

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Анидулафунгин Ромфарм 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
Anidulafungin Rompharm 100 mg powder for concentrate for solution for infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 100 mg анидулафунгин (anidulafungin).
Приготвеният разтвор съдържа 3.33 mg/ml анидулафунгин, а разределеният разтвор съдържа 0.77 mg/ml анидулафунгин.

Помощно вещество с известно действие :

Всеки флакон съдържа 100 mg фруктоза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор.

Бял, до почти бял прах, без видими признаци на замърсяване.

Реконституирания разтвор има рН от 3,5 до 5,5.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на инвазивна кандидоза при възрастни и педиатрични пациенти на възраст от 1 месец до < 18 години (вж. точки 4.4 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Анидулафунгин Ромфарм трябва да се започне от лекар с опит в лечението на инвазивни гъбични инфекции.

Дозировка

Преди терапията трябва да се вземат проби за посевка за гъбични култури. Терапията може да се започне преди да са известни резултатите от изследването и да се коригира съответно, след като са налични.

Популация на възрастни пациенти (дозировка и продължителност на лечението)

Трябва да се приложи еднократна натоварваща доза от 200 mg в Ден 1 на лечението, а в следващите дни се продължава със 100 mg дневно.

Продължителността на лечението трябва да се основава на клиничния отговор на пациента.

Най-общо, противогъбичната терапия трябва да продължи най-малко 14 дни след последната положителна култура.

Няма достатъчно данни, които да подкрепят прилагането на доза от 100 mg за повече от 35 дни.



Пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с леко, умерено или тежко чернодробно увреждане. Не е необходима корекция на дозата при пациенти с бъбречна недостатъчност, независимо от нейната степен, включително тези на хемодиализа. Анидулафунгин Ромфарм може да бъде прилаган, без да е нужно съобразяване с времето на хемодиализа (вж. точка 5.2).

Други специални популации

Не е необходима корекция на дозата при възрастни пациенти въз основа на пол, тегло, етнически произход, ХИВ позитивни лица или старческа възраст (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация (1 месец до < 18 години) (дозировка и продължителност на лечението)

Еднократна натоварваща доза от 3,0 mg/kg (не превишаваща 200 mg) трябва да се приложи на Ден 1, последвана от ежедневна поддържаща доза от 1,5 mg/kg (не превишаваща 100 mg) след това.

Продължителността на лечението трябва да се базира на клиничния отговор на пациента.

Най-общо, противогъбичната терапия трябва да продължи най-малко 14 дни след последната положителна култура.

Безопасността и ефикасността на Анидулафунгин Ромфарм не са установени при новородени (на възраст < 1 месец) (вж. точка 4.4).

Начин на приложение

Само за интравенозно приложение.

Анидулафунгин Ромфарм трябва да се реконституира с вода за инжекции до концентрация от 3,33 mg/ml и след това да се разрежи до крайна концентрация на инфузионния разтвор от 0,77 mg/ml. При педиатрични пациенти обемът на инфузионния разтвор, необходим за доставяне на дозата, ще варира в зависимост от теглото на детето. За инструкции, относно реконституирането на лекарствения продукт преди прилагането му (вижте точка 6.6).

Препоръчва се Анидулафунгин Ромфарм да се прилага със скорост на инфузия, която не превишава 1,1 mg/min (еквивалентно на 1,4 ml/min, когато се реконституира и разрежи съгласно инструкциите). Реакциите, свързани с инфузията, са редки, когато скоростта на инфузия на анидулафунгин не надвишава 1,1 mg/min (вж. точка 4.4).

Анидулафунгин Ромфарм не трябва да се прилага като болус инжекция.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Свръхчувствителност към други лекарствени продукти от ехинокандиновата група.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Анидулафунгин не е проучван при пациенти с *кандилозен* ендокардит, остеомиелит или менингит.

Ефикасността на анидулафунгин е оценена само при ограничен брой неутропични пациенти (вж. точка 5.1).



Педиатрична популация

Не се препоръчва лечение с Анидулафунгин Ромфарм при новородени (на възраст < 1 месец). При лечението на новородени се изисква да се вземе предвид разпространението на дисеминираната кандидоза, включително централната нервна система (ЦНС); неклиничните модели на инфекция сочат, че са необходими по-високи дози анидулафунгин за постигане на адекватно проникване в ЦНС (вж. точка 5.3), което води до по-високи дози полисорбат 80, помощно вещество в лекарствената форма. Високите дози на полисорбати се свързват с потенциално животозастрашаващи токсични ефекти при новородени, както се съобщава в литературата.

Липсват клинични данни в подкрепа на ефикасността и безопасността на по-високи дози анидулафунгин от препоръчаните в т. 4.2.

Чернодробни ефекти

Повишени нива на чернодробните ензими са наблюдавани при здрави доброволци и пациенти, лекувани с анидулафунгин. При някои пациенти със сериозни подлежащи заболявания, които получават съпътстващо множество лекарства заедно с анидулафунгин, са наблюдавани клинично значими чернодробни нарушения. Случаите на значима чернодробна дисфункция, хепатит и чернодробна недостатъчност са нечести по време на клиничните проучвания. Пациентите с повишени чернодробни ензими по време на лечение с анидулафунгин трябва да бъдат проследявани за признаци на влошаване на чернодробната функция и да се оцени съотношението риск/полза от продължаване на терапията с анидулафунгин.

Анафилактични реакции

При употребата на анидулафунгин са съобщавани анафилактични реакции, включително шок. Ако възникнат такива реакции, анидулафунгин трябва да се прекрати и да се приложи подходящо лечение.

Реакции, свързани с инфузията

Съобщава се за свързани с инфузията, на анидулафунгин, нежелани събития, включително обрив, уртикария, зачервяване, сърбеж, диспнея, бронхоспазм и хипотония. Нежеланите събития, свързани с инфузията, са редки, когато скоростта на инфузия на анидулафунгин не надвишава 1,1 mg/min (вж. точка 4.8).

