

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 100 mg anidulafunginy.

Roztwór po odtworzeniu zawiera 3,33 mg/ml anidulafunginy, a rozcieńczony roztwór zawiera 0,77 mg/ml anidulafunginy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji. Biały lub prawie biały proszek. pH roztworu po odtworzeniu wynosi od 3,5 do 5,5.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie inwazyjnej kandydozy u pacjentów dorosłych (patrz punkty 4.4 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Decyzję o podjęciu leczenia produktem leczniczym Anidulafungin Synoptis powinien podjąć 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, a następnie odpowiednio dostosować, gdy wyniki będą dostępne.

W pierwszej dobie należy podać pojedynczą dawkę nasycającą 200 mg, następnie stosuje się dawkę 100 mg na dobę. Czas trwania leczenia należy ustalić na podstawie reakcji klinicznej pacjenta.

Czas trwania leczenia

Zazwyczaj leczenie przeciwgrzybicze należy kontynuować przez co najmniej 14 dni po ostatnim dodatnim posiewie.

Brak wystarczających danych uzasadniających stosowanie dawki 100 mg przez okres dłuższy niż 35 dni.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i wątroby

Dostosowanie dawki u pacjentów z niewielkimi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie jest konieczne. Dostosowanie dawki u pacjentów z jakimikolwiek zaburzeniami czynności nerek, w tym u pacjentów poddawanych dializie, nie jest konieczne. Produkt Anidulafungin Synoptis może być podawany bez względu na czas, jaki upłynął od hemodializy (patrz punkt 5.2).

Pozostałe grupy specjalne pacjentów

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u dorosłych pacjentów ze względu na płeć, masę ciała, pochodzenie etniczne, zakażenie HIV ani wiek (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności anidulafunginy u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Obecnie dostępne dane przedstawiono w punkcie 5.2, jednakże nie można ustalić zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Produkt przeznaczony jest tylko do stosowania dożylnego.

Produkt Anidulafungin Synoptis należy odtworzyć rozpuszczając w wodzie do wstrzykiwań do stężenia 3,33 mg/ml, a następnie rozcieńczyć do stężenia 0,77 mg/ml. Instrukcja odtwarzania produktu leczniczego przed podaniem (patrz punkt 6.6). Roztwór po odtworzeniu jest klarowny, bezbarwny do żółtego.

Zaleca się podawanie produktu Anidulafungin Synoptis we wlewie nie szybszym niż 1,1 mg/minutę (co odpowiada 1,4 ml/minutę, jeżeli produkt odtworzono i rozcieńczono zgodnie z instrukcją). Działania niepożądane związane z wlewem występują rzadko, jeśli szybkość infuzji anidulafunginy nie przekracza 1,1 mg/minutę (patrz punkt 4.4).

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

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub 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 Synoptis u pacjentów z wywołanym przez *Candida* zapaleniem wsierdza, zapaleniem kości i szpiku lub zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych.

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

Wpływ na wątrobę

U zdrowych ochotników oraz u pacjentów przyjmujących anidulafunginę obserwowano zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. U niektórych pacjentów z ciężką chorobą podstawową, otrzymujących anidulafunginę jednocześnie z kilkoma innymi lekami, występowały istotne klinicznie zaburzenia czynności wątroby. Przypadki wystąpienia w trakcie badań klinicznych znacznej niewydolności wątroby, zapalenia wątroby oraz zaburzeń czynności wątroby były niezbyt częste. Pacjentów, u których podczas leczenia anidulafunginą wystąpi zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, należy monitorować w kierunku objawów pogorszenia czynności wątroby oraz oceniać u nich stosunek ryzyka do korzyści z kontynuacji leczenia anidulafunginą.

Reakcje anafilaktyczne

Po podaniu anidulafunginy zgłaszano reakcje anafilaktyczne, w tym wstrząs anafilaktyczny. W przypadku wystąpienia tych reakcji, należy przerwać stosowanie anidulafunginy i rozpocząć odpowiednie leczenie.

Działania niepożądane związane z podaniem wlewu

Po podaniu anidulafunginy zgłaszano działania niepożądane związane z podaniem wlewu, w tym wysypkę, pokrzywkę, zaczerwienienie, świąd, duszność, skurcz oskrzeli i niedociśnienie. Jeżeli szybkość wlewu nie przekraczała 1,1 mg/minutę, działania niepożądane związane z jego podaniem nie były częste (patrz punkt 4.8).

