

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Anidulafungin Sandoz, 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka zawiera 100 mg anidulafunginy (*Anidulafunginum*).

Przygotowany koncentrat roztworu do infuzji zawiera 3,33 mg/ml anidulafunginy, a rozcieńczony roztwór do infuzji zawiera 0,77 mg/ml anidulafunginy.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda fiolka zawiera 100 mg fruktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Biały lub białawy krążek lub proszek.

Przygotowany roztwór ma pH od 3,5 do 5,5.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie inwazyjnej kandydozy u dorosłych pacjentów oraz u dzieci i młodzieży w wieku od 1 miesiąca do < 18 lat (patrz punkty 4.4 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Anidulafungin Sandoz powinien rozpoczynać lekarz z doświadczeniem w leczeniu inwazyjnych zakażeń grzybiczych.

Dawkowanie

Przed rozpoczęciem leczenia należy pobrać materiał do posiewu na obecność grzybów. Leczenie można rozpocząć przed otrzymaniem wyników posiewu i dostosować je odpowiednio, gdy wyniki będą dostępne.

Dorośli pacjenci (dawkowanie i czas trwania leczenia)

W pierwszej dobie należy podać pojedynczą dawkę nasycającą 200 mg, a następnie stosować 100 mg na dobę. Czas trwania leczenia należy ustalić na podstawie reakcji klinicznej pacjenta. Leczenie przeciwgrzybicze należy zazwyczaj kontynuować przez co najmniej 14 dni po ostatnim dodatnim posiewie.

Brak wystarczających danych, które uzasadniałyby stosowanie dawki 100 mg dłużej niż przez 35 dni.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i wątroby

U pacjentów z lekkimi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby modyfikacja dawki nie jest konieczna. Modyfikacja dawki nie jest konieczna u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek jakiegokolwiek stopnia, w tym u pacjentów dializowanych. Produkt Anidulafungin Sandoz można podawać niezależnie od czasu hemodializy (patrz punkt 5.2).

Inne szczególne grupy pacjentów

Zmiana dawki u pacjentów dorosłych ze względu na płeć, masę ciała, pochodzenie etniczne, obecność zakażenia HIV lub wiek nie jest konieczna (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież (w wieku od 1 miesiąca do < 18 lat, dawkowanie i czas trwania leczenia)

W 1. dniu należy podać pojedynczą dawkę nasycającą 3,0 mg/kg mc. (nieprzekraczająca 200 mg), a następnie dawkę podtrzymującą 1,5 mg/kg mc. na dobę (nieprzekraczającą 100 mg).

Czas trwania leczenia należy ustalić na podstawie odpowiedzi klinicznej pacjenta.

Leczenie przeciwgrzybicze należy zazwyczaj kontynuować przez co najmniej 14 dni po ostatnim dodatnim posiewie.

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Anidulafungin Sandoz u noworodków (w wieku poniżej 1 miesiąca życia), patrz punkt 4.4.

Sposób stosowania

Tylko podanie dożylnie.

Produkt Anidulafungin Sandoz należy rozpuścić w wodzie do wstrzykiwań do stężenia 3,33 mg/ml, a uzyskany koncentrat należy następnie rozcieńczyć do stężenia 0,77 mg/ml w celu uzyskania końcowego roztworu do infuzji. U pacjentów w wieku dziecięcym i młodzieńczym objętość roztworu do infuzji potrzebna do podania odpowiedniej dawki będzie różnić się w zależności od masy ciała dziecka. Instrukcja przygotowania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Produkt leczniczy Anidulafungin Sandoz należy podawać w infuzji z szybkością nie większą niż 1,1 mg/min (co odpowiada 1,4 ml/min, jeśli produkt rozpuszczono i rozcieńczono zgodnie z instrukcją). Przy takiej szybkości podawania działania niepożądane anidulafunginy związane z infuzją występują rzadko (patrz punkt 4.4).

Produktu Anidulafungin Sandoz nie wolno podawać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Nadwrażliwość na inne produkty lecznicze z grupy echinokandyn.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie przeprowadzono badań produktu Anidulafungin Sandoz u pacjentów z zapaleniem wsierdza, zapaleniem kości i szpiku lub zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych, wywołanymi przez drożdżaki *Candida*.

Skuteczność produktu Anidulafungin Sandoz oceniono tylko u ograniczonej liczby pacjentów z neutropenią (patrz punkt 5.1).

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu Anidulafungin Sandoz u noworodków (w wieku < 1 miesiąca życia). Przy leczeniu noworodków należy wziąć pod uwagę zakres rozprzestrzeniania się kandydozy rozsianej w organizmie, w tym w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN); na podstawie nieklinicznych modeli zakażeń wykazano, że aby uzyskać odpowiednią penetrację leku do OUN, potrzebne są większe dawki anidulafunginy (patrz punkt 5.3), co w konsekwencji zwiększa podawane dawki polisorbatu 80, tj. substancji pomocniczej niniejszego produktu leczniczego. Jak podano w piśmiennictwie, stosowanie dużych dawek polisorbatu może wiązać się z potencjalnie zagrażającą

życiu toksycznością u noworodków.

Brak jest danych klinicznych, które potwierdzałyby skuteczność i bezpieczeństwo stosowania większych dawek anidulafunginy niż zalecane w punkcie 4.2.

Wpływ na wątrobę

U zdrowych ochotników i u pacjentów otrzymujących anidulafunginę obserwowano zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. U niektórych pacjentów z ciężką chorobą podstawową, otrzymujących jednocześnie z anidulafunginą również inne leki, występowały istotne klinicznie zaburzenia czynności wątroby. W badaniach klinicznych notowano niezbyt częste przypadki znaczących zaburzeń czynności wątroby, zapalenia wątroby i niewydolności wątroby. U pacjentów, u których podczas leczenia anidulafunginą zwiększył się aktywność enzymów wątrobowych, należy kontrolować, czy nie występują objawy pogorszenia czynności wątroby oraz oceniać stosunek ryzyka do korzyści z dalszego leczenia anidulafunginą.

Reakcje anafilaktyczne

Podczas stosowania anidulafunginy zgłaszano reakcje anafilaktyczne, włącznie ze wstrząsem. W razie ich wystąpienia należy przerwać stosowanie anidulafunginy i zastosować odpowiednie leczenie.

