

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Anidulafungin Olikla 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna lahvička obsahuje 100 mg anidulafunginu.

Rekonstituovaný roztok obsahuje 3,33 mg/ml anidulafunginu a naředěný roztok obsahuje 0,77 mg/ml anidulafunginu.

Pomocná látka se známým účinkem: 102,5 mg fruktosy v jedné injekční lahvičce.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.

Bílý až téměř bílý prášek.

pH rekonstituovaného roztoku je 3,5–5,5.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba invazivní kandidózy u dospělých a pediatrických pacientů ve věku od 1 měsíce až < 18 let (viz body 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Anidulafungin Olikla má být zahájena lékařem se zkušenostmi s léčbou invazivních mykotických infekcí.

Dávkování

Vzorky pro mykotickou kultivaci se mají odebrat před zahájením léčby. Léčbu je možné zahájit předtím, než jsou známy výsledky kultivačního vyšetření, a může být podle nich upravena, jakmile jsou výsledky vyšetření k dispozici.

Dospělí (dávkování a délka trvání léčby)

První den léčby má být podána jednorázová nasycovací dávka 200 mg, která je poté následována dávkou 100 mg denně. Doba trvání léčby má být založena na klinické odpovědi pacienta.

Obecně má antimykotická léčba pokračovat alespoň 14 dní po poslední pozitivní kultivaci.

Údaje podporující podávání dávky 100 mg po dobu léčby delší než 35 dní jsou nedostatečné.

Pacienti s poruchou funkce jater a ledvin

U pacientů s lehkou, středně těžkou či těžkou poruchou funkce jater není zapotřebí žádná úprava dávkování.

U pacientů s jakýmkoli stupněm renální insuficience, včetně dialyzovaných pacientů, není zapotřebí žádná úprava dávkování. Přípravek Anidulafungin Olikla může být podáván bez ohledu na načasování hemodialýzy

(viz bod 5.2).

Jiné zvláštní populace

U dospělých pacientů nejsou zapotřebí žádné úpravy dávkování v závislosti na pohlaví, tělesné hmotnosti, etnickém původu, HIV pozitivitě či pokročilejším věku (viz bod 5.2).

Pediatrická populace (1 měsíc až < 18 let) (dávkování a délka trvání léčby)

První den léčby má být podána jednorázová nasycovací dávka 3,0 mg/kg (maximálně 200 mg), následována poté udržovací dávkou 1,5 mg/kg (maximálně 100 mg) jednou denně.

Doba trvání léčby má být založena na klinické odpovědi pacienta.

Obecně má antimykotická léčba pokračovat po dobu alespoň 14 dní po poslední pozitivní kultivaci.

Bezpečnost a účinnost anidulafunginu nebyly stanoveny u novorozenců (< 1 měsíc) (viz bod 4.4).

Způsob podání

Pouze pro intravenózní podání.

Přípravek Anidulafungin Olikla má být rekonstituován vodou pro injekci na koncentraci 3,33 mg/ml a následně naředěn na výsledný infuzní roztok o koncentraci 0,77 mg/ml. U pediatrických pacientů se objem infuzního roztoku potřebný k podání dávky liší v závislosti na tělesné hmotnosti dítěte. Návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden níže (viz bod 6.6).

Doporučuje se, aby maximální rychlost podání infuze přípravku Anidulafungin Olikla nepřesáhla 1,1 mg/min (odpovídá 1,4 ml/min, pokud je rekonstituován a naředěn podle pokynů). Reakce spojené s podáním infuze se nevyskytují často, pokud rychlost podání infuze anidulafunginu nepřesáhne 1,1 mg/min (viz bod 4.4).

Přípravek Anidulafungin Olikla nesmí být podán injekčně jako bolus.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
Hypersenzitivita na jiné léčivé přípravky ze třídy echinokandinů.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Použití anidulafunginu nebylo zkoumáno u pacientů s kandidovou endokarditidou, osteomyelitidou nebo meningitidou.

Účinnost anidulafunginu byla hodnocena pouze u omezeného počtu pacientů s neutropenií (viz bod 5.1).

Pediatrická populace

Léčba anidulafunginem se nedoporučuje u novorozenců (< 1 měsíc). Při léčbě novorozenců je nutno brát v úvahu terapii diseminované kandidózy zahrnující centrální nervovou soustavu (CNS). Neklínické modely infekce naznačují, že k dostatečné penetraci CNS jsou zapotřebí vyšší dávky anidulafunginu (viz bod 5.3), což vede i k vyšší dávce pomocné látky přípravku – polysorbátu 80. Dle literatury jsou vysoké dávky polysorbátů spojeny s potenciální život ohrožující toxicitou u novorozenců.

Neexistují žádné klinické údaje podporující účinnost a bezpečnost podávání vyšších dávek anidulafunginu, než je doporučeno v bodě 4.2.

Účinky na játra

U zdravých dobrovolníků a pacientů léčených anidulafunginem byly pozorovány zvýšené hladiny jaterních enzymů. Klinicky významné abnormality hodnot jaterních testů se objevily u některých pacientů se závažným základním onemocněním, kteří byli souběžně s anidulafunginem léčeni i řadou dalších léků. Případy významné

jaterní dysfunkce, hepatitidy a jaterního selhání byly v klinických studiích méně časté. Pacienti, u kterých se během léčby anidulafunginem objeví zvýšené hladiny jaterních enzymů, mají být během léčby sledováni pro známky zhoršení jaterních funkcí a má u nich být zhodnocen poměr rizika a přínosu pokračující léčby anidulafunginem.

Anafylaktické reakce

Při podání anidulafunginu byly hlášeny anafylaktické reakce, včetně šoku. Pokud se takové reakce objeví, musí být přerušeno podávání anidulafunginu a musí být poskytnuta příslušná léčba.

Reakce spojené s podáním infuze

Při léčbě anidulafunginem byly hlášeny reakce spojené s podáním infuze, včetně vyrážky, kopřivky, zrudnutí, pruritu, dyspnoe, bronchospasmu a hypotenze. Reakce spojené s podáním infuze se nevyskytují často, pokud rychlost podání infuze anidulafunginu nepřesáhne 1,1 mg/min (viz bod 4.8).