При неклинично проучване (с плъхове) е наблюдавано обостряне на свързаните с инфузията реакции, при едновременно приложение на анестетици (вж. точка 5.3). Клиничното значение на този факт е неизвестно. Въпреки това е необходимо, повишено внимание при едновременно приложение на анидулафунгин и анестетици.

Съдържание на фруктоза

Анидулафунгин Ромфарм съдържа фруктоза.

Пациенти с наследствена непоносимост към фруктоза (ННФ) не трябва да получават това лекарство, освен ако няма категорична необходимост.

Новородените и малки деца (на възраст под 2 години) може все още да не са диагностицирани за ННФ. Лекарствата (съдържащи фруктоза), прилагани интравенозно, могат да бъдат животозастрашаващи и не трябва да се прилагат при тази популация, освен ако няма категорична клинична нужда и липсват други налични алтернативи.

Преди прилагането на този лекарствен продукт при всеки пациент, трябва да се снесе подробна анамнеза по отношение на симптомите на ННФ.

Съдържание на натрий



Анидулафунгин Ромфарм съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на флакон. Пациентите на диета с ниско съдържание на натрий трябва да бъдат информирани, че този лекарствен продукт практически не съдържа натрий.

Анидулафунгин Ромфарм може да се разрежи с разтвори, съдържащи натрий (вж. точка 6.6) и това трябва да се има предвид във връзка с общия натрий от всички източници, който ще бъде приложен на пациента.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Анидулафунгин не е клинично значим субстрат, индуктор или инхибитор на изоензимите на цитохром P450 (1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A). Трябва да се отбележи, че *in vitro* изследванията не изключват напълно възможни *in vivo* взаимодействия.

Проведени са проучвания за лекарствени взаимодействия между анидулафунгин и други лекарствени продукти, които е вероятно да бъдат приложени едновременно. Не се препоръчва корекция на дозата на никой от лекарствените продукти, при едновременно приложение на анидулафунгин с циклоспорин, вориконазол или такролимус, и не се препоръчва коригиране на дозата на анидулафунгин, при едновременно приложение с амфотерицин В или рифампицин.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни от употребата на анидулафунгин при бременни жени. Проучвания при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Анидулафунгин Ромфарм не се препоръчва по време на бременност, освен ако ползата за майката отчетливо надвишава потенциалния риск за плода.

Кърмене

Не е известно дали анидулафунгин се екскретира в кърмата. Наличните фармакодинамични/токсикологични данни при животни показват екскреция на анидулафунгин в млякото.

Не може да се изключи риск за кърмачето. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/не се приложи лечението с Анидулафунгин Ромфарм, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

При проучванията върху мъжки и женски плъхове за анидулафунгин не са установени ефекти върху фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Неприложимо.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност



В клиничните проучвания са съобщавани нежелани реакции с анидулафунгин, свързани с инфузията, включващи обрив, пруритус, диспнея, бронхоспазм, хипотония (чести събития), зачервяване, горещи вълни и уртикария (нечести събития), които са представени в Таблица 1 (вж. точка 4.4).

Таблично представяне на списъка с нежелани реакции

Следващата таблица включва нежеланите реакции, по всякакви причини (терминология по MedDRA) от 840 лица, получаващи 100 mg анидулафунгин с честота, съответстваща на много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$) и от спонтанни съобщения с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране по честота нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1. Таблица на нежеланите реакции

Системо-органен клас	Много чести $\geq 1/10$	Чести $\geq 1/100$ до $< 1/10$	Нечести $\geq 1/1000$ до $< 1/100$	Редки $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$	Много редки $< 1/10\,000$	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система			Коагулопатия			
Нарушения на имунната система						Анафилактичен шок, анафилактична реакция*
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипокалиемия	Хипергликемия				
Нарушения на нервната система		Конвулсии, Главоболие				
Съдови нарушения		Хипотония, Хипертония	Зачервяване, горещи вълни			
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Бронхоспазм, диспнея				
Стомашно-чревни нарушения	Диария, гадене	Повръщане	Болка в горната част на корема			
Хепатобилиарни нарушения		Повишена аланин аминотрансфераза, повишена алкална фосфатаза в кръвта, повишена аспартат аминотрансфераза, повишен билирубин в кръвта, холестаза	Повишена гама-глутамил-трансфераза			
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив, сърбеж	Уртикария			



Системо-органен клас	Много чести ≥1/10	Чести ≥1/100 до < 1/10	Нечести ≥1/1000 до <1/100	Редки ≥1/10 000 до <1/1 000 000	Много редки <1/10 000 000	С неизвестна честота
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Повишен креатинин в кръвта				
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение				Болка на мястото на инфузия		

* Вижте раздел 4.4.

Педиатрична популация

Безопасността на анидулафунгин е изследвана при 68 педиатрични пациенти (на възраст от 1 месец до < 18 години) с ICC в проспективно, отворено, несравнително педиатрично проучване (вж. точка 5.1). Честотата на определени хепатобилиарни нежелани събития, включително повишена аланин аминотрансфераза (ALT) и повишена аспартат аминотрансфераза (AST), е по-висока (7-10%) при тези педиатрични пациенти, отколкото наблюдаваната при възрастни (2%). Независимо, че шансът или разлики в тежестта на подлежащото заболяване може да са допринесли за това, не може да се изключи, че хепатобилиарните нежелани реакции се наблюдават по-често при педиатрични пациенти, в сравнение с възрастни.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозиран нежелан реакция след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелан реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София
тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Както при всяко предозиране, трябва да се прилагат общи поддържащи мерки, ако е необходимо. В случай на предозиране може да се наблюдават нежеланите реакции, както е споменато в точка 4.8.

По време на клинични проучвания, по невнимание, е приложена единична доза от 400 mg анидулафунгин, като натоварваща доза. Не са съобщени клинични нежелани реакции. При 10 здрави доброволци, на които е приложена натоварваща доза 260 mg, последвана от 130 mg дневно, не е наблюдавана ограничаваща дозата токсичност. При 3 от 10-те участници е имало преходно асимптоматично повишение на трансаминазите (≤3 x горна граница на нормата (ULN)).

По време на педиатрично клинично изпитване един участник е получил две дози анидулафунгин, които са били 143% от очакваната доза. Не се съобщават клинични нежелани реакции.

