

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ECALTA 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna lahvička obsahuje anidulafunginum 100 mg.
Rekonstituovaný roztok obsahuje anidulafunginum 3,33 mg/ml a naředěný roztok obsahuje anidulafunginum 0,77 mg/ml.

Pomocné látky se známým účinkem: Fruktosa 102,5 mg v jedné lahvičce

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
Prášek: bílý až skoro bílý prášek
pH rekonstituovaného roztoku je 3.5 až 5.5

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba invazivní kandidózy u dospělých pacientů (viz body 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem ECALTA by měla být zahájena lékařem se zkušenostmi s léčbou invazivních mykotických infekcí.

Dávkování

Vzorky pro mykotickou kultivaci se mají odebrat 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.

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.

Délka trvání léčby

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 či těžkou poruchou funkce jater není zapotřebí žádná úprava dávkovacího režimu. U pacientů s jakýmkoliv stupněm renální insuficience, včetně dialyzovaných pacientů není úprava dávkování potřebná. Přípravek ECALTA 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

Bezpečnost a účinnost přípravku ECALTA u dětí a dospívajících mladších než 18 let nebyly stanoveny. Současné dostupné údaje jsou uvedeny v bodě 5.2, ovšem žádná doporučení ohledně dávkování nemohou být udělána.

Způsob podání

Pouze intravenózní podání.

Přípravek ECALTA má být rekonstituován vodou na injekci na koncentraci 3,33 mg/ml a následně naředěn na koncentraci 0,77 mg/ml. Návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden níže (viz bod 6.6).

Doporučuje se, aby maximální rychlost podání infuze přípravku ECALTA 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 ECALTA 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 léčebné přípravky ze třídy echinokandinů.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

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

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

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 pro 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 (viz bod 4.8).

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

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktosy nemají tento léčivý přípravek používat.

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 ECALTA 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 ECALTA.

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 (viz bod 4.4).

Seznam nežádoucích účinků v tabulkovém formátu

Následující tabulka zahrnuje nežádoucí účinky vzniklé z jakýchkoli příčin (MedDRA termíny) u 840 subjektů používajících 100 mg anidulafunginu, hlášené s četností odpovídající kategoriím velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $\leq 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$) 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 orgánového systému	Velmi časté $\geq 1/10$	Časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$	Méně časté $\geq 1/1000$ až $< 1/100$	Vzácné $\geq 1/1000$ 0 až $< 1/100$ 0	Velmi vzácné $< 1/10000$	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému			Koagulopatie			
Poruchy imunitního systému						Anafylaktický šok, anafylaktická reakce*
Poruchy metabolismu a výživy	Hypokalemie	Hyperglykemie				
Poruchy nervového systému		Konvulze, 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			

Třída orgánového systému	Velmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Méně časté ≥ 1/1000 až < 1/100	Vzácné ≥ 1/1000 0 až < 1/100 0	Velmi vzácné < 1/10000	Není známo
Poruchy jater a žlučových cest		Zvýšení alanin-aminotransferázy, zvýšení alkalické fosfatázy v krvi, zvýšení aspartát-aminotransferázy, zvýšení bilirubinu v krvi, cholestáza	Zvýšení gamma-glutamyltransferázy			
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.

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 jakémkoliv 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 jednotlivá 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 transamináz (≤trojnásobek horní hranice normy).

Přípravek ECALTA 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 nikoliv v buňkách savčích. To vede k inhibici tvorby 1,3- β -D-glukánu, 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 *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

<u>Druhy <i>Candida</i></u>	<u>Hraniční hodnota MIC (mg/l)</u>	
	<u>≤S (citlivý)</u>	<u>>R (rezistentní)</u>
<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> ¹	0,002	4
<i>Jiné druhy Candida</i> ²	Nedostatek důkazů	

¹*C. parapsilosis* má vlastní změnu v cílovém genu, která je pravděpodobným mechanismem vedoucím k vyšším hodnotám MIC než u ostatních druhů *Candida*. V klinických studiích se výsledek anidulafunginu u *C. parapsilosis* statisticky nelišil od ostatních druhů nicméně použití echinokandinů u kandidemie vyvolané druhem *C. parapsilosis* nemá být uvažováno jako léčba první volby.

