

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Anidulafungin Accord 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje anidulafunginum 100 mg.

Jeden ml rekonstituovaného koncentrátu obsahuje anidulafunginum 3,33 mg a 1 ml naředěného roztoku obsahuje anidulafunginum 0,77 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

Anidulafungin Accord obsahuje fruktosu, 102,5 mg v jedné lahvičce

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.

Bílý až téměř bílý koláč nebo prášek

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Dávkování

Vzorky pro mykotickou kultivaci mají být odebrány ještě před zahájením léčby. Léčbu je možné zahájit ještě 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 jedna nasycovací/nárazová dávka 200 mg, následována poté dávkou 100 mg denně. Trvání léčby má být založeno na klinické odpovědi pacienta.

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

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

Pacienti s poruchou funkce jater a ledvin

U pacientů s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater není zapotřebí žádná úprava dávkovacího režimu. U pacientů s jakýmkoli stupněm renální insuficience, včetně dialyzovaných pacientů není úprava dávkování potřebná. Přípravek Anidulafungin Accord může být podáván bez ohledu na načasování hemodialýzy (viz bod 5.2).

Jiné zvláštní populace

U dospělých pacientů nejsou nutné žádné změny 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 jedna nasycovací dávka 3,0 mg/kg (maximálně 200 mg), následována poté udržovací dávkou 1,5 mg/kg (maximálně 100 mg) jednou denně.

Trvání léčby má být založeno na klinické odpovědi pacienta.

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

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

Způsob podání

Pouze intravenózní podání.

Přípravek Anidulafungin Accord má být rekonstituován vodou na injekci na koncentraci 3,33 mg/ml a následně naředěn na koncentraci 0,77 mg/ml na výsledný infuzní roztok. 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 v bodě 6.6.

Doporučuje se, aby maximální rychlost podání infuze přípravku Anidulafungin Accord 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 Accord 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

Přípravek Anidulafungin Accord nebyl zkoumán u pacientů s *Candida endocarditis*, osteomyelitidou nebo meningitidou.

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

Pediatrická populace

Léčba přípravkem ECALTA se nedoporučuje u novorozenců (< 1 měsíc). Při léčbě novorozenců je nutno brát v úvahu terapii diseminované kandidózy zahrnující centrální nervovou soustavu (CNS).

Neklinické 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 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 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 pečlivě sledováni s ohledem na známky zhoršení jaterních funkcí a má u nich být zhodnocen poměr rizika a přínosu léčby anidulafunginem.

Anafylaktické reakce

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

Reakce spojené s podáním infuze

Při léčbě anidulafunginem byly hlášeny reakce spojené s podáním infuze, včetně vyrážky, urtikarie, zrudnutí, svědění, dyspnoe, bronchospasmu a hypotenze. Reakce spojené s podáním infuze se nevyskytují často, pokud rychlost podání infuze anidulafunginu nepřesáhne 1,1 mg/min.

Exacerbace reakcí spojených s podáním infuze souběžně s podáním anestetik bylo pozorováno 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

Anidulafungin Accord obsahuje fruktosu

Pacientům s hereditární intolerancí fruktosy nesmí být tento přípravek podán, pokud to není nezbytně nutné.

U malých dětí (do 2 let) nemusí být hereditární intolerance fruktosy (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

Anidulafungin Accord obsahuje méně než 1mmol sodíku (23 mg) v jedné lahvičce. Pacientui, kteří mají dodržovat dietu s nízkým obsahem sodíku mohou být informováni, že přípravek je téměř "bez sodíku".

Anidulafungin Accord je možné ředit roztoky obsahujícími sodík (viz bod 6.6), toto je třeba brát v úvahu ve vztahu k celkovému obsahu sodíku ze všech zdrojů, které budou pacientovi podávány.

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 ostatními pravděpodobně souběžně podávanými léčivými přípravky. 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 přípravku Anidulafungin Accord 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 kojené děti nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku Anidulafungin Accord.