Анидулафунгин не се диализира.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА



5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антимикотични средства за системно приложение, други антимикотични средства за системно приложение.
АТС код: J02AX06

Механизъм на действие

Анидулафунгин е полусинтетичен ехинокандин, липопептид, синтезиран от ферментационен продукт на *Aspergillus nidulans*.

Анидулафунгин селективно инхибира 1,3- β -D глюкан синтазата, ензим, намираща се в гъбичките, но не и в клетките на бозайници. Това води до инхибиране на образуването на 1,3- β -D-глюкан, жизненоважен компонент на клетъчната стена при гъбичките. Анидулафунгин има фунгицидна активност срещу видове *Candida* и активност спрямо областите на хифите на *Aspergillus fumigatus* с активен клетъчен растеж.

Активност in vitro

Анидулафунгин показва *in vitro* активност срещу *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* и *C. tropicalis*. За клиничната значимост на тези находки вижте „Клинична ефикасност и безопасност“.

Изолатите с мутации в регионите с горещи точки на таргетния ген се свързват с клиничен неуспех или поява на инфекции. Мнозинството клинични случаи включват лечение с каспофунгин. При опити с животни, обаче, тези мутации дават кръстосана резистентност и към трите ехинокандина, поради което такива изолати се класифицират като резистентни на ехинокандин, докато се натрупва допълнителен клиничен опит относно анидулафунгина.

In vitro активността на анидулафунгин срещу видовете *Candida* не е еднаква. По-конкретно, за *C. parapsilosis* МИК на анидулафунгин са по-високи от тези на други видове *Candida*. Европейския комитет за изследване на антимикробната чувствителност (EUCAST) е установил стандартизирана техника за изследване на чувствителността на видовете *Candida* към анидулафунгин, както и съответните гранични стойности за интерпретация на резултатите.

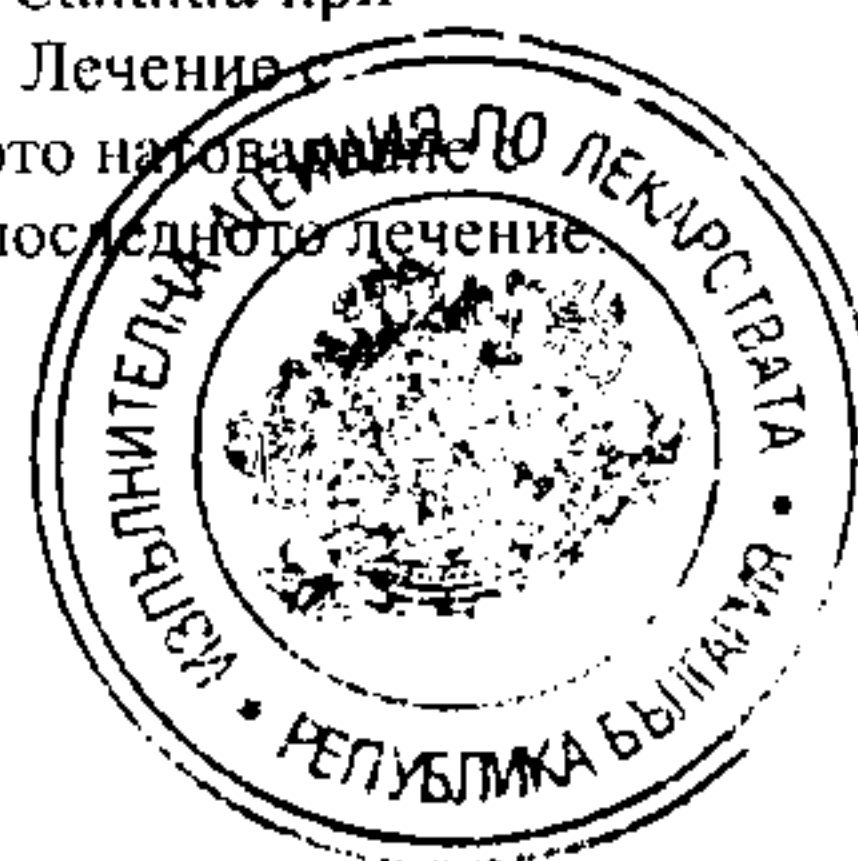
Таблица 2. Гранични стойности по EUCAST

Видове <i>Candida</i>	Гранична стойност на МИК (mg/l)	
	≤S (чувствителен)	>R (резистентни)
<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
Други <i>Candida spp.</i> ¹	Няма достатъчно данни	

¹ Граничните стойности, които не са свързани с конкретен вид са определени главно въз основа на ФК/ФД данни и не зависят от разпределението на МИК за конкретни видове *Candida*. Те следва да се използват само за организми, които нямат специфични гранични стойности.

Активност in vivo

Парентерално приложеният анидулафунгин е ефективен срещу видовете *Candida* при имунокомпетентни и имунокомпрометирани модели при мишки и зайци. Лечение с анидулафунгин удължава преживяемостта и също така намалява органното натоварване на видовете *Candida*, когато се оценява на интервали от 24 до 96 часа след последното лечение.



Експерименталните инфекции включват дисеминирана инфекция с *C. albicans* при неутропенични зайци, езофарингеални /орофарингеални инфекции на неутропенични зайци с флуконазол резистентна *C. albicans* и дисеминирана инфекция на неутропенични мишки с флуконазол резистентна *C. glabrata*.

Клинична ефикасност и безопасност

Кандидемия и други форми на инвазивна кандидоза

Безопасността и ефикасността на анидулафунгин са оценени в едно основно, рандомизирано, двойнослепо, мултицентрово, мултинационално проучване фаза 3 при пациенти предимно без неутропения с кандидемия и ограничен брой пациенти с кандидоза на дълбоките тъкани или със заболяване с формиране на абсцес. В проучването целенасочено са изключени пациенти с кандидозен ендокардит, остеомиелит или менингит, както и пациенти с инфекция от *C. krusei*.

