

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Anidulafungin Olikla 100 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 100 mg anidulafungínu.

Rekonštituovaný roztok obsahuje 3,33 mg/ml anidulafungínu a zriedený roztok obsahuje 0,77 mg/ml anidulafungínu.

Pomocná látka so známym účinkom: 102,5 mg fruktózy v jednej injekčnej liekovke.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na koncentrát na infúzny roztok.

Biely až sivobiely prášok.

Rekonštituovaný roztok má pH 3,5 – 5,5.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba invazívnej kandidózy u dospelých a pediatrických pacientov vo veku 1 mesiac až < 18 rokov (pozri časti 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu liekom Anidulafungin Olikla má začať lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou invazívnych mykotických infekcií.

Dávkovanie

Pred začatím liečby sa majú odobrať vzorky na kultiváciu mykóz. Liečba môže začať predtým, ako sú známe výsledky kultivačného vyšetrenia, pričom ju možno primerane upraviť, akonáhle sú výsledky k dispozícii.

Dospelá populácia (dávkovanie a trvanie liečby)

Prvý deň liečby sa má podať jednorazová nasycovacia dávka 200 mg a pokračuje sa dávkou 100 mg denne. Trvanie liečby závisí od klinickej odpovede pacienta.

Vo všeobecnosti má antimykotická liečba pokračovať aspoň 14 dní po poslednej pozitívnej kultivácii.

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje na podporu liečby v dávke 100 mg podávanej dlhšie ako 35 dní.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek a pečene

U pacientov s miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene sa nevyžadujú úpravy dávok. Úpravy dávok sa nevyžadujú u pacientov s akýmkoľvek stupňom renálnej insuficiencie

vrátane dialyzovaných pacientov. Anidulafungin Olikla sa môže podávať nezávisle od načasovania hemodialýzy (pozri časť 5.2).

Iné osobitné skupiny pacientov

Úpravy dávky sa nevyžadujú u dospelých pacientov vzhľadom na pohlavie, hmotnosť, etnickú príslušnosť, HIV pozitivitu alebo vyšší vek (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia (1 mesiac až < 18 rokov) (dávkovanie a trvanie liečby)

Prvý deň liečby sa má podať jednorazová nasycovacia dávka 3,0 mg/kg (nesmie presiahnuť 200 mg) a pokračuje sa dennou udržiavacou dávkou 1,5 mg/kg (nesmie presiahnuť 100 mg).

Trvanie liečby závisí od klinickej odpovede pacienta.

Vo všeobecnosti má antimykotická liečba pokračovať aspoň 14 dní po poslednej pozitívnej kultivácii.

Bezpečnosť a účinnosť anidulafungínu u novorodencov (vo veku < 1 mesiac) neboli stanovené (pozri časť 4.4).

Spôsob podávania

Len na intravenózne použitie.

Anidulafungin Olikla sa má rekonštituovať s vodou na injekcie na koncentráciu 3,33 mg/ml a následne riediť na koncentráciu 0,77 mg/ml. Pre pediatrického pacienta sa objem infúzneho roztoku potrebný na podanie dávky bude líšiť v závislosti od hmotnosti dieťaťa. Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

Anidulafungin Olikla sa odporúča podávať pri rýchlosti infúzie nepresahujúcej 1,1 mg/min (čo zodpovedá 1,4 ml/min, keď sa rekonštituuje a riedi podľa pokynov). Reakcie spojené s podávaním infúzie nie sú časté, keď rýchlosť podávania infúzie s obsahom anidulafungínu nepresiahne 1,1 mg/min (pozri časť 4.4).

Anidulafungin Olikla sa nesmie podávať vo forme bolusovej injekcie.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
Precitlivenosť na ostatné lieky zo skupiny echinokandínov.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Anidulafungin Olikla nebol skúšaný u pacientov s endokarditídou, osteomyelitídou alebo meningitídou spôsobenými kvasinkami z rodu *Candida*.

Účinnosť anidulafungínu bola hodnotená len u obmedzeného počtu pacientov s neutropéniou (pozri časť 5.1).

Pediatrická populácia

Liečba anidulafungínom sa u novorodencov (vo veku < 1 mesiac) neodporúča. Pri liečbe novorodencov je potrebné vziať do úvahy diseminovanú kandidózu vrátane zasiahnutia centrálného nervového systému (CNS); pretože predklinické modely infekcie indikujú, že na dosiahnutie adekvátneho prieniku do CNS sú potrebné vyššie dávky anidulafungínu (pozri časť 5.3), čo vedie k vyšším dávkam polysorbátu 80, pomocnej látky lieku. V literatúre sa uvádza, že vyššie dávky polysorbátov sa u novorodencov spájajú s potenciálne život ohrozujúcimi toxicitami.

Žiadne klinické údaje nepodporujú účinnosť a bezpečnosť vyšších dávok anidulafungínu, ako sú dávky odporúčané v časti 4.2.

Vplyv na pečeň

U zdravých jedincov a pacientov liečených anidulafungínom sa pozorovali zvýšené hladiny pečeňových enzýmov. U niektorých pacientov so závažným základným ochorením, ktorí dostávali súbežne s anidulafungínom viaceré lieky, sa vyskytli klinicky významné odchýlky pečeňových funkcií. Prípady významnej hepatálnej dysfunkcie, hepatitídy a zlyhania pečene boli v klinických skúšaníach menej časté. Pacienti so zvýšenými hladinami pečeňových enzýmov majú byť počas liečby anidulafungínom monitorovaní kvôli možnému zhoršeniu funkcie pečene a zhodnoteniu pomeru prínosu a rizika pri pokračovaní liečby anidulafungínom.

Anafylaktické reakcie

Pri použití anidulafungínu boli hlásené anafylaktické reakcie vrátane šoku. Ak sa tieto reakcie objavia, musí sa podávanie anidulafungínu ukončiť a podať príslušná liečba.

Reakcie spojené s podávaním infúzie

Boli hlásené nežiaduce udalosti spojené s podávaním infúzie s obsahom anidulafungínu vrátane vyrážky, urtikárie, sčervenenia, pruritu, dyspnoe, bronchospazmu a hypotenzie. Nežiaduce udalosti spojené s podávaním infúzie nie sú časté, ak rýchlosť podávania infúzie s obsahom anidulafungínu neprekročí 1,1 mg/min (pozri časť 4.8).

