

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ECALTA 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs flakons satur 100 mg anidulafungīna (*anidulafungin*).

Koncentrētais šķīdums satur 3,33 mg/ml anidulafungīna, atšķaidītais šķīdums satur 0,77 mg/ml anidulafungīna.

Palīgviela ar zināmu iedarbību: ECALTA satur 119 mg fruktozes katrā flakonā.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.

Balts vai gandrīz balts pulveris.

Koncentrētā šķīduma pH ir no 3,5 līdz 5,5.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Indicēts invazīvās kandidozes ārstēšanai pieaugušiem un pediatrikajiem pacientiem vecumā no 1 mēneša līdz < 18 gadiem (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Terapiju ar ECALTA drīkst uzsākt tikai ārsts, kam ir pieredze invazīvu sēnīšu infekciju ārstēšanā.

#### Devas

Pirms terapijas jāpaņem paraugi sēnīšu kultūras iegūšanai. Terapiju var uzsākt pirms kultūras rezultātu saņemšanas un attiecīgi to koriģēt, kad kļūst zināmi rezultāti.

#### *Pieaugušo populācija (devas un terapijas ilgums)*

1.dienā jāievada viena, 200 mg liela piesātinoša deva, bet turpmāk ievada 100 mg reizi dienā.

Terapijas ilgumu nosaka atkarībā no pacienta klīniskās atbildes reakcijas.

Parasti pēc pēdējās pozitīvās kultūras antifungālo terapiju turpina vēl vismaz 14 dienas.

Nav pietiekamu datu, kas pamatotu 100 mg devas lietošanu ilgāk par 35 dienām.

#### *Pacienti ar nieru un aknu darbības traucējumiem*

Pacientiem ar vieglas, mērenas vai smagas pakāpes aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Pacientiem ar jebkuras smaguma pakāpes nieru mazspēju, arī dializējamiem pacientiem devas pielāgošana nav nepieciešama. ECALTA var ievadīt neatkarīgi no hemodialīzes seansiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

#### *Citas īpašas pacientu grupas*

Pieaugušiem pacientiem nav jāpielāgo devas atkarībā no dzimuma, ķermeņa masas, etniskās piederības, HIV infekcijas klātbūtnes, kā arī devas nav jāpielāgo gados vecākiem pacientiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

*Pediātriskā populācija (no 1 mēneša līdz < 18 gadiem) (devas un terapijas ilgums)*

Viena 3,0 mg/kg (nepārsniedzot 200 mg) liela piesātinošā deva ir jāievada 1. dienā, un pēc tam jāievada ikdienas uzturošā deva 1,5 mg/kg (nepārsniedzot 100 mg).

Terapijas ilgumu jānosaka, ņemot vērā pacienta klīnisko atbildes reakciju.

Parasti pēc pēdējās pozitīvās kultūras antifungālo terapiju turpina vēl vismaz 14 dienas.

ECALTA drošums un efektivitāte jaundzimušajiem (< 1 mēnesi veciem) nav pierādīta (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### Lietošanas veids

Tikai intravenozai lietošanai.

ECALTA jāšķīdina ar ūdeni injekcijām līdz koncentrācijai 3,33 mg/ml un pirms ievadīšanas jāatšķaida līdz koncentrācijai 0,77 mg/ml, lai iegūtu galīgo infūzijas šķīdumu. Pediātriskajam pacientam devas ievadīšanai nepieciešamais infūzijas šķīduma tilpums būs atkarīgs no bērna ķermeņa masas. Norādījumus par šo zāļu atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

ECALTA infūziju ieteicams ievadīt ne ātrāk kā 1,1 mg/min (atbilst 1,4 ml/min, ja šķīdināts un atšķaidīts atbilstoši norādījumiem). Ja anidulafungīna infūzijas ātrums nepārsniedz 1,1 mg/min, ar infūziju saistītas reakcijas rodas reti (skatīt 4.4. apakšpunktu).

ECALTA nedrīkst ievadīt bolus injekcijas veidā.

#### **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Paaugstināta jutība pret citām ehinokandīna grupas zālēm.

#### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

ECALTA lietošana nav pētīta pacientiem ar *Candida* endokardītu, osteomielītu vai meningītu.

ECALTA efektivitāte ir novērota tikai ierobežotam skaitam pacientu ar neitropēniju (skatīt 5.1. apakšpunktu).

#### Pediātriskā populācija

Ārstēšana ar ECALTA jaundzimušajiem (< 1 mēnesi veciem) nav ieteicama. Ārstējot jaundzimušos, ir nepieciešams apsvērt diseminētas kandidozes ietveršana, ieskaitot centrālo nervu sistēmu (CNS). Neklīniskie infekciju modeļi liecina, ka pietiekamai iekļuvei CNS ir nepieciešamas lielākas anidulafungīna devas (skatīt 5.3. apakšpunktu), kas rada lielāku zāļu palīgvielas polisorbāta 80 devu. Literatūrā ir ziņots, ka lielas polisorbāta devas jaundzimušajiem ir saistītas ar iespējamu dzīvību apdraudošu toksicitāti.

#### **Nav klīnisko datu, kas atbalstītu anidulafungīna efektivitāti un drošumu devās, kas ir lielākas par 4.2. apakšpunktā ieteiktajām.**

#### Ietekme uz aknām

Gan veseliem cilvēkiem, gan pacientiem, kas saņēmuši anidulafungīnu, novērota aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās. Dažiem pacientiem ar nopietniem medicīniskiem stāvokļiem, kuri vienlaicīgi anidulafungīnam saņēma daudzas citas zāles, radās klīniski nozīmīga aknu patoloģija. Izteiktas aknu

disfunkcijas, hepatīta un aknu mazspējas gadījumi klīniskajos pētījumos tika novēroti retāk. Pacienti, kam anidulafungīna terapijas laikā paaugstinās aknu enzīmu līmenis, jānovēro, vai viņiem nepasliktinās aknu darbība, un jāizvērtē riska un ieguvuma attiecība, turpinot anidulafungīna terapiju.

#### Anafilaktiskas reakcijas

Anidulafungīna lietošanas laikā ziņots par anafilaktiskām reakcijām, ieskaitot šoku. Ja parādās šādas reakcijas, anidulafungīna lietošana ir jāpārtrauc un jāuzsāk atbilstoša ārstēšana.

#### Ar infūziju saistītās reakcijas

Anidulafungīna lietošanas laikā ziņots par ar infūziju saistītām nevēlamām reakcijām, ieskaitot izsitumus, nātreni, pietvīkumu, niezi, elpas trūkumu, bronhospazmas un hipotensiju. Ja anidulafungīna infūzijas ātrums nepārsniedz 1,1 mg/min, ar infūziju saistītas reakcijas rodas reti (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Neklīniskā pētījumā (ar žurkām) novērota ar infūziju saistīto reakciju pastiprināšanās, ja vienlaikus ievada anestēzijas līdzekļus (skatīt 5.3. apakšpunktu). Vai tam ir klīniska nozīme, nav zināms. Tomēr jābūt piesardzīgiem, ja anidulafungīnu lieto vienlaicīgi ar anestēzijas līdzekļiem.

#### Fruktozes saturs

ECALTA satur fruktozi.

Pacienti ar iedzimtu fruktozes nepanesību nedrīkst lietot šīs zāles, ja vien tas nav absolūti nepieciešams.

Zīdaiņiem un maziem bērniem (līdz 2 gadu vecumam) var vēl nebūt diagnosticēta iedzimta fruktozes nepanesība. Zāles (kuras satur fruktozi) ievadītas intravenozi, var būt dzīvībai bīstamas, un tās nedrīkst ievadīt šai populācijai, izņemot gadījumus, kad ir absolūta klīniska nepieciešamība un nav pieejamu alternatīvu.

Pirms šo zāļu lietošanas no katra pacienta jāievāc detalizēta anamnēze attiecībā uz iedzimtas fruktozes nepanesības simptomiem.

#### Nātrija saturs

ECALTA satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā flakonā. Pacientus ar zemu nātrija daudzumu diētā var informēt, kas šīs zāles būtībā ir “nātriju nesaturošas”.

ECALTA var tikt atšķaidīts ar nātriju saturošiem šķīdumiem (skatīt 6.6. apakšpunktu), un tas ir jāņem vērā, nosakot kopējo nātrija daudzumu visām zālēm, kas tiks ievadīts pacientam.

### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Anidulafungīns nav citohroma P450 izoenzīmu (1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A) klīniski nozīmīgs substrāts, inducētājs vai inhibitors. Jāņem vērā, ka *in vitro* pētījumi pilnībā neizslēdz mijiedarbības iespēju *in vivo*.

Zāļu mijiedarbības pētījumi veikti ar anidulafungīnu un citām zālēm, kuras, iespējams, varētu tikt lietotas vienlaikus. Ne vienu, ne otru zāļu devu nav jāpielāgo, ja anidulafungīnu lieto vienlaicīgi ar ciklosporīnu, vorikonazolu vai takrolimu, un anidulafungīna devu nav jāpielāgo, ja to lieto vienlaicīgi ar amfotericīnu B vai rifampicīnu.

#### Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

#### 4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

##### Grūtniecība

Nav datu par anidulafungīna lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Ecalta nav ieteicams lietot grūtniecības laikā, izņemot gadījumus, kad potenciālais ieguvums mātei skaidri atsver potenciālo risku auglim.

##### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai anidulafungīns izdalās mātes pienā cilvēkiem. Pieejamie farmakodinamiskie/toksikoloģiskie dati dzīvniekiem liecina par anidulafungīna izdalīšanos pienā.

Nevar izslēgt risku zīdaiņiem. Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt/atturēties no ECALTA terapijas jāpieņem, izvērtējot ieguvumu, barojot bērnu ar krūti un ieguvumu no terapijas sievietei.

##### Fertilitāte

Pētījumos ar žurku mātītēm un tēviņiem netika atklāta anidulafungīna ietekme uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

#### 4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav novērota.

#### 4.8. Nevēlamās blakusparādības

##### Drošuma profila kopsavilkums

Anidulafungīna klīniskajos pētījumos novērotas ar infūziju saistītas blakusparādības, ieskaitot, niezi, izsitumus, aizdusu, bronhospazmas, hipotensiju (bieži), pietūkumu, karstuma viļņus un nātreni (retāk), kas apkopotas 1. tabulā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

##### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Zemāk tabulā ir norādītas jebkura iemesla izraisītās nevēlamās blakusparādības (MedDRA), kas novērotas 840 pacientiem pēc 100 mg lielu anidulafungīna devu saņemšanas. Tās ir klasificētas kā ļoti biežas ( $\geq 1/10$ ), biežas ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retākas ( $\geq 1/1\ 000$  to  $< 1/100$ ), retas ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1\ 000$ ), ļoti retas ( $< 1/10\ 000$ ), un pēc spontānu ziņojumu saņemšanas biežums klasificēts kā - nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā biežuma grupā tās norādītas smaguma samazināšanās secībā.

##### **1. tabula. Nevēlamo blakusparādību tabula**

Orgānu sistēma	Ļoti bieži $\geq 1/10$	Bieži $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$	Retāk $\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$	Reti $\geq 1/10000$ līdz $< 1/1000$	Ļoti reti $< 1/10000$	Nav zināms
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi			Koagulopātijas			

**1. tabula. Nevēlamo blakusparādību tabula**

Orgānu sistēma	Ļoti bieži ≥ 1/10	Bieži ≥ 1/100 līdz < 1/10	Retāk ≥ 1/1000 līdz < 1/100	Reti ≥ 1/10000 līdz < 1/1000	Ļoti reti < 1/10000	Nav zināms
Imūnās sistēmas traucējumi						Anafilaktiskais šoks, anafilaktiska reakcija*
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Hipokaliēmija	Hiperglikēmija				
Nervu sistēmas traucējumi		Krampji, galvassāpes				
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hipotensija, hipertensija	Pietvīkums, karstuma viļņi			
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidēnes slimības		Bronhospasmas, elpas trūkums				
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Caureja, slikta dūša	Vemšana	Sāpes vēdera augšdaļā			
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi		Palielināta alanīnaminotransferāzes aktivitāte, paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs, palielināta aspartātaminotransferāzes aktivitāte, paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs, holestāze	Palielināta gammaglutamīltransferāzes aktivitāte			
Ādas un zemādas audu bojājumi		Izsitumi, nieze	Nātrene			
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs				
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā			Sāpes infūzijas vietā			

\* skatīt 4.4. apakšpunktu.

## Pediatriskā populācija

Anidulafungīna drošumu pētīja 68 pediatriskajiem pacientiem (no 1 mēneša līdz < 18 gadiem) ar ICC prospektīvā, atklātā, nesalīdzinošā pediatriskajā pētījumā (skatīt 5.1. apakšpunktu). Šiem pediatriskajiem pacientiem noteikti aknu un/vai žults izvades sistēmas nevēlamie notikumi, ieskaitot paaugstinātu alanīnaminotransferāzes (ALAT) un paaugstinātu aspartātamīnotransferāzes (ASAT) līmeni, bija biežāki (7–10%) nekā pieaugušajiem (2%). Lai gan to var būt ietekmējusi nejaušība vai atšķirības esošajā slimības smagumā, nevar izslēgt, ka aknu un/vai žults izvades sistēmas nevēlamās blakusparādības rodas biežāk pediatriskajiem pacientiem, salīdzinot ar pieaugušajiem.

## Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

## **4.9. Pārdozēšana**

Tāpat kā jebkuras pārdozēšanas gadījumā pēc vispārējiem principiem jāveic organisma funkcijas uzturoši pasākumi. Zāles pārdozējot, var rasties 4.8. apakšpunktā minētās blakusparādības.

Klīnisko pētījumu gaitā kā piesātinoša deva nejauši tika ievadīta viena, 400 mg liela anidulafungīna deva. Klīniski netika novērotas nekādas blakusparādības. Pētījumā ar 10 veseliem brīvprātīgajiem, kas saņēma 260 mg lielu piesātinošu devu un pēc tam 130 mg dienā, netika novērota nekāda devu limitējoša toksicitāte. 3 no 10 subjektiem uz laiku un asimptomātiski paaugstinājās transamināžu līmenis ( $\leq 3 \times$  pārsniedzot normas augšējo robežu (NAR)).

Pediatriskajā klīniskajā pētījumā viena pētāmā persona saņēma divas anidulafungīna devas, kas bija 143% no sagaidāmās devas. Netika ziņotas nekādas klīniskas nevēlamās blakusparādības.

ECALTA nav iespējams izvadīt hemodialīzes ceļā.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: antimikotiskie līdzekļi sistēmiskai lietošanai, citi antimikotiskie līdzekļi sistēmiskai lietošanai, ATĶ kods: J02AX06.

#### Darbības mehānisms

Anidulafungīns ir pussintētisks ehinokandīns, no *Aspergillus nidulans* fermentācijas produkta sintezēts lipopeptīds.

Anidulafungīns selektīvi inhibē 1,3- $\beta$ -D-glikānsintāzi, enzīmu, kas atrodams sēnīšu šūnās, bet nav sastopams zīdītāju šūnās. Rezultātā tiek inhibēta 1,3- $\beta$ -D-glikāna, svarīga sēnīšu šūnas sienas komponenta, veidošanās. Anidulafungīnam pierādīta fungicīda aktivitāte pret *Candida* ģints sēnītēm un pret šūnu aktīvas augšanas reģioniem *Aspergillus fumigatus* hifās.

#### Darbība *in vitro*

*In vitro* anidulafungīns bija aktīvs pret *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* un *C. tropicalis*. Šo atklājumu klīnisko nozīmi skatīt apakšpunktā “Klīniskā efektivitāte un drošums”.

Izolētās sēnītes, kam mērķgēna reģionos bija mutācijas, bija saistītas ar nesekmīgu ārstēšanu un pēkšņiem infekciju uzliesmojumiem. Lielākā daļa klīnisko gadījumu bija saistīta ar kaspofungīna lietošanu. Ar dzīvniekiem veikto eksperimentu laikā šīs mutācijas bija saistītas ar krustotu rezistenci pret visiem trijiem ehinokandīniem, tādēļ šādi izolāti tiks klasificēti kā rezistenti pret ehinokandīniem, kamēr netiks iegūta jauna klīniskā pieredze par anidulafungīna lietošanu.

*In vitro* anidulafungīna aktivitāte pret *Candida* sugām nav vienāda. Īpaši jāatzīmē, ka anidulafungīna *C. parapsilosis* MIK ir lielāka nekā citu *Candida* sugu gadījumā. Eiropas pretmikrobu jutības testēšanas komiteja (EUCAST) ir noteikusi standarta tehniku, lai pārbaudītu *Candida* sugu jutību pret anidulafungīnu, kā arī atbilstoši interpretētas robežkoncentrācijas.

<b>2. tabula. EUCAST robežkoncentrācijas</b>		
<b><i>Candida</i> sugas</b>	<b>MIK robežkoncentrācijas (mg/l)</b>	
	<b>≤ J (jutīgs)</b>	<b>&gt; R (rezistents)</b>
<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
Pārējās <i>Candida</i> sugas <sup>1</sup>	Trūkst datu	

<sup>1</sup> Ar sugām nesaistīti robežpunkti ir noteikti, galvenokārt pamatojoties uz PK/PD datiem, un tie ir neatkarīgi no MIK izklīdes specifiskām *Candida* sugām. Tie ir paredzēti lietošanai tikai tiem organismiem, kuriem nav specifisku robežpunktu.

### Darbība *in vivo*

Ievadot parenterāli, anidulafungīns bija efektīvs pret *Candida* sugu imunokompetentu un imunokompromitētu peļu un trušu modeļos. Terapija ar anidulafungīnu pagarināja dzīvildzi un samazināja *Candida* sugu daudzumu orgānos, ko noteica 24 līdz 96 stundu laikā no pēdējās devas ievadīšanas.

Eksperimentālās infekcijas ietvēra izkaisītu *C. albicans* infekciju neitropēniskiem trušiem, ezofageāla/orofangiāla infekciju neitropēniskiem trušiem pret flukonazolu rezistentu *C. albicans* un izkaisītu infekciju neitropēniskām pelēm pret flukonazolu rezistentu *C. glabrata*.