² EUCAST nestanovila hraniční hodnoty pro anidulafungin nezávislé na druhu

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 neutropenických králíků, jícnovou/orofaryngeální infekci neutropenických králíků flukonazol rezistentním kmenem *C. albicans* a diseminovanou infekci neutropenických myši flukonazol rezistentním kmenem *C. glabrata*.

Klinická účinnost a bezpečnost

Kandidemie a jiné formy invazivní kandidózy

Bezpečnost a účinnost anidulafunginu byly hodnoceny v pivotní randomizované dvojité 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. (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 studijních léčivých přípravků 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 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.

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, cells/mm ³ > 500)	94/124 (75,8%)	69/114 (60,5%)	-
Neutropenie (ANC, počet buněk/mm ³ ≤ 500)	2/3	2/4	-
Ostatní ové 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

^bS nebo bez současné kandidémie

^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:

	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%)
Mortality 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 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. 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 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 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 azolem perorálně po nejméně 5 až 10 dnech léčby anidulafunginem. Do analýzy bylo zahrnuto celkem 129 pacientů. Dvacet jeden (16,3 %) trpěl 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 – 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)

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Obecné farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika anidulafunginu byla stanovena u zdravých dobrovolníků, zvláštních populací a pacientůh. 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 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 antimykotickou účinnost. Degradací 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 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 ≥ 65 , medián CL = 1,07 l/h) a populací mladší (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 klasifikací Child-Pugh A, B či C. Koncentrace anidulafunginu nebyly zvýšeny u subjektů s jakýmkoliv stupněm jaterní nedostatečnosti. Ačkoliv 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) 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.

Pediatričtí pacienti

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. Rovnovážený 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 u pacientů ve věku 2 až 17 let byla srovnatelná s expozicí pozorovanou u dospělých po dávce 50, respektive 100 mg/den. Oba režimy byly pacienty dobře tolerovány.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V 3měsíčních studiích byla pozorována známka jaterní toxicity včetně zvýšených enzymů a morfologických 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 samčí a samičí fertility.

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

Byly prováděny studie toxicity embryonálního 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 CNS, se ukázalo, že anidulafungin redukuje mykotické ložisko v mozku.

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.

6 FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Fruktosa
Mannitol (E421)
Polysorbát 80 (433)
Kyselina vinná (E334)
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

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

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

Z mikrobiologického hlediska, při dodržování správných aseptických postupů, rekonstituovaný roztok může být použit po dobu až 24 hodin, pokud je uchováván do 25 °C.

Infuzní roztok

Infuzní roztok lze uchovávat do 25 °C po dobu 48 hodin nebo může být uchováván zmrazený po dobu alespoň 72 hodin.

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

Z mikrobiologického hlediska, při dodržování správných aseptických postupů, infuzní roztok lze použít po dobu až 48 hodin od přípravy, pokud je uchováván do 25 °C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

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

6.5 Druh obalu a velikost balení

Tricetimililitrová injekční lahvička ze skla (třída I) s elastomerovou zátkou (butylová pryž potažená inertním polymerem na té části, která je v kontaktu s přípravkem, povrch horní části je pro snazší zacházení opatřen lubrikantem nebo alternativně bromobutylová pryž s lubrikantem) a hliníkovým víčkem s odtrhovacím krytem (flip-off).

Velikost balení 1 lahvička.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky pro likvidaci.

Přípravek ECALTA musí být rekonstituován vodou na injekci a poté naředěn POUZE 0,9% injekčním roztokem (9 mg/ml) chloridu sodného nebo 5% infuzním roztokem (50 mg/ml) glukosy.

Kompatibilita rekonstituovaného přípravku Ecalta s intravenózními substancemi, aditivy nebo léky jinými než 0,9% infuzní roztok (9 mg/ml) chloridu sodného nebo 5% infuzní roztok (50 mg/ml) glukosy nebyla stanovena.

Rekonstituce

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

Naředění a infuze

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 je dosaženo koncentrace anidulafunginu 0,77 mg/ml. Níže uvedená tabulka poskytuje objemy pro každou dávku.

Požadavky na ředění pro podání přípravku ECALTA

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	90 min
200 mg	2	60 ml	200 ml	260 ml	1,4 ml/min	180 min

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

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

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

Roztok má být před podáním vizuálně zkontrolován, zda neobsahuje částice a zda je bezbarvý. Jestliže jsou identifikovány částice nebo změna barvy, roztok zlikvidujte.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/07/416/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. září 2007

Datum posledního prodloužení registrace: 28. srpna 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

24. října 2018

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>