V predklinickej štúdii (na potkanoch) sa pozorovala pri súbežnom podávaní anestetík exacerbácia reakcií spojených s podávaním infúzie (pozri časť 5.3). Klinický význam tohto prejavu nie je známy. Napriek tomu je pri súbežnom podávaní anidulafungínu a anestetík potrebná opatrnosť.

Obsah fruktózy

Tento liek obsahuje fruktózu. Pacientom s hereditárnou intoleranciou fruktózy (HFI, *Hereditary Fructose Intolerance*) sa nesmie podať tento liek, ak to nie je striktne nevyhnutné.

Dojčatám a malým deťom (menej ako 2 roky) ešte nemusia byť diagnostikovaná HFI. Lieky (obsahujúce fruktózu) podávané intravenózne môžu byť život ohrozujúce a musia byť kontraindikované v tejto populácii, okrem prípadov jednoznačnej klinickej indikácie a ak nie sú dostupné iné alternatívy. Musí sa vykonať detailná anamnéza každého pacienta s ohľadom na symptómy HFI pred podaním tohto lieku.

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v injekčnej liekovke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Anidulafungín nie je klinicky významným substrátom, induktorom alebo inhibítorom izoenzýmov cytochrómu P450 (1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A). Je dôležité poznamenať, že *in vitro* štúdie úplne nevylučujú možné interakcie *in vivo*.

Uskutočnili sa liekové interakčné štúdie s anidulafungínom a inými liekmi, u ktorých je pravdepodobné, že sa budú súbežne podávať. U žiadneho z liekov sa neodporúča úprava dávky, ak sa anidulafungín podáva súbežne s cyklosporínom, vorikonazolom alebo takrolimom, a neodporúča sa ani úprava dávky anidulafungínu, ak sa súbežne podáva s amfotericínom B alebo rifampicínom.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití anidulafungínu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Anidulafungín sa neodporúča používať počas gravidity, pokiaľ prínos pre matku jasne nepreváži potenciálne riziko pre plod.

Dojčenie

Nie je známe, či sa anidulafungín vylučuje do materského mlieka u ľudí. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvierat preukázali vylučovanie anidulafungínu do mlieka.

Nedá sa vylúčiť riziko pre dojčené dieťa. Po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu je nutné urobiť rozhodnutie, či ukončiť dojčenie, alebo ukončiť/prerušiť liečbu anidulafungínom.

Fertilita

Žiadne účinky anidulafungínu na fertilitu neboli pozorované v štúdiách vykonaných na samcoch a samiciach potkanov (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplynvenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Netýka sa.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

V klinických štúdiách anidulafungínu boli hlásené nežiaduce reakcie spojené s podávaním infúzie vrátane vyrážky, pruritu, dyspnoe, bronchospazmu, hypotenzie (časté udalosti), sčervenenia, návalov tepla a urtikárie (menej časté udalosti), zhrnuté v Tabuľke 1 (pozri časť 4.4).

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

Nasledovná tabuľka zahŕňa nežiaduce reakcie vzniknuté z akejkoľvek príčiny (terminológia podľa MedDRA) od 840 jedincov, ktorí dostali 100 mg anidulafungínu s frekvenciou zodpovedajúcou konvencii veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a zo spontánnych hlásení s neznámou frekvenciou (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1. Tabuľka nežiaducich reakcií						
Trieda orgánových systémov	Veľmi časté $\geq 1/10$	Časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$	Menej časté $\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$	Zriedkavé $\geq 1/10\,000$ až $1/1\,000$	Veľmi zriedkavé $< 1/10\,000$	Neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému			Koagulopatia			
Poruchy imunitného systému						Anafylaktický šok, anafylaktická reakcia*
Poruchy metabolizmu a výživy	Hypokaliémia	Hyperglykémia				
Poruchy nervového systému		Kŕče, bolesť hlavy				
Poruchy ciev		Hypotenzia, hypertenzia	Sčervenenie, návaly tepla			
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Bronchospazmus, dyspnoe				

Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka, nauzea	Vracanie	Bolesť v hornej časti brucha			
Poruchy pečene a žlčových ciest		Zvýšené hladiny alanínaminotransferázy, alkalické fosfatázy v krvi, aspartátaminotransferázy, bilirubínu v krvi, cholestáza	Zvýšené hladiny gamaglutamyltransferázy			
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Vyrážka, svrbenie	Urtikária			
Poruchy obličiek a močových ciest		Zvýšené hladiny kreatinínu v krvi				
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			Bolesť v mieste podania infúzie			

* Pozri časť 4.4.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť anidulafungínu sa skúmala u 68 pediatrických pacientov (vo veku od 1 mesiaca do < 18 rokov) s ICC v prospektívnej, otvorenej, nekomparatívnej pediatrickej štúdii (pozri časť 5.1). Frekvencie určitých hepatobiliárnych nežiaducich udalostí vrátane zvýšenej hodnoty alanínaminotransferázy (ALT) a zvýšenej hodnoty aspartátaminotransferázy (AST) sa objavovali s vyššou frekvenciou (7 – 10 %) u týchto pediatrických pacientov v porovnaní s frekvenciou pozorovanou u dospelých (2 %). Hoci sa na tom mohla podieľať náhoda alebo rozdiely v závažnosti základného ochorenia, nedá sa vylúčiť, že k hepatobiliárnym nežiaducim reakciám dochádza častejšie u pediatrických pacientov ako u dospelých.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Tak ako pri akomkoľvek predávkovaní sa majú v prípade potreby použiť všeobecné podporné opatrenia. V prípade predávkovania sa môžu vyskytnúť nežiaduce reakcie, uvedené v časti 4.8.

Počas klinických skúšaní bola neúmyselne podaná začiatočná nasycovacia dávka 400 mg anidulafungínu. Neboli hlásené žiadne klinické nežiaduce reakcie. V štúdii s 10 zdravými jedincami, ktorým bola podaná nasycovacia dávka 260 mg a po nej 130 mg denne, sa nepozorovala dávku limitujúca toxicita; u 3 z 10 jedincov sa zaznamenalo prechodné asymptomatické zvýšenie transamináz (≤ 3 -násobok hornej hranice normálnych hodnôt (Upper Limit of Normal, ULN)).