### Klīniskā efektivitāte un drošums

#### *Kandidēmija un invazīvās kandidozes citas formas*

Anidulafungīna drošums un efektivitāte vērtēta plašā 3.fāzes randomizētā, dubultmaskētā, daudzcentru, starptautiskā pētījumā, galvenokārt, pacientiem bez neitropēnijas ar kandidēmiju un noteiktam daudzumam pacientu ar dziļo audu *Candida* infekcijām vai ar abscesu veidojošām slimībām. No pētījuma tika izslēgti pacienti ar *Candida* endokardītu, osteomielītu vai meningītu, kā arī pacienti ar *C. krusei* izraisītu infekciju. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu vai nu anidulafungīnu (200 mg intravenozu piesātinājuma devu un pēc tam pa 100 mg intravenozi dienā), vai flukonazolu (800 mg intravenozu piesātinājuma devu un pēc tam pa 400 mg intravenozi dienā), un stratificēti pēc APACHE II skalas rādītāja (≤20 un >20) un neitropēnijas esamības vai neesamības. Terapija tika turpināta vismaz 14 dienas, bet ne ilgāk par 42 dienām. Abās grupās pacientiem pēc vismaz 10 dienas ilgas intravenozas terapijas ļāva pāriet uz perorālu flukonazola lietošanu tad, ja viņi panesa perorālas zāles, ja ne mazāk kā 24 stundas viņiem nebija drudža un ja pēdējās asiņu kultūrās netika atrastas *Candida* ģints sēnītes.

Pacienti, kas bija saņēmuši vismaz vienu pētāmo zāļu devu un kam pirms pētījuma paņemta kultūrā no normāli sterilas vietas bija atrastas *Candida* ģints sēnītes, tika iekļauti modificētā ārstēšanai paredzēto pacientu (*modified intent-to-treat – MITT*) populācijā. Primārajā efektivitātes analīzē intravenozās terapijas beigās tika salīdzināta MITT populāciju kopējā atbildes reakcija uz anidulafungīnu un flukonazolu, izmantojot iepriekš izvēlētu, divpakāpju statistiskās salīdzināšanas metodiku (vērtējums “līdzvērtīgs” (*non-inferiority*), kam seko “pārākuma” (*superiority*) novērtējums). Pozitīvai kopējai



reakcijai bija nepieciešama klīniska uzlabošanās un mikrobioloģiski pierādīta sēnīšu izzušana. Pacientus turpināja novērot vēl sešas nedēļas pēc terapijas beigām.

Terapijai tika randomizēti 256 pacienti vecumā no 16 līdz 91 gadam, un viņi saņēma vismaz vienu pētāmo zāļu devu. Visbiežāk izolēta *C. albicans* (63,8% anidulafungīna, 59,3% flukonazola grupā), biežuma ziņā tai seko *C. glabrata* (15,7%, 25,4%), *C. parapsilosis* (10,2%, 13,6%) un *C. tropicalis* (11,8%, 9,3%) - ar 20, 13 un 15 izolātiem attiecīgi pēdējās 3 ģintīs anidulafungīna grupā. Lielākai daļai pacientu APACHE II skaitlis bija  $\leq 20$ , neitropēnija konstatēta tikai dažiem pacientiem.

Efektivitātes rādītāji abās grupās un dažādās apakšgrupās atspoguļoti 3. tabulā.

<b>3. tabula. Pozitīvie iznākumi MITT populācijā: primārie un sekundārie mērķa kritēriji</b>			
	Anidulafungīna grupa	Flukonazola grupa	Atšķirība starp grupām <sup>a</sup> (95% TI)
<b>IV terapijas beigas (primārais mērķa kritērijs)</b>	<b>96/127 (75,6%)</b>	<b>71/118 (60,2%)</b>	<b>15,42 (3,9; 27,0)</b>
Tikai kandidēmija	88/116 (75,9%)	63/103 (61,2%)	14,7 (2,5; 26,9)
Citas sterilas vietas infekcija <sup>b</sup>	8/11 (72,7%)	8/15 (53,3%)	-
Peritoneālā šķidr./IA <sup>c</sup> abscess	6/8	5/8	
Cita	2/3	3/7	
<i>C. albicans</i> <sup>d</sup>	60/74 (81,1%)	38/61 (62,3%)	-
Ne- <i>albicans</i> ģintis <sup>d</sup>	32/45 (71,1%)	27/45 (60,0%)	-
APACHE II skaitlis $\leq 20$	82/101 (81,2%)	60/98 (61,2%)	-
APACHE II skaitlis $> 20$	14/26 (53,8%)	11/20 (55,0%)	-
Nav neitropēnijas (ANC, šūnas/mm <sup>3</sup> $>500$ )	94/124 (75,8%)	69/114 (60,5%)	-
Neitropēnija (ANC, šūnas/mm <sup>3</sup> $\leq 500$ )	2/3	2/4	-
<b>Citi mērķa kritēriji</b>			
Visas terapijas beigās	94/127 (74,0%)	67/118 (56,8%)	17,24 (2,9; 31,6) <sup>e</sup>
2 nedēļas pēc terapijas beigām	82/127 (64,6%)	58/118 (49,2%)	15,41 (0,4; 30,4) <sup>e</sup>
6 nedēļas pēc terapijas beigām	71/127 (55,9%)	52/118 (44,1%)	11,84 (-3,4; 27,0) <sup>e</sup>

<sup>a</sup> Aprēķināts kā rezultāti anidulafungīna grupā mīnus rezultāti flukonazola grupā.

<sup>b</sup> Gan ar, gan bez vienlaicīgas kandidēmijas

<sup>c</sup> Intraabdomināls

<sup>d</sup> Tikai to pacientu dati, kuriem sākumstāvoklī izsēts viens patogēns.

<sup>e</sup> 98,3% ticamības intervāls, *post hoc* pielāgots sekundāro laikposmu multipliem salīdzinājumiem.

Mirstības biežums anidulafungīna un flukonazola grupā ir atspoguļots 4. tabulā.

<b>4. tabula. Mirstība</b>		
	Anidulafungīna grupa	Flukonazola grupa
<b>Kopējā mirstība pētījuma laikā</b>	<b>29/127 (22,8%)</b>	<b>37/118 (31,4%)</b>
Mirstība pētījuma terapijas gaitā	10/127 (7,9%)	17/118 (14,4%)
Mirstība saistībā ar <i>Candida</i> infekciju	2/127 (1,6%)	5/118 (4,2%)

### Papildu dati par neitropēniskiem pacientiem

Anidulafungīna efektivitāte (intravenozi ievadot 200 mg lielu piesātinošo devu un ārstēšanu turpinot ar vienu reizi dienā ievadītām 100 mg lielām devām) pieaugušiem neitropēniskiem pacientiem (definēti

kā pacienti, kuriem neitrofilo leukocītu absolūtais skaits ir  $\leq 500$  šūnu/mm<sup>3</sup>, leukocītu skaits ir  $\leq 500$  šūnu/mm<sup>3</sup> vai kurus pētnieks pētījuma sākumā ir klasificējis kā neitropēniskus) ar mikrobioloģiski apstiprinātu invazīvu kandidozi tika vērtēta, analizējot apvienotos datus, kas iegūti 5 prospektīvos pētījumos (1 pētījumā notika salīdzināšana ar kaspofungīnu, bet 4 pētījumi bija atklāti un bez salīdzināšanas). Pacienti tika ārstēti vismaz 14 dienu garumā. Klīniski stabiliem pacientiem pāreja uz perorālu terapiju ar azolu grupas preparātiem tika atļauta pēc vismaz 5–10 dienas ilgas ārstēšanas ar anidulafungīnu. Kopumā tika iekļauti analīzei 46 pacienti. Vairākumam pacientu (84,8% jeb 39 no 46) bija tikai kandidēmija. Sākumā visbiežāk izolētie patogēni bija *C. tropicalis* (34,8%; 16 no 46), *C. krusei* (19,6%; 9 no 46), *C. parapsilosis* (17,4%; 8 no 46), *C. albicans* (15,2%; 7 no 46) un *C. glabrata* (15,2%; 7 no 46). Sekmīgas kopējās atbildreakcijas sastopamība intravenozās terapijas beigās (primārais mērķa kritērijs) bija 26 no 46 (56,5%) un visas terapijas beigās bija 24 no 46 (52,2%). Jebkura iemesla izraisītas nāves sastopamība līdz pētījuma beigām (līdz novērošanas vizītei pēc 6 nedēļām) bija 21 no 46 (45,7%).