Reakcje związane z podaniem infuzji

Po podaniu anidulafunginy zgłaszano działania niepożądane związane z podaniem infuzji, w tym wysypkę, pokrzywkę, zaczerwienienie, świąd, duszność, skurcz oskrzeli i niedociśnienie tętnicze. Reakcje te występują rzadko, jeśli infuzja podawana jest z szybkością nie większą niż 1,1 mg/minutę (patrz punkt 4.8).

W badaniach nieklinicznych (na szczurach) obserwowano nasilenie działań niepożądanych związanych z podaniem infuzji podczas jednoczesnego podawania środków znieczulających (patrz punkt 5.3). Znaczenie kliniczne tych obserwacji nie jest znane. Należy jednak zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania anidulafunginy i środków znieczulających.

Anidulafungin Sandoz zawiera fruktozę i sól

Pacjenci z dziedziczną nietolerancją fruktozy nie mogą przyjmować tego produktu leczniczego, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Dziedziczna nietolerancja fruktozy może nie być jeszcze zdiagnozowana u niemowląt i małych dzieci (w wieku poniżej 2 lat). Produkty lecznicze (zawierające fruktozę) podawane dożylnie mogą stanowić zagrożenie dla życia takich dzieci. Są one przeciwwskazane u tych dzieci, chyba że jest to bezwzględnie konieczne i brak jest alternatywnych produktów leczniczych. Przed zastosowaniem tego produktu leczniczego u pacjentów z objawami z dziedzicznej nietolerancji fruktozy należy przeprowadzić szczegółowy wywiad.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na fiolkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Anidulafungina nie jest klinicznie istotnym substratem, induktorem ani inhibitorem izoenzymów układu cytochromu P450 (1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A). Warto jednak odnotować, że badania *in vitro* nie wykluczają w pełni możliwości interakcji *in vivo*.

Przeprowadzono badania interakcji anidulafunginy z innymi produktami leczniczymi, których jednoczesne stosowanie jest prawdopodobne. Jeśli anidulafungina podawana jest jednocześnie z cyklosporyną, worykonazolem lub takrolimusem, nie jest konieczna zmiana dawki żadnego z wymienionych leków. Zmiana dawki anidulafunginy nie jest konieczna podczas jednoczesnego podawania z amfoterycyną B lub ryfampicyną.

Dzieci i młodzież

Badania interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania anidulafunginy u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Nie zaleca się stosowania produktu Anidulafungin Sandoz podczas ciąży, chyba że korzyść dla matki zdecydowanie przewyższa ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy anidulafungina przenika do mleka kobiecego. Pochodzące z badań na zwierzętach dostępne dane farmakodynamiczne i (lub) toksykologiczne wykazały przenikanie anidulafunginy do mleka. Nie można wykluczyć ryzyka u dziecka karmionego piersią.

Decyzję o przerwaniu karmienia piersią albo przerwaniu/niepodejmowaniu leczenia anidulafunginą należy podjąć biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Wyniki badań na samcach i samicach szczura nie wskazują, aby anidulafungina wpływała na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie dotyczy.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Podczas podawania anidulafunginy w ramach badań klinicznych zgłaszane działania niepożądane związane z infuzją obejmowały: wysypkę, świąd, duszność, skurcz oskrzeli, niedociśnienie tętnicze (częste zdarzenia), nagłe zaczerwienienie skóry, zwłaszcza twarzy, uderzenia gorąca i pokrzywkę (niezbyt częste zdarzenia). Wymieniono je w tabeli 1 (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane (terminologia wg MedDRA), które występowały z dowolnej przyczyny u 840 osób otrzymujących 100 mg anidulafunginy z następującą częstością: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) lub bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), a także działania ze spontanicznych zgłoszeń, występujące z nieznaną częstością (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często $\geq 1/10$	Często $\geq 1/100$ do $< 1/10$	Niezbyt często $\geq 1/1000$ do $< 1/100$	Rzadko $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$	Bardzo rzadko $< 1/10\ 000$	Częstość nieznaną
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Koagulopatia			
Zaburzenia układu immunologicznego						Wstrząs anafilaktyczny, reakcja anafilaktyczna*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipokaliemia	Hiperglikemia				
Zaburzenia układu nerwowego		Drgawki, ból głowy				
Zaburzenia		Niedociśnienie	Nagłe			

naczyniowe		tętnicze, nadciśnienie tętnicze	zaczerwienie- nie skóry, zwłaszcza twarzy, uderzenia gorąca			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Skurcz oskrzeli, duszność				
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, nudności	Wymioty	Ból w nadbrzuszu			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej, zwiększone stężenie bilirubiny we krwi, zastój żółci	Zwiększona aktywność gamma- glutamyl- transferazy			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka, świąd	Pokrzywka			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi				
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			Ból w miejscu wkłucia			

* Patrz punkt 4.4

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania anidulafunginy oceniano w prospektywnym, otwartym, nieporównawczym badaniu klinicznym z udziałem 68 pacjentów w wieku dziecięcym i młodzieńczym (w wieku od 1 miesiąca do < 18 lat) z inwazyjną kandydozą, w tym kandydemią (ang. *invasive candidosis, including candidemia, ICC*), patrz punkt 5.1. Określone działania niepożądane ze strony wątroby i dróg żółciowych, w tym zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT) i zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), występowały w tej grupie dzieci młodzieży z większą częstością (7–10%) niż u pacjentów dorosłych (2%). Mimo, iż mogło być to przypadkowe lub spowodowane różnicami w nasileniu choroby podstawowej, nie można wykluczyć, że działania niepożądane ze strony wątroby i dróg żółciowych występują u dzieci i młodzieży częściej niż u pacjentów dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl> Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Tak jak w przypadku każdego przedawkowania, należy zastosować w razie konieczności leczenie podtrzymujące. Przedawkowanie może spowodować wystąpienie działań niepożądanych

wymienionych w punkcie 4.8.

W trakcie badań klinicznych nieumyślnie podano pojedynczą dawkę 400 mg anidulafunginy, jako dawkę nasycającą. Nie zgłoszono żadnych działań niepożądanych. W badaniu z udziałem 10 zdrowych ochotników, którzy po podaniu dawki nasycającej 260 mg otrzymywali anidulafunginę w dawce 130 mg na dobę, nie zaobserwowano objawów toksyczności ograniczającej dawkę. U 3 z 10 osób wystąpiło przemijające, bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz (≤ 3 x górna granica normy, GGN).