Exacerbace reakcí spojených s podáním infuze souběžně s podáním anestetik byly pozorovány v neklinické studii s potkany (viz bod 5.3). Klinický význam tohoto jevu není znám. Nicméně je třeba opatrnosti, pokud je anidulafungin podáván souběžně s anestetiky.

Obsah fruktosy

Tento léčivý přípravek obsahuje fruktosu. Pacientům s hereditární intolerancí fruktosy (HIF) nesmí být tento přípravek podán, pokud to není nezbytně nutné.

U malých dětí (do 2 let) nemusí být HIF ještě diagnostikována. Léčivé přípravky (obsahující fruktosu) podávané intravenózně mohou být život ohrožující a musí být u této populace kontraindikovány, s výjimkou případů, kdy je podání z klinického hlediska naprosto nezbytné a nejsou dostupné žádné alternativy léčby. U každého pacienta musí být před podáním tohoto léčivého přípravku zjištěna podrobná anamnéza se zaměřením na symptomy HIF.

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné injekční lahvičce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Anidulafungin nepředstavuje klinicky významný substrát, induktor či inhibitor izoenzymů cytochromu P450 (1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A). Studie *in vitro* ovšem zcela nevylučují možnost interakcí *in vivo*.

Byly provedeny interakční studie s anidulafunginem a léčivými přípravky, u nichž je pravděpodobné souběžné podávání. Žádná úprava dávkování se nedoporučuje u žádného z léčivých přípravků, pokud je souběžně s anidulafunginem podáván cyklosporin, vorikonazol nebo takrolimus, a žádná úprava dávkování se nedoporučuje pro anidulafungin, pokud se podává souběžně s amfotericinem B nebo rifampicinem.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání anidulafunginu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Podávání anidulafunginu se v těhotenství nedoporučuje, pokud přínos pro matku jasně nepřevažuje nad potenciálním rizikem pro plod.

Kojení

Není známo, zda se anidulafungin vylučuje do lidského mateřského mléka. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvířat prokázaly vylučování anidulafunginu do mléka.

Riziko pro kojene dítě nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení, nebo ukončit/přerušit podávání anidulafunginu.

Fertilita

Žádné účinky anidulafunginu na fertilitu nebyly pozorovány ve studiích fertility prováděných na samcích a samicích potkanů (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není relevantní.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

V klinických studiích byly hlášeny nežádoucí účinky spojené s podáním infuze anidulafunginu, tyto účinky zahrnovaly vyrážku, pruritus, dyspnoi, bronchospasmus, hypotenzi (časté nežádoucí účinky), zarudnutí, návaly horka a kopřivku (méně časté nežádoucí účinky) a jsou shrnuty v tabulce 1 (viz bod 4.4).

Seznam nežádoucích účinků v tabulkovém formátu

Následující tabulka zahrnuje všechny kauzální nežádoucí účinky (MedDRA termíny) u 840 subjektů, kterým bylo podáváno 100 mg anidulafunginu, hlášené s četností odpovídající kategoriím velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $\leq 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), a ze spontánních hlášení s četností není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1. Tabulka nežádoucích účinků						
Třída orgánových systémů	Velmi časté $\geq 1/10$	Časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$	Méně časté $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$	Vzácné $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$	Velmi vzácné $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000\ 000$	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Poruchy krve a lymfatického systému			Koagulopatie			
Poruchy imunitního systému						Anafylaktický šok, anafylaktická reakce*
Poruchy metabolismu a výživy	Hypokalemie	Hyperglykemie				
Poruchy nervového systému		Konvulze, bolest hlavy				
Cévní poruchy		Hypotenze, hypertenze	Zarudnutí, nával horka			
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Bronchospasmus, dyspnoe				
Gastrointestinální poruchy	Průjem, nauzea	Zvracení	Bolest horní poloviny			

			břicha			
Poruchy jater a žlučových cest		Zvýšení alanin-aminotransferázy, zvýšení alkalické fosfatázy v krvi, zvýšení aspartát-aminotransferázy, zvýšení bilirubinu v krvi, cholestáza	Zvýšení gama-glutamyl-transferázy			
Poruchy kůže a podkožní tkáň		Vyrážka, pruritus	Kopřivka			
Poruchy ledvin a močových cest		Zvýšení koncentrace kreatininu v krvi				
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			Bolest v místě aplikace infuze			

* Viz bod 4.4.

Pediatrická populace

V rámci prospektivní, otevřené, nesrovnávací pediatrické studie byla hodnocena bezpečnost anidulafunginu u 68 pediatrických pacientů (1 měsíc až < 18 let) s ICC (invazivní kandidózou včetně kandidemie) (viz bod 5.1). Četnost výskytu určitých nežádoucích účinků týkajících se poruch jater a žlučových cest, včetně zvýšení hodnot alaninaminotransferázy (ALT) a zvýšení hodnot aspartátaminotransferázy (AST), byla u těchto pediatrických pacientů vyšší (7–10 %), než bylo pozorováno u dospělých (2 %). Ačkoli k tomu mohla přispět určitá náhoda nebo rozdíly v závažnosti základního onemocnění, nelze vyloučit, že nežádoucí účinky týkající se poruch jater a žlučových cest se vyskytují častěji u pediatrických pacientů ve srovnání s dospělými.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
email: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Stejně jako při jakémkoli předávkování mají být použita podpůrná opatření dle potřeby. V případě předávkování se mohou objevit nežádoucí účinky uvedené v bodě 4.8.

Během klinických hodnocení byla omylem podána jednorázová dávka 400 mg anidulafunginu jako nasycovací dávka. Nebyly popsány žádné nežádoucí účinky. Ve studii, kde byla 10 zdravým dobrovolníkům podávána nasycovací dávka 260 mg následovaná dávkou 130 mg denně, nebyla pozorována toxicita, která by omezovala dávkování. U 3 z 10 subjektů se objevilo přechodné asymptomatické zvýšení transamináz (\leq trojnásobek horní hranice normy – ULN).