Počas pediatrického klinického skúšania jeden jedinec dostal dve dávky anidulafungínu, ktoré predstavovali 143 % očakávanej dávky. Neboli hlásené žiadne klinické nežiaduce reakcie.

Anidulafungin Olikla sa nedá odstrániť dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antimykotiká na systémové použitie, iné antimykotiká na systémové použitie. ATC kód: J02AX06.

Mechanizmus účinku

Anidulafungín je polysyntetický echinokandín, lipopeptid syntetizovaný z fermentačného produktu *Aspergillus nidulans*.

Anidulafungín selektívne inhibuje 1,3- β -D-glukánsyntetázu, enzým prítomný v bunkách húb, nie však v bunkách cicavcov. Výsledkom je potlačenie tvorby 1,3- β -D-glukánu, základnej zložky bunkovej steny húb. Anidulafungín vykazoval fungicídny účinok na druhy *Candida* a pôsobil tiež v oblastiach s aktívnym bunkovým rastom hýf *Aspergillus fumigatus*.

Účinok in vitro

Anidulafungín preukázal *in vitro* účinok na *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* a *C. tropicalis*. Klinický význam týchto zistení je uvedený v časti „Klinická účinnosť a bezpečnosť“.

Izoláty s mutáciami v aktívnych oblastiach cieľového génu boli spojené s klinickým zlyhaním liečby alebo prielomovými infekciami. Väčšina klinických prípadov zahŕňala liečbu kaspofungínom. V experimentoch na zvieratách však tieto mutácie preukazujú skríženú rezistenciu na všetky tri echinokandíny, a preto sú takéto izoláty klasifikované ako odolné voči echinokandínom, až kým sa nezískajú ďalšie klinické skúsenosti s anidulafungínom.

In vitro aktivita anidulafungínu proti druhom *Candida* nie je jednotná. Zvlášť pre *C. parapsilosis* sú minimálne inhibičné koncentrácie (MIC) anidulafungínu vyššie ako pri ostatných druhoch *Candida*. Štandardizovaný postup na testovanie citlivosti druhov *Candida* na anidulafungín ako aj príslušné hraničné hodnoty na interpretáciu boli stanovené Európskym výborom pre testovanie antimikrobiálnej citlivosti (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST).

Hraničné hodnoty testovania citlivosti

Interpretačné kritériá MIC (minimálnej inhibičnej koncentrácie) pre testovanie citlivosti stanovil *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) pre anidulafungín a sú uvedené tu: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Účinok in vivo

Parenterálne podávaný anidulafungín bol účinný proti druhom *Candida* u imunokompetentných aj imunokompromitovaných modeloch myši a králikov. Liečba anidulafungínom predlžovala prežívanie a tiež znižovala orgánovú záťaž druhmi *Candida*, keď sa hodnotila v intervale 24 až 96 hodín od poslednej liečby.

Experimentálne infekcie zahŕňali diseminovanú infekciu *C. albicans* u neutropenických králikov, ezofágovú/orofaryngeálnu infekciu u neutropenických králikov s *C. albicans* rezistentnou na flukonazol a diseminovanú infekciu s *C. glabrata* rezistentnou na flukonazol u neutropenických myši.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Kandidémia a iné formy invazívnej kandidózy

Bezpečnosť a účinnosť anidulafungínu sa hodnotila v hlavnej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, multicentrickej, medzinárodnej štúdii 3. fázy primárne u pacientov bez neutropénie s kandidémiou a u limitovaného počtu pacientov s kandidovou infekciou hlbokých tkanív alebo s ochorením spojeným s tvorbou abscesov. Pacienti s kandidovou endokarditídou, osteomyelitídou alebo meningitídou alebo pacienti s infekciou vyvolanou *C. krusei* boli zo štúdie vylúčení. Pacienti po randomizácii dostávali buď anidulafungín (intravenózna nasycovacia dávka 200 mg, s následnými intravenóznymi dávkami

100 mg anidulafungínu denne) alebo flukonazol (intravenózna nasycovacia dávka 800 mg s následnými intravenóznymi dávkami 400 mg flukonazolu denne) a boli stratifikovaní podľa hodnot skóre APACHE II (≤ 20 a > 20) a podľa prítomnosti alebo neprítomnosti neutropénie. Liečba sa podávala minimálne 14 dní a nie viac ako 42 dní. Po minimálne 10 dňoch intravenózne liečby mali pacienti v oboch ramenách štúdie povolenú zmenu liečby na perorálnu formu flukonazolu pod podmienkou, že boli schopní tolerovať perorálne lieky, boli aspoň 24 hodín afebrilní a posledné hemokultúry boli negatívne na prítomnosť druhov *Candida*.

Pacienti, ktorí v štúdiu dostali aspoň jednu dávku skúšaného lieku, a tí, ktorí pred zaradením do štúdie mali z miesta za normálnych okolností sterilného pozitívnu kultiváciu na druhy *Candida*, tvorili modifikovanú populáciu určenú na liečbu (*modified intent-to-treat*, MITT). V analýze primárnej účinnosti, celkovej odpovede v populáciách MITT na konci intravenózne liečby, sa anidulafungín porovnával s flukonazolom podľa preddefinovaného dvojfázového štatistického porovnania (porovnaním non-inferiority a po nej superiority). Úspešná celková odpoveď si vyžadovala klinické zlepšenie a mikrobiologickú eradikáciu. Pacienti boli sledovaní ešte šesť týždňov po ukončení celej liečby.

Celkom 256 pacientov vo veku od 16 do 91 rokov bolo randomizovaných na liečbu a dostávalo aspoň jednu dávku skúšaného lieku. Najčastejšie druhy izolované pri vstupnom vyšetrení boli *C. albicans* (63,8 % anidulafungín, 59,3 % flukonazol), ďalej *C. glabrata* (15,7 %, 25,4 %), *C. parapsilosis* (10,2 %, 13,6 %) a *C. tropicalis* (11,8 %, 9,3 %) – pričom z posledných troch menovaných druhov bolo v uvedenom poradí 20, 13 a 15 izolátov v skupine s anidulafungínom. Väčšina pacientov mala APACHE II skóre ≤ 20 a len veľmi málo bolo neutropenických.