Podczas badania klinicznego z udziałem dzieci i młodzieży jeden pacjent otrzymał dwie dawki anidulafunginy, które stanowiły 143% oczekiwanej dawki. Nie zgłoszono żadnych klinicznych działań niepożądanych.

Anidulafunginy nie można usunąć z organizmu metodą dializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwgrzybicze do stosowania wewnętrznego, inne leki przeciwgrzybicze do stosowania wewnętrznego.

Kod ATC: J02AX06

Mechanizm działania

Anidulafungina jest półsyntetyczną echinokandyną, lipopeptydem syntetyzowanym z produktu fermentacji kropidlaka *Aspergillus nidulans*.

Anidulafungina wybiórczo hamuje syntazę beta-(1,3)-D-glukanu, enzymu obecnego w komórkach grzybów, ale nie ssaków. Działanie anidulafunginy hamuje powstawanie beta-(1,3)-D-glukanu, istotnego składnika ściany komórkowej grzybów. Wykazano grzybobójcze działanie anidulafunginy na drożdżaki z rodzaju *Candida* oraz działanie przeciwko obszarom aktywnego wzrostu komórek grzybni *Aspergillus fumigatus*.

Aktywność in vitro

W warunkach *in vitro* anidulafungina wykazuje aktywność wobec grzybów *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* i *C. tropicalis*. Znaczenie kliniczne tych wyników, patrz punkt „Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania”.

Izolowane szczepy z mutacjami w kluczowych obszarach genu docelowego powiązane z przypadkami niepowodzeń klinicznych lub występowaniem zakażeń z przełamania. W większości tych przypadków pacjenci otrzymywali kaspofunginę, ale w badaniach na zwierzętach mutacje te powodowały oporność krzyżową na wszystkie trzy echinokandyny. Dlatego do czasu uzyskania większego doświadczenia klinicznego dotyczącego anidulafunginy izolaty te określa się mianem „opornych na echinokandyny”.

Aktywność anidulafunginy *in vitro* wobec gatunków *Candida* nie jest jednakowa. Zwłaszcza w odniesieniu do *C. parapsilosis* wartości MIC anidulafunginy są większe niż dla innych drożdżaków z rodzaju *Candida*. Europejski Komitet ds. Oznaczania Lekowrażliwości (ang. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) opracował standaryzowaną technikę badania wrażliwości grzybów z rodzaju *Candida* na anidulafunginę oraz odpowiednią interpretację stężeń granicznych.

Tabela 2 Stężenia graniczne wg EUCAST

<u>Gatunki <i>Candida</i></u>	Stężenie graniczne MIC (mg/l)	
	$\leq W$ (wrażliwe)	$> O$ (oporne)
<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
<i>Inne Candida spp.</i> ¹	Za mało dowodów	
¹ Wartości stężeń granicznych niezwiązanych z gatunkami zostały określone głównie na podstawie danych PK/PD i są niezależne od rozkładów MIC określonych gatunków <i>Candida</i> . Należy je stosować wyłącznie w przypadku organizmów, które nie mają określonych wartości stężeń granicznych.		

Aktywność in vivo

Anidulafungina podawana drogą pozajelitową wykazywała skuteczność wobec drożdżaków z rodzaju *Candida* u myszy i królików immunokompetentnych oraz z niedoborem odporności. Anidulafungina przedłużała przeżycie i ograniczała zajęcie narządów przez *Candida*, co obserwowano w odstępach od 24 do 96 godzin po podaniu ostatniej dawki.

Zakażenia w warunkach eksperymentalnych obejmowały rozsianą grzybicę wywołaną przez *C. albicans* u królików z neutropenią, zakażenie przełyku/jamy ustno-gardłowej wywołane przez oporne na flukonazol drożdżaki *C. albicans* u królików z neutropenią oraz grzybicę rozsianą wywołaną przez *C. glabrata* oporne na flukonazol u myszy z neutropenią.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Kandydemia oraz inne formy inwazyjnych kandydoz

Bezpieczeństwo i skuteczność anidulafunginy oceniano w kluczowym randomizowanym, wieloośrodkowym, wielonarodowym badaniu fazy 3 z podwójnie ślepą próbą, w którym uczestniczyli pacjenci z kandydemią pierwotnie bez neutropenii oraz ograniczona liczba pacjentów z zakażeniami tkanek głębokich lub ropniami wywołanymi przez *Candida*. Z badania wykluczono szczególnie pacjentów z wywołanym przez *Candida* zapaleniem wsierdza, zapaleniem kości i szpiku lub zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych, a także pacjentów z zakażeniami wywołanymi przez *C. krusei*. Pacjentów przydzielono losowo do grup otrzymujących anidulafunginę (dożylna dawka nasycająca 200 mg, następnie dożylna dawka 100 mg na dobę) lub flukonazol (dożylna dawka nasycająca 800 mg, a następnie dożylna dawka 400 mg na dobę), następnie poddano stratyfikacji według skali APACHE II (≤ 20 i > 20) i według obecności lub braku neutropenii. Leczenie trwało co najmniej 14 dni, ale nie dłużej niż 42 dni. Zmiana leczenia w obu grupach na doustnie podawany flukonazol była dozwolona po co najmniej 10 dniach dożylnego podawania leku, pod warunkiem, że pacjenci dobrze tolerowali produkty lecznicze podawane doustnie, nie mieli gorączki przez co najmniej 24 godziny i w ostatnim posiewie nie stwierdzono obecności *Candida*.

Pacjentów, którzy przed rozpoczęciem badania uzyskali pozytywny wynik posiewu na *Candida* z miejsca prawidłowo jałowego i otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego produktu leczniczego, włączono do grupy wyodrębnionej zgodnie ze zmodyfikowanym planem leczenia (ang. Modified Intention To Treat, MITT). W głównej analizie skuteczności oceniano ogólną odpowiedź na leczenie w populacji MITT po zakończeniu leczenia dożylnego i porównywano anidulafunginę z flukonazolem stosując ustalony wcześniej, dwuetapowy schemat (warunek nie gorszej skuteczności, a w razie jego spełnienia warunek większej skuteczności leku badanego). Za korzystną ogólną odpowiedź uznawano jednoczesną poprawę kliniczną i eradykację mikrobiologiczną. Okres obserwacji po zakończeniu leczenia wynosił sześć tygodni.