Během klinické studie u pediatrických pacientů byly jednomu pacientovi podány dvě dávky anidulafunginu,

které činily 143 % očekávané dávky. Nebyly hlášeny žádné klinické nežádoucí účinky.

Přípravek Anidulafungin Olikla není dialyzovatelný.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antimykotika pro systémovou aplikaci, jiná antimykotika pro systémovou aplikaci, ATC kód: J02AX06.

Mechanismus účinku

Anidulafungin je semisyntetický echinokandin, lipopeptid syntetizovaný z fermentačního produktu *Aspergillus nidulans*.

Anidulafungin selektivně inhibuje 1,3- β -D glukansyntázu, enzym přítomný v buňkách hub, ale nikoli v buňkách savčích. To vede k inhibici tvorby 1,3- β -D-glukanu, esenciální složky buněčné stěny hub.

Anidulafungin vykazuje fungicidní aktivitu proti rodu *Candida* a aktivitu proti oblastem aktivního buněčného růstu hyf rodu *Aspergillus fumigatus*.

Účinek in vitro

Anidulafungin *in vitro* působí proti *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* a *C. tropicalis*.

Klinický význam těchto nálezů je uveden v bodě „Klinická účinnost a bezpečnost“.

Izoláty s mutacemi v oblastech „hot spot“ cílového genu byly spojeny s klinickým selháním léčby nebo s průlomovými infekcemi. Většina klinických případů zahrnovala léčbu kaspofunginem.

V pokusech na zvířatech však tyto mutace způsobují zkříženou rezistenci na všechny tři echinokandiny, a proto jsou tyto izoláty klasifikovány jako rezistentní na echinokandin, dokud se nezískají další klinické zkušenosti s anidulafunginem.

Účinek anidulafunginu *in vitro* vůči druhům *Candida* není jednotný. Konkrétně u *C. parapsilosis* jsou hodnoty MIC anidulafunginu vyšší než u ostatních druhů *Candida*. Standardizovaný postup testování citlivosti druhů *Candida* na anidulafungin stejně jako příslušné interpretace hraničních hodnot byly stanoveny Evropskou komisí pro testování antimikrobiální citlivosti (EUCAST).

Hraniční hodnoty testování citlivosti

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) stanovil pro testování citlivosti tato kritéria interpretace minimální inhibiční koncentrace (MIC) anidulafunginu:

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

Účinek in vivo

Parenterálně podaný anidulafungin byl účinný proti druhům *Candida* u imunokompetentních a imunokompromitovaných myších a králíčích modelů. Léčba anidulafunginem prodlužovala přežití a také zmenšovala ložiska druhů *Candida* v orgánech, pokud toto bylo zjišťováno během intervalu 24 až 96 hodin po poslední léčbě.

Experimentální infekce zahrnovaly diseminovanou infekci *C. albicans* u neutropenických králíků, jícnovou/orofaryngeální infekci neutropenických králíků flukonazol-rezistentním kmenem *C. albicans* a diseminovanou infekci neutropenických myší flukonazol-rezistentním kmenem *C. glabrata*.

Klinická účinnost a bezpečnost

Kandidemie a jiné formy invazivní kandidózy

Bezpečnost a účinnost anidulafunginu byly hodnoceny v pivotní randomizované dvojitě zaslepené multicentrické mezinárodní studii fáze 3 především u non-neutropenických pacientů s kandidemií a u omezeného počtu pacientů s kandidovou infekcí hlubokých tkání nebo s infekcí tvořící abscesy.

Pacienti s kandidovou endokarditidou, osteomyelitidou či meningitidou nebo s infekcí způsobenou *C. krusei* byli ze studie vyřazeni. Randomizovaní pacienti dostávali anidulafungin i.v. (nasyčovací dávka 200 mg následovaná každodenní dávkou 100 mg), nebo flukonazol i.v. (nasyčovací dávka 800 mg následovaná každodenní dávkou 400 mg). Pacienti byli stratifikováni dle APACHE II skóre (≤ 20 a >20) a přítomnosti či absence neutropenie. Léčba byla podávána alespoň 14 dní, ne však déle než 42 dní. Pacienti v obou studijních ramenech mohli přejít na perorální formu flukonazolu po alespoň 10 dnech intravenózní léčby za předpokladu, že byli schopni tolerovat perorální léčivé přípravky, byli afebrilní alespoň posledních 24 hodin a poslední hemokultury byly *Candida* - negativní.

Pacienti, kterým byla podána alespoň jedna dávka studijních léčivých přípravků a kteří měli před zařazením do studie pozitivní kultivaci pro kandidové druhy z normálně sterilního místa, byli zařazeni do MITT (modified intent-to-treat) populace. V primární analýze účinnosti celkové odpovědi u MITT populace na konci i.v. terapie byl anidulafungin porovnáván s flukonazolem v předem specifikovaném dvoustupňovém statistickém srovnání (non-inferiorita, po které následuje superiorita). Úspěšná celková odpověď vyžadovala klinické zlepšení a mikrobiologickou eradikaci. Pacienti byli sledováni 6 týdnů po ukončení léčby.

Celkem 256 pacientů (ve věku 16–91 let) bylo randomizováno do skupin a dostalo alespoň jednu dávku studijní medikace. Nejčastěji izolovanými kmeny při vstupu do studie byly *C. albicans* (63,8 % anidulafungin; 59,3 % flukonazol), následně *C. glabrata* (15,7 %; 25,4 %), *C. parapsilosis* (10,2 %; 13,6 %) a *C. tropicalis* (11,8 %; 9,3 %), s 20, 13 respektive 15 izoláty posledních tří kmenů ve skupině s anidulafunginem. Většina pacientů měla APACHE II skóre ≤ 20 a velmi málo jich bylo neutropenických.

Údaje o účinnosti celkové a pro podskupiny jsou uvedeny v tabulce 2.