Пациентите са рандомизирани или на анидулафунгин (200 mg натоварваща доза интравенозно, последвана от 100 mg интравенозно дневно) или на флуконазол (800 mg интравенозна натоварваща доза, последвана от 400 mg интравенозно дневно). Пациентите са разпределени в подгрупи според стойността на APACHE II скор (≤ 20 и > 20) и според наличието или липсата на неутропения. Лечението е прилагано поне 14 дни и не повече от 42 дни. На пациентите и от двете рамена на проучването е позволено да преминат на перорален флуконазол след поне 10-дневна интравенозна терапия, но при условие, че понасят перорални лекарствени продукти, афебрилни са поне 24 часа и последните хемокултури са отрицателни за *Candida* spp.

Пациентите, които са получили поне една доза от изпитваните лекарствени продукти и са били с положителна култура за *Candida* spp., изолирана от нормално стерилно място, преди началото на проучването, са включени в модифицирана с намерение за лечение [modified intent-to-treat (MITT)] популация. В първичния анализ за ефикасност, общият отговор в MITT популация в края на интравенозната терапия, анидулафунгин е сравнен с флуконазол по предварително определено двустъпално статистическо сравнение (не по-малка ефикасност, последвана от превъзходство). Общият отговор се смята за успешен при клинично подобрене и микробиологична ерадикация. Пациентите са проследени за 6 седмици след края на цялостното лечение.

Двеста петдесет и шест пациенти на възраст от 16 до 91 години са рандомизирани и са получили поне една доза от изпитваното лекарство. Най-честите щамове, изолирани на изходно ниво, са *C. albicans* (63,8% анидулафунгин, 59,3% флуконазол), следвана от *C. glabrata* (15,7%, 25,4%), *C. parapsilosis* (10,2%, 13,6%) и *C. tropicalis* (11,8%, 9,3%) – с 20, 13 и 15 изолата от последните 3 вида, съответно, в групата на анидулафунгин. Повечето от пациентите са с APACHE II скор ≤ 20 и много малко са неутропенични

Данните за ефикасността, обща и по подгрупи, са представени в Таблица 3.

Таблица 3. Общ успех на лечението в MITT популацията: първични и вторични крайни точки			
	Анидулафунгин	Флуконазол	Разлика между групите ^a (95% CI)
В края на i.v. терапия (първична крайна точка)	96/127 (75,6%)	71/118 (60,2%)	15,42 (3,9, 27,0)
Само с кандидемия	88/116 (75,9%)	63/103 (61,2%)	14,7 (2,5, 26,9)
Инфекция на други стерилни области ^b	8/11 (72,7%)	8/15 (53,3%)	
Перитонеална течност/ИА абсцес ^a	6/8	5/8	



Други	2/3	3/7	
<i>C. albicans</i> [†]	60/74 (81,1%)	38/61 (62,3%)	-
Не- <i>albicans</i> щамове [†]	32/45 (71,1%)	27/45 (60,0%)	-
Apache II скор ≤ 20	82/101 (81,2%)	60/98 (61,2%)	-
Apache II скор > 20	14/26 (53,8%)	11/20 (55,0%)	-
Без неутропения (ANC, клетки/mm ³ > 500)	94/124 (75,8%)	69/114 (60,5%)	-
С неутропения (ANC, клетки/mm ³ ≤ 500)	2/3	2/4	-
Други крайни точки			
В края на цялостното лечение	94/127 (74,0%)	67/118 (56,8%)	17,24 (2,9, 31,6) [‡]
Двуседмично проследяване	82/127 (64,6%)	58/118 (49,2%)	15,41 (0,4, 30,4) [‡]
Шестседмично проследяване	71/127 (55,9%)	52/118 (44,1%)	11,84 (-3,4, 27,0) [‡]

[‡] Изчислено като анидулафунгин минус флуконазол

[§] Със или без съпътстваща кандидемия

^{||} Интраабдоминален

[†] Данни за пациенти с един изолиран патоген на изходно ниво.

[‡] 98,3% доверителен интервал, post hoc адаптиран за множество сравнения на вторични времеви точки

ANC - Абсолютен брой на неутрофилите

Честотата на смъртност в рамената на анидулафунгин и флуконазол е представена по-долу в Таблица 4:

Таблица 4. Смъртност	Анидулафунгин	Флуконазол
Обща смъртност в проучването	29/127 (22,8%)	37/118 (31,4%)
Смъртност по време на изпитваната терапия	10/127 (7,9%)	17/118 (14,4%)
Смъртност, дължаща се на инфекцията с <i>Candida</i>	2/127 (1,6%)	5/118 (4,2%)

Допълнителни данни при пациенти с неутропения

Ефикасността на анидулафунгин (200 mg интравенозна натоварваща доза, последвана от 100 mg интравенозно дневно) при възрастни пациенти с неутропения (дефинирани като абсолютен брой неутрофили ≤ 500 клетки/mm³, WBC ≤ 500 клетки/mm³ или класифицирани от изследователя като неутропения на изходно ниво) с микробиологично потвърдена инвазивна кандидоза е оценен при анализ на сборни данни от 5 проспективни проучвания (1 сравнително проучване спрямо каспофунгин и 4 отворени, несравнителни). Пациентите са лекувани най-малко 14 дни. При клинично стабилни пациенти е разрешено преминаване към перорална азолна терапия след поне 5 до 10 дни лечение с анидулафунгин. В анализа са включени общо 46 пациенти. По-голямата част от пациентите са имали само кандидемия (84,8%; 39/46). Най-честите патогени, изолирани на изходно ниво, са *C. tropicalis* (34,8%; 16/46), *C. krusei* (19,6%; 9/46), *C. parapsilosis* (17,4%; 8/46), *C. albicans* (15,2%; 7/46) и *C. glabrata* (15,2%; 7/46). Честотата на успешен общ отговор в края на интравенозното лечение (първична крайна точка)



26/46 (56,5%), а в края на всякакво лечение е 24/46 (52,2%). Общата смъртност от всякаква причина до края на проучването (6-седмично посещение за проследяване) е 21/46 (45,7%).