Dwustu pięćdziesięciu sześciu pacjentów w wieku od 16 do 91 lat przydzielono losowo do danej grupy terapeutycznej i podano im co najmniej jedną dawkę badanego leku. Najczęściej izolowanymi gatunkami na początku badania były *C. albicans* (63,8% otrzymujących anidulafunginę, 59,3% otrzymujących flukonazol), następnie *C. glabrata* (15,7%, 25,4%), *C. parapsilosis* (10,2%, 13,6%)

oraz *C. tropicalis* (11,8%, 9,3%) z, odpowiednio, 20, 13 i 15 izolatami ostatnich 3 gatunków w grupie przyjmującej anidulafunginę. U większości pacjentów wynik w skali Apache II wynosił ≤ 20 , a u bardzo niewielu pacjentów występowała neutropenia.

Dane dotyczące skuteczności (ogólne i w poszczególnych podgrupach) przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3 Skuteczność całkowita w populacji MITT: pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe

	Anidulafungina	Flukonazol	Różnica między grupami ^a (95% CI)
Zakończenie leczenia dożylnego (pierwszorzędowy punkt końcowy)	96/127 (75,6%)	71/118 (60,2%)	15,42 (3,9, 27,0)
Tylko kandydemia	88/116 (75,9%)	63/103 (61,2%)	14,7 (2,5, 26,9)
Zakażenie innych, prawidłowo jałowych miejsc ^b	8/11 (72,7%)	8/15 (53,3%)	-
Zakażony płyn w jamie otrzewnej/ ropień wewnątrzbrzuszy ^c	6/8	5/8	
Inne	2/3	3/7	
<i>C. albicans</i> ^d	60/74 (81,1%)	38/61 (62,3%)	-
Gatunki inne niż <i>C. albicans</i> ^d	32/45 (71,1%)	27/45 (60,0%)	-
Wynik w skali Apache II ≤ 20	82/101 (81,2%)	60/98 (61,2%)	-
Wynik w skali Apache II > 20	14/26 (53,8%)	11/20 (55,0%)	-
Bez neutropenii (ANC > 500 komórek/mm ³)	94/124 (75,8%)	69/114 (60,5%)	-
Z neutropenią (ANC ≤ 500 komórek/mm ³)	2/3	2/4	-
Inne punkty końcowe			
Zakończenie leczenia	94/127 (74,0%)	67/118 (56,8%)	17,24 (2,9, 31,6) ^e
2 tygodnie po zakończeniu leczenia	82/127 (64,6%)	58/118 (49,2%)	15,41 (0,4, 30,4) ^e
6 tygodni po zakończeniu leczenia	71/127 (55,9%)	52/118 (44,1%)	11,84 (-3,4, 27,0) ^e

^a Obliczone jako anidulafungina minus flukonazol

^b Z kandydemią lub bez jednoczesnej kandydemii

^c Jama brzuszna

^d Dane od pacjentów, u których na początku badania występował jeden patogen.

^e Przedział ufności 98,3%, dostosowany *post hoc* do wielokrotnych porównań drugorzędowych punktów czasowych

ANC = bezwzględna liczba neutrofilów (ang. absolute neutrophil count)

W tabeli 4 przedstawiono częstości przypadków zgonów w grupie otrzymującej anidulafunginę i grupie otrzymującej flukonazol.

Tabela 4 Śmiertelność

	Anidulafungina	Flukonazol
Ogólna śmiertelność w trakcie badania	29/127 (22,8%)	37/118 (31,4%)
Śmiertelność w trakcie badania	10/127 (7,9%)	17/118 (14,4%)
Śmiertelność przypisywana zakażeniom wywołanym przez <i>Candida</i>	2/127 (1,6%)	5/118 (4,2%)

Dodatkowe dane u pacjentów z neutropenią

Skuteczność anidulafunginy (dożylna dawka nasycająca 200 mg, następnie dawka dożylna 100 mg na dobę) u dorosłych pacjentów z neutropenią (definiowaną jako bezwzględna liczba neutrofilów ≤ 500 komórek/mm³, liczba krwinek białych ≤ 500 komórek/mm³ lub kwalifikacja przez lekarza jako neutropenia na początku badania) i z potwierdzoną w badaniu mikrobiologicznym inwazyjną kandydozą oceniano w analizie zbiorczej danych z 5 prospektywnych badań (1 badanie porównawcze z kaspofunginą i 4 otwarte badania nieporównawcze). Pacjenci byli leczeni przez co najmniej 14 dni. U pacjentów w stabilnym stanie klinicznym dozwolona była zmiana leczenia na podawany doustnie lek azolowy po upływie co najmniej 5 do 10 dni leczenia anidulafunginą. Do analizy włączono ogółem 46 pacjentów. U większości z nich występowała wyłącznie kandydemia (84,8%; 39/46). Najczęstszymi patogenami izolowanymi na początku badań były *C. tropicalis* (34,8%; 16/46), *C. krusei* (19,6%; 9/46), *C. parapsilosis* (17,4%; 8/46), *C. albicans* (15,2%; 7/46) i *C. glabrata* (15,2%; 7/46). Częstość pozytywnych odpowiedzi na leczenie po zakończeniu leczenia dożylnego (pierwszorzędowy punkt końcowy) wynosiła 26/46 (56,5%), a po całkowitym zakończeniu leczenia wynosiła 24/46 (52,2%). Śmiertelność z dowolnej przyczyny do czasu zakończenia badania (wizyta kontrolna po 6 tygodniach) wyniosła 21/46 (45,7%).