Tabulka 2. Celkový úspěch u MITT populace: primární a sekundární cílové parametry			
	Anidulafungin	Flukonazol	Rozdíl mezi skupinami ^a (95% CI)
Konec i.v. léčby (1° cílový parametr)	96/127 (75,6 %)	71/118 (60,2 %)	15,42 (3,9; 27,0)
Kandidemie pouze	88/116 (75,9 %)	63/103 (61,2 %)	14,7 (2,5; 26,9)
Ostatní sterilní místa ^b	8/11 (72,7 %)	8/15 (53,3 %)	-
Peritoneální tekutina/IA ^c absces	6/8	5/8	
Ostatní	2/3	3/7	
<i>C. albicans</i> ^d	60/74 (81,1 %)	38/61 (62,3 %)	-
Non- <i>albicans</i> kmeny ^d	32/45 (71,1 %)	27/45 (60,0 %)	-
APACHE II skóre ≤ 20	82/101 (81,2 %)	60/98 (61,2 %)	-
APACHE II skóre > 20	14/26 (53,8 %)	11/20 (55,0 %)	-
Bez neutropenie (ANC, buňky/mm ³ > 500)	94/124 (75,8 %)	69/114 (60,5 %)	-
Neutropenie (ANC, počet buněk/mm ³ ≤ 500)	2/3	2/4	-
Ostatní cílové parametry			
Konec celé léčby	94/127 (74,0 %)	67/118 (56,8 %)	17,24 (2,9; 31,6) ^e
2 týdny sledování	82/127 (64,6 %)	58/118 (49,2 %)	15,41 (0,4; 30,4) ^e
6 týdnů sledování	71/127 (55,9 %)	52/118 (44,1 %)	11,84 (-3,4; 27,0) ^e

^a Počítáno jako anidulafungin mínus flukonazol.

^b S nebo bez současné kandidemie.

^c Intraabdominální.

^d Údaje uvedeny pro pacienty s jedním výchozím patogenem.

^e 98,3% intervaly spolehlivosti upravené *post hoc* pro několikanásobné porovnání sekundárních cílových parametrů.

Míry mortality v obou ramenech s anidulafunginem i flukonazolem jsou uvedeny níže v tabulce 3:

Tabulka 3. Mortalita		
	Anidulafungin	Flukonazol
Celková mortalita ve studii	29/127 (22,8 %)	37/118 (31,4 %)
Mortalita během léčby ve studii	10/127 (7,9 %)	17/118 (14,4 %)
Mortalita přisuzovaná kandidové infekci	2/127 (1,6 %)	5/118 (4,2 %)

Další údaje u pacientů s neutropenií

Účinnost anidulafunginu (intravenózní nasycovací dávka 200 mg následovaná každodenní intravenózní dávkou 100 mg) u dospělých pacientů s neutropenií (definovaná jako absolutní počet neutrofilů ≤ 500 buněk/mm³, počet leukocytů ≤ 500 buněk/mm³ nebo u pacientů klasifikovaných zkoušejícím jako trpící neutropenií při vstupu do studie) s mikrobiologicky potvrzenou invazivní kandidózou byla hodnocena v analýze souhrnných údajů z 5 prospektivních studií (1 srovnávací oproti kaspofunginu a 4 otevřené, nesrovnávací). Pacienti byli léčeni po dobu minimálně 14 dní. U klinicky stabilních pacientů bylo povoleno převedení na terapii azolem podávaným perorálně po nejméně 5 až 10 dnech léčby anidulafunginem. Do analýzy bylo zahrnuto celkem 46 pacientů. Většina pacientů trpěla pouze kandidemií (84,8 %; 39/46). Nejčastějšími patogeny izolovanými na začátku studie byly *C. tropicalis* (34,8 %; 16/46), *C. krusei* (19,6 %; 9/46), *C. parapsilosis* (17,4 %; 8/46), *C. albicans* (15,2 %; 7/46) a *C. glabrata* (15,2 %; 7/46). Míra úspěšné celkové odpovědi na konci intravenózní léčby (primární cílový parametr) byla 26/46 (56,5 %) a na konci veškeré léčby byla 24/46 (52,2 %). Mortalita z jakékoli příčiny až do konce studie (kontrolní návštěva v 6. týdnu) byla 21/46 (45,7 %).

Účinnost anidulafunginu u dospělých pacientů s neutropenií (definovaná jako absolutní počet neutrofilů ≤ 500 buněk/mm³ při vstupu do studie) s invazivní kandidózou byla hodnocena v prospektivním, dvojité zaslepeném, randomizovaném klinickém hodnocení. Zařazení pacienti dostávali buď anidulafungin (intravenózní nasycovací dávka 200 mg následovaná každodenní intravenózní dávkou 100 mg), nebo kaspofungin (intravenózní nasycovací dávka 70 mg následovaná každodenní intravenózní dávkou 50 mg) (randomizace 2:1). Pacienti byli léčeni po dobu minimálně 14 dní. U klinicky stabilních pacientů bylo povoleno převedení na terapii azolem podávaným perorálně po nejméně 10 dnech hodnocené léčby. Do studie bylo zařazeno celkem 14 pacientů s neutropenií a mikrobiologicky potvrzenou invazivní kandidózou (populace MITT) (11 používalo anidulafungin, 3 kaspofungin). Většina pacientů trpěla pouze kandidemií. Nejčastějšími patogeny izolovanými na začátku studie byly *C. tropicalis* (4 anidulafungin, 0 kaspofungin), *C. parapsilosis* (2 anidulafungin, 1 kaspofungin), *C. krusei* (2 anidulafungin, 1 kaspofungin) a *C. ciferrii* (2 anidulafungin, 0 kaspofungin). Míra úspěšné celkové odpovědi na konci intravenózní léčby (primární cílový parametr) činila 8/11 (72,7 %) u anidulafunginu a 3/3 (100,0 %) u kaspofunginu (rozdíl -27,3; 95% CI -80,9; 40,3). Míra úspěšné celkové odpovědi na konci veškeré léčby činila 8/11 (72,7 %) u anidulafunginu a 3/3 (100,0 %) u kaspofunginu (rozdíl -27,3; 95% CI -80,9; 40,3). Mortalita z jakékoli příčiny až do kontrolní návštěvy v 6. týdnu činila u anidulafunginu (populace MITT) 4/11 (36,4 %) a u kaspofunginu 2/3 (66,7 %).