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Prowadzono badania interakcji pomiędzy anidulafunginą i innymi lekami, co do których istnieje prawdopodobieństwo, że mogą być stosowane jednocześnie. Podczas jednoczesnego podawania anidulafunginy z cyklosporyną, worykonazolem lub takrolimusem, nie jest konieczne dostosowanie dawki żadnego z wymienionych leków, nie jest również konieczne dostosowanie dawki anidulafunginy podczas jednoczesnego podawania z amfoterycyną B lub ryfampicyną.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania anidulafunginy u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Anidulafungina nie jest zalecana do stosowania u kobiet w okresie ciąży, chyba że korzyści dla matki wyraźnie przewyższają ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy anidulafungina przenika do mleka ludzkiego. Dostępne dane farmakodynamiczne/toksykologiczne dotyczące zwierząt wskazują na przenikanie anidulafunginy do mleka.

Nie można wykluczyć zagrożenia dla niemowląt karmionych piersią. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie produktu Anidulafungin Synoptis, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

W badaniach anidulafunginy przeprowadzonych z udziałem samców i samic szczurów nie obserwowano wpływu 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

W tabeli 1 zestawiono działania niepożądane związane z podawaniem anidulafunginy w postaci infuzji zgłaszane podczas badań klinicznych, w tym: wysypkę, świąd, duszność, skurcz oskrzeli, niedociśnienie tętnicze (częste zdarzenia), nagłe zaczerwienienie twarzy, uderzenia gorąca oraz pokrzywkę (niezbyt częste zdarzenia) (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W poniższej tabeli wymieniono działania niepożądane niezależnie od przyczyny ich występowania (wg terminologii MedDRA), które były zgłaszane wśród 840 pacjentów otrzymujących anidulafunginę w dawce 100 mg, z następującymi częstościami występowania: 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 ($< 1/10\ 000$), oraz zgłaszane spontanicznie z częstością nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1. Działania niepożądane

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 naczyniowe		niedociśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze	nagłe zaczerwienienie twarzy, uderzenia gorąca			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		skurcz oskrzeli, duszność				
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka, nudności	wymioty	bóle w nadbrzuszu			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, fosfatazy zasadowej, aminotransferazy asparaginianowej, zwiększone stężenie	zwiększona aktywność gammaglutamylotransferazy			

		bilirubiny we krwi, cholestaza				
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 infuzji			

* Patrz punkt 4.4.

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

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Jak w każdym przypadku przedawkowania, należy zastosować odpowiednie leczenie podtrzymujące. W przypadku przedawkowania mogą wystąpić działania niepożądane, wymienione w punkcie 4.8.

Podczas badań klinicznych, podano przez nieuwagę pojedynczą dawkę 400 mg anidulafunginy jako dawkę nasycającą. Nie obserwowano żadnych klinicznych działań niepożądanych. W badaniu z udziałem 10 zdrowych ochotników nie obserwowano toksyczności ograniczającej dawkę po podaniu dawki nasycającej w wysokości 260 mg, a następnie 130 mg na dobę; u 3 spośród 10 ochotników wystąpiło przemijające, bezobjawowe podwyższenie aktywności transaminaz (≤ 3 x górna granica normy).

Produkt Anidulafungin Synoptis nie jest usuwany przez dializę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwgrzybicze do stosowania wewnętrznego, inne leki przeciwgrzybicze do stosowania wewnętrznego, kod ATC: JO2AX06

Mechanizm działania

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

Anidulafungina selektywnie hamuje syntazę beta-(1,3)-D-glukanu, enzymu obecnego w ścianie komórkowej grzybów, ale nieobecnego u ssaków. Powoduje to hamowanie powstawania beta-(1,3)-D-glukanu, istotnego składnika ściany komórkowej grzybów. Wykazano działanie grzybobójcze anidulafunginy na drożdżaki z rodzaju *Candida* oraz działanie przeciwko obszarom aktywnego wzrostu komórek grzybni *Aspergillus fumigatus*.