Skuteczność anidulafunginy u dorosłych pacjentów z neutropenią (definiowaną jako bezwzględna liczba neutrofilów ≤ 500 komórek/mm³ na początku badania) i z inwazyjną kandydozą oceniano w prospektywnym, randomizowanym, kontrolowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą. Pacjenci spełniający kryteria włączenia otrzymywali anidulafunginę (dożylna dawka nasycająca 200 mg, następnie dożylna dawka 100 mg na dobę) lub kaspofunginę (dożylna dawka nasycająca 70 mg, następnie dożylna dawka 50 mg na dobę) (randomizacja 2:1). Pacjenci byli leczeni przez co najmniej 14 dni. U pacjentów w stabilnym stanie klinicznym dozwolona była zmiana leczenia na podawany doustnie lek azolowy po co najmniej 10 dniach leczenia w ramach badania. Do badania włączono ogółem 14 pacjentów z neutropenią (11 otrzymujących anidulafunginę i 3 otrzymujących kaspofunginę), z potwierdzoną w badaniach mikrobiologicznych inwazyjną kandydozą (populacja MITT). U większości pacjentów występowała tylko kandydemia. Najczęściej izolowanymi patogenami na początku badania były *C. tropicalis* (4 z grupy anidulafunginy, 0 z grupy kaspofunginy), *C. parapsilosis* (2 z grupy anidulafunginy, 1 z grupy kaspofunginy), *C. krusei* (2 z grupy anidulafunginy, 1 z grupy kaspofunginy) i *C. ciferrii* (2 z grupy anidulafunginy, 0 z grupy kaspofunginy). Częstość pozytywnych ogólnych odpowiedzi na leczenie po zakończeniu leczenia dożylnego (pierwszorzędowy punkt końcowy) wynosiła 8/11 (72,7%) w grupie przyjmującej anidulafunginę i 3/3 (100,0%) w grupie przyjmującej kaspofunginę (różnica: -27,3; 95% CI: -80,9; 40,3); częstość pozytywnych ogólnych odpowiedzi na leczenie po całkowitym zakończeniu leczenia wynosiła 8/11 (72,7%) w grupie przyjmującej anidulafunginę i 3/3 (100,0%) w grupie przyjmującej kaspofunginę (różnica: -27,3; 95% CI: -80,9; 40,3). Śmiertelność z dowolnej przyczyny do czasu wizyty kontrolnej po 6 tygodniach wynosiła 4/11 (36,4%) w grupie przyjmującej anidulafunginę (populacja MITT) i 2/3 (66,7%) w grupie przyjmującej kaspofunginę.

W analizie zbiorczej danych z 4 podobnie zaprojektowanych prospektywnych, otwartych, nieporównawczych badań wyselekcjonowano pacjentów z potwierdzoną w badaniach mikrobiologicznych inwazyjną kandydozą (populacja MITT) i neutropenią. Skuteczność anidulafunginy (dożylna dawka nasycająca 200 mg, następnie dożylna dawka 100 mg na dobę) oceniono u 35 dorosłych pacjentów z neutropenią (definiowaną u 22 pacjentów jako bezwzględna liczba neutrofilów ≤ 500 komórek/mm³ lub liczba krwinek białych ≤ 500 komórek/mm³, zaś u 13 pacjentów zakwalifikowaną jako neutropenia na początku badania). Wszyscy pacjenci byli leczeni przez co najmniej 14 dni. U pacjentów w stabilnym stanie klinicznym dozwolona była zmiana leczenia na podawany doustnie lek azolowy po upływie co najmniej 5 do 10 dni leczenia anidulafunginą. U większości pacjentów występowała tylko kandydemia (85,7%). Najczęściej izolowanymi patogenami na początku badań były *C. tropicalis* (12 pacjentów), *C. albicans* (7 pacjentów), *C. glabrata* (7 pacjentów), *C. krusei* (7 pacjentów) i *C. parapsilosis* (6 pacjentów). Częstość pozytywnych ogólnych odpowiedzi po zakończeniu leczenia dożylnego (pierwszorzędowy punkt końcowy) wynosiła 18/35 (51,4%), a po całkowitym zakończeniu leczenia 16/35 (45,7%). Śmiertelność z dowolnej przyczyny do dnia 28. wynosiła 10/35 (28,6%). U 13 pacjentów,

zakwalifikowanych przez lekarza jako osoby z neutropenią częstość pozytywnych ogólnych odpowiedzi na leczenie w momencie zakończenia leczenia dożylnego i w momencie całkowitego zakończenia leczenia wynosiła 7/13 (53,8%).

Dodatkowe dane uzyskane u pacjentów z zakażeniami tkanek głębokich

Skuteczność anidulafunginy (w dożylniej dawce nasycającej 200 mg, następnie w dożylniej dawce dobowej 100 mg) u dorosłych pacjentów z potwierdzoną w badaniu mikrobiologicznym kandydozą tkanek głębokich oceniano w analizie zbiorczych danych z 5 badań prospektywnych (1 badanie porównawcze i 4 badania otwarte). Pacjenci byli leczeni przez co najmniej 14 dni. W 4 badaniach otwartych dozwolona była zmiana leczenia na doustny lek azolowy po upływie co najmniej 5 do 10 dni stosowania anidulafunginy. Do analizy włączono ogółem 129 pacjentów. U 21 (16,3%) pacjentów występowała jednocześnie kandydemia. Średni wynik w skali APACHE II wynosił 14,9 (zakres 2 - 44). Do najczęstszych lokalizacji zakażenia należały: jama otrzewnej (54,3%; 70/129), drogi żółciowe (7,0%; 9/129), jama opłucnej (5,4%; 7/129) i nerki (3,1%; 4/129). Najczęściej izolowanymi patogenami z tkanek głębokich na początku badań były *C. albicans* (64,3%; 83/129), *C. glabrata* (31,0%; 40/129), *C. tropicalis* (11,6%; 15/129) i *C. krusei* (5,4%; 7/129). Częstość pozytywnych całkowitych odpowiedzi na leczenie w momencie zakończenia leczenia dożylnego (pierwszorzędowy punkt końcowy) i w momencie całkowitego zakończenia leczenia oraz śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny do wizyty kontrolnej po 6 tygodniach przedstawiono w tabeli 5.

Tabela 5 Częstość pozytywnych ogólnych odpowiedzi na leczenie^a i śmiertelności z dowolnej przyczyny u pacjentów z kandydozą tkanek głębokich – analiza zbiorcza

	Populacja MITT n/N (%)
Pozytywna ogólna odpowiedź na leczenie w momencie EOIVT^b	
Ogółem	102/129 (79,1)
Zakażenie jamy otrzewnej	51/70 (72,9)
Zakażenie dróg żółciowych	7/9 (77,8)
Zakażenie jamy opłucnej	6/7 (85,7)
Zakażenie nerek	3/4 (75,0)
Pozytywna ogólna odpowiedź w momencie EOT^b	94/129 (72,9)
Śmiertelność z dowolnej przyczyny	40/129 (31,0)

^a Pozytywną całkowitą odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako sukces kliniczny i mikrobiologiczny
^b EOIVT = zakończenie leczenia dożylnego (ang. End of Intravenous Treatment);
EOT = całkowite zakończenie leczenia (ang. End of All Treatment)

Dzieci i młodzież

W prospektywnym, otwartym, nieporównawczym, międzynarodowym badaniu klinicznym oceniano bezpieczeństwo i skuteczność stosowania anidulafunginy u 68 pacjentów w wieku dziecięcym i młodzieńczym od 1 miesiąca do < 18 lat z kandydozą inwazyjną, w tym kandydemią (ICC). Pacjentów poddano stratyfikacji według wieku (od 1 miesiąca do < 2 lat, od 2 do < 5 lat i od 5 do < 18 lat) i podawano im anidulafunginę w postaci dożylniej raz na dobę (w dawce nasycającej 3,0 mg/kg mc. w 1. dniu a następnie w dawce podtrzymującej 1,5 mg/kg mc./dobę) przez okres do 35 dni, po czym pacjenci mogli zmienić lek na doustnie podawany flukonazol (w dawce 6–12 mg/kg mc./dobę, maksymalnie 800 mg/dobę). Pacjenci odbyli wizytę kontrolną po 2 i 6 tygodniach po całkowitym zakończeniu leczenia.