Anidulafungīna efektivitāte pieaugušiem neitropēniskiem pacientiem (definēti kā pacienti, kam pētījuma sākumā neitrofilo leukocītu absolūtais skaits ir  $\leq 500$  šūnu/mm<sup>3</sup>), kam ir invazīva kandidoze, tika vērtēta prospektīvā, dubultmaskētā, randomizētā, kontrolētā pētījumā. Piemērotie (attiecībā 2:1 randomizētie) pacienti saņēma vai nu anidulafungīnu (intravenozi ievadot 200 mg lielu piesātinošo devu un ārstēšanu turpinot ar vienu reizi dienā ievadītām 100 mg lielām devām), vai kaspofungīnu (intravenozi ievadot 70 mg lielu piesātinošo devu un ārstēšanu turpinot ar vienu reizi dienā ievadītām 50 mg lielām devām). Pacienti tika ārstēti vismaz 14 dienas. Klīniski stabiliem pacientiem pāreja uz perorālu terapiju ar azolu grupas preparātiem tika atļauta pēc vismaz 10 dienas ilgas pētāmo zāļu lietošanas. Pētījumā bija iekļauti 14 neitropēniski pacienti (MITT populācija) ar mikrobioloģiski apstiprinātu invazīvu kandidozi. 11 pacientu saņēma anidulafungīnu, un 3 pacienti saņēma kaspofungīnu. Vairākumam pacientu bija tikai kandidēmija. Sākumā visbiežāk izolētie patogēni bija *C. tropicalis* (4 anidulafungīna grupā, 0 kaspofungīna grupā), *C. parapsilosis* (2 anidulafungīna grupā un 1 kaspofungīna grupā), *C. krusei* (2 anidulafungīna grupā un 1 kaspofungīna grupā) un *C. ciferrii* (2 anidulafungīna grupā un 0 kaspofungīna grupā). Sekmīgas kopējās atbildreakcijas sastopamība intravenozās terapijas beigās (primārais mērķa kritērijs) anidulafungīnam bija 8/11 (72,7%) un kaspofungīnam bija 3/3 (100,0%) (atšķirība -27,3, 95% TI -80,9, 40,3). Sekmīgas kopējās atbildreakcijas sastopamība visas terapijas beigās anidulafungīnam bija 8/11 (72,7%) un kaspofungīnam bija 3/3 (100,0%) (atšķirība -27,3, 95% TI -80,9, 40,3). Jebkura iemesla izraisītas nāves sastopamība MITT populācijā līdz novērošanas vizītei pēc 6 nedēļām anidulafungīna un kaspofungīna grupā bija attiecīgi 4/11 (36,4%) un 2/3 (66,7%).

Pacienti ar mikrobioloģiski pierādītu invazīvu kandidozi (MITT populācija) un neitropēniju tika noteikti, analizējot apvienotos datus, kas iegūti 4 līdzīga plānojuma prospektīvos, atklātos pētījumos bez salīdzināšanas. Anidulafungīna efektivitāte (intravenozi ievadot 200 mg lielu piesātinošo devu un ārstēšanu turpinot ar vienu reizi dienā ievadītām 100 mg lielām devām) tika vērtēta 35 pieaugušiem neitropēniskiem pacientiem, kas definēti kā pacienti, kuriem neitrofilo leukocītu absolūtais skaits ir  $\leq 500$  šūnu/mm<sup>3</sup> vai kuriem leukocītu skaits ir  $\leq 500$  šūnu/mm<sup>3</sup> (22 pacienti), vai kurus pētnieks pētījuma sākumā ir klasificējis kā neitropēniskus (13 pacienti). Visi pacienti tika ārstēti vismaz 14 dienas. Klīniski stabiliem pacientiem pāreja uz perorālu terapiju ar azolu grupas preparātiem tika atļauta pēc vismaz 5–10 dienas ilgas ārstēšanas ar anidulafungīnu. Vairākumam (85,7%) pacientu bija tikai kandidēmija. Sākumā visbiežāk izolētie patogēni bija *C. tropicalis* (12 pacientiem), *C. albicans* (7 pacientiem), *C. glabrata* (7 pacientiem), *C. krusei* (7 pacientiem) un *C. parapsilosis* (6 pacientiem). Sekmīgas kopējās atbildreakcijas sastopamība intravenozās terapijas beigās (primārais mērķa kritērijs) bija 18/35 (51,4%) un visas terapijas beigās bija 16/35 (45,7%). Jebkura iemesla izraisītas nāves gadījumu sastopamība līdz 28. dienai bija 10/35 (28,6%). 13 pacientiem, kurus pētnieks pētījuma sākumā bija klasificējis kā neitropēniskus, sekmīgas kopējās atbildreakcijas sastopamība intravenozās terapijas beigās un visas terapijas beigās abos gadījumos bija 7/13 (53,8%).

### **Papildu dati par pacientiem ar dziļo audu infekcijām**

Anidulafungīna efektivitāte (intravenozi ievadot 200 mg lielu piesātinošo devu un ārstēšanu turpinot ar vienu reizi dienā ievadītām 100 mg lielām devām) pieaugušiem pacientiem ar mikrobioloģiski apstiprinātu dziļo audu kandidozi tika vērtēta, analizējot 5 prospektīvos pētījumos iegūtos apvienotos

datum (1 pētījums bija salīdzinošs un 4 atklāti pētījumi). Pacienti tika ārstēti vismaz 14 dienu garumā. 4 atklātos pētījumos klīniski stabiliem pacientiem pāreja uz perorālu terapiju ar azolu grupas preparātiem tika atļauta pēc vismaz 5–10 dienas ilgas ārstēšanas ar anidulafungīnu. Kopumā tika iekļauti analīzei 129 pacienti. Divdesmit vienam pacientam (16,3%) vienlaikus bija arī kandidēmija. Vidējais pēc APACHE II skalas iegūto vērtējumpunktu skaits bija 14,9 (2–44). Visbiežākās infekcijas lokalizācijas vietas bija vēdera dobums (54,3% jeb 70 pacientiem no 129), aknu un/vai žults izvades sistēma (7,0% jeb 9 pacientiem no 129), pleiras dobums (5,4% jeb 7 pacientiem no 129) un nieres (3,1% jeb 4 pacientiem no 129). Sākumā no dziļajiem audiem visbiežāk izolētie patogēni bija *C. albicans* (64,3% jeb 83 pacientiem no 129), *C. glabrata* (31,0% jeb 40 pacientiem no 129), *C. tropicalis* (11,6% jeb 15 pacientiem no 129) un *C. krusei* (5,4% jeb 7 pacientiem no 129). Sekmīgās kopējās atbildreakcijas sastopamība intravenozās terapijas beigās (primārais mērķa kritērijs) un visas terapijas beigās, kā arī jebkura iemesla izraisītas nāves sastopamība līdz novērošanas vizītei pēc 6 nedēļām ir parādīta 5. tabulā.

**5. tabula. Novērotās sekmīgās kopējās atbildreakcijas<sup>a</sup> un jebkura iemesla izraisītas nāves gadījumu sastopamība pacientiem, kam bija dziļo audu kandidoze – apvienoto datu analīzes rezultāti**

	MITT populācija n/N (%)
<b>Sekmīga kopējā atbildreakcija EOIVT laikā<sup>b</sup></b>	
Kopā	102/129 (79,1)
Vēdera dobums	51/70 (72,9)
Aknu un/vai žults izvades sistēma	7/9 (77,8)
Pleiras dobums	6/7 (85,7)
Nieres	3/4 (75,0)
<b>Sekmīga kopējā atbildreakcija EOT laikā<sup>b</sup></b>	94/129 (72,9)
<b>Jebkura iemesla izraisīta nāve</b>	40/129 (31,0)

<sup>a</sup> Sekmīga kopējā atbildreakcija bija definēta kā klīniskais un mikrobioloģiskais panākums.

<sup>b</sup> EOIVT – intravenozās terapijas beigās; EOT – visas terapijas beigās.

Pediātriskā populācija

Prospektīvā, atklātā, nesalīdzinošā, starptautiskā pētījumā izvērtēja anidulafungīna drošumu un efektivitāti 68 pediātriskajiem pacientiem vecumā no 1 mēneša līdz < 18 gadiem ar invazīvu kandidozi, ieskaitot kandidēmiju (*invasive candidiasis including candidaemia* – ICC). Pacienti tika stratificēti pēc vecuma (no 1 mēneša līdz < 2 gadiem, no 2 līdz < 5 gadiem un no 5 līdz < 18 gadiem) un saņēma intravenozu anidulafungīna devu reizi dienā (3,0 mg/kg piesātinošo devu 1. dienā un pēc tam 1,5 mg/kg ikdienas uzturošo devu) līdz 35 dienām ilgi, pēc kuras zāles pēc izvēles nomainīja uz perorālu flukonazolu (6–12 mg/kg/dienā, maksimāli 800 mg/dienā). Pacientus novēroja 2. un 6. nedēļā pēc EOT.

No 68 pacientiem, kas saņēma anidulafungīnu, 64 bija mikrobioloģiski apstiprināta *Candida* infekcija un tika izvērtēti attiecībā uz efektivitāti modificētajā ārstēšanai paredzētajā (*modified intent-to-treat* – MITT) populācijā. Pavisam 61 pacientam (92,2%) *Candida* organismi tika izolēti tikai no asinīm. Visbiežākie patogēni bija *Candida albicans* (25 [39,1%] pacientiem), pēc tam *Candida parapsilosis* (17 [26,6%] pacientiem) un *Candida tropicalis* (9 [14,1%] pacientiem). Sekmīga kopējā atbildes reakcija tika definēta kā klīniski sekmīga atbildes reakcija (izārstēšanās vai uzlabojums) ar mikrobioloģiski sekmīgu atbildes reakciju (likvidācija vai pieņemums par likvidāciju). Sekmīgās kopējās atbildes reakcijas vispārīgais biežums MITT populācijā ir dots 6. tabulā.