Ефикасността на анидулафунгин при възрастни пациенти с неутропения (дефинирана като абсолютен брой на неутрофилите ≤ 500 клетки/ mm^3 на изходно ниво) с инвазивна кандидоза е оценена при проспективно, двойносляпо, рандомизирано, контролирано изпитване. Подходящите за участие пациенти са получавали или анидулафунгин (200 mg интравенозна натоварваща доза, последвана от 100 mg интравенозно дневно), или каспофунгин (70 mg интравенозна натоварваща доза, последвана от 50 mg интравенозно дневно) (2:1 рандомизация). Пациентите са лекувани в продължение на минимум 14 дни. При клинично стабилни пациенти е било позволено преминаване на перорална терапия с азоли след най-малко 10-дневно лечение по проучването. Общо 14 неутропенични пациенти с микробиологично потвърдена инвазивна кандидоза (популация MITT) са включени за участие в проучването (11 на анидулафунгин; 3 на каспофунгин). Мнозинството от пациентите са имали само кандидемия.

Най-често изолираните патогени на изходно ниво са били *C. tropicalis* (4 на анидулафунгин, 0 на каспофунгин), *C. parapsilosis* (2 на анидулафунгин, 1 на каспофунгин), *C. krusei* (2 на анидулафунгин, 1 на каспофунгин) и *C.iferrii* (2 на анидулафунгин, 0 на каспофунгин). Честотата на успешен общ отговор в края на интравенозното лечение (първична крайна точка) е 8/11 (72,7%) за анидулафунгин и 3/3 (100%) за каспофунгин (разлика -27,3, 95% ДИ -80,9, 40,3); честотата на успешен общ отговор в края на всякакво лечение е 8/11 (72,7%) за анидулафунгин и 3/3 (100,0%) за каспофунгин (разлика -27,3, 95% ДИ -80,9, 40,3). Общата смъртност до посещението за проследяване на седмица 6 при анидулафунгин (популация MITT) е 4/11 (36,4%) и 2/3 (66,7%) за каспофунгин.

Пациентите с микробиологично потвърдена инвазивна кандидоза (популация MITT) и неутропения са идентифицирани в анализ на сборните данни от 4 проспективни, отворени, несравнителни проучвания със сходен дизайн. Ефикасността на анидулафунгин (200 mg интравенозна натоварваща доза, последвана от 100 mg интравенозно дневно) е оценена при 35 възрастни пациенти с неутропения, дефинирана като абсолютен брой на неутрофилите ≤ 500 клетки/ mm^3 или левкоцити ≤ 500 клетки/ mm^3 при 22 пациенти или класифицирана от изследователя като неутропения на изходно ниво при 13 пациенти. Пациентите са лекувани в продължение на минимум 14 дни. При клинично стабилни пациенти е било позволено преминаване на перорална терапия с азоли след най-малко 5 до 10 дни лечение с анидулафунгин. Мнозинството пациенти са имали само кандидемия (85,7%). Най-често изолираните патогени на изходно ниво са *C. tropicalis* (12 пациенти), *C. albicans* (7 пациенти), *C. glabrata* (7 пациенти), *C. krusei* (7 пациенти) и *C. parapsilosis* (6 пациенти). Честотата на успешен общ отговор в края на интравенозното лечение (първична крайна точка) е 18/35 (51,4%) и 16/35 (45,7%) в края на всякакво лечение. Общата смъртност на ден 28 е 10/35 (28,6%). Честотата на успешен общ отговор в края на интравенозното лечение и в края на всякакво лечение е еднаква - 7/13 (53,8%) при всичките 13 пациенти с неутропения, класифицирана от изследователите на изходно ниво.

Допълнителни данни при пациенти с инфекции на дълбоките тъкани

Ефикасността на анидулафунгин (200 mg интравенозна натоварваща доза, последвана от 100 mg интравенозно дневно) при възрастни пациенти с потвърдена микробиологично кандидоза на дълбоките тъкани е оценена при анализ на сборни данни от 5 проспективни проучвания (1 сравнително и 4 открити проучвания). Пациентите са лекувани в продължение на минимум 14 дни. При 4-те открити проучвания е било позволено преминаване на перорална терапия с азоли след най-малко 5 до 10 дни лечение с анидулафунгин. В анализа са включени общо 129 пациенти. Двадесет и един (16,3%) от пациентите са имали съпътстваща кандидемия. Средният APACHE II скор е 14,9 (граница 2-44). Най-често местата на инфекциите са включвали перитонеалната кухина (54,3%; 70 от 129), хепатобилиарния тракт (7,0%; 9 от 129), плевралната кухина (5,4%; 7 от 129) и бъбреците (3,1%; 4 от 129). Най-често изолираните патогени от място в дълбоките тъкани на изходно ниво са *C. albicans* (64,3%; 83 от 129), *C. glabrata* (31,0%; 40 от 129), *C. tropicalis* (11,6%; 15 от 129), и *C. krusei* (5,4%; 7 от 129).



Честотата на успешен общ отговор в края на интравенозното лечение (първична крайна точка), в края на всякакво лечение и общата смъртност до посещението за проследяване на седмица 6 са представени в Таблица 5.

Таблица 5. Честота на успешен общ отговор^a и обща смъртност при пациенти с кандидоза на дълбоките тъкани – сборен анализ

	Популация MITT n/N (%)
Успешен общ отговор в EOIVT^b	
Общо	102/129 (79,1)
Перитонеална кухина	51/70 (72,9)
Хепатобилиарния тракт	7/9 (77,8)
Плеврална кухина	6/7 (85,7)
Бъбрек	3/4 (75,0)
Успешен общ отговор в EOT^b	94/129 (72,9)
Обща смъртност	40/129 (31,0)

^aУспешният общ отговор е дефиниран като едновременно клиничен и микробиологичен успех

^bEOIVT – Край на интравенозното лечение; EOT – Край на всякакво лечение

Педиатрична популация

Проспективно, открито, без компаратор, многонационално проучване оценява безопасността и ефикасността на анидулафунгин при 68 педиатрични пациенти на възраст от 1 месец до <18 години с инвазивна кандидоза, включваща кандидемия (ICC invasive candidiasis including candidaemia). Пациентите са разпределени по възраст (от 1 месец до <2 години, от 2 до <5 години и от 5 до <18 години) и получават веднъж дневно интравенозно анидулафунгин (3,0 mg/kg натоварваща доза на Ден 1 и 1,5 mg/kg ежедневна поддържаща доза след това) за период до 35 дни, последвано от незадължително преминаване към перорален флуконазол (6–12 mg/kg/ден, максимално 800 mg/ден). Пациентите са проследени на 2-ра и 6-та седмица след края на терапията (EOT).