Działanie in vitro

Anidulafungina *in vitro* działa na grzyby *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* oraz *C. tropicalis*. Znaczenie kliniczne tych wyników, patrz punkt „Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania”.

Izolaty z mutacjami w kluczowych obszarach genu docelowego powiązane z przypadkami niepowodzeń klinicznych lub występowaniem zakażeń z przełamania. W większości tych przypadków prowadzono leczenie kaspofunginą, jednak w badaniach na zwierzętach mutacje te powodowały oporność krzyżową względem wszystkich trzech echinokandyn. Dlatego do czasu zgromadzenia większej ilości danych dotyczących anidulafunginy, izolaty te określa się mianem „opornych na echinokandyn”.

Działanie anidulafunginy *in vitro* na poszczególne gatunki *Candida* nie jest jednakowe. W szczególności w przypadku *C. parapsilosis* wskaźnik MIC jest większy niż dla innych gatunków z rodzaju *Candida*. Europejski Komitet ds. Oznaczania Lekowrażliwości (ang. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST) opracował standaryzowaną technikę testowania wrażliwości grzybów z rodzaju *Candida* na anidulafunginę oraz interpretację dotyczącą stężeń granicznych.

Tabela 2. Stężenia graniczne (zgodnie z EUCAST)

<u>Szczep z rodzaju <i>Candida</i></u>	<u>Stężenie graniczne MIC (mg/l)</u>	
	≤S (wrażliwe)	>R (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> ¹	0,002	4
<i>Inne Candida spp.</i> ²	Brak wystarczających danych	

¹ W genomie gatunku *C. parapsilosis* stwierdzono zmianę w obrębie genu docelowego, która prawdopodobnie odpowiada za mechanizm podwyższenia MIC w porównaniu do innych gatunków *Candida*. W badaniach klinicznych wyniki zastosowania anidulafunginy w leczeniu zakażeń wywołanych gatunkiem *C. parapsilosis* nie były statystycznie różne od wyników uzyskanych dla innych gatunków, jednakże stosowanie echinokandyn w leczeniu kandydemii wywołanej przez *C. parapsilosis* nie może być uważane za terapię pierwszego wyboru.

² EUCAST nie ustalił wartości stężeń granicznych niezależnych od gatunku

Działanie in vivo

Anidulafungina podawana drogą pozajelitową była skuteczna w leczeniu zakażeń wywołanych przez drożdżaki z rodzaju *Candida* u myszy i królików z niewydolnością immunologiczną i immunologicznie kompetentnych. Podanie anidulafunginy przedłużyło przeżycie, a także zredukowało zajęcie narządów przez *Candida*, co zaobserwowano w odstępach od 24 do 96 godzin po podaniu ostatniej dawki leku.

Zakażenia leczone podczas eksperymentów obejmowały: grzybicę rozsianą, wywołaną przez *C. albicans* u królików z neutropenią, zakażenie przełyku/części środkowej gardła u królików z neutropenią, wywołane przez *C. albicans* oporne na flukonazol oraz grzybicę rozsianą, wywołaną przez *C. glabrata* oporne na flukonazol u myszy z neutropenią.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Kandydemia oraz inne rodzaje inwazyjnych kandydoz

Bezpieczeństwo i skuteczność anidulafunginy oceniano w kluczowym badaniu fazy 3, randomizowanym, podwójnie ślepy, wieloośrodkowy, wielonarodowy obejmujący pacjentów pierwotnie bez neutropenii i ograniczoną liczbę pacjentów z zakażeniem tkanek głębokich lub ropniami wywołanymi przez *Candida*. Z badania wykluczono pacjentów z wywołanym przez *Candida* zapaleniem wsierdza, zapaleniem kości i szpiku, lub zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych, oraz pacjentów z zakażeniami wywołanymi przez *C. krusei*. Pacjenci byli wybierani losowo do grup otrzymujących anidulafunginę (dożylna dawka nasycająca 200 mg, następnie dawka dożylna 100 mg na dobę) lub flukonazol (dożylna dawka nasycająca 800 mg, a następnie dawka dożylna 400 mg na dobę), następnie stratyfikowani według skali APACHE II (≤ 20 i > 20) i w zależności od obecności (lub nie) neutropenii. Produkt podawano przez co najmniej 14 dni, ale nie dłużej niż przez 42 dni. Pacjenci w obu grupach mogli zmienić lek na doustnie podawany flukonazol po co najmniej 10 dniach dożylnego podawania leku, pod warunkiem, że dobrze tolerowali produkty lecznicze podawane doustnie i nie mieli gorączki przez co najmniej 24 godziny, a ostatnio wykonany posiew na obecność *Candida* dał wynik ujemny.