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

Shrnutí bezpečnostního profilu

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

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Následující tabulka zahrnuje nežádoucí účinky vzniklé z jakýchkoli příčin (MedDRA termíny) u 840 subjektů, kterým byl podáván anidulafungin v dávce 100 mg, hlášené s frekvencí odpovídající kategoriím velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$) a ze spontánních hlášení s frekvencí není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvence jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1. Tabulka nežádoucích účinků

Třída orgánového systému	Velmi časté $\geq 1/10$	Časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$	Méně časté $\geq 1/1000$ až $< 1/100$	Vzácné $\geq 1/10000$ až $< 1/1000$	Velmi vzácné $< 1/10000$	Není známo
--------------------------	----------------------------	-----------------------------------	---	--	-----------------------------	------------

Poruchy krve a lymfatického			Koagulopatie			
Poruchy imunitního systému						Anafylaktický šok, anafylaktická reakce*
Poruchy metabolismu a výživy	Hypokalemie	Hyperglykemie				
Poruchy nervového systému		Záchvaty křečí, bolesti hlavy				
Cévní poruchy		Hypotenze, hypertenze	Zarudnutí, návaly horka			
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Bronchospasmus, dyspnoe				
Gastrointestinální poruchy	Průjem, nauzea	Zvracení	Bolest břicha v epigastriu			
Poruchy jater a žlučových cest		Zvýšení alaninaminotransferázy, zvýšení alkalické fosfatázy v krvi, zvýšení aspartátaminotransferázy, zvýšení bilirubinu v krvi, cholestáza	Zvýšení gamaglutamyltransferázy			
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Vyrážka, pruritus	Kopřivka			
Poruchy ledvin a močových cest		Zvýšený kreatinin 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 alaninaminotransferázy (ALT) a zvýšení 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 průvodního 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 na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

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 dávka nasycovací. Nebyly popsány žádné nežádoucí účinky. Ve studii, kde byla 10 zdravým dobrovolníkům podávána nasycovací dávka 260 mg následovaná dávkou 130 mg denně, byl anidulafungin dobře snášen, bez známek toxicity, které by omezovaly dávkování. U 3 z 10 subjektů se objevila přechodná, asymptomatická elevace hladin aminotransferáz (≤ 3 x horní hranice normy).

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 Accord 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 fermentací produktů plísně *Aspergillus nidulans*.

Anidulafungin selektivně inhibuje 1,3- β -D glukán syntázu, enzym přítomný v buňkách hub, ale nikoli v buňkách savčích. To vede k inhibici tvorby 1,3- β -D-glukanu, esenciální složky fungální buněčné stěny. Anidulafungin vykazuje fungicidní aktivitu proti rodu *Candida* a aktivitu proti oblastem aktivního buněčného růstu hyf rodu *Aspergillus fumigatus*.

Účinnost *in vitro*

Anidulafungin *in vitro* působí proti kvasinkám rodu *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 průlomovými infekcemi. Většina klinických případů zahrnovala léčbu kaspofunginem. V pokusech na zvířatech však tyto mutace způsobují zkříženou rezistenci ke všem třem echinokandinům, a proto jsou tyto izoláty klasifikovány jako rezistentní na echinokandin, dokud se nezískají další klinické zkušenosti s anidulafunginem.

Účinnost anidulafunginu *in vitro* vůči druhům *Candida* není jednotná. 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).

Tabulka 2. Hraniční hodnoty EUCAST

Druhy rodu <i>Candida</i>	Hraniční hodnota MIC (mg/l)	
	≤S (citlivý)	>R (rezistentní)
<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
Jiné druhy rodu <i>Candida</i> ¹	Nedostatek důkazů	

¹ Hraniční hodnoty nezávislé na druhu byly stanoveny především na základě údajů PK/PD a jsou nezávislé na distribuci MIC konkrétních druhů *Candida*. Používají se pouze pro organismy, které nemají specifické hraniční hodnoty.

Účinnost *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 bylo o léčbě anidulafunginem rozhodnuto během intervalu 24 až 96 hodin po poslední léčbě.

Experimentální infekce zahrnovala diseminovanou infekci *C. albicans* u králíků s neutropenií, jícnovou/orální infekci králíků s neutropenií flukonazol rezistentním kmenem *C. albicans* a diseminovanou infekci myši s neutropenií flukonazol rezistentním kmenem *C. glabrata*.

Klinická účinnost a bezpečnost

Kandidemie a jiné formy invazivní kandidózy

Bezpečnost a účinnost anidulafunginu byly hodnoceny v pilotní randomizované dvojité zaslepené multicentrické mezinárodní studii fáze 3 především u pacientů bez neutropenie 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.(nasycovací dávka 200 mg následovaná každodenní dávkou 100 mg), nebo flukonazol i.v (nasycovací 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 a ne 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 studijního léčivého přípravku a kteří měli před zařazením do studie pozitivní kulturu 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 intravenózní 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.