От 68-те пациенти, които получават анидулафунгин, 64 имат микробиологично потвърдена инфекция, причинена от Candida, и са оценени за ефикасност в модифицираната с намерение за лечение [modified intent-to-treat (MITT)] популация. Общо 61 пациенти (92,2%) имат Candida, изолирана само от кръв. Най-често изолираните патогени са Candida albicans (25 [39,1%] пациенти), последвани от Candida parapsilosis (17 [26,6%] пациенти) и Candida tropicalis (9 [14,1%] пациенти). Успешният общ отговор е дефиниран като наличие на успешен клиничен отговор (излекуване или подобрене) и успешен микробиологичен отговор (ерадикация или предполагаема ерадикация). Общата честота на успешен общ отговор в популацията MITT е представена в таблица 6.

Таблица 6. Обобщение на Успешния общ отговор по възрастови групи, популация MITT					
Времева точка	Общ отговор	Успешен общ отговор, n (%)			
		1 месец до < 2 години (N=16) n (n/N, %)	2 до < 5 години (N=18) n (n/N, %)	5 до < 18 години (N=30) n (n/N, %)	Общо (N=64) n (n/N, %)
EOIVT	Успех	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	Успех	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-седмично FU	Успех	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-седмично FU	Успех	11 (68,8)	12 (66,7)	20 (66,7)	43 (67,2)



Таблица 6. Обобщение на Успешния общ отговор по възрастови групи, популация MITT					
Времева точка	Общ отговор	Успешен общ отговор, n (%)			Общо (N=64) n (n/N, %)
		1 месец до < 2 години (N=16) n (n/N, %)	2 до < 5 години (N=18) n (n/N, %)	5 до < 18 години (N=30) n (n/N, %)	
	95% CI	(41.3, 89.0)	(41.0, 86.7)	(47.2, 82.7)	(54.3, 78.4)

95% CI = точен 95% доверителен интервал за биномни дялове с използване на метода на Clopper-Pearson; EOIVT = край на интравенозно лечение; EOT = край на всякакво лечение; FU = проследяване; MITT = модифицирана популация с намерение за лечение (modified intent-to-treat); N = брой на участниците в популацията; n = брой на участниците с отговор към лечението

5.2 Фармакокинетични свойства

Общи фармакокинетични характеристики

Фармакокинетиката на анидулафунгин е проучена при здрави доброволци, при специални популации и при пациенти. Наблюдавана е ниска вариабилност на показателите между отделните индивиди при системна експозиция (коефициент на вариация ~25%). Стационарно състояние е постигнато на първия ден след натоварваща доза (равна на двойна дневна поддържаща доза).

Разпределение

Фармакокинетиката на анидулафунгин се характеризира с кратък полуживот на разпределение (0,5-1 час) и с обем на разпределение 30-50 l, което е приблизително равно на общия обем течности в организма. Анидулафунгин се свързва във висока степен с плазмените протеини при хора (>99%). Не са правени проучвания при хора за разпределение в определени тъкани. Затова няма налична информация за проникването на анидулафунгин в церебро-спиналната течност (ЦСТ) и/или преминаването през кръвно-мозъчната бариера.

Биотрансформация

Не е установен чернодробен метаболизъм на анидулафунгин. Анидулафунгин не е клинично значим субстрат, индуктор или инхибитор на изоензимите на цитохром P450. Малко вероятно е анидулафунгин да има клинично значими ефекти върху обмяната на лекарства, метаболизиращи от изоензимите на цитохром P450.

При физиологични температура и pH анидулафунгин претърпява бавно химично разграждане до пептид с отворен пръстен, който няма антигъбична активност. Полуживотът на разграждане на анидулафунгин in vitro при физиологични условия е приблизително 24 часа. In vivo продуктът с отворения пръстен допълнително се метаболизира до пептидни остатъци и се елиминира главно през жлъчката.

Елиминиране

Клирънсът на анидулафунгин е около 1 l/час. Анидулафунгин има основен елиминационен полуживот приблизително 24 часа, който е характерен за по-голямата част от графиката плазмена концентрация/време, и терминален полуживот от 40-50 часа, който е характерен за крайната фаза на елиминиране от графиката.

При клинично проучване с единична доза при здрави доброволци е приложен анидулафунгин (~88 mg), белязан с радиоактивен изотоп (^{14}C). За период от 9 дни чрез изпражненията е елиминира приблизително 30% от приложената радиоактивна доза, от които по-малко от 10%



било непроменено лекарство. По-малко от 1% от приложената радиоактивна доза се излъчва с урината, което говори за пренебрежимо малък бъбречен клирънс. Концентрацията на анидулафунгин пада под долната граница на откриване 6 дни след приема на дозата. Пренебрежимо малки количества радиоактивно вещество, получено от лекарството, се откриват в кръвта, урината и изпражненията 8 седмици след дозата.

Линейност

Анидулафунгин показва линейна фармакокинетика в широк диапазон от еднократни дневни дози (15 -130 mg).

Специални популации

Пациенти с гъбични инфекции

Въз основа на популационни фармакокинетични анализи е установено, че фармакокинетиката на анидулафунгин при пациенти с гъбични инфекции е подобна на тази, наблюдавана при здрави доброволци. При схема на прилагане 200/100 mg дневно и инфузионна скорост 1,1 mg/min, C_{max} и най-ниската концентрация (C_{min}) в стационарно състояние могат да достигнат приблизително 7 и 3 mg/l, съответно, със средна площ под кривата при стационарно състояние от приблизително 110 mg час/l.

Тегло

Въпреки че теглото води до известна вариабилност в клирънса при популационния фармакокинетичен анализ, то има малко клинично значение за фармакокинетиката на анидулафунгин.