6. tabula. Sekmīgās kopējās atbildes reakcijas kopsavilkums pēc vecuma grupas, MITT populācija					
		Sekmīga kopējā atbildes reakcija, n (%)			
Laika punkts	Kopējā atbildes reakcija	1 mēnesis līdz < 2 gadi (N=16) n (n/N, %)	no 2 līdz < 5 gadiem (N=18) n (n/N, %)	no 5 līdz < 18 gadiem (N=30) n (n/N, %)	Kopā (N=64) n (n/N, %)
EOIVT	Sekmīgs	11 (68,8)	14 (77,8)	20 (66,7)	45 (70,3)
	95% TI	(41,3; 89,0)	(52,4; 93,6)	(47,2; 82,7)	(57,6; 81,1)
EOT	Sekmīgs	11 (68,8)	14 (77,8)	21 (70,0)	46 (71,9)
	95% TI	(41,3; 89,0)	(52,4; 93,6)	(50,6; 85,3)	(59,2; 82,4)
2. nedēļas FU	Sekmīgs	11 (68,8)	13 (72,2)	22 (73,3)	46 (71,9)
	95% TI	(41,3; 89,0)	(46,5; 90,3)	(54,1; 87,7)	(59,2; 82,4)
6. nedēļas FU	Sekmīgs	11 (68,8)	12 (66,7)	20 (66,7)	43 (67,2)
	95% TI	(41,3; 89,0)	(41,0; 86,7)	(47,2; 82,7)	(54,3; 78,4)

95% TI = precīzs 95% ticamības intervāls binominālām proporcijām, izmantojot Klopera-Pīrsona metodi; EOIVT = intravenozas terapijas beigas; EOT = visas terapijas beigas; FU = novērošana; MITT = modificētā ārstēšanai paredzētā (populācija); N = pētāmo personu skaits populācijā; n = pētāmās personas ar atbildes reakciju.

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

### Farmakokinētikas vispārīgais raksturojums

Anidulafungīna farmakokinētika pētīta veseliem subjektiem, īpašās populācijās un pacientiem. Novērota neliela sistēmiskās iedarbības dažādība starp subjektiem (variācijas koeficients ~25%). Līdzsvara koncentrācija tika sasniegta pirmajā dienā pēc piesātinošās devas (divas reizes lielākas par dienas uzturošo devu) ievadīšanas.

### Sadalījums

Anidulafungīna farmakokinētikai raksturīga strauja izplatīšanās (tās pusperiods 0,5–1 stunda) un 30–50 l izkļiedes tilpums, kas atbilst ķermeņa kopējam šķidrums tilpumam. Anidulafungīns intensīvi saistās ar cilvēka plazmas proteīniem (>99%). Anidulafungīna izplatība dažādos audos cilvēkam nav pētīta, tādēļ nav zināms, vai anidulafungīns nonāk cerebrospinālajā šķidrumā (CSŠ) un/vai tas šķērso hematoencefālisko barjeru.

### Biotransformācija

Anidulafungīna hepatisks metabolisms nav novērots. Anidulafungīns nav klīniski nozīmīgs citohroma P450 izoenzīmu substrāts, inducētājs vai inhibitors. Nav gaidāms, ka anidulafungīns varētu būtiski ietekmēt citohroma P450 izoenzīmu metabolizēto zāļu metabolismu.

Anidulafungīns fizioloģiskos temperatūras un pH apstākļos lēnām ķīmiski sadalās līdz peptīdam ar vaļēju gredzenu, kuram nepiemīt antifungāla aktivitāte. Fizioloģiskos apstākļos anidulafungīna *in vitro* degradācijas pusperiods ir aptuveni 24 stundas. *In vivo* produkts ar vaļējo gredzenu pārvēršas peptīdu degradācijas produktos, kas tiek izvadīti galvenokārt ar žulti.

### Eliminācija

Anidulafungīna klīrens ir apmēram 1 l/h. Anidulafungīnam eliminācijas pusperiods pārsvarā ir apmēram 24 stundas, kas raksturo plazmas koncentrācijas-laika profila lielāko daļu, un 40–50 stundu garš pilnīgas eliminācijas pusperiods, kas raksturo šī profila pilnīgas izvadīšanas fāzi.

Vienas, atsevišķas devas klīniskā pētījumā veseliem subjektiem ievadīja ar <sup>14</sup>C iezīmētu anidulafungīnu (~88 mg). Ap 30% ievadītās radioaktīvās devas 9 dienu laikā tika izvadīti ar

izkārņījumiem, pie tam mazāk nekā 10% – neaktīvā formā. Urīnā nonāca mazāk par 1% ievadītās radioaktīvās devas, kas liecina par nenozīmīgu klīrensu caur nierēm. 6 dienas pēc devas ievadīšanas anidulafungīna koncentrācija bija kritusies zem izmēramā līmeņa. 8 nedēļas pēc devas ievadīšanas asinīs, urīnā un izkārņījumos bija konstatējams niecīgs iezīmētā preparāta radioaktivitātes daudzums.

### Linearitāte

Anidulafungīnam piemīt lineāra farmakokinētika plašā vienreiz dienā ievadāmu devu diapazonā (15-130 mg).

### Farmakokinētika īpašās pacientu grupās

#### *Pacienti ar sēnīšu infekcijām*

Pēc populāciju farmakokinētikas analīzes datiem, pacientiem ar sēnīšu infekcijām anidulafungīna farmakokinētika ir tāda pati kā veseliem subjektiem. Pie devu režīma 200/100 mg dienā un infūzijas ātruma 1,1 mg/min,  $C_{max}$  un minimālās koncentrācijas ( $C_{min}$ ) līdzsvara stāvokli attiecīgi var sasniegt, apmēram pie 7 un 3 mg/l, ar vidēju AUC līdzsvara stāvokli aptuveni pie 110 mg·h/l.

#### *Ķermeņa masa*

Kaut arī populāciju farmakokinētikas analīze liecina, ka ķermeņa masa ir viens no faktoriem, kas nosaka klīrensa svārstības, tomēr tam nav klīniski būtiskas ietekmes uz anidulafungīna farmakokinētiku.

#### *Dzimums*

Anidulafungīna koncentrācija plazmā veseliem vīriešiem un sievietēm ir līdzīga. Vairākdevu pētījumos zāļu klīrenss bija nedaudz ātrāks (apmēram 22%) vīriešiem.

#### *Gados vecāki cilvēki*

Populācijas farmakokinētikas analīze rāda, ka vidējais klīrenss gados vecāku cilvēku grupā ( $\geq 65$  gadi; vidējais  $KL = 1,071/h$ ) un jaunāku cilvēku grupā ( $< 65$  gadi; vidējais  $KL = 1,221/h$ ) nedaudz atšķiras, taču klīrensa diapazons ir tāds pats.

#### *Etniskā piederība*

Anidulafungīna farmakokinētika baltajiem cilvēkiem, melnādainiem cilvēkiem, aziātiem un latīņamerikāņiem neatšķiras.

#### *HIV pozitīvi cilvēki*

HIV pozitīviem cilvēkiem neatkarīgi no tā, vai viņi saņem antiretrovīrusu terapiju, devas nav jāpielāgo.

#### *Aknu darbības traucējumi*

Anidulafungīns netiek metabolizēts aknās. Anidulafungīna farmakokinētika pētīta pacientiem ar A, B un C klases (pēc *Child-Pugh*) aknu darbības traucējumiem. Šiem pacientiem neatkarīgi no aknu darbības traucējumu pakāpes anidulafungīna koncentrācija nebija paaugstināta. Pacientiem ar C pakāpes aknu darbības traucējumiem konstatēts nedaudz samazināts AUC, taču šis samazinājums nepārsniedza šī rādītāja svārstību robežas veseliem subjektiem populācijas pētījumos.

#### *Nieru darbības traucējumi*

Anidulafungīna klīrenss caur nierēm ir niecīgs ( $< 1\%$ ). Klīniskajā pētījumā pacientiem, kuriem bija viegla, mērena, smaga vai termināla (no dialīzes atkarīga) nieru mazspēja, anidulafungīna farmakokinētika bija tāda pati kā subjektiem, kuriem nieru darbība ir normāla. Anidulafungīns dialīzes ceļā nav izvadāms, un to var ievadīt neatkarīgi no hemodialīzes plāna.

#### *Pediātriskā populācija*

Anidulafungīna farmakokinētika pētīta 24 imūnkompromitētiem bērniem (no 2 līdz 11 gadiem) un pusaudžiem (no 12 līdz 17 gadiem) ar neitropēniju pēc vismaz 5 dienu ilgas anidulafungīna ievadīšanas. Līdzsvara stāvokļa koncentrācija tika sasniegta pirmajā dienā pēc piesātinošas (par

uzturošo devu divreiz lielākas) devas saņemšanas, un līdzsvara stāvoklī  $C_{max}$  un  $AUC_{ss}$  pieauga proporcionāli devai. Sistēmiskā iedarbība, saņemot uzturošo devu 0,75 vai 1,5 mg/kg/d, šajā populācijā bija salīdzināma ar iedarbību, kādu novēro pieaugušiem, kuri saņem attiecīgi 50 vai 100 mg/kg/d. Abus režīmus pacienti labi panesa.