Údaje o celkovej účinnosti a údaje o účinnosti v rôznych podskupinách sú uvedené v Tabuľke 2.

Tabuľka 2. Celková úspešnosť v MITT populácii: primárne a sekundárne koncové ukazovatele			
	Anidulafungín	Flukonazol	Rozdiel medzi skupinami ^a (95 % CI)
Koniec intravenózne liečby (primárny koncový ukazovateľ)	96/127 (75,6 %)	71/118 (60,2 %)	15,42 (3,9; 27,0)
Len kandidémia	88/116 (75,9 %)	63/103 (61,2 %)	14,7 (2,5; 26,9)
Iné sterilné miesta ^b	8/11 (72,7 %)	8/15 (53,3 %)	-
Peritoneálna tekutina/IA ^c absces	6/8	5/8	
Iné	2/3	3/7	
<i>C. albicans</i> ^d	60/74 (81,1 %)	38/61 (62,3 %)	-
Druhy non- <i>albicans</i> ^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 neutropénie (CPN, bunky/mm ³ > 500)	94/124 (75,8 %)	69/114 (60,5 %)	-
S neutropéniou (CPN, bunky/mm ³ ≤ 500)	2/3	2/4	-
Ostatné koncové ukazovatele			
Na konci celkovej liečby	94/127 (74,0 %)	67/118 (56,8 %)	17,24 (2,9; 31,6) ^e
Kontrolné vyšetrenie po 2 týždňoch	82/127 (64,6 %)	58/118 (49,2 %)	15,41 (0,4; 30,4) ^e
Kontrolné vyšetrenie po 6 týždňoch	71/127 (55,9 %)	52/118 (44,1 %)	11,84 (-3,4; 27,0) ^e

^a Vypočítané ako anidulafungín mínus flukonazol.

^b S alebo bez súbežnej kandidémie

^c Intraabdominálny.

^d Údaje predstavujúce pacientov s jedným patogénom pri vstupnom vyšetrení.

^e 98,3 % intervaly spoľahlivosti, upravené následne pre viacnásobné porovnávanie sekundárnych časových intervalov.

Výskyty mortality v oboch ramenách – s anidulafungínom a s flukonazolom – sú uvedené v Tabuľke 3

Tabuľka 3. Mortalita		
	Anidulafungín	Flukonazol
Celková mortalita počas štúdie	29/127 (22,8 %)	37/118 (31,4 %)
Mortalita počas skúšanej liečby	10/127 (7,9 %)	17/118 (14,4 %)
Mortalita prisudzovaná infekcii <i>Candida</i>	2/127 (1,6 %)	5/118 (4,2 %)

Ďalšie údaje u pacientov s neutropéniou

Účinnosť anidulafungínu (intravenózna nasycovacia dávka 200 mg s následnými dávkami 100 mg intravenózne denne) u dospelých pacientov s neutropéniou (definovanou ako absolútny počet neutrofilov ≤ 500 buniek/mm³, bielych krviniek ≤ 500 buniek/mm³ alebo klasifikovaná hodnotiacim lekárom ako neutropénia pri vstupe do štúdie) s mikrobiologicky potvrdenou invazívnou kandidózou bola hodnotená v analýze súhrnných údajov z 5 prospektívnych štúdií (1 porovnávanie s kaspofungínom a 4 otvorené bez porovnávania). Pacienti boli liečení najmenej 14 dní. U klinicky stabilizovaných pacientov bola povolená zmena liečby na perorálne podávané azoly po uplynutí najmenej 5 až 10 dní liečby s anidulafungínom. Do analýzy bolo zahrnutých celkom 46 pacientov. Väčšina pacientov mala iba kandidémiu (84,8 %; 39 zo 46). Najčastejšie patogény izolované na začiatku liečby boli *C. tropicalis* (34,8 %; 16 zo 46), *C. krusei* (19,6 %; 9 zo 46), *C. parapsilosis* (17,4 %; 8 zo 46), *C. albicans* (15,2 %; 7 zo 46) a *C. glabrata* (15,2 %; 7 zo 46). Miera úspešnej celkovej odpovede na konci intravenózne liečby (primárny koncový ukazovateľ) bola 26/46 (56,5 %) a pri ukončení celej liečby 24/46 (52,2 %). Úmrtnosť z akýchkoľvek príčin až do skončenia štúdie (kontrolná návšteva po 6 týždňoch) bola 21/46 (45,7 %).

Účinnosť anidulafungínu u dospelých pacientov s neutropéniou (definovanou ako absolútny počet neutrofilov ≤ 500 buniek/mm³ na začiatku liečby) s invazívnou kandidózou bola hodnotená v prospektívnej, dvojito zaslepenej, randomizovanej kontrolovanej štúdii. Pacienti spĺňajúci podmienky na vstup do štúdie dostávali buď anidulafungín (intravenózna nasycovacia dávka 200 mg s následnými dávkami 100 mg intravenózne denne) alebo kaspofungín (intravenózna nasycovacia dávka 70 mg s následnými dávkami 50 mg intravenózne denne) (randomizácia 2:1). Pacienti boli liečení najmenej 14 dní. U klinicky stabilizovaných pacientov bola povolená zmena liečby na perorálne podávané azoly po uplynutí najmenej 10 dní liečby v štúdii. Do štúdie bolo zaradených celkom 14 pacientov s neutropéniou (11 anidulafungín, 3 kaspofungín) s mikrobiologicky potvrdenou invazívnou kandidózou (populácia MITT). Väčšina pacientov mala iba kandidémiu. Najčastejšie patogény izolované na začiatku liečby boli *C. tropicalis* (4 anidulafungín, 0 kaspofungín), *C. parapsilosis* (2 anidulafungín, 1 kaspofungín), *C. krusei* (2 anidulafungín, 1 kaspofungín) a *C. ciferrii* (2 anidulafungín, 0 kaspofungín). Miera úspešnej celkovej odpovede na konci intravenózne liečby (primárny koncový ukazovateľ) bola 8/11 (72,7 %) pre anidulafungín a 3/3 (100,0 %) pre kaspofungín (rozdiel –27,3, 95 % CI –80,9; 40,3); miera úspešnej celkovej odpovede pri ukončení celej liečby bola 8/11 (72,7 %) pre anidulafungín a 3/3 (100,0 %) pre kaspofungín (rozdiel –27,3, 95 % CI –80,9; 40,3). Úmrtnosť z akýchkoľvek príčin až do kontrolnej návštevy v 6. týždni bola pri liečbe anidulafungínom (populácia MITT) 4/11 (36,4 %) a pri liečbe kaspofungínom 2/3 (66,7 %).