Пол

Плазмените концентрации на анидулафунгин при здрави мъже и жени са сходни. При проучвания с многократни дози при пациенти, клирънсът на лекарството е бил малко по-бърз (приблизително 22%) при мъжете.

Старческа възраст

Популационният фармакокинетичен анализ показва, че медианата на клирънса леко се различава между групата в старческа възраст (пациенти на възраст ≥ 65 г., медиана на клирънса = 1,07 l/час) и групата на лицата, които не са в старческа възраст (пациенти на възраст < 65 г., медиана на клирънса = 1,22 l/час), но диапазонът на стойностите за клирънса е подобен в двете групи.

Етническа принадлежност

Фармакокинетиката на анидулафунгин е подобна сред представители на бялата, черната, азиатската и латиноамериканската раса..

ХИВ позитивни лица

Не е необходима корекция на дозата при HIV-позитивни лица, независимо от съпътстващата антиретровирусна терапия..

Чернодробна недостатъчност

Анидулафунгин не се метаболизира в черния дроб. Фармакокинетиката на анидулафунгин е изследвана при пациенти с чернодробна недостатъчност клас А, В или С по Child-Pugh. Концентрацията на анидулафунгин не се повишава при никой клас чернодробна недостатъчност. Въпреки че е наблюдавано леко намаление на AUC при пациенти



чернодробна недостатъчност клас C по Child-Pugh, това намаление е било в рамките на очакваните стойности за здрави индивиди.

Бъбречна недостатъчност

Анидулафунгин има пренебрежимо малък бъбречен клирънс (<1%). В клинично проучване при участници с лека, умерена, тежка или терминална (диализа-зависима) степен на бъбречна недостатъчност фармакокинетиката на анидулафунгин е сходна с тази, наблюдавана при хора с нормална бъбречна функция. Анидулафунгин не се отстранява с хемодиализа и може да се прилага независимо от времето на хемодиализата.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на анидулафунгин след поне 5-дневно приложение е изследвана при 24 имунокомпрометирани неутропенични педиатрични пациенти (2 до 11 г.) и пациенти в юношеска възраст (12 до 17 г.). Стационарно състояние е постигнато на първия ден след натоварваща доза (два пъти поддържащата доза), а C_{max} при достигане на стационарно състояние и $AUC_{0-\infty}$ се повишават пропорционално в зависимост от дозата. В тази популация системната експозиция след поддържаща дневна доза 0,75 и 1,5 mg/kg/ден е сравнима с наблюдаваната при възрастни съответно при 50 и 100 mg на ден. И двете схеми на прилагане са били добре понесени от пациентите.

Фармакокинетиката на анидулафунгин е изследвана при 66 педиатрични пациенти (на възраст от 1 месец до <18 години) с ICC в проспективно, открито, без компаратор, педиатрично проучване, проследяващо прилагането на 3,0 mg/kg натоварваща доза и 1,5 mg/kg/ден поддържаща доза (вж. точка 5.1). Въз основа на популационния фармакокинетичен анализ на комбинирани данни от възрастни и педиатрични пациенти с ICC средните параметри на експозиция ($AUC_{0-24,ss}$ и $C_{min,ss}$) в стационарно състояние при педиатричните пациенти като цяло в рамките на възрастовите групи (от 1 месец до <2 години, от 2 до <5 години и от 5 до <18 години) са сравними с тези при възрастни, получаващи 200 mg натоварваща доза и 100 mg/ден поддържаща доза. Коригираният според телесното тегло клирънс (l/h/kg) и обемът на разпределение в стационарно състояние (l/kg) са сходни в рамките на възрастовите групи.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При 3-месечни проучвания на плъхове и маймуни с дози 4- до 6-кратно по-високи от очакваната терапевтична експозиция, са наблюдавани данни за чернодробна токсичност, включително повишени ензими и морфологични промени. In vitro и in vivo проучвания с анидулафунгин за генотоксичност, не са показали генотоксичен потенциал. Не са провеждани дългосрочни проучвания при животни за оценка на канцерогенния потенциал на анидулафунгин.

Прилагането на анидулафунгин при плъхове не е показало никакви ефекти върху репродукцията, включително върху фертилитета при мъжките и женските.

Анидулафунгин преминава плацентарната бариера при плъхове и се открива в плазмата на плода.

Проучвания върху ембрио-феталното развитие са проведени с дози между 0,2 и 2 пъти (плъхове) и между 1 и 4 пъти (зайци) над предложената терапевтична поддържаща доза 100 mg/ден. Анидулафунгин не е предизвикал лекарствено-свързана токсичност за развитието при плъхове при най-високата изследвана доза. При зайци са наблюдавани ефекти върху развитието (леко намалено тегло на плода) само при прилагане на най-високата изследвана доза, доза, която води и до токсичност за майката.

Концентрацията на анидулафунгин в мозъка при неинфектирани възрастни и новородени плъхове след еднократна доза е била ниска (съотношение мозък спрямо плазма приблизително 0,2). Въпреки това, концентрациите в мозъка при неинфектирани новородени плъхове след пет дневни дози са се повишили (съотношение мозък спрямо плазма приблизително 0,7). В допълнение, при проучвания с многократни дози при зайци с дисеминирана кандидоза и при мишки с



кандидозна инфекция, засягаща централната нервна система (ЦНС), е установено, че анидулафунгин понижава концентрацията на гъбички в мозъка. Резултатите от фармакокинетични-фармакодинамични проучвания при модели на зайци с дисеминирана кандидоза и хематогенен менингоенцефалит, причинен от *Candida*, показват, че са необходими по-високи дози на анидулафунгин за оптимално лечение на инфекции на тъканите на ЦНС в сравнение с тъканите, извън ЦНС (вж. точка 4.4).

На плъховете е прилаган анидулафунгин в три дозови режима и след 1 час са били анестезирани с комбинация от кетамин и ксилазин. Плъховете във високодозовата група са имали реакции, свързани с инфузията, които са се усилили от анестезията. Някои плъхове в среднодозовата група са имали подобни реакции, но само след приложението на анестезия. Не е имало нежелани лекарствени реакции при нискодозовата група - и в присъствие, и в отсъствие на анестезия, както и не е имало свързани с инфузията реакции в среднодозовата група при отсъствие на анестезия.