Anidulafungīna farmakokinētiku pētīja 66 pediatriiskajiem pacientiem (no 1 mēneša līdz < 18 gadiem) ar ICC prospektīvā, atklātā, nesalīdzinošā pediatriiskajā pētījumā, kurā tika lietota 3,0 mg/kg piesātinošā deva un 1,5 mg/kg/dienā uzturošā deva (skatīt 5.1. apakšpunktu). Pamatojoties uz pieaugušo un pediatriisko ICC pacientu apvienoto datu populācijas farmakokinētikas analīzi, vidējās iedarbības parametri ( $AUC_{0-24,ss}$  un  $C_{min,ss}$ ) līdzsvara koncentrācijā pediatriiskajiem pacientiem vecuma grupās (no 1 mēneša līdz < 2 gadiem, no 2 līdz < 5 gadiem un no 5 līdz < 18 gadiem) bija līdzīgi tiem, kādus novēroja pieaugušajiem, kas saņēma 200 mg piesātinošo devu un 100 mg/dienā uzturošo devu. Ķermeņa masai pielāgotais CL (l/h/kg) un izkļedes tilpums līdzsvara koncentrācijā (l/kg) bija līdzīgi visās vecuma grupās.

### 5.3. Preklīniskie dati par drošumu

3 mēnešus ilgos pētījumos ar žurkām un pērtiķiem, kas saņēma 4-6 reizes lielākas devas par tām, kas radītu klīniski terapeitisku ekspozīciju, tika novērota toksicitāte aknām, tostarp enzīmu līmeņa pieaugums un morfoloģiskas pārmaiņas aknās. Ne *in vitro*, ne *in vivo* veiktos genotoksicitātes pētījumos anidulafungīnam nav novērots genotoksisks potenciāls. Nav veikti ilglaicīgi pētījumi ar dzīvniekiem, lai novērtētu anidulafungīna kancerogēno potenciālu.

Anidulafungīna ievadīšana žurkām neietekmēja to reproduktivitāti, nemazinot ne tēviņu, ne mātišu auglību.

Žurkām anidulafungīns iet cauri placentai, un tas atrasts augļu plazmā.

Embrija-augļa attīstības pētījumos tika lietota 0,2 līdz 2 reizes augstāka deva (žurkām) un 1 līdz 4 reizes augstāka deva (trušiem), nekā ieteiktā uzturošā terapeitiskā deva- 100 mg/ dienā.

Anidulafungīns neradīja ar zāļu lietošanu saistītu attīstības toksicitāti žurkām pie augstākās ievadītās devas. Trušiem novērotie attīstības traucējumi (nedaudz samazināta augļu masa) tika konstatēti tikai pie augstākās devas, kas arī mātītēm radīja toksicitāti.

Neinficētām pieaugušām un jaundzimušām žurkām pēc vienreizējas devas ievadīšanas anidulafungīna koncentrācija smadzenēs bija zema (koncentrāciju attiecība smadzenēs/ plazmā aptuveni 0,2). Tomēr neinficētām jaundzimušām žurkām pēc piecām dienām devām anidulafungīna koncentrācija smadzenēs palielinājās (koncentrāciju attiecība smadzenēs/ plazmā aptuveni 0,7). Vairāku devu pētījumos trušiem ar diseminētu kandidozi un pelēm ar centrālās nervu sistēmas (CNS) *Candida* infekciju anidulafungīns samazināja sēnīšu invāziju smadzenēs. Farmakokinētikas un farmakodinamikas pētījumu rezultāti ar diseminētās kandidozes un hematogēnās *Candida* meningoencefalīta trušu modeļiem liecināja, ka CNS audu infekciju optimālai ārstēšanai ir nepieciešamas lielākas anidulafungīna devas, salīdzinot ar audiem, kas nav CNS audi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Žurkām ievadīja anidulafungīnu trīs dažādās devās un pēc tam stundas laikā tās anestezēja, izmantojot ketamīna un ksilazīna kombināciju. Žurkām, kas saņēma lielāko devu, novērotas ar infūziju saistītas reakcijas, kuras anestēzija pastiprināja. Vidējās devas grupā dažiem dzīvniekiem izpaudās līdzīgas reakcijas, taču tikai pēc anestēzijas līdzekļu ievadīšanas. Mazākās devas grupā dzīvniekiem neatkarīgi no anestēzijas netika novērotas šādas blakusparādības, un vidējās devas grupā dzīvniekiem ar infūziju saistītas reakcijas neradās, ja tie nebija saņēmuši anestēziju.

Pētījumi, kas veikti ar žurku mazuļiem, neliecināja par lielāku jutību pret anidulafungīna izraisītu hepatotoksicitāti, salīdzinot ar pieaugušiem dzīvniekiem.

## 6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

### 6.1. Palīgvielu saraksts

Fruktoze  
Mannīts  
Polisorbāts 80  
Vīnskābe  
Nātrija hidroksīds (pH korekcijai)  
Sālsskābe (pH korekcijai)

### 6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm vai elektrolītiem (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

### 6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

96 stundu laikā atļautas temperatūras svārstības līdz 25 °C, pēc tam pulveri turpinot uzglabāt ledusskapī.

#### Pagatavotais šķīdums

Pierādīts, ka pagatavotais šķīdums saglabā lietošanai nepieciešamo ķīmisko un fizikālo stabilitāti 24 stundas 25 °C temperatūrā.

No mikrobioloģiskā viedokļa, ievērojot labas aseptiskās prakses prasības, pagatavoto šķīdumu var izlietot 24 stundu laikā, ja tas tiek uzglabāts 25 °C temperatūrā.

#### Infūziju šķīdums

Nesasaldēt.

Pierādīts, ka infūziju šķīdums saglabā lietošanai nepieciešamo ķīmisko un fizikālo stabilitāti 48 stundas 25°C temperatūrā.

No mikrobioloģiskā viedokļa, ievērojot labas aseptiskās prakses prasības, infūziju šķīdumu var izlietot 48 stundu laikā pēc pagatavošanas, ja tas tiek uzglabāts 25°C temperatūrā.

### 6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C - 8°C).

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas un atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

### 6.5. Iepakojuma veids un saturs

1. klases stikla 30 ml flakons ar elastomēra aizbāzni (butilgumija ar inerti polimēra apvalku, kas saskaras ar zāļu virsmu, un smērvielu augšējā virsmā ērtākai ražošanai, vai arī brombutila gumija ar smērvielu) un alumīnija aizsargzmvavu, kurai ir atvāzams vāciņš.

Iepakojums satur 1 flakonu.

## 6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Nav īpašu atkritumu likvidēšanas prasību.

ECALTA 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai jāšķīdina ar ūdeni injekcijām un tad jāatšķaida, pie tam TIKAI ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu infūzijām vai 50 mg/ml (5%) glikozes šķīdumu infūzijām. Nav noteikta ECALTA koncentrētā šķīduma saderība ar citām intravenozi ievadāmām vielām, piedevām vai medikamentiem, izņemot 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu infūzijām vai 50 mg/ml (5%) glikozes šķīdumu infūzijām. Infūzijas šķīdumu nedrīkst sasaldēt.

### Šķīdināšana

Flakona saturs aseptiski jāizšķīdina 30 ml ūdenī injekcijām, tā iegūstot koncentrāciju 3,33 mg/ml. Šķīšana var ilgt līdz 5 minūtēm. Ja pēc atšķaidīšanas šķīdumā redzamas sīkas daļiņas vai tas maina krāsu, šķīdums ir jāiznīcina.

### Atšķaidīšana un ievadīšana

**Parenterāli ievadāmas zāles pirms lietošanas vizuāli jāpārbauda, vai nav redzamas daļiņas un krāsu izmaiņas, ja vien to ļauj šķīdums un iepakojums. Ja šķīdumā redzamas daļiņas vai tas mainījis krāsu, šķīdums jālikvidē.**

### Pieaugušie pacienti

Aseptiski paņemiet no flakona(-iem) šķīdumu un ievadiet to intravenozā maisā (vai pudelē) ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu infūzijām vai 50 mg/ml (5%) glikozes šķīdumu infūzijām, lai iegūtu atbilstošu ECALTA koncentrāciju. Tālāk tabulā doti norādījumi par atšķaidīšanu, lai iegūtu galīgo infūzijas šķīduma koncentrāciju 0,77 mg/ml, un norādīti infūzijas nosacījumi katrai devai.

### Atšķaidīšanas nosacījumi pirms ECALTA ievadīšanas

Deva	Flakonu ar pulveri skaits	Kopējais koncentrāta tilpums	Infūzijas tilpums <sup>A</sup>	Kopējais infūzijas tilpums <sup>B</sup>	Infūzijas ātrums	Minimālais infūzijas ilgums
100 mg	1	30 ml	100 ml	130 ml	1,4 ml/min jeb 84 ml/stundā	90 min.
200 mg	2	60 ml	200 ml	260 ml	1,4 ml/min jeb 84 ml/stundā	180 min.

<sup>A</sup> 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdums infūzijām vai 50 mg/ml (5%) glikozes šķīdums infūzijām

<sup>B</sup> Infūzijas šķīduma koncentrācija ir 0,77 mg/ml

Infūzijas ātrums nedrīkst pārsniegt 1,1 mg/min (atbilst 1,4 ml/min jeb 84 ml/stundā, ja izšķīdināts un atšķaidīts kā norādīts) (skatīt 4.2., 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

### Pediatrikskie pacienti

Pediatrikskajiem pacientiem vecumā no 1 mēneša līdz < 18 gadiem devas ievadīšanai nepieciešamais infūzijas šķīduma tilpums būs atkarīgs no pacienta ķermeņa masas. Koncentrētais šķīdums jāatšķaida līdz koncentrācijai 0,77 mg/ml, lai iegūtu galīgo infūzijas šķīdumu. Ieteicams izmantot programmējamu šļirci vai infūzijas sūkni. **Infūzijas ātrums nedrīkst pārsniegt 1,1 mg/minūtē (atbilst 1,4 ml/minūtē jeb 84 ml/stundā, ja izšķīdināts un atšķaidīts kā norādīts)** (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).