Spośród 68 pacjentów, którzy otrzymywali anidulafunginę, u 64 osób występowało potwierdzone mikrobiologicznie zakażenie drobnoustrojami chorobotwórczymi rodzaju *Candida*. Pacjentów tych oceniano pod kątem skuteczności stosowania leku w zmodyfikowanej populacji intention-to-treat (ang. modified intention-to-treat, MITT). Ogółem u 61 pacjentów (92,2%) patogen *Candida* był izolowany wyłącznie z krwi. Najczęściej izolowanymi patogenami były *Candida albicans* [u 25 (39,1%) pacjentów], *Candida parapsilosis* [u 17 (26,6%) pacjentów] i *Candida tropicalis* [u 9 (14,1%) pacjentów]. Ogólną pozytywną odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako pozytywną odpowiedź zarówno kliniczną (wyleczenie lub poprawę), jak i mikrobiologiczną (eradykacja lub domniemana

eradykacja). Odsetki ogólnej pozytywnej odpowiedzi na leczenie w populacji MITT przedstawiono w tabeli 6.

Tabela 6 Podsumowanie ogólnej pozytywnej odpowiedzi na leczenie w podziale na grupy wiekowe, populacja MITT

Punkt czasowy	Ogólna odpowiedź	Ogólna pozytywna odpowiedź, n (%)			
		1 miesiąc do < 2 lat (N = 16) n (n/N, %)	2 do < 5 lat (N = 18) n (n/N, %)	5 do < 18 lat (N = 30) n (n/N, %)	Ogółem (N = 64) n (n/N, %)
EOIVT	Pozytywna	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	Pozytywna	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)
Wizyta kontrolna 2 tygodnie po zakończeniu leczenia	Pozytywna	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)
Wizyta kontrolna 6 tygodni po zakończeniu leczenia	Pozytywna	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 = 95% przedział ufności z dokładnym rozkładem dwumianowym obliczony za pomocą metody Cloppera-Pearsona; EOIVT = zakończenie leczenia dożylnego (ang. end of intravenous treatment); EOT = całkowite zakończenie leczenia (ang. end of all treatment); MITT = zmodyfikowana populacja ITT, N = liczba pacjentów w populacji; n = liczba pacjentów, u których uzyskano odpowiedź

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ogólna charakterystyka farmakokinetyczna

Farmakokinetykę anidulafunginy określono u osób zdrowych, w szczególnych populacjach i u pacjentów. Zaobserwowano niewielką zmienność międzyosobniczą ekspozycji układowej (współczynnik zmienności około 25%). Stan stacjonarny uzyskiwano w pierwszym dniu po podaniu dawki nasycającej (dwukrotność dobowej dawki podtrzymującej).

Dystrybucja

Farmakokinetyka anidulafunginy charakteryzuje się krótkim okresem półtrwania w fazie dystrybucji (0,5-1 godzina), a objętość dystrybucji wynosząca 30-50 l jest zbliżona do całkowitej objętości płynów ustrojowych. Anidulafungina u ludzi wiąże się w znacznym stopniu (>99%) z białkami osocza. Nie przeprowadzono szczególnych badań dystrybucji anidulafunginy do tkanek u ludzi. Z tego względu niedostępna jest informacja dotycząca jego przenikania do płynu mózgowo-rdzeniowego i (lub) przez barierę krew-mózg.

Metabolizm

Nie obserwowano metabolizmu anidulafunginy w wątrobie. Anidulafungina nie jest klinicznie znaczącym substratem, induktorem lub inhibitorem izoenzymów układu cytochromu P450. Jest mało prawdopodobne, aby miała ona klinicznie istotny wpływ na metabolizm leków metabolizowanych z udziałem enzymów układu cytochromu P450.

Przy fizjologicznej temperaturze i wartości pH anidulafungina podlega powolnej degradacji chemicznej do peptydu z otwartym pierścieniem niewykazującego aktywności przeciwgrzybiczej. Okres połowicznego rozpadu anidulafunginy w fizjologicznych warunkach *in vitro* wynosi około 24 godzin. W warunkach *in vivo* produkt uzyskany po otwarciu pierścienia jest następnie przekształcany do związków peptydowych i wydalany głównie z żółcią.

Wydalanie

Klirens anidulafunginy wynosi około 1 l/h. Główny okres półtrwania anidulafunginy wynosi około 24 godzin i w większości odpowiada za profil zależności stężenia w osoczu od czasu, a końcowy okres półtrwania wynosi 40-50 godzin i charakteryzuje końcową fazę eliminacji. W badaniu klinicznym z zastosowaniem dawki pojedynczej zdrowym ochotnikom podawano znakowaną ^{14}C anidulafunginę (około 88 mg). Około 30% podanej dawki było wydalone z kałem w ciągu 9 dni; mniej niż 10% stanowiła substancja czynna w postaci niezmienionej. Mniej niż 1% podanej dawki wydany był w moczu, co wskazuje na nieznaczny klirens nerkowy. Po 6 dniach od podania dawki stężenie anidulafunginy zmniejszało się do wartości nieoznaczalnych ilościowo. Śladową radioaktywność wykazano we krwi, moczu i kale po 8 tygodniach po podaniu dawki.

Liniowość

Farmakokinetyka anidulafunginy jest liniowa w szerokim zakresie pojedynczych dawek dobowych (15-130 mg).