Dvěšest padesát šest 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 %) respektive s 20, 13 a 15 izoláty posledních 3 kmenů ve skupině s anidulafunginem. Většina pacientů měla APACHE II skóre 20 nebo méně a velmi málo jich bylo neutropenických.

Údaje o účinnosti, celkové a pro podskupiny, jsou uvedeny v tabulce 3.

Tabulka 3. Celkový úspěch u MITT populace: primární a sekundární cílové parametry			
	Anidulafungin	Flukonazol	Rozdíl mezi skupinami ^a (95% CI)
Konec i.v. léčby (1. cíl)	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, buněk/mm ³ >500)	94/124 (75,8 %)	69/114 (60,5 %)	-
Neutropenie (ANC, 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 minus flukonazol ^b S nebo bez současné kandidemie

^c Intraabdominální

^d Údaje uvedené 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 jak s anidulafunginem tak flukonazolem jsou uvedeny v tabulce 4:

Tabulka 4. 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 dnů. U klinicky stabilních pacientů bylo povoleno převedení na terapii perorálně podávaným azolem 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, dvojitě zaslepeném, randomizovaném klinickém hodnocení. Způsobilí 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 dnů. U klinicky stabilních pacientů bylo povoleno převedení na terapii perorálně podávaným azolem 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 byly identifikováni v analýze souhrnných údajů ze 4 studií s podobným designem v prospektivním, otevřeném klinickém hodnocení bez komparátoru. 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 dnů. 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 dnů. Ve 4 otevřených studiích bylo povoleno převedení na terapii perorálně podávaným azolem po nejméně 5 až 10 dnech léčby anidulafunginem. Do analýzy bylo zahrnuto celkem 129 pacientů. Dvacet jedna (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 5 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 5. Míra úspěšné celkové odpovědi^a a mortalita z jakékoli příčiny u pacientů s kandidózou hlubokých tkání – sloučená analýza

	Populace MITT n/N (%)
Úspěšná celková odpověď při EOIVT ^b	

Celkem	102/129 (7,1)
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 a 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 dnů 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 perorální formu 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 (modified intent-to-treat) populace. Celkem

u 61 pacientů (92,2 %) byl patogen rodu *Candida* izolován pouze z krve. Nejčastěji izolovanými patogeny byla *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 6.

Cílový 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	(4,3; 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 pacientů. Byla pozorována nízká interindividuální variabilita při systémové expozici (koeficient variace ~ 25 %). Rovnovážný stav byl dosažen první den po podání nasycovací dávky

(dvojnásobek udržovací dávky).

Distribuce

Farmakokinetika anidulafunginu je charakterizována rychlým biologickým poločasem (0,5-1 hodina) 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 penetrace/průniku anidulafunginu do mozkomíšního moku a/nebo přes hematoencefalickou bariéru.

Biotransformace

Jaterní metabolismus anidulafunginu nebyl pozorován. Anidulafungin není klinicky významným substrátem, induktorem či inhibítorem 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 antimykotickou účinnost. Degradční poločas anidulafunginu *in vitro* při fyziologických podmínkách je přibližně 24 hodin. *In vivo* je produkt s otevřeným řetězcem postupně 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 dnů, z toho méně než 10 % jako nezměněná látka. Méně než 1 % z podané radioaktivní dávky bylo vyloučeno močí. Koncentrace anidulafunginu klesly pod hranici měřitelnosti 6 dní po podání jedné 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 v rovnovážném stavu by mohly maximální a minimální plazmatické hladiny přibližně dosahovat 7 respektive 3 mg/l, s průměrnou plochou pod křivkou (AUC) v rovnovážném stavu přibližně 110 mg.h/l.

Tělesná hmotnost

Přestože 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 pacienti

Analýza populační farmakokinetiky ukázala, že medián clearance se mírně lišil mezi staršími pacienty (pacienti ≥ 65 , medián CL = 1,07 l/h) a populací mladších pacientů (pacienti < 65 , 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 klasifikace Child-Pugh A, B či C. Koncentrace anidulafunginu nebyly zvýšeny u subjektů s jakýmkoli stupněm jaterní nedostatečnosti. Ačkoli u pacientů se stupněm Child-Pugh C 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) poruchou funkce ledvin 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.