Pacjentów, którzy przed rozpoczęciem badania uzyskali pozytywny wynik posiewu na *Candida* z miejsca normalnie 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 podstawowej analizie skuteczności, w której parametrem była ogólna odpowiedź na leczenie w populacji MITT po zakończeniu leczenia dożylnego, anidulafunginę porównano do flukonazolu zgodnie z ustalonym wcześniej schematem (warunek nie gorszej skuteczności, a w razie jego spełnienia – warunek większej skuteczności leku badanego). Odpowiedź uznawano za korzystną w przypadku jednoczesnej poprawy klinicznej i wyeliminowania zakażenia w badaniach mikrobiologicznych. Okres obserwacji po zakończeniu leczenia wynosił sześć tygodni.

Dwustu pięćdziesięciu sześciu pacjentów w wieku 16-91 lat, którym przydzielono losowo schemat leczenia, otrzymało co najmniej jedną dawkę badanego leku. Najczęściej izolowanymi gatunkami na początku badania były *C. albicans* (63,8% przyjmujących anidulafunginę, 59,3% przyjmujących flukonazol), następnie *C. glabrata* (15,7%, 25,4%), *C. parapsilosis* (10,2%, 13,6%) i *C. tropicalis* (11,8%, 9,3%) przy odpowiednio 20, 13 i 15 izolatach ostatnich 3 gatunków w grupie przyjmującej anidulafunginę. U większości pacjentów wynik w skali Apache II wynosił ≤ 20 , u bardzo niewielu pacjentów występowała neutropenia.

Ogólne dane dotyczące skuteczności oraz dane dotyczące skuteczności w poszczególnych podgrupach przedstawiono w tabeli 3 poniżej.

Tabela 3. Całkowita skuteczność w populacji MITT: pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe.			
	Anidulafungina	Flukonazol	Różnica pomiędzy grupami ^a (95% CI)
Zakończenie leczenia dożylnego (1° 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 miejsc, normalnie jałowych ^b	8/11 (72,7%)	8/15 (53,3%)	-
Zakażony płyn otrzewnowy/ropień wewnątrzbrzuszny ^c	6/8	5/8	
Inne	2/3	3/7	
<i>C. albicans</i> ^d	60/74 (81,1%)	38/61 (62,3%)	-
Gatunki non- <i>albicans</i> ^d	32/45 (71,1%)	27/45 (60,0%)	-

Wynik wg skali Apache II ≤ 20	82/101 (81,2%)	60/98 (61,2%)	-
Wynik wg skali Apache II >20	14/26 (53,8%)	11/20 (55,0%)	-
Pacjenci bez neutropenii (ANC (bezwzględna liczba neutrofili, ang. <i>absolute neutrophil count</i>), >500 komórek/mm³)	94/124 (75,8%)	69/114 (60,5%)	-
Pacjenci z neutropenią (ANC ≤ 500 komórek/mm³)	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 Rezultat uzyskany w wyniku różnicy: anidulafungina minus flukonazol

^b Z lub bez jednocześnie występującej kandydemii

^c Jama brzuszna

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

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

Dane dotyczące śmiertelności w grupach: otrzymującej anidulafunginę i flukonazol przedstawiono w tabeli 4 poniżej.

Tabela 4. Śmiertelność		
	Anidulafungina	Flukonazol
Śmiertelność całkowita	29/127 (22,8%)	37/118 (31,4%)
Śmiertelność podczas 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, a następnie dawka dożylna 100 mg na dobę) u dorosłych pacjentów z neutropenią (definiowaną jako bezwzględna liczba neutrofili ≤ 500 komórek/mm³, liczba leukocytów ≤ 500 komórek/mm³ lub zakwalifikowanie pacjenta przez lekarza jako osoby z neutropenią na początku badania) i z potwierdzoną w badaniu mikrobiologicznym inwazyjną kandydozą oceniano w analizie zbiorczej danych z 5 badań prospektywnych (1 badanie porównawcze z kaspofunginą i 4 otwarte badania nieporównawcze).