Проучванията, проведени при ювенилни плъхове не показват по-голяма податливост към хепатотоксичност, свързана с анидулафунгин, в сравнение с възрастни животни.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Фруктоза
Манитол
Полисорбат 80
Винена киселина
Натриев хидроксид 1M (за коригиране на pH)
Солна киселина 1M (за коригиране на pH)

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти или електролити, с изключение на тези, посочени в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

3 години

Реконституиран разтвор

Доказана е химическа и физическа стабилност, в периода на използване на приготвения разтвор за 24 часа при 25°C, когато се използва вода за инжекции, като разтворител за реконституиране.

Реконституиран и разреден разтвор

Доказана е химична и физична стабилност на инфузионния разтвор (реконституиран и разреден разтвор) за 48 часа при 25°C, когато реконституирания разтвор е разреден с инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или инфузионен разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5%).

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C-8°C).

За условията на съхранение след реконституиране и разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.



6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакон от безцветно стъкло тип I, затворен със сива, бромбутилова гумена запушалка, алуминиева обкатка и бяло, пластмасово отчупващо се капаче

Опаковка от 1 флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания за изхвърляне.

Анидулафунгин Ромфарм трябва да се реконституира с вода за инжекции, след което да се разрежи САМО с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или 50 mg/ml (5%) инфузионен разтвор на глюкоза. Не е установена съвместимостта на реконституирания Анидулафунгин Ромфарм с други вещества за интравенозно приложение, добавки или лекарства, освен с 9 mg/ml (0,9%) инфузионен разтвор на натриев хлорид или 50 mg/ml (5%) инфузионен разтвор на глюкоза. Инфузионният разтвор не трябва да бъде замразяван.

Реконституиране

Реконституирайте асептично всеки флакон с 30 ml вода за инжекция, за да осигурите концентрация 3,33 mg/ml. Времето за реконституиране може да бъде до 5 минути. Приготвените разтвори са бистри и безцветни, свободни от видими частици или утайка. Разтворът трябва да се изхвърли, ако при последващото разреждане се забележат частици или промяна в цвета.

Разреждане и инфузия

Преди приложение, парентералните лекарствени продукти трябва да бъдат визуално проверени за наличие на частици и промяна в цвета, доколкото позволяват разтворът и опаковката. Изхвърлете разтвора, ако забележите частици или промяна в цвета.

Възрастни пациенти

Прехвърлете асептично съдържанието на реконституирания(те) флакон(и) в инфузионен сак (или бутилка), съдържащ(а) 9 mg/ml (0,9%) натриев хлорид за инфузия или 50 mg/ml (5%) глюкоза за инфузия до получаване на подходяща концентрация на анидулафунгин. В таблицата по-долу е представено разреждането до концентрация от 0,77 mg/ml на крайния инфузионен разтвор и указания за инфузия за всяка доза.

Изисквания при разреждане за приложение на Анидулафунгин Ромфарм

Доза	Брой флакони с прах	Общ обем след реконституиране	Обем на разреждане ^A	Общ инфузионен обем ^B	Скорост на инфузия	Минимална продължителност на инфузия
100 мг	1	30 мл	100 мл	130 мл	1,4 ml/min или 84 ml/час	90 мин
200 мг	2	60 мл	200 мл	260 мл	1,4 ml/min или 84 ml/час	180 мин

^A 9 mg/ml (0,9%) инфузионен разтвор на натриев хлорид, или 50 mg/ml (5%) инфузионен разтвор на глюкоза.

^B Концентрацията на разтвора за инфузия е 0,77 mg/ml

Скоростта на инфузия не трябва да надхвърля 1,1 mg/min (еквивалентно на 1,4 ml/min или 84 ml/час, когато се реконституира и разрежда съгласно указанията) (вж. точки 4.2 и 4.8)



Педиатрични пациенти

При педиатрични пациенти на възраст от 1 месец до <18 години обемът на инфузионния разтвор, необходим за доставяне на дозата, ще варира в зависимост от теглото на пациента. Реконституираният разтвор трябва да се разрежда допълнително до концентрация от 0,77 mg/ml на крайния инфузионен разтвор. Препоръчва се спринцовка с възможност за настройване или инфузионна помпа. **Скоростта на инфузията не трябва да превишава 1,1 mg/минута (еквивалентно на 1,4 ml/минута или 84 ml/час, при реконституиране и разреждане съгласно указанията) (вж. точки 4.2 и 4.4).**

1. Изчислете дозата на пациента и реконституирайте флакона(ите), необходим(и) съгласно указанията за реконституиране за осигуряване на концентрация от 3,33 mg/ml (вж. точка 4.2)
2. Изчислете необходимия обем (ml) на реконституирания анидулафунгин:
 - $\% \text{ Обем на анидулафунгин (ml)} = \text{Доза на анидулафунгин (mg)} \div 3,33 \text{ mg/ml}$
3. Изчислете общия обем на разтвора за приложение (ml), необходим за осигуряване на крайна концентрация от 0,77 mg/ml:
 - $\% \text{ Общ обем на разтвора за приложение (ml)} = \text{Доза на анидулафунгин (mg)} \div 0,77 \text{ mg/ml}$
4. Изчислете обема на разредителя [5% глюкоза за инфузии или 0,9% натриев хлорид за инфузии], необходим за приготвяне на разтвора за приложение:
 - $\text{Обем на разтворителя (ml)} = \text{Общ обем на разтвора за приложение (ml)} - \text{Обем на анидулафунгин (ml)}$
5. Прехвърлете асептично необходимите обеми (ml) на анидулафунгин и 9 mg/ml (0,9%) натриев хлорид за инфузии или 50 mg/ml (5%) глюкоза за инфузии в инфузионна спринцовка или интравенозен инфузионен сак, необходим за приложението.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

S.C. Rompharm Company S.R.L.
1A Eroilor Street, Otopeni 075100, Ilfov county
Румъния

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