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zakażeniami grzybiczymi

Zgodnie z wynikami populacyjnych analiz farmakokinetycznych parametry farmakokinetyczne anidulafunginy u pacjentów z zakażeniami grzybiczymi są podobne do obserwowanych u zdrowych osób. Przy schemacie dawkowania 200 mg (dawka nasycająca)/100 mg (dawka podtrzymująca) na dobę w infuzji podawanej z szybkością 1,1 mg/min wartości w stanie stacjonarnym $C_{\max}$, $C_{\min}$ i AUC wynosiły, odpowiednio 7 mg/l, 3 mg/l i około 110 mg·h/l.

Masa ciała

Wprawdzie w populacyjnej analizie farmakokinetycznej stwierdzono, że masa ciała jest źródłem zmienności klirensu, ale miała ona niewielkie kliniczne znaczenie dla farmakokinetyki anidulafunginy.

Płeć

Stężenie anidulafunginy w osoczu u zdrowych kobiet i mężczyzn była podobna. W badaniach z zastosowaniem dawek wielokrotnych klirens leku był nieco szybszy (o około 22%) u mężczyzn.

Osoby w podeszłym wieku

Populacyjna analiza farmakokinetyczna wykazała, że mediana klirensu różni się w nieznacznie u osób w wieku ≥ 65 lat (mediana CL = 1,07 l/h) i osób młodszych (< 65 lat, mediana CL = 1,22 l/h), a zakres klirensu jest podobny.

Grupy etniczne

Farmakokinetyka anidulafunginy jest podobna u osób rasy kaukaskiej, czarnej, azjatyckiej i latynoskiej.

Nosicielstwo HIV

U osób z dodatnim wynikiem na obecność HIV modyfikacja dawki nie jest konieczna, niezależnie od jednoczesnej terapii przeciwtretowirusowej.

Niewydolność wątroby

Anidulafungina nie podlega metabolizmowi w wątrobie. Farmakokinetykę anidulafunginy badano u osób z niewydolnością wątroby klasy A, B lub C wg klasyfikacji Childa-Pugha. Zwiększenia stężenia anidulafunginy nie stwierdzono u pacjentów z niewydolnością wątroby dowolnego stopnia. Wprawdzie u pacjentów z niewydolnością wątroby klasy C wg Childa-Pugha obserwowano nieznaczne zmniejszenie wartości AUC, ale zmniejszenie to znajdowało się w zakresie wartości notowanych u osób zdrowych.

Niewydolność nerek

Klirens nerkowy anidulafunginy jest nieznaczny ($< 1\%$). W badaniu klinicznym u pacjentów

z łagodną, umiarkowaną, ciężką lub schyłkową (wymagającą dializoterapii) niewydolnością nerek farmakokinetyka anidulafunginy była podobna do obserwowanej u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Anidulafungina nie jest usuwana z organizmu metodą dializy i można ją podawać niezależnie od sesji hemodializy.

Dzieci i młodzież

Farmakokinetykę anidulafunginy po podaniu co najmniej 5 dawek dobowych badano u 24 dzieci (w wieku od 2 do 17 lat) z osłabioną czynnością układu odpornościowego i neutropenią. Stan stacjonarny uzyskano w pierwszym dniu po podaniu dawki nasycającej (dwukrotność dawki podtrzymującej), a wartości C_{max} i AUC w stanie stacjonarnym zwiększały się proporcjonalnie do dawki. Ekspozycja ogólnoustrojowa w tej populacji po podaniu dobowej dawki podtrzymującej 0,75 i 1,5 mg/kg mc./dobę była porównywalna ekspozycją obserwowaną u dorosłych po podaniu dawek dobowych, odpowiednio, 50 mg i 100 mg. Oba schematy leczenia były dobrze tolerowane przez tych pacjentów.

Farmakokinetykę anidulafunginy analizowano w prospektywnym, otwartym, nieporównawczym badaniu klinicznym z udziałem 66 pacjentów w wieku dziecięcym i młodzieńczym (w wieku od 1 miesiąca do < 18 lat) z ICC, którym podano dawkę nasycającą 3,0 mg/kg mc., a następnie dawkę podtrzymującą 1,5 mg/kg mc./dobę (patrz punkt 5.1). W oparciu o populacyjną analizę farmakokinetyczną połączonych danych z populacji dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży z ICC, średnie wartości parametrów ekspozycji ($AUC_{0-24,ss}$ i $C_{min,ss}$) w stanie stacjonarnym u wszystkich pacjentów w wieku dziecięcym i młodzieńczym we wszystkich grupach wiekowych (od 1 miesiąca do < 2 lat, od 2 do < 5 lat i od 5 do < 18 lat) były porównywalne do wartości uzyskanych u pacjentów dorosłych, którzy otrzymali dawkę nasycającą 200 mg, a następnie dawkę podtrzymującą 100 mg/dobę. Klirens skorygowany względem masy ciała (l/h/kg) i objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (l/kg) były podobne we wszystkich grupach wiekowych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W 3-miesięcznych badaniach wykazano, że anidulafungina w dawkach 4- do 6-krotnie większych niż przewidywane kliniczne dawki lecznicze wywoływała objawy hepatotoksyczności u szczurów i małp, w tym zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych oraz zmiany morfologiczne. Badania *in vitro* i *n vivo* nie dostarczyły żadnych dowodów na genotoksyczne działanie anidulafunginy. Nie prowadzono długoterminowych badań na zwierzętach w celu oceny jej działania rakotwórczego.

Anidulafungina podawana szczurom nie wpływała na reprodukcję, w tym na płodność samców i samic.

Anidulafungina przenikała przez łożysko u szczurów i była wykrywalna w osoczu płodu.

Przeprowadzono badania dotyczące rozwoju zarodków i płodów z zastosowaniem dawek stanowiących od 0,2- do 2-krotności (szczury) i od 1- do 4-krotności (króliki) proponowanej dawki podtrzymującej 100 mg/dobę. Nie stwierdzono, aby anidulafungina w największej badanej dawce wykazywała szkodliwe działanie na rozwój u szczurów. Wpływ na rozwój u królików (niewielkie zmniejszenie masy ciała płodów) odnotowano tylko po zastosowaniu największej badanej dawki, która była również toksyczna dla matek.