Pediatrická populace

Farmakokinetika anidulafunginu po alespoň 5denním dávkování byla sledována u 24 imunokompromitovaných pediatrických (2 až 11 let) a dospívajících (12 až 17 let) pacientů s neutropenií. Rovnovážný stav byl dosažen první den po podání nasycovací dávky (dvojnásobek udržovací dávky) a rovnovážné C_{max} a AUC_{SS} rostou v závislosti na dávce. Systémová expozice po denní udržovací dávce 0,75 a 1,5 mg/kg/den byla u této populace srovnatelná s expozicí pozorovanou u dospělých po dávce 50 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

V 3 měsíčních studiích byla pozorována známka jaterní toxicity včetně zvýšených enzymů a morfoloogických změn jak u myši tak u opic při dávkách 4 až 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 samčích a samičích

fertility.

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

Byly prováděny studie toxicity embryo-fetálního vývoje s dávkami v rozmezí 0,2 a 2násobku (u potkanů) a v rozmezí 1 a 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 myši 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 králičích 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
Polysorbát 80
Kyselina mléčná
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 při teplotách až do 25 °C po dobu až 96 hodin a prášek lze zpětně vrátit do chladničky.

Rekonstituovaný roztok

Rekonstituovaný roztok je možné uchovávat při teplotě do 25 °C po dobu až 24 hodin.

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

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, jsou doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím v odpovědnosti uživatele.

Infuzní roztok

Infuzní roztok je možné uchovávat při 25 °C po dobu 48 hodin.

Infuzní roztok

Chraňte před mrazem.

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

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, jsou doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím v odpovědnosti uživatele a normálně nemá být doba delší než 24 hodin při teplotě 2 °C - 8 °C, pokud nedošlo k rekonstrukci/ředění za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstrukci a naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

30ml bezbarvá skleněná injekční lahvička třídy I, uzavřenáa zátkou z butylové pryže a hliníkovým odtrhovacím uzávěrem s plastovým krytem.

Velikost balení 1 injekční lahvička.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky pro likvidaci.

Přípravek Anidulafungin Accord musí být rekonstituován vodou pro injekci a následně naředěn POUZE 0,9% injekčním roztokem chloridu sodného (9 mg/ml) nebo 5% infuzním roztokem glukózy (50 mg/ml). Kompatibilita rekonstituovaného přípravku Anidulafungin Accord s intravenózními substancemi, aditivy nebo léčivými přípravky jinými než 0,9% infuzní roztok chlorid sodný (9 mg/ml) nebo 5% infuzní roztok glukóza (50 mg/ml) nebyla stanovena. Infuzní roztok nesmí být zmrazen.

Rekonstituce

Jedna injekční lahvička rekonstituovaná za aseptických podmínek s 30 ml vody pro injekci má koncentraci 3,33 mg/ml. Rekonstituce může trvat až 5 minut. Pokud jsou po následujícím ředění identifikovány částice nebo nežádoucí zabarvení, 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) obsahující buď 0,9% infuzní roztok (9 mg/ml) chloridu sodného nebo 5% infuzní roztok (50 mg/ml) glukosy dosáhněte příslušné koncentrace přípravku Anidulafungin Accord. V níže uvedené tabulce je popsáno ředění na koncentraci 0,77 mg/ml pro výsledný infuzní roztok a pokyny k infuzi pro jednotlivé dávky.

Požadavky na ředění pro podání přípravku Anidulafungin Accord

Dávka	Počet injekčních 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 0,9% infuzní roztok chloridu sodného (9 mg/ml) nebo 5% infuzní roztok glukózy (50 mg/ml).

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

Rychlost podání infuze nesmí 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).

1. 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).

2. Vypočítejte objem (ml) potřebného rekonstituovaného anidulafunginu:

- Objem anidulafunginu (ml) = dávka anidulafunginu (mg) ÷ 3,33 mg/ml

3. 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

4. Vypočítejte objem ředícího roztoku [injekce 5% glukosy nebo injekce 0,9% chloridu sodného (běžný fyziologický roztok)] požadovaného k přípravě dávkovaného roztoku:

- Objem ředícího roztoku (ml) = celkový objem dávkovaného roztoku (ml) – objem anidulafunginu (ml)

5. Požadované objemy (ml) anidulafunginu a injekce 5% glukosy nebo injekce 0,9% chloridu sodného (běžný fyziologický roztok) 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

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.,
Ul. Taśmowa 7,
Warsawa,
Polsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

26/089/17-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

23. 1. 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

21. 5. 2022