas.
- Paraudimas.
- Kraujo samplūdis į veidą ir kaklą.
- Skrandžio skausmas.
- Dilgėlinė.
- Skausmas injekcijos vietoje.

Dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis)

- Gyvybei pavojingos alerginės reakcijos.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti ECALTA

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės po „Tinka iki“ ir etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2°C-8°C).

Paruoštą koncentratą galima laikyti ne ilgiau kaip 24 valandas ne aukštesnėje kaip 25°C temperatūroje. Infuzinį tirpalą galima laikyti 25°C (kambario) temperatūroje 48 valandas (negalima užšaldyti) ir 25°C (kambario) temperatūroje infuzinį tirpalą suvartoti per 48 valandas.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

ECALTA sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra anidulafunginas. Kiekviename miltelių flakone yra 100 mg anidulafungino.
- Pagalbinės medžiagos: fruktozė (žr. 2 skyrių „ECALTA sudėtyje yra fruktozės“), manitolis, polisorbatas 80 (žr. 2 skyrių „ECALTA sudėtyje yra polisorbato 80“), vyno rūgštis, natrio hidroksidas (pH koregavimui) (žr. 2 skyrių „ECALTA sudėtyje yra natrio“), vandenilio chlorido rūgštis (pH koregavimui).

ECALTA išvaizda ir kiekis pakuotėje

Tiekiamos ECALTA dėžutės, kuriose yra vienas 100 mg miltelių infuzinio tirpalo koncentratui flakonai.

Milteliai yra balti ar balkšvi.

Registruotojas

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

Gamintojas

Pfizer Manufacturing Belgium NV, Rijksweg 12, 2870 Puurs-Sint-Amands, Belgija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL
filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel. + 36 1 488 37 00

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel : +356 21344610

Deutschland

Pfizer PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

España

Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Unlimited Company
Tel: 1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.,
Sími: + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.,
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: + 351 214 235 500

România

Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 (0)21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0)152 11 400

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu/>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams ir tinka tik vieno ECALTA 100 mg miltelių infuzinio tirpalo koncentratui flakono pakuotėms.

Flakono turinį reikia ištirpinti tirpiklyje injekciniam vandenyje ir po to praskiesti TIK su 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido infuziniu tirpalu arba 50 mg/ml (5 %) gliukozės infuziniu tirpalu. Ištirpinto ECALTA suderinamumas su kitomis į veną vartojamomis medžiagomis, priedais ar vaistiniais preparatais, išskyrus 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido infuzinį tirpalą arba 50 mg/ml (5 %) gliukozės infuzinį tirpalą, nenustatytas. Infuzinio tirpalo negalima užšaldyti.

Tirpinimas

Laikantis aseptikos taisyklių, vieno flakono turinį reikia ištirpinti 30 ml injekcinio vandens, kad būtų gauta 3,33 mg/ml koncentracija. Tirpinti galima iki 5 minučių. Jeigu papildomai praskiestame tirpale matomos dalelės arba pakitusi tirpalo spalva, tirpalą reikia sunaikinti.

Prieš papildomai praskiedžiant, paruoštą koncentratą galima laikyti ne ilgiau kaip 24 valandas ne aukštesnėje kaip 25°C temperatūroje.

Praskiedimas ir infuzavimas

Parenterinius vaistinius preparatus prieš vartojimą reikia apžiūrėti, ar nesimato dalelių ir nepakitusi spalva, jeigu tai įmanoma dėl tirpalo ir talpyklės savybių. Jeigu matosi dalelių arba pakitusi spalva, tirpalą reikia sunaikinti.

Suaugę pacientai

Laikantis aseptikos taisyklių, ištirpintą flakono (flakonų) turinį reikia suleisti į infuzinį maišelį (ar buteliuką), kuriame yra arba 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido infuzinio tirpalo, arba 50 mg/ml (5 %) gliukozės infuzinio tirpalo, kad gautumėte reikiamą anidulafungino koncentraciją. Toliau esančioje lentelėje nurodyta, kaip praskiesti, kad būtų gautas 0,77 mg/ml koncentracijos galutinis tirpalas, ir kiekvienos dozės infuzijos instrukcija.

ECALTA vartojimui reikiamas praskiedimas

Dozė	Flakonų su milteliais kiekis	Visas ištirpintas kiekis	Infuzinio tirpalo kiekis ^A	Visas infuzinio tirpalo kiekis ^B	Infuzijos greitis	Minimali infuzijos trukmė
100 mg	1	30 ml	100 ml	130 ml	1,4 ml/min. arba 84 ml/val.	90 min.
200 mg	2	60 ml	200 ml	160 ml	1,4 ml/min. arba 84 ml/val.	180 min.

^A Arba 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido infuzinio tirpalo, arba 50 mg/ml (5 %) gliukozės infuzinio tirpalo.

^B Infuzinio tirpalo koncentracija 0,77 mg/ml.

Infuzijos greitis turi būti ne didesnis kaip 1,1 mg/min (tai atitinka 1,4 ml/min. arba 84 ml/val., jeigu vaistinis preparatas buvo ištirpintas ir praskiestas pagal instrukcijas).

Pacientai vaikai

Pacientams vaikams, kurių amžius nuo 1 mėnesio iki <18 metų, infuzinio tirpalo tūris, kurio reikia dozei suleisti, parenkamas pagal paciento kūno masę. Paruoštą tirpalą reikia toliau praskiesti, kad būtų gautas 0,77 mg/ml koncentracijos galutinis tirpalas. Rekomenduojama naudoti programuojamą švirkštinį arba infuzinį siurbį. **Infuzijos greitis turi būti ne didesnis kaip 1,1 mg per minutę (atitinka 1,4 ml per minutę arba 84 ml per valandą, jeigu vaistinis preparatas buvo ištirpintas ir praskiestas pagal instrukcijas).**

1. Apskaičiuokite pacientui reikiamą dozę ir ištirpinkite flakono (-ų) turinį pagal instrukcijas, kad gautumėte 3,33 mg/ml koncentracijos tirpalą.
2. Apskaičiuokite reikiamą paruošto anidulafungino tūrį (ml):
 - Anidulafungino tūris (ml) = anidulafungino dozė (mg) ÷ 3,33 mg/ml
3. Apskaičiuokite visą dozuojamo tirpalo tūrį (ml), kurio reikės 0,77 mg/ml galutinei koncentracijai gauti:
 - Visas dozuojamo tirpalo tūris (ml) = anidulafungino dozė (mg) ÷ 0,77 mg/ml
4. Apskaičiuokite skiediklio tūrį [5 % injekcinės dekstrozės tirpalą (pagal JAV farmakopėją) arba 0,9 % injekcinio natrio chlorido (standartinį fiziologinį) tirpalą (pagal JAV farmakopėją), kurio reikės dozavimo tirpalui paruošti]:
 - Skiediklio tūris (ml) = visas dozavimo tirpalo tūris (ml) – anidulafungino tūris (ml)
5. Aseptinėmis sąlygomis suleiskite reikiamą anidulafungino ir 5 % injekcinės dekstrozės tirpalą (pagal JAV farmakopėją) arba 0,9 % injekcinio natrio chlorido (standartinį fiziologinį) tirpalą (pagal JAV farmakopėją) tūrį į infuzinį švirkštą arba i.v. infuzijų maišelį, kurio reikės infuzijai.

Tik vienkartiniam vartojimui. Atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.