Pacienti s mikrobiologicky potvrdenou invazívnou kandidózou (populácia MITT) a neutropéniou boli identifikovaní prostredníctvom analýzy súhrnných údajov zo 4 prospektívnych, otvorených, neporovnávacích štúdií s podobným dizajnom. Účinnosť anidulafungínu (intravenózna nasycovacia dávka 200 mg s následnými dávkami 100 mg intravenózne denne) bola hodnotená u 35 dospelých pacientov s neutropéniou definovanou ako absolútny počet neutrofilov ≤ 500 buniek/mm³ alebo bielych krviniek ≤ 500 buniek/mm³ u 22 pacientov alebo klasifikovanou hodnotiacim lekárom ako neutropénia u 13 pacientov pri vstupe do štúdie. Všetci pacienti boli liečení najmenej 14 dní. U klinicky stabilizovaných pacientov bola povolená zmena liečby na perorálne podávané azoly po uplynutí najmenej 5 až 10 dní liečby s anidulafungínom. Väčšina pacientov (85,7 %) mala iba

kandidémiu. Najčastejšie patogény izolované na začiatku liečby boli *C. tropicalis* (12 pacientov), *C. albicans* (7 pacientov), *C. glabrata* (7 pacientov), *C. krusei* (7 pacientov) a *C. parapsilosis* (6 pacientov). Miera úspešnej celkovej odpovede na konci intravenózne liečby (primárny koncový ukazovateľ) bola 18/35 (51,4 %) a 16/35 (45,7 %) pri ukončení celej liečby. Úmrtnosť z akýchkoľvek príčin do 28. dňa bola 10/35 (28,6 %). Miera úspešnej celkovej odpovede na konci intravenózne liečby ako aj pri ukončení celej liečby bola 7/13 (53,8 %) u 13 pacientov s neutropéniou hodnotenou skúšajúcim lekárom pri vstupe do štúdie.

Ďalšie údaje u pacientov s infekciami hlbokých tkanív

Účinnosť anidulafungínu (intravenózna nasycovacia dávka 200 mg s následnými dávkami 100 mg intravenózne denne) u dospelých pacientov s mikrobiologicky potvrdenou kandidózou hlbokých tkanív bola hodnotená v analýze súhrnných údajov z 5 prospektívnych štúdií (1 porovnávacia štúdia a 4 otvorené štúdie). Pacienti boli liečení najmenej 14 dní. V 4 otvorených štúdiách bola povolená zmena liečby na perorálne podávané azoly po uplynutí najmenej 5 až 10 dní liečby s anidulafungínom. Do analýzy bolo zahrnutých celkom 129 pacientov. Dvadsaťjeden pacientov (16,3 %) malo súbežne kandidémiu. Priemerné skóre APACHE II bolo 14,9 (rozsah 2 – 44). Medzi najčastejšie miesta infekcie patrila peritoneálna dutina (54,3 %; 70 zo 129), pečeň a žľčové cesty (7,0 %; 9 zo 129), pleurálna dutina (5,4 %; 7 zo 129) a obličky (3,1 %; 4 zo 129). Najčastejšie patogény izolované z hlbokých tkanív na začiatku liečby boli *C. albicans* (64,3 %; 83 zo 129), *C. glabrata* (31,0 %; 40 zo 129), *C. tropicalis* (11,6 %; 15 zo 129) a *C. krusei* (5,4 %; 7 zo 129). Mieru úspešnej celkovej odpovede na konci intravenózne liečby (primárny koncový ukazovateľ) a pri ukončení celej liečby a úmrtnosť z akýchkoľvek príčin až do kontrolného vyšetrenia v 6. týždni uvádza Tabuľka 4.

Tabuľka 4. Miera úspešnej celkovej odpovede a úmrtnosť z akýchkoľvek príčin u pacientov s kandidózou hlbokých tkanív – analýza súhrnných údajov

	Populácia MITT n/N (%)
Úspešná celková odpoveď pri EOIVT^b	
Celkom	102/129 (79,1)
Peritoneálna dutina	51/70 (72,9)
Pečeň a žľčové cesty	7/9 (77,8)
Pleurálna dutina	6/7 (85,7)
Obličky	3/4 (75,0)
Úspešná celková odpoveď pri EOT^b	94/129 (72,9)
Úmrtnosť z akýchkoľvek príčin	40/129 (31,0)

^a Úspešná celková odpoveď bola definovaná ako klinicky aj mikrobiologicky úspešná liečba.

^b EOIVT (*End of Intravenous Treatment*), ukončenie intravenózne liečby; EOT (*End of All Treatment*), ukončenie celej liečby

Pediatrická populácia

Prospektívna, otvorená, nekomparatívna, medzinárodná štúdia vyhodnocovala bezpečnosť a účinnosť anidulafungínu u 68 pediatrických pacientov vo veku 1 mesiac až < 18 rokov s invazívnou kandidózou vrátane kandidémie (ICC). Pacienti boli stratifikovaní podľa veku (1 mesiac až < 2 roky, 2 až < 5 rokov a 5 až < 18 rokov) a dostávali anidulafungín intravenózne jedenkrát denne (3,0 mg/kg nasycovacej dávky v 1. deň a následne 1,5 mg/kg udržiavacej dávky denne) počas až 35 dní, po ktorých nasledovala voliteľná zmena liečby na perorálny flukonazol (6 – 12 mg/kg/deň, maximálne 800 mg/deň). Pacienti sa sledovali v 2. a 6. týždni po ukončení liečby.