Pacienti s mikrobiologicky potvrzenou invazivní kandidózou (populace MITT) a s neutropenií byli identifikováni v analýze souhrnných údajů ze 4 studií s podobným designem v prospektivním, otevřeném, nesrovnávacím uspořádání. Účinnost anidulafunginu (intravenózní nasycovací dávka 200 mg následovaná každodenní intravenózní dávkou 100 mg) byla hodnocena u 35 dospělých pacientů s neutropenií, definovanou jako absolutní počet neutrofilů ≤ 500 buněk/mm³, nebo u 22 pacientů počtem leukocytů ≤ 500 buněk/mm³ nebo u 13 pacientů klasifikovaných zkoušejícím jako trpící neutropenií při vstupu do studie. Pacienti byli léčeni po dobu minimálně 14 dní. U klinicky stabilních pacientů bylo povoleno převedení na terapii perorálním azolem po nejméně 5 až 10 dnech léčby anidulafunginem. Většina pacientů trpěla pouze kandidemií (85,7 %). Nejčastějšími patogeny izolovanými při vstupu do studie byly *C. tropicalis* (12 pacientů), *C. albicans* (7 pacientů), *C. glabrata* (7 pacientů), *C. krusei* (7 pacientů) a *C. parapsilosis* (6 pacientů). Míra úspěšné celkové odpovědi na konci intravenózní léčby (primární cílový parametr) byla 18/35 (51,4 %) a na konci veškeré léčby 16/35 (45,7 %). Mortalita z jakékoli příčiny ke dni 28 činila 10/35 (28,6 %). Míra úspěšné celkové odpovědi byla na konci intravenózní léčby i na konci veškeré léčby 7/13 (53,8 %) u 13 pacientů s neutropenií hodnocenou zkoušejícím při vstupu do studie.

Další údaje u pacientů s infekcemi hlubokých tkání

Účinnost anidulafunginu (intravenózní nasycovací dávka 200 mg následovaná každodenní intravenózní dávkou 100 mg) u dospělých pacientů s mikrobiologicky potvrzenou kandidózou hlubokých tkání byla hodnocena v analýze souhrnných údajů z 5 prospektivních studií (1 srovnávací a 4 otevřené). Pacienti byli léčeni po dobu minimálně 14 dní. Ve 4 otevřených studiích bylo povoleno převedení na terapii azolem perorálně po nejméně 5 až 10 dnech léčby anidulafunginem. Do analýzy bylo zahrnuto celkem 129 pacientů. Dvacet jedna pacientů (16,3 %) trpělo současně kandidemií. Průměrná hodnota skóre APACHE II byla 14,9 (rozmezí 2–44). Mezi nejčastější místa infekce patřila peritoneální dutina (54,3 %; 70 ze 129), žlučové cesty (7,0 %; 9 ze 129), pleurální dutina (5,4 %; 7 ze 129) a ledviny (3,1 %; 4 ze 129). Mezi nejčastější patogeny izolované z hlubokých tkání při vstupu do studie patřily *C. albicans* (64,3 %; 83 ze 129), *C. glabrata* (31,0 %; 40 ze 129), *C. tropicalis* (11,6 %; 15 ze 129) a *C. krusei* (5,4 %; 7 ze 129). V tabulce 4 je uvedena míra úspěšné celkové odpovědi na konci intravenózní léčby (primární cílový parametr) a na konci veškeré léčby a mortalita z jakékoli příčiny až do kontrolní návštěvy v 6. týdnu.

Tabulka 4. Míra úspěšné celkové odpovědi^a a mortalita z jakékoli příčiny u pacientů s kandidózou hlubokých tkání – souhrnná analýza

	Populace MITT n/N (%)
Úspěšná celková odpověď při EOIVT^b	
Celkem	102/129 (79,1)
Peritoneální dutina	51/70 (72,9)
Žlučové cesty	7/9 (77,8)
Pleurální dutina	6/7 (85,7)
Ledviny	3/4 (75,0)
Úspěšná celková odpověď při EOT^b	94/129 (72,9)
Mortalita z jakékoli příčiny	40/129 (31,0)

^a Úspěšná celková odpověď byla definována jako klinický i mikrobiologický úspěch léčby.

^b EOIVT, End of Intravenous Treatment (konec intravenózní léčby); EOT, End of All Treatment (konec veškeré léčby).

Pediatrická populace

V rámci prospektivní, otevřené, nesrovnávací nadnárodní studie byla hodnocena bezpečnost a účinnost anidulafunginu u 68 pediatrických pacientů ve věku 1 měsíc až < 18 let s invazivní kandidózou včetně kandidemie (ICC). Pacienti byli rozděleni podle věku (1 měsíc až < 2 roky, 2 roky až < 5 let a 5 let až < 18 let) a po dobu až 35 dní dostávali jednou denně intravenózně anidulafungin (první den nasycovací dávka 3,0 mg/kg a následně každý den udržovací dávka 1,5 mg/kg), poté mohli být pacienti převedeni na léčbu perorální formou flukonazolu (6–12 mg/kg/den, maximálně 800 mg/den). Po 2 a 6 týdnech od EOT proběhla kontrola pacientů.

Z 68 pacientů, kterým byl podán anidulafungin, byla u 64 pacientů mikrobiologicky potvrzena infekce patogenem rodu *Candida* a zhodnocena účinnost u MITT populace. Celkem u 61 pacientů (92,2 %) byl patogen rodu *Candida* izolován pouze z krve. Nejčastěji izolovanými patogeny byly *Candida albicans* (25 [39,1 %] pacientů), *Candida parapsilosis* (17 [26,6 %] pacientů) a *Candida tropicalis* (9 [14,1 %] pacientů). Úspěšná celková odpověď byla definována jako úspěšná klinická odpověď (vyléčení nebo zlepšení) a úspěšná mikrobiologická odpověď (eradikace nebo předpokládaná eradikace). Míry úspěšné celkové odpovědi u MITT populace jsou uvedeny v tabulce 5.