1. Aprēķiniet pacientam nepieciešamo devu un izšķīdiniet flakona(-u) saturu saskaņā ar norādījumiem, lai iegūtu koncentrāciju 3,33 mg/ml (skatīt 2. un 4.2. apakšpunktu)
2. Aprēķiniet nepieciešamo anidulafungīna koncentrāta tilpumu (ml):
  - Anidulafungīna tilpums (ml) = anidulafungīna deva (mg) ÷ 3,33 mg/ml
3. Aprēķiniet nepieciešamo kopējo dozēšanas šķīduma tilpumu (ml), lai iegūtu galīgo koncentrāciju 0,77 mg/ml:
  - Kopējais dozēšanas šķīduma tilpums (ml) = anidulafungīna deva (mg) ÷ 0,77 mg/ml
4. Aprēķiniet atšķaidītāja tilpumu [5% dekstrozes šķīdums injekcijām, USP vai 0,9% nātrija hlorīda šķīdums injekcijām USP (fizioloģiskais šķīdums)], kas nepieciešams dozēšanas šķīduma pagatavošanai:
  - Atšķaidītāja tilpums (ml) = kopējais dozēšanas šķīduma tilpums (ml) – anidulafungīna tilpums (ml)
5. Aseptiski pārnesiet nepieciešamo anidulafungīna un 5% dekstrozes šķīduma injekcijām USP vai 0,9% nātrija hlorīda šķīduma injekcijām USP (fizioloģiskā šķīduma) tilpumu (ml) infūzijas šļircē vai intravenozās infūzijas maisā, lai ievadītu pacientam.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS**

EU/1/07/416/002

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2007. gada 20. septembris  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2017. gada 28. augusts

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJS, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI  
VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN  
EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## **A. RAŽOTĀJS, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (Skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2 apakšpunkts).

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstam), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJA IEPAKOJUMA**

**Kartona kastīte**

### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

ECALTA 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai  
anidulafungin

### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katrs flakons satur 100 mg anidulafungīna.

Koncentrētais šķīdums satur 3,33 mg/ml anidulafungīna, atšķaidītais šķīdums satur 0,77 mg/ml anidulafungīna.

### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Palīgvielas: fruktoze, mannīts, polisorbāts 80, vīnskābe, nātrija hidroksīds un/vai sāļsskābe.

### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

1 flakons

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

### **5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Tikai intravenozai lietošanai.

### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der.līdz {MM– GGGG}

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)**

EU/1/07/416/002

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sēr.: {numurs}

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

[Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.]

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ  
IEPAKOJUMA**

**Flakona marķējums**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

ECALTA 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai  
anidulafungin  
i.v.

**2. LIETOŠANAS METODE**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP {MM/GGGG}

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot {numurs}

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

100 mg

**6. CITA**

Uzglabāt ledusskapī



## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

### ECALTA 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai anidulafungin

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums vai Jūsu bērnam svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Ja Jums vai Jūsu bērnam rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir ECALTA un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums vai Jūsu bērnam jāzina pirms ECALTA lietošanas
3. Kā lietot ECALTA
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt ECALTA
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir ECALTA un kādam nolūkam to lieto**

ECALTA satur aktīvo vielu anidulafungīnu, un to nozīmē pieaugušajiem un pediatrikajiem pacientiem vecumā no 1 mēneša līdz 18 gadiem, lai ārstētu sēnīšu infekciju asinīs vai citos iekšējos orgānos, ko sauc par invazīvo kandidozi. Šo infekciju ierosina raugveida sēnītes, ko sauc par kandidām (*Candida*).

ECALTA pieder pie zāļu grupas, ko sauc par ehinokandīniem. Šīs zāles lieto nopietnu sēnīšu infekciju ārstēšanai.

ECALTA kavē sēnīšu šūnapvalka normālu attīstību. ECALTA klātbūtnē sēnīšu šūnām veidojas nepilnīgs vai bojāts apvalks, tādēļ šīs šūnas kļūst neizturīgas vai nespēj vairoties.

#### **2. Kas Jums vai Jūsu bērnam jāzina pirms ECALTA lietošanas**

**Nelietojiet ECALTA šādos gadījumos:**

- ja Jums ir alerģija pret anidulafungīnu, citiem ehinokandīniem (piem., kaspofungīna acetātu) vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

#### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms ECALTA lietošanas konsultējieties ar savu ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Jūsu ārsts var izlemt uzraudzīt:

- Jūsu aknu darbību, ja ārstēšanas laikā Jums parādās aknu darbības traucējumi,
- ja ECALTA ārstēšanas laikā nozīmēti anestēzijas līdzekļi,
- vai Jums nav alerģisku reakciju pazīmju, piemēram, nieze, sēkšana, plankumi uz ādas,
- vai Jums nav ar infūziju saistītu reakciju pazīmju, piemēram, izsitumi, nātrene, nieze, apsārtums,
- vai Jums nav elpas trūkums/apgrūtināta elpošana, reibonis vai apreibuma sajūta.

## **Bērni un pusaudži**

ECALTA nelietot pacientiem, kas jaunāki par 1 mēnesi.

## **Citas zāles un ECALTA**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras Jūs vai Jūsu bērns lieto pēdējā laikā, ir lietojis vai varētu lietot.

## **Grūtniecība un barošana ar krūti**

ECALTA iedarbība grūtniecēm nav zināma, tādēļ grūtniecības laikā neiesaka lietot ECALTA. Sievietēm dzemdētspējīgā vecumā jālieto efektīva pretapaugļošanās metode. Ja, ārstējoties ar ECALTA, Jums iestājas grūtniecība, nekavējoties pasakiet to savam ārstam.

ECALTA iedarbība bērna barošanas ar krūti laikā nav zināma. Pirms sākt lietot ECALTA periodā, kad barojat ar krūti, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

## **ECALTA satur fruktozi**

Šīs zāles satur 119 mg fruktozes (cukura veids) katrā flakonā. Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

Ja Jums (vai Jūsu bērnam) ir reta ģenētiska slimība – iedzimta fruktozes nepanesība, Jūs (vai Jūsu bērns) nedrīkstat lietot šīs zāles. Pacienti ar iedzimtu fruktozes nepanesību nevar organismā sadalīt fruktozi, kas ir šo zāļu sastāvā, un tas var izraisīt nopietnas blakusparādības.

Pirms saņemat šīs zāles, Jums jāpastāsta ārstam, ja Jums (vai Jūsu bērnam) ir iedzimta fruktozes nepanesība, vai ja Jūsu bērns vairs nevar lietot saldus ēdienus vai dzērienus, jo tie izraisa sliktu dūšu, vemšanu vai citas nepatīkamas sajūtas kā vēdera pūšanos, kuņģa spazmas vai caureju.

## **ECALTA satur nātriju**

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā flakonā – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

## **3. Kā lietot ECALTA**

ECALTA vienmēr sagatavos un Jums vai Jūsu bērnam ievadīs ārsts vai veselības aprūpes speciālists (par zāļu sagatavošanu ievadīšanai sīkāk aprakstīts lietošanas instrukcijas beigās, punktā, kas domāts tikai veselības aprūpes speciālistiem).

Ārstēšanu pieaugušajiem sāk ar 200 mg (piesātinājuma devas) ievadīšanu pirmajā dienā. Pēc tam katru dienu ievada 100 mg (uzturošo devu).

Ārstēšanu bērniem un pusaudžiem (vecumā no 1 mēneša līdz 18 gadiem) sāk ar 3,0 mg/kg (nepārsniegt 200 mg) devu pirmajā dienā (piesātinošā deva). Pēc tam katru dienu ievada 1,5 mg/kg (nepārsniegt 100 mg) (uzturošā deva). Ievadītā deva ir atkarīga no pacienta masas.

ECALTA jāievada vienreiz dienā lēnā infūzijā (pilienu) vēnā. Procedūra pieaugušajiem ilgst no 1,5 (uzturošai devai) līdz 3 stundām (piesātinājuma devai). Bērniem un pusaudžiem infūzija aizņems mazāk laika atkarībā no pacienta masas.

Ārsts noteiks Jūsu ārstēšanās ilgumu un ECALTA dienas devas lielumu, kā arī sekos reakcijai uz ārstēšanu un Jūsu stāvoklim.

Parasti ārstēšanai vajadzētu ilgt vismaz 14 dienas pēc tam, kad pēdējo reizi Jūsu asinīs atrastas *Candida* sēnītes.

#### **Ja Jums ievadīts vairāk ECALTA nekā noteikts**

Ja Jums liekas, ka tika ievadīts vairāk ECALTA nekā noteikts, nekavējoties pasakiet to ārstam vai kādam veselības aprūpes speciālistam.

#### **Ja esat aizmirsis lietot ECALTA**

Šīs zāles ievadīs stingrā ārsta uzraudzībā, tādēļ maz ticams, ka kāda deva tiek izlaista. Taču, ja Jums liekas, ka zāļu deva nav ievadīta, pasakiet to ārstam vai farmaceitam.