Spomedzi 68 pacientov, ktorí dostávali anidulafungín, sa u 64 mikrobiologicky potvrdila infekcia druhom *Candida* a vyhodnocovali sa z hľadiska účinnosti v modifikovanej intent-to-treat (MITT) populácii. Celkovo malo 61 pacientov (92,2 %) *Candida* spp. izolovanú len z krvi. Najčastejšie izolovanými patogénmi boli *Candida albicans* (25 [39,1 %] pacientov), po ktorej nasledovali *Candida parapsilosis* (17 [26,6 %] pacientov) a *Candida tropicalis* (9 [14,1 %] pacientov). Úspešná celková odpoveď sa definovala ako dosiahnutie úspešnej klinickej odpovede (vyliečenie alebo zlepšenie) aj

úspešnej mikrobiologickej odpovede (eradikácia alebo predpokladaná eradikácia). Celkové miery úspešnej celkovej odpovede v populácii MITT sú uvedené v Tabuľke 5.

Tabuľka 5. Zhrnutie úspešnej odpovede podľa vekových skupín, populácia MITT					
Celková úspešná odpoveď, n (%)					
Časový bod	Celková odpoveď	1 mesiac až < 2 roky (N = 16) n (n/N, %)	2 až < 5 rokov (N = 18) n (n/N, %)	5 až < 18 rokov (N = 30) n (n/N, %)	Celkovo (N = 64) n (n/N, %)
EOIVT	Úspešná	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	Úspešná	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)
2-týždňové FU	Úspešná	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)
6-týždňové FU	Úspešná	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 = presne 95 % interval spoľahlivosti pre binominálne podiely s použitím Clopperovej-Pearsonovej metódy; EOIVT = ukončenie intravenózneho liečby; EOT = ukončenie celej liečby; FU = následné sledovanie; MITT = modifikovaná intent-to-treat populácia; N = počet jedincov v populácii; n = počet jedincov s odpoveďami

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Všeobecné farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika anidulafungínu bola charakterizovaná u zdravých jedincov, v osobitných skupinách a u pacientov. Pri systémovej expozícii sa pozorovala nízka interindividuálna variabilita (koeficient variácie ~25 %). Rovnovážny stav sa dosiahol počas prvého dňa po nasycovacej dávke (dvojnásobok dennej udržiavacej dávky).

Distribúcia

Farmakokinetika anidulafungínu je charakterizovaná rýchlym distribučným polčasom (0,5 – 1 hod.) a distribučným objemom 30 – 50 l, čo je podobné celkovému telesnému objemu. Anidulafungín sa významne viaže (> 99 %) na ľudské plazmatické bielkoviny. U ľudí sa nevykonali žiadne špecifické štúdie zamerané na distribúciu anidulafungínu v tkanivách. Preto nie sú k dispozícii žiadne informácie o prieniku anidulafungínu do cerebrospinálnej tekutiny a/alebo cez hematoencefalickú bariéru.

Biotransformácia

Metabolizovanie anidulafungínu pečeňou sa nepozorovalo. Anidulafungín nie je klinicky významným substrátom, induktorom alebo inhibítorom izoenzýmov cytochrómu P450. Klinicky významný vplyv anidulafungínu na metabolizmus liekov metabolizovaných izoenzýmami cytochrómu P450 je nepravdepodobný.

Anidulafungín podlieha pomalej chemickej degradácii pri fyziologickej teplote a pH na peptid s otvoreným kruhom, ktorá nemá antitumorné účinky. Polčas degradácie anidulafungínu *in vitro* pri fyziologických podmienkach je približne 24 hodín. *In vivo* podlieha látka s otvoreným kruhom postupnej premene na štiepne produkty peptidu a je eliminovaná hlavne biliárnou exkréciou.

Eliminácia

Klírens anidulafungínu je asi 1 l/h. Anidulafungín má prevládajúci eliminačný polčas približne 24 hodín, ktorý charakterizuje väčšinu profilu závislosti koncentrácie od času, a terminálny polčas 40 – 50 hodín, ktorý charakterizuje terminálnu eliminačnú fázu profilu.

V klinickej štúdii s jednorazovou dávkou bol zdravým jedincom podaný rádioaktívne (^{14}C) označený anidulafungín (~ 88 mg). Približne 30 % z podanej rádioaktívnej dávky sa v priebehu 9 dní vylúčilo stolicou, z čoho menej ako 10 % bol liek v nezmenenej forme. Menej ako 1 % z podanej rádioaktívnej dávky sa vylúčilo močom, čo svedčí o zanedbateľnom renálnom klírense. Koncentrácie anidulafungínu klesli pod najnižšiu detegovateľnú hranicu 6 dní po podaní dávky. Zanedbateľné množstvá rádioaktívneho žiarenia pochádzajúceho z podaného lieku sa zistili v krvi, moči a stolici 8 týždňov po podaní dávky.

Linearita

Anidulafungín sa vyznačuje lineárnou farmakokinetikou v širokom rozmedzí jednorazovej dennej dávky (15 – 130 mg).

Osobitné skupiny pacientov

Pacienti s mykotickými infekciami

Na základe výsledkov populačných farmakokinetických analýz je farmakokinetika anidulafungínu u pacientov s mykotickými infekciami podobná farmakokinetike pozorovanej u zdravých jedincov. Pri režime s dennou dávkou 200 mg/100 mg a pri rýchlosti infúzie 1,1 mg/min môžu $C_{\max}$ a minimálna koncentrácia („trough concentration“, $C_{\min}$) dosiahnuť v rovnovážnom stave približne 7 mg/l a 3 mg/l, v uvedenom poradí, s priemernou hodnotou plochy pod krivkou (AUC) v rovnovážnom stave približne 110 mg·h/l.

Hmotnosť

Hoci v populačnej farmakokinetickej analýze bola hmotnosť identifikovaná ako zdroj variability klírensu, má hmotnosť len malý klinický význam pre farmakokinetiku anidulafungínu.

Pohlavie

Plazmatické koncentrácie anidulafungínu u zdravých mužov a žien boli podobné. V štúdiách, kde sa pacientom podávali viacnásobné dávky, bol klírens lieku u mužov o niečo rýchlejší (približne o 22 %).

Starší ľudia

Populačná farmakokinetická analýza ukázala, že stredná hodnota klírensu sa mierne odlišovala medzi skupinou starších pacientov (pacienti ≥ 65 , stredná hodnota CL = 1,07 l/h) a skupinou mladších pacientov (pacienti < 65 , stredná hodnota CL = 1,22 l/h), avšak rozsah klírensu bol podobný.