Tabulka 5. Souhrn úspěšné celkové odpovědi dle věku, MITT populace

Časový parametr	Celková odpověď	Úspěšná celková odpověď, n (%)			
		1 měsíc až < 2 roky (N = 16) n (n/N, %)	2 roky až < 5 let (N = 18) n (n/N, %)	5 let až < 18 let (N = 30) n (n/N, %)	Celkem (N = 64) n (n/N, %)
EOIVT	Úspěšná	11 (68,8)	14 (77,8)	20 (66,7)	45 (70,3)

	95% CI	(41,3; 89,0)	(52,4; 93,6)	(47,2; 82,7)	(57,6; 81,1)
EOT	Úspěšná	11 (68,8)	14 (77,8)	21 (70,0)	46 (71,9)
	95% CI	(41,3; 89,0)	(52,4; 93,6)	(50,6; 85,3)	(59,2; 82,4)
Kontrola ve 2. týdnu	Úspěšná	11 (68,8)	13 (72,2)	22 (73,3)	46 (71,9)
	95% CI	(41,3; 89,0)	(46,5; 90,3)	(54,1; 87,7)	(59,2; 82,4)
Kontrola v 6. týdnu	Úspěšná	11 (68,8)	12 (66,7)	20 (66,7)	43 (67,2)
	95% CI	(41,3; 89,0)	(41,0; 86,7)	(47,2; 82,7)	(54,3; 78,4)

95% CI = interval spolehlivosti pro parametr binomického rozdělení pomocí Clopperovy-Pearsonovy metody; EOIVT = End of Intravenous Treatment (konec intravenózní léčby); EOT = End of All Treatment (konec veškeré léčby); FU = follow-up (kontrola); MITT = modified intent-to-treat; N = počet subjektů v populaci; n = počet subjektů odpovídajících na léčbu

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Obecné farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika anidulafunginu byla stanovena u zdravých dobrovolníků, zvláštních populací a pacientů. Byla pozorována nízká interindividuální variabilita při systémové expozici (koeficient variace ~ 25 %). Ustáleného stavu bylo dosaženo první den po podání nasycovací dávky (dvojnásobek udržovací denní dávky).

Distribuce

Farmakokinetika anidulafunginu je charakterizována rychlým distribučním poločasem (0,5–1 hod) a distribučním objemem 30–50 litrů, který je podobný objemu celkové tělesné tekutiny. Anidulafungin se značně váže na lidské plazmatické proteiny (> 99 %). Nebyly prováděny žádné specifické studie týkající se distribuce anidulafunginu ve tkáních u lidí. Nejsou proto k dispozici žádné informace ohledně průniku anidulafunginu do mozkomíšního moku a/nebo přes hematoencefalickou bariéru.

Biotransformace

Jaterní metabolismus anidulafunginu nebyl pozorován. Anidulafungin není klinicky významným substrátem, induktorem ani inhibitorem izoenzymů cytochromu P450. Je nepravděpodobné, že anidulafungin bude mít klinicky významné účinky na metabolismus léků metabolizovaných izoenzymy cytochromu P450.

Anidulafungin je při fyziologických teplotách a fyziologickém pH pomalu chemicky degradován na peptid s otevřeným řetězcem, který postrádá antimykotický účinek. Degradací poločas anidulafunginu *in vitro* při fyziologických podmínkách je přibližně 24 hodin. *In vivo* je produkt s otevřeným řetězcem následně konvertován na peptidické štěpné produkty a eliminován převážně biliární exkrecí.

Eliminace

Clearance anidulafunginu je přibližně 1 l/h. Anidulafungin má predominantní eliminační poločas přibližně 24 hodin, který charakterizuje většinu časového profilu plazmatických koncentrací. Terminální poločas anidulafunginu, který charakterizuje terminální eliminační fázi profilu, je 40–50 hodin.

V klinické studii při podání jednorázové dávky byl zdravým dobrovolníkům podáván radioaktivně značený (¹⁴C) anidulafungin (~88 mg). Přibližně 30 % podané radioaktivní dávky bylo eliminováno stolicí během 9 dní, z toho méně než 10 % jako nezměněná látka. Méně než 1 % z podané radioaktivní dávky bylo vyloučeno močí, což ukazuje na zanedbatelnou renální clearance. Koncentrace anidulafunginu klesly pod hranici měřitelnosti 6 dní po podání dávky. Zanedbatelné množství radioaktivity dodané značenou látkou bylo eliminováno z krve, moči a stolice za 8 týdnů po podání dávky.

Linearita

Anidulafungin vykazuje lineární farmakokinetiku v širokém rozmezí dávek podávaných jedenkrát denně (15–130 mg).

Zvláštní populace

Pacienti s mykotickými infekcemi

Farmakokinetika anidulafunginu u pacientů s mykotickou infekcí je podobná farmakokinetice pozorované u

zdravých dobrovolníků při populační farmakokinetické analýze. Při dávkovacím režimu 200/100 mg denně a rychlosti infuze 1,1 mg/min by mohly maximální a minimální plazmatické hladiny v ustáleném stavu dosahovat přibližně 7 mg/l respektive 3 mg/l, s průměrnou plochou pod křivkou (AUC) v ustáleném stavu přibližně 110 mg·h/l.

Tělesná hmotnost

Přestože tělesná hmotnost byla v populační farmakokinetické analýze identifikována jako zdroj variability clearance, má jen malý klinický význam pro farmakokinetiku anidulafunginu.

Pohlaví

Plazmatické koncentrace anidulafunginu byly u zdravých mužů a žen podobné. Ve studiích opakovaného podání byla clearance mírně rychlejší (přibližně o 22 %) u mužů.

Starší populace

Analýza populační farmakokinetiky ukázala, že medián clearance se mírně lišil mezi starší populací (pacienti \geq 65 let, medián Cl = 1,07 l/h) a populací mladší (pacienti < 65 let, medián Cl = 1,22 l/h), rozsah hodnot clearance však byl podobný.