Ārsts Jums nedrīkst ievadīt dubultu devu.

#### **Ja Jūs pārtraucat lietot ECALTA**

Ārstam pārtraucot ārstēšanu ar ECALTA, Jums nevajadzētu rasties nekādām izpausmēm.

Ārsts var parakstīt Jums citas zāles lietošanai pēc ECALTA kursa, lai turpinātu sēnīšu infekcijas ārstēšanu vai novērstu to atkārtosanos.

Ja Jums atkal parādās sākotnējie simptomi, nekavējoties pasakiet to ārstam vai kādam citam veselības aprūpes speciālistam.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Dažas no šīm blakusparādībām var atklāt Jūsu ārsts, uzraugot Jūsu atbildes reakciju uz zālēm un Jūsu stāvokli.

ECALTA lietošanas laikā tika saņemti reti ziņojumi par dzīvību apdraudošām alerģiskām reakcijām, kas var ietvert apgrūtinātu elpošanu ar sēkšanu vai esošo izsitumu pastiprināšanos.

**Nopietnas blakusparādības – ja parādās kaut kas no zemāk minētā, nekavējoties informējiet savu ārstu vai citu veselības aprūpes speciālistu:**

- krampji (lēkmes),
- pietvīkums,
- izsitumi, nieze (niezēšana),
- karstuma viļņi,
- nātrene,
- pēkšņas elpceļu spazmas, kā rezultāts ir sēkšana vai klepus,
- apgrūtināta elpošana.

#### **Citas blakusparādības**

**Ļoti biežas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 pacientiem):**

- pazemināts kālija līmenis asinīs (hipokaliēmija),
- caureja,
- slikta dūša.

### **Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 lietotājiem) ir:**

- krampji (lēkmes),
- galvassāpes,
- vemšana,
- izmaiņas aknu funkcionālos asins testos,
- izsitumi, nieze (niezēšana),
- izmaiņas nieru funkcionālajos asins testos,
- patoloģiska žults ieplūšana no žultspūšļa zarnu traktā (holestāze),
- paaugstināts cukura līmenis asinīs,
- augsts asinsspiediens,
- zems asinsspiediens,
- pēkšņas elpceļu muskuļu spazmas, kas izraisa sēkšanu vai klepu,
- apgrūtināta elpošana.

### **Retākas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 100 lietotājiem) ir:**

- asiņu recēšanas sistēmas traucējumi,
- pietvīkums,
- karstuma viļņi,
- sāpes kuņģī,
- nātrene,
- sāpes injekcijas vietā.

### **Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem) ir:**

- dzīvību apdraudošas alerģiskas reakcijas.

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt ECALTA**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz iepakojuma. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C-8°C).

Pagatavoto koncentrēto šķīdumu līdz 24 stundām var uzglabāt temperatūrā līdz 25°C. Šķīdumu infūzijām līdz 48 stundām (nesasaldēt) var uzglabāt temperatūrā līdz 25°C (istabas temperatūrā) un ievadīt 25°C temperatūrā (istabas temperatūrā) 48 stundu laikā.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko ECALTA satur

- Aktīvā viela ir anidulafungīns. Katrs flakons ar pulveri satur 100 mg anidulafungīna.
- Citas sastāvdaļas ir fruktoze (skatīt 2. punktu "ECALTA satur fruktozi"), mannīts, polisorbāts 80, vīnskābe, nātrija hidroksīds (pH korekcijai) (skatīt 2. punktu "ECALTA satur nātriju"), sāļsskābe (pH korekcijai).

### ECALTA ārējais izskats un iepakojums

ECALTA pieejams kastītēs, kas satur 1 flakonu ar 100 mg pulvera infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.

Pulveris ir balts vai gandrīz balts.

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

### Ražotājs

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

Lai iegūtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

**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

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

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

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel : +356 21344610

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

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

**Deutschland**  
PFIZER PHARMA GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**Norge**  
Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Eesti**  
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

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

**Ελλάδα**

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

**Latvija**

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

**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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}.**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu/>.

---

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai medicīnas un veselības aprūpes speciālistiem un attiecas tikai uz zālēm ECALTA 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.

Flakona saturs jāizšķīdina ūdenī injekcijām un pēc tam jāatšķaida, turklāt TIKAI ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu infūzijām vai 50 mg/ml (5%) glikozes šķīdumu infūzijām. ECALTA koncentrētā šķīduma saderība ar citām intravenozi ievadāmām vielām, piedevām vai medikamentiem, izņemot 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu infūzijām vai 50 mg/ml (5%) glikozes šķīdumu infūzijām, nav noteikta. Infūzijas šķīdumu nedrīkst sasaldēt.

### Šķīdināšana

Flakona saturs aseptiski jāizšķīdina šķīdinātājā 30 ml ūdenī injekcijām, tā iegūstot koncentrāciju 3,33 mg/ml. Šķīšana var ilgt līdz 5 minūtēm. Ja pēc atšķaidīšanas šķīdumā redzamas sīkas daļiņas vai tas maina krāsu, šķīdums ir jāiznīcina.

Pagatavoto koncentrēto šķīdumu pirms tālākas atšķaidīšanas līdz 24 stundām uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

### Atšķaidīšana un ievadīšana

**Parenterāli ievadāmas zāles pirms lietošanas vizuāli jāpārbauda, vai nav redzamas daļiņas un krāsu izmaiņas, ja vien to ļauj šķīdums un iepakojums. Ja šķīdumā redzamas daļiņas vai tas mainījis krāsu, šķīdums jālikvidē.**

### Pieaugušie pacienti

Aseptiski paņemiet no flakona(-iem) šķīdumu un ievadiet to intravenozā maisā (vai pudelē) ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu infūzijām vai 50 mg/ml (5%) glikozes šķīdumu infūzijām, lai iegūtu atbilstošu anidulafungīna koncentrāciju. Tālāk tabulā doti norādījumi par atšķaidīšanu, lai iegūtu galīgo infūzijas šķīduma koncentrāciju 0,77 mg/ml, un norādīti infūzijas nosacījumi katrai devai.

### Atšķaidīšanas nosacījumi pirms ECALTA ievadīšanas

Deva	Flakonu ar pulveri skaits	Kopējais koncentrāta tilpums	Infūzijas tilpums <sup>A</sup>	Kopējais infūzijas tilpums <sup>B</sup>	Infūzijas ātrums	Minimālais infūzijas ilgums
100 mg	1	30 ml	100 ml	130 ml	1,4 ml/min jeb 84 ml/stundā	90 min.
200 mg	2	60 ml	200 ml	260 ml	1,4 ml/min jeb 84 ml/stundā	180 min.

<sup>A</sup>9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdums infūzijām vai 50 mg/ml (5%) glikozes šķīdums infūzijām

<sup>B</sup> Infūzijas šķīduma koncentrācija ir 0,77 mg/ml

Infūzijas ātrums nedrīkst pārsniegt 1,1 mg/min (atbilst 1,4 ml/min jeb 84 ml/stundā, ja izšķīdināts un atšķaidīts kā norādīts).

### Pediatriskie pacienti

Pediatriskajiem pacientiem vecumā no 1 mēneša līdz < 18 gadiem devas ievadīšanai nepieciešamais infūzijas šķīduma tilpums būs atkarīgs no pacienta ķermeņa masas. Koncentrētais šķīdums jāatšķaida līdz koncentrācijai 0,77 mg/ml, lai iegūtu galīgo infūzijas šķīdumu. Ieteicams izmantot programmējamu šļirci vai infūzijas sūkni. **Infūzijas ātrums nedrīkst pārsniegt 1,1 mg/minūtē (atbilst 1,4 ml/minūtē jeb 84 ml/stundā, ja izšķīdināts un atšķaidīts kā norādīts).**

1. Aprēķiniet pacientam nepieciešamo devu un izšķīdiniet flakona(-u) saturu saskaņā ar norādījumiem, lai iegūtu koncentrāciju 3,33 mg/ml
2. Aprēķiniet nepieciešamo anidulafungīna koncentrāta tilpumu (ml):
  - Anidulafungīna tilpums (ml) = anidulafungīna deva (mg) ÷ 3,33 mg/ml
3. Aprēķiniet nepieciešamo kopējo dozēšanas šķīduma tilpumu (ml), lai iegūtu galīgo koncentrāciju 0,77 mg/ml:
  - Kopējais dozēšanas šķīduma tilpums (ml) = anidulafungīna deva (mg) ÷ 0,77 mg/ml



4. Aprēķiniet atšķaidītāja tilpumu [5% dekstrozes šķīdums injekcijām USP vai 0,9% nātrija hlorīda šķīdums injekcijām USP (fizioloģiskais šķīdums)], kas nepieciešams dozēšanas šķīduma pagatavošanai:

- $\text{Atšķaidītāja tilpums (ml)} = \text{kopējais dozēšanas šķīduma tilpums (ml)} - \text{anidulafungīna tilpums (ml)}$

5. Aseptiski pārnesiet nepieciešamo anidulafungīna un 5% dekstrozes šķīduma injekcijām USP vai 0,9% nātrija hlorīda šķīduma injekcijām USP (fizioloģiskā šķīduma) tilpumu (ml) infūzijas šļircē vai intravenozās infūzijas maisā, lai ievadītu pacientam.

Šķīdums paredzēts tikai vienai lietošanas reizei. Izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.