Etnická príslušnosť

Farmakokinetika anidulafungínu bola u belochov, černochoch, Ázijcov a Hispáncov podobná.

HIV pozitivita

Na základe pozitivity HIV sa nevyžadujú úpravy dávok, bez ohľadu na súbežnú antiretrovírusovú liečbu.

Hepatálna insuficiencia

Anidulafungín nie je metabolizovaný pečeňou. Farmakokinetika anidulafungínu sa študovala u jedincov s klasifikáciou hepatálnej insuficiencie triedy A, B alebo C podľa Childa-Pugha. Koncentrácie anidulafungínu sa u jedincov s ktorýmkoľvek stupňom hepatálnej insuficiencie nezvýšili. Hoci sa u pacientov s klasifikáciou hepatálnej insuficiencie triedy C podľa Childa-Pugha pozoroval mierny pokles AUC, tento pokles bol v rámci populačného rozmedzia zodpovedajúceho zdravým jedincom.

Renálna insuficiencia

Anidulafungín má zanedbateľný renálny klírens ($< 1\%$). V klinickej štúdii s jedincami s miernou, stredne závažnou, závažnou alebo terminálnou (závislou na dialýze) renálnou insuficienciou, bola farmakokinetika anidulafungínu podobná farmakokinetike pozorovanej u jedincov s normálnou funkciou obličiek. Anidulafungín sa nedá odstrániť dialýzou a môže sa podávať bez ohľadu na načasovanie hemodialýzy.

Pediatrická populácia

Farmakokinetika anidulafungínu po minimálne 5 denných dávkach sa skúmala u 24 imunokompromitovaných pediatrických (vo veku 2 až 11 rokov) a dospelých (vo veku 12 až 17 rokov) pacientov s neutropéniou. Rovnovážny stav sa dosiahol prvý deň po nasycovacej dávke (dvojnásobok udržiavacej dávky) a rovnovážne C_{max} a AUC_{ss} rástli spôsobom priamo úmerným dávke. Systémová expozícia po dennej udržiavacej dávke 0,75 mg/kg/deň a 1,5 mg/kg/deň bola u tejto populácie porovnateľná s expozíciou pozorovanou u dospelých po podaní 50 mg/deň a 100 mg/deň. Oba režimy títo pacienti dobre tolerovali.

Farmakokinetika anidulafungínu sa skúmala u 66 pediatrických pacientov (1 mesiac až < 18 rokov) s ICC v prospektívnej, otvorenej, nekomparatívnej pediatrickej štúdií po podaní 3,0 mg/kg nasycovacej dávky a 1,5 mg/kg/deň udržiavacej dávky (pozri časť 5.1). Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy spojených údajov od dospelých a pediatrických pacientov s ICC boli priemerné expozičné parametre ($AUC_{0-24,ss}$ a $C_{min,ss}$) v rovnovážnom stave u všetkých pediatrických pacientov naprieč vekovými skupinami (1 mesiac až < 2 roky, 2 až < 5 rokov a 5 až < 18 rokov) porovnateľné s parametrami u dospelých, ktorí dostávali nasycovaciu dávku 200 mg a 100 mg/deň ako udržiavaciu dávku. CL (l/h/kg) a distribučný objem v rovnovážnom stave (l/kg) upravené vo vzťahu k telesnej hmotnosti boli podobné vo všetkých vekových skupinách.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V 3-mesačných štúdiách sa u potkanov a opíc pozorovali pri dávkach 4- až 6-násobne vyšších, ako je predpokladaná klinická terapeutická expozícia, znaky toxicity pečene vrátane zvýšených hladín enzýmov a morfológických zmien. *In vitro* a *in vivo* štúdie genotoxicity s anidulafungínom nepriniesli žiadne dôkazy o genotoxickom potenciáli. Dlhodobé štúdie na zvieratách na vyhodnotenie karcinogénneho potenciálu anidulafungínu sa nevykonali.

Podávanie anidulafungínu potkanom nenaznačilo akékoľvek účinky na reprodukciu vrátane samčej aj samičej fertility.

Anidulafungín prechádzal placentárnou bariérou potkanov a detegoval sa v plazme plodu.

Uskutočnili sa štúdie embryofetálneho vývinu s 0,2- až 2-násobnými dávkami (potkany) a s 1- až 4-násobnými dávkami (králiky), vzhľadom na navrhovanú terapeutickú udržiavaciu dávku 100 mg/deň. U potkanov pri najvyššej skúšanej dávke anidulafungín nevedol k žiadnej vývinovej toxicite súvisiacej s liekom. Vplyvy na vývoj pozorované u králikov (mierne znížená hmotnosť plodu) sa vyskytli len pri najvyššej skúšanej dávke, ktorá zároveň viedla k toxicite u matky.

Koncentrácia anidulafungínu v mozgu u neinfikovaných dospelých a novorodených potkanov po jednorazovej dávke bola nízka (pomer koncentrácie v mozgu oproti plazme bol približne 0,2). Koncentrácie v mozgu sa však zvýšili u neinfikovaných novorodených potkanov po piatich denných dávkach (pomer v mozgu oproti plazme bol približne 0,7). V štúdiách s viacnásobnými dávkami u králikov s diseminovanou kandidózou a u myši s kandidovou infekciou centrálného nervového systému (CNS) bolo preukázané, že anidulafungín znížil mykotické ložisko v mozgu. Výsledky farmakokineticko-farmakodynamických štúdií na králičích modeloch diseminovanej kandidózy a hematogénnej meningoencefalitídy, ktoré spôsobila *Candida* spp., indikujú, že na optimálnu liečbu infekcií tkanív CNS boli potrebné vyššie dávky anidulafungínu ako na optimálnu liečbu tkanív mimo CNS (pozri časť 4.4).

Potkany dostávali anidulafungín v troch dávkovacích hladinách a anestéziu v rámci jednej hodiny s použitím kombinácie ketamínu a xylazínu. U potkanov v skupine s vysokými dávkami sa objavili reakcie spojené s podávaním infúzie zhoršené anestéziou. U niektorých potkanov v skupine so strednou úrovňou dávky sa objavili podobné reakcie, ale len po podaní anestézie. U zvierat s nízkymi dávkami sa nepozorovali žiadne nežiaduce reakcie bez ohľadu na to, či bola alebo nebola anestézia podaná, a tiež sa nepozorovali žiadne reakcie spojené s podaním infúzie v skupine potkanov so strednou úrovňou dávky, ktorým anestézia nebola podaná.