Rasa

Farmakokinetika anidulafunginu byla podobná u bělochů, černochů, Asiatů a Hispánců.

HIV pozitivita

Úpravy dávkování v závislosti na HIV pozitivitě nejsou zapotřebí, bez ohledu na souběžnou antiretrovirovou léčbu.

Porucha funkce jater

Anidulafungin není metabolizován v játrech. Farmakokinetika anidulafunginu byla hodnocena u pacientů s poruchou funkce jater dle Childovy-Pughovy klasifikace A, B či C. Koncentrace anidulafunginu nebyly zvýšeny u subjektů s jakýmkoli stupněm jaterní nedostatečnosti. Ačkoli u pacientů se stupněm C Childovy-Pughovy klasifikace bylo pozorováno mírné snížení AUC, bylo stále v rozmezí populačních odhadů pro zdravé dobrovolníky.

Porucha funkce ledvin

Anidulafungin má zanedbatelnou renální clearance (< 1 %). V klinické studii subjektů s lehkou, středně těžkou, těžkou či terminální (na dialýze závislou) renální insuficiencí byly farmakokinetické parametry anidulafunginu podobné těm, které byly pozorovány u subjektů s normální renální funkcí. Anidulafungin není dialyzovatelný a může být podáván bez ohledu na časování hemodialýz.

Pediatriká populace

Farmakokinetika anidulafunginu po alespoň pětidenním dávkování byla sledována u 24 imunokompromitovaných pediatrických (2–11 let) a dospívajících (12–17 let) pacientů s neutropenií. Ustáleného stavu bylo dosaženo první den po podání nasycovací dávky (dvojnásobek udržovací dávky) a rovnovážné C_{\max} a AUC_{ss} rostou v závislosti na dávce. Systémová expozice po podání denní udržovací dávky 0,75 a 1,5 mg/kg/den u pacientů ve věku 2 až 17 let byla srovnatelná s expozicí pozorovanou u dospělých po podání dávky 50 mg/den, respektive 100 mg/den. Oba režimy byly pacienty dobře tolerovány.

V rámci prospektivní, otevřené, nesrovnávací pediatrické studie byla sledována farmakokinetika anidulafunginu po podání nasycovací dávky 3,0 mg/kg a udržovací dávky 1,5 mg/kg/den u 66 pediatrických pacientů (1 měsíc až < 18 let) s ICC (viz bod 5.1). Na základě populační farmakokinetické analýzy dat od dospělých i pediatrických pacientů s ICC byly průměrné expoziční parametry ($AUC_{0-24,ss}$ a $C_{\min,ss}$) v ustáleném stavu u všech pediatrických pacientů ve všech věkových skupinách (1 měsíc až < 2 roky, 2 roky až < 5 let a 5 let až < 18 let) srovnatelné s parametry u dospělých, kteří dostávali nasycovací dávku 200 mg a udržovací dávku 100 mg/den. Cl (l/h/kg) upravená dle tělesné hmotnosti a distribuční objem v ustáleném stavu (l/kg) byly ve všech věkových skupinách podobné.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích trvajících 3 měsíce byly pozorovány známky jaterní toxicity včetně zvýšených hodnot enzymů a morfologických změn jak u myší, tak u opic při dávkách 4–6krát vyšších, než je očekávaná klinická terapeutická expozice. *In vitro* a *in vivo* studie genotoxicity anidulafunginu neposkytly žádné důkazy pro genotoxický potenciál. Dlouhodobé studie na zvířatech ke zhodnocení karcinogenního potenciálu anidulafunginu nebyly provedeny.

Podávání anidulafunginu potkanům nemělo žádný vliv na reprodukci, včetně samčí a samičí fertility.

Anidulafungin přecházel u potkanů přes placentární bariéru a byl detekován ve fetální plazmě.

Byly prováděny studie toxicity embryofetálního vývoje s dávkami v rozmezí 0,2–2násobku (u potkanů) a v rozmezí 1–4násobku (u králíků) navrhované terapeutické udržovací dávky 100 mg/den. Při podávání potkanům nevedl anidulafungin k žádné vývojové toxicitě ani při nejvyšší zkoušené dávce. Účinky na vývoj pozorované u králíků (mírně snížená hmotnost plodu) se objevovaly jen ve skupině s nejvyšší dávkou, která vedla i k projevům toxicity u matek.

Koncentrace anidulafunginu v mozku po jednorázovém podání dávky byla u neinfikovaných dospělých a neonatálních potkanů nízká (poměr koncentrace v mozku a plazmě byl přibližně 0,2). Nicméně koncentrace v mozku se u neinfikovaných neonatálních potkanů po pěti denních dávkách zvýšily (poměr koncentrace v mozku a plazmě byl přibližně 0,7). Ve studiích po opakovaném podání dávky u králíků s diseminovanou kandidózou a u myší s kandidovou infekcí centrální nervové soustavy (CNS) se ukázalo, že anidulafungin redukuje mykotické ložisko v mozku. Výsledky farmakokineticko-farmakodynamických studií diseminované kandidózy a hematogenní meningoencefalitidy způsobené rodem *Candida* na králíčích modelech naznačily, že pro optimální léčbu infekcí tkání CNS ve srovnání s ostatními tkáněmi (mimo CNS), jsou nutné vyšší dávky anidulafunginu (viz bod 4.4).

Potkani dostávali dávky anidulafunginu ve třech dávkových hladinách a byli anestetizováni během jedné hodiny použitím kombinace ketaminu a xylazinu. U potkanů ve skupině s nejvyšší dávkou se objevily reakce spojené s podáním infuze, které se anestezií zhoršily. U některých potkanů ze skupiny se středně vysokou dávkou se objevily podobné reakce, ale pouze po podání anestezie. U zvířat s nízkou dávkou se neobjevily žádné nežádoucí reakce bez ohledu na přítomnost anestezie a žádné reakce spojené s podáním infuze se neobjevily ve skupině se středně vysokou dávkou při absenci anestezie.