Anidulafungina podana w pojedynczej dawce niezakażonym dorosłym oraz nowo urodzonym szczurom osiągała małe stężenie w mózgu (stosunek stężeń mózg/osocze około 0,2). Stężenie w mózgu zwiększało się jednak u niezakażonych noworodków szczura po podaniu pięciu dawek dobowych (stosunek stężeń mózg/osocze około 0,7). W badaniach na królikach z rozsianą kandydozą i na myszach z zakażeniem drożdżakowym ośrodkowego układu nerwowego (OUN) wykazano, że anidulafungina w dawkach wielokrotnych ogranicza zakażenie grzybicze w mózgu. Wyniki badań farmakokinetyczno-farmakodynamicznych na modelach kandydozy rozsianej i krwiopochodnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych wywołanego przez *Candida* u królików wykazały, że aby uzyskać optymalne wyniki leczenia zakażeń tkanek OUN, istnieje konieczność stosowania większych dawek anidulafunginy niż w przypadku leczenia tkanek innych niż OUN (patrz punkt 4.4).

Szczurom podawano anidulafunginę w trzech różnych dawkach, a następnie w ciągu godziny podawano im środki znieczulające: ketaminę i ksylazynę. U szczurów otrzymujących dużą dawkę występowały reakcje związane z podaniem infuzji, które nasilały się pod wpływem środków znieczulających. U niektórych szczurów otrzymujących średnią dawkę występowały podobne reakcje, ale tylko po podaniu środków znieczulających. U szczurów otrzymujących małą dawkę nie zaobserwowano działań niepożądanych niezależnie od tego czy podano im środki znieczulające, czy nie. Reakcje związane z infuzją nie wystąpiły również u zwierząt otrzymujących średnią dawkę bez środków znieczulających.

W badaniach przeprowadzonych na młodych szczurach nie wykazano większej podatności na hepatotoksyczność anidulafunginy niż u osobników dorosłych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Fruktoza
Mannitol
Polisorbat 80
Kwas (S)-mlekowy
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Kwas solny stężony (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi lub elektrolitami, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

3 lata

Dozwolone jest przechowywanie fiolki przez 96 godzin w temperaturze do 25°C, a następnie ponowne umieszczenie fiolki z proszkiem w lodówce.

Koncentrat do infuzji uzyskany po rozpuszczeniu proszku (po odtworzeniu)

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność koncentratu roztworu do infuzji przez 24 godziny w temperaturze 25°C.

Roztwór do infuzji (po rozcieńczeniu koncentratu)

Roztwór do infuzji może być przechowywany w temperaturze 25°C przez 48 godzin.

Nie zamrażać.

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność roztworu do infuzji przez 48 godzin w temperaturze 25°C.

Ze względu na czystość mikrobiologiczną produkt leczniczy należy natychmiast zużyć.

W przeciwnym razie za warunki i czas przechowywania przed podaniem odpowiedzialność ponosi użytkownik. Roztwór może być przechowywany nie dłużej niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że odtworzenia i rozcieńczenia dokonano w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach z zachowaniem aseptyki.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Warunki przechowywania po odtworzeniu i rozcieńczeniu produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Bezbarwne szklane fiołki typu I o pojemności 30 ml z korkiem z gumy bromobutyłowej pokrytym fluorowanym polimerem, z aluminiowym wieczkiem z plastikową nakładką typu *flip-off*, w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań: 1 fiołka.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego

Produkt leczniczy Anidulafungin Sandoz należy rozpuścić w wodzie do wstrzykiwań, a uzyskany koncentrat rozcieńczyć WYŁĄCZNIE 9 mg/ml (0,9%) roztworem sodu chlorku do infuzji lub 50 mg/ml (5%) roztworem glukozy do infuzji. Nie ustalono zgodności odtworzonego produktu Anidulafungin Sandoz z lekami, substancjami pomocniczymi ani roztworami do podawania dożylnego innymi niż 9 mg/ml (0,9%) roztwór sodu chlorku do wstrzykiwań lub 50 mg/ml (5%) roztwór glukozy do infuzji.

Rozpuszczenie proszku (odtworzenie)

Zawartość każdej fiołki należy rozpuścić z zachowaniem zasad aseptyki w 30 ml wody do wstrzykiwań w celu uzyskania koncentratu o stężeniu 3,33 mg/ml. Rozpuszczenie może trwać do 5 minut. Uzyskany koncentrat powinien być przezroczysty, bezbarwny i praktycznie niezawierający widocznych cząstek. Jeśli po rozcieńczeniu widoczne są stałe cząstki lub zmiana zabarwienia, roztwór należy usunąć.

Rozcieńczenie i infuzja

Przenieść z zachowaniem zasad aseptyki zawartość fiołki (fiołek) po odtworzeniu do worka infuzyjnego (lub butelki) zawierającego 9 mg/ml (0,9%) roztwór sodu chlorku do infuzji lub 50 mg/ml (5%) roztwór glukozy do infuzji w celu uzyskania roztworu z anidulafunginą o stężeniu 0,77 mg/ml. Poniższa tabela przedstawia odpowiednie objętości dla każdej dawki.

Rozcieńczenia konieczne do podania produktu Anidulafungin Sandoz

Dawka	Liczba fiołek z proszkiem	Całkowita objętość koncentratu	Objętość roztworu do rozcieńczania ^A	Całkowita objętość roztworu do infuzji ^B	Szybkość infuzji	Minimalny czas trwania infuzji
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 Albo 9 mg/ml (0,9%) roztwór sodu chlorku do infuzji, albo 50 mg/ml (5%) roztwór glukozy do infuzji.

^B Stężenie roztworu do infuzji wynosi 0,77 mg/ml.

Zawartość fiołki po rekonstytucji należy rozcieńczyć zgodnie z powyższą tabelą, aby uzyskać końcowe stężenie roztworu do infuzji wynoszące 0,77 mg/ml. W przypadku dzieci i młodzieży w wieku od 1 miesiąca do < 18 lat objętość roztworu do infuzji wymagana do podania odpowiedniej dawki będzie się różnić w zależności od masy ciała pacjenta (patrz punkt 4.2).

Szybkość infuzji nie powinna być większa niż 1,1 mg/min (co odpowiada 1,4 ml/min, jeśli odtworzenie i rozcieńczenie przeprowadzono zgodnie z instrukcją), patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.8.

Produkty lecznicze do podawania pozajelitowego należy przed podaniem obejrzeć, czy nie zawierają nierozpuszczonych cząstek i czy nie nastąpiła zmiana zabarwienia, jeśli tylko roztwór i pojemnik na to pozwalają. W razie stwierdzenia obecności stałych cząstek lub zmiany zabarwienia, roztwór należy usunąć.

Wszelkie niewykorzystane pozostałości produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl, Austria

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 25159

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21.02.2019

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

03.12.2020 r.