Štúdie, ktoré sa uskutočňovali na juvenilných potkanoch, neindikovali väčšiu citlivosť na anidulafungínovú hepatotoxicitu v porovnaní s dospelými zvieratami.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Fruktóza
Manitol
Polysorbát 80
Kyselina vínna
Hydroxid sodný (na úpravu pH)
Kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi alebo elektrolytmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Povolené sú odchýlky až do 25 °C počas 96 hodín a potom sa prášok môže opäť uchovávať v chladničke.

Rekonštituovaný roztok

Potvrdená chemická a fyzikálna stabilita rekonštituovaného roztoku pred použitím je 24 hodín pri 25 °C.

Infúzny roztok

Potvrdená chemická a fyzikálna stabilita infúzneho roztoku pred použitím je 48 hodín pri 25 °C.

Neuchovávajúte v mrazničke.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ a zvyčajne by nemali byť dlhšie ako 24 hodín pri 2 °C až 8 °C, pokiaľ rekonštitúcia/riedenie neprebehli za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii a riedení lieku pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

30 ml alebo 50 ml injekčná liekovka zo skla typu I s elastomérovou zátkou (chlórbutylová guma) a hliníkovým krytom s vyklápacím viečkom.

Balenie obsahuje 1 alebo 5 injekčných liekoviek.

Na trh musia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

Anidulafungin Olikla sa musí rekonštituovať s vodou na injekcie a následne riediť LEN injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo infúznym roztokom glukózy 50 mg/ml (5 %). Kompatibilita rekonštituovaného lieku Anidulafungin Olikla s intravenóznymi látkami, aditívami alebo inými liekmi, ako sú infúzny roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo infúzny roztok glukózy 50 mg/ml (5 %), nebola potvrdená. Infúzny roztok sa nesmie zmrazovať.

Rekonštitúcia

Asepticky rekonštituujte každú injekčnú liekovku s 30 ml vody na injekcie na dosiahnutie koncentrácie 3,33 mg/ml. Rekonštitúcia môže trvať až 5 minút. Ak sa po ďalšom riedení zistí prítomnosť pevných častí alebo zmena farby, roztok sa má zlikvidovať.

Riedenie a infúzia

Parenterálne lieky sa pred podaním musia vizuálne skontrolovať, či neobsahujú pevné častice a či sa nezmenila ich farba, vždy keď to roztok a obal umožňujú. Ak sa identifikujú pevné častice alebo zmena zafarbenia, roztok zlikvidujte.

Dospelí pacienti

Asepticky preneste obsah rekonštituovanej injekčnej liekovky (liekoviek) do intravenózneho vaku (alebo fľaše) obsahujúceho buď infúzny roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo infúzny roztok glukózy 50 mg/ml (5 %) tak, aby sa dosiahla koncentrácia anidulafungínu 0,77 mg/ml. V tabuľke nižšie sú uvedené objemy potrebné na jednotlivú dávku.

Požiadavky na riedenie pri podávaní lieku Anidulafungin Olikla

Dávka	Počet injekčných liekoviek s práškom	Celkový objem po rekonštitúcii	Objem infúzie ^A	Celkový objem infúzie ^B	Rýchlosť infúzie	Minimálna dĺžka trvania infúzie
100 mg	1	30 ml	100 ml	130 ml	1,4 ml/min alebo 84 ml/hod	90 min.
200 mg	2	60 ml	200 ml	260 ml	1,4 ml/min alebo 84 ml/hod	180 min.

^A Buď infúzny roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo infúzny roztok glukózy 50 mg/ml (5 %).

^B Koncentrácia infúzneho roztoku je 0,77 mg/ml.

Rýchlosť infúzie nesmie prekročiť 1,1 mg/min (zodpovedá 1,4 ml/min alebo 84 ml/hod, keď sa rekonštituuje a riedi podľa pokynov) (pozri časť 4.2, 4.4 a 4.8).

Pediatrickí pacienti

Pre pediatrických pacientov vo veku 1 mesiac až < 18 rokov sa objem infúzneho roztoku potrebný na podanie dávky bude meniť v závislosti o telesnej hmotnosti pacienta. Rekonštituovaný roztok sa musí ešte nariediť na koncentráciu 0,77 mg/ml pre výsledný infúzny roztok. Odporúča sa programovateľná striekačka alebo infúzna pumpa. **Rýchlosť infúzie nesmie prekročiť 1,1 mg/min (zodpovedá 1,4 ml/min alebo 84 ml/hod, keď sa rekonštituuje a riedi podľa pokynov).**

1. Vypočítajte dávku potrebnú pre pacienta a rekonštituujte injekčnú liekovku (liekovky) podľa pokynov na rekonštitúciu, aby sa dosiahla koncentrácia 3,33 mg/ml (pozri časti 2 a 4.2).
2. Vypočítajte potrebný objem (ml) rekonštituovaného anidulafungínu:

- Objem anidulafungínu (ml) = dávka anidulafungínu (mg) ÷ 3,33 mg/ml
3. Vypočítajte celkový objem roztoku na podanie (ml), ktorý je potrebný na dosiahnutie výslednej koncentrácie 0,77 mg/ml:
- Celkový objem roztoku na podanie (ml) = dávka anidulafungínu (mg) ÷ 0,77 mg/ml
4. Vypočítajte objem rozpúšťadla (5 % infúzneho roztoku glukózy alebo 0,9 % infúzneho roztoku chloridu sodného) potrebného na prípravu roztoku na podanie
- Objem rozpúšťadla (ml) = celkový objem roztoku na podanie (ml) – objem anidulafungínu (ml)
5. Asepticky preneste požadované objemy (ml) anidulafungínu a 5 % infúzneho roztoku glukózy alebo 0,9 % infúzneho roztoku chloridu sodného do infúznej striekačky alebo i.v. infúzneho vaku potrebných na podávanie.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

26/0079/21-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 16. apríl 2021

Dátum posledného predĺženia registrácie: 26. mája 2025

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

07/2025