Studie provedené na juvenilních potkanech neprokázaly větší náchylnost k hepatotoxicitě anidulafunginu ve srovnání s dospělými zvířaty.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Fruktosa
Mannitol (E 421)
Polysorbát 80 (E 433)
Kyselina vinná (E 334)
Hydroxid sodný (pro úpravu pH)
Kyselina chlorovodíková (pro úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky nebo elektrolyty s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Připouští se odchylky od teploty do 25 °C po dobu 96 hodin a prášek lze zpětně vrátit do chladničky.

Rekonstituovaný roztok

Chemická a fyzikální stabilita rekonstituovaného roztoku byla prokázána po dobu 24 hodin při 25 °C.

Infuzní roztok

Chemická a fyzikální stabilita infuzního roztoku byla prokázána po dobu 48 hodin při 25 °C.

Chraňte před mrazem.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při teplotě 2°C – 8°C, pokud rekonstituce/ředění neproběhly za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Podmínky uchovávání po rekonstituci a naředění léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a velikost balení

30ml nebo 50ml injekční lahvička ze skla třídy I s elastomerovou zátkou (chlorbutylová pryž) a hliníkovým víčkem s odtrhovacím krytem (flip-off).

Velikost balení: 1 nebo 5 injekčních lahviček.
Na trhu nemusejí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

Přípravek Anidulafungin Olikla musí být rekonstituován vodou pro injekci a poté naředěn POUZE 9 mg/ml (0,9%) infuzním roztokem chloridu sodného nebo 50 mg/ml (5%) infuzním roztokem glukosy. Kompatibilita rekonstituovaného přípravku Anidulafungin Olikla s intravenózními substancemi, aditivy nebo léky jinými než 9 mg/ml (0,9%) infuzní roztok chloridu sodného nebo 50 mg/ml (5%) infuzní roztok glukosy nebyla stanovena. Infuzní roztok nesmí být zmrazen.

Rekonstituce

Jedna lahvička s práškem rekonstituovaným ve 30 ml vody pro injekci za aseptických podmínek má koncentraci 3,33 mg/ml. Doba rekonstituce může být až 5 minut. Pokud se identifikují částice nebo zabarvení po následném ředění, roztok musí být zlikvidován.

Naředění a infuze

Parenterální léčivé přípravky je třeba před podáním vizuálně zkontrolovat, zda nejsou přítomny částice a zda nedošlo k zabarvení, a to vždy, když to roztok a balení umožňuje. Pokud identifikujete částice či zabarvení, roztok zlikvidujte.

Dospělí pacienti

Transferem rekonstituovaných obsahů lahvičky/lahviček za aseptických podmínek do i.v. vaku (nebo lahve) obsahujícího 9 mg/ml (0,9%) roztok chloridu sodného nebo 50 mg/ml (5%) roztok glukosy je dosaženo koncentrace anidulafunginu 0,77 mg/ml. Níže uvedená tabulka poskytuje objemy pro každou dávku.

Požadavky na ředění pro podání přípravku Anidulafungin Olikla

Dávka	Počet lahviček s práškem	Celkový rekonstituovaný objem	Objem infuze ^A	Celkový objem infuze ^B	Rychlost infuze	Minimální doba trvání infuze
100 mg	1	30 ml	100 ml	130 ml	1,4 ml/min nebo 84 ml/hod	90 min
200 mg	2	60 ml	200 ml	260 ml	1,4 ml/min nebo 84 ml/hod	180 min

^A Buď 9 mg/ml (0,9%) roztok chloridu sodného nebo 50 mg/ml (5%) roztok glukosy.

^B Koncentrace infuzního roztoku je 0,77 mg/ml.

Rychlost podání infuze nemá přesáhnout 1,1 mg/min (odpovídá 1,4 ml/min nebo 84 ml/hod, pokud je přípravek rekonstituován a naředěn podle pokynů), (viz body 4.2, 4.4 a 4.8).

Pediatričtí pacienti

U pediatrických pacientů ve věku od 1 měsíce do <18 let se objem infuzního roztoku potřebný k podání dávky bude lišit v závislosti na hmotnosti pacienta. Rekonstituovaný roztok musí být dále naředěn na koncentraci 0,77 mg/ml pro výsledný infuzní roztok. Doporučuje se použít programovatelnou injekční stříkačku nebo infuzní pumpu. **Rychlost infuze nemá překročit 1,1 mg/min (což odpovídá 1,4 ml/min nebo 84 ml/hod, je-li rekonstituce a ředění provedeno dle pokynů)** (viz body 4.2 a 4.4).

- Vypočítejte dávku pro daného pacienta a proveďte rekonstituci požadované injekční lahvičky (injekčních lahviček) podle pokynů k rekonstituci, aby bylo dosaženo koncentrace 3,33 mg/ml (viz body 2 a 4.2).
- Vypočítejte objem (ml) potřebného rekonstituovaného anidulafunginu:
 - Objem anidulafunginu (ml) = dávka anidulafunginu (mg) ÷ 3,33 mg/ml.
- Vypočítejte celkový objem dávkovaného roztoku (ml) potřebného pro dosažení výsledné koncentrace 0,77 mg/ml:
 - Celkový objem dávkovaného roztoku (ml) = dávka anidulafunginu (mg) ÷ 0,77 mg/ml.
- Vypočítejte objem ředícího roztoku (5% roztok glukosy nebo 0,9% roztok chloridu sodného) požadovaného k přípravě dávkovaného roztoku:
 - Objem ředícího roztoku (ml) = celkový objem dávkovaného roztoku (ml) – objem anidulafunginu (ml).
- Požadované objemy (ml) anidulafunginu a 5% roztoku glukosy nebo 0,9% roztoku chloridu sodného přeneste za aseptických podmínek do infuzní injekční stříkačky nebo i.v. infuzního vaku potřebných k podání.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Olikla s.r.o., náměstí Smiřických 42, 281 63 Kostelec nad Černými lesy, Česká republika

8. REGISTRACNÍ ČÍSLO(A)

Reg. č.: 26/458/19-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 9. 3. 2021

Datum posledního prodloužení registrace: 14. 5. 2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

27. 6. 2025