Pacjenci byli leczeni przez co najmniej 14 dni. U pacjentów w stabilnym stanie klinicznym można było zmienić leczenie na podawany doustnie lek azolowy po co najmniej 5–10 dniach leczenia anidulafunginą. Do analizy włączono ogółem 46 pacjentów. U większości pacjentów występowała wyłącznie kandydemia (84,8%; 39/46). Najczęściej izolowanymi patogenami 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 w momencie zakończenia leczenia dożylnego (pierwszorzędowy punkt końcowy) wynosiła 26/46 (56,5%), natomiast w momencie całkowitego zakończenia leczenia wynosiła 24/46 (52,2%). Śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny do czasu zakończenia badania (wizyta kontrolna po 6 tygodniach) wynosiła 21/46 (45,7%).

Skuteczność anidulafunginy u dorosłych pacjentów z neutropenią (definiowaną jako bezwzględna liczba neutrofili wynosząca ≤ 500 komórek/mm³ na początku badania) i z inwazyjną kandydozą oceniano w prospektywnym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, randomizowanym, kontrolowanym badaniu klinicznym. Pacjenci spełniający kryteria włączenia otrzymywali anidulafunginę (dożylna dawka nasycająca 200 mg, a następnie dawka dożylna 100 mg na dobę) lub kaspofunginę (dożylna dawka nasycająca 70 mg, a następnie dawka dożylna 50 mg na dobę) (randomizacja 2:1). Pacjenci byli leczeni przez co najmniej 14 dni. U pacjentów w stabilnym stanie klinicznym można było zmienić leczenie na podawany doustnie lek azolowy po co najmniej 10 dniach leczenia w ramach badania.

Do badania włączono ogółem 14 pacjentów z neutropenią (11 przyjmujących anidulafunginę; 3 przyjmujących kaspofunginę), z potwierdzoną w badaniach mikrobiologicznych inwazyjną kandydozą (populacja MITT). U większości pacjentów występowała wyłącznie kandydemia. Najczęściej izolowanymi patogenami na początku badania były *C. tropicalis* (4 przyjmujących anidulafunginę, 0 przyjmujących kaspofunginę), *C. parapsilosis* (2 przyjmujących anidulafunginę, 1 przyjmujący kaspofunginę), *C. krusei* (2 przyjmujących anidulafunginę, 1 przyjmujący kaspofunginę) i *C.iferrii* (2 przyjmujących anidulafunginę, 0 przyjmujących kaspofunginę). Częstość pozytywnych ogólnych odpowiedzi na leczenie w momencie zakończenia leczenia dożylnego (pierwszorzędowy punkt końcowy) wynosiła 8/11 (72,7%) w grupie przyjmującej anidulafunginę i 3/3 (100,0%) w grupie przyjmującej kaspofunginę (różnica wynosiła - 27,3; 95% CI: - 80,9; 40,3); częstość pozytywnych ogólnych odpowiedzi na leczenie w momencie zakończenia leczenia w ogóle wynosiła 8/11 (72,7%) w grupie przyjmującej anidulafunginę i 3/3 (100,0%) w grupie przyjmującej kaspofunginę (różnica wynosiła -27,3; 95% CI: -80,9; 40,3). Śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny do 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 nieporównawczych, otwartych badań prospektywnych o podobnym projekcie wyselekcjonowano pacjentów z potwierdzoną w badaniach mikrobiologicznych inwazyjną kandydozą (populacja MITT) i neutropenią. Skuteczność anidulafunginy (dożylna dawka nasycająca 200 mg, a następnie dawka dożylna 100 mg na dobę) oceniono u 35 dorosłych pacjentów z neutropenią (definiowaną u 22 pacjentów jako bezwzględna liczba neutrofili wynosząca ≤ 500 komórek/mm³ lub liczba leukocytów ≤ 500 komórek/mm³, natomiast u 13 pacjentów - przez zakwalifikowanie pacjenta przez lekarza jako osoby z neutropenią na początku badania). Wszyscy pacjenci byli leczeni przez co najmniej 14 dni. U pacjentów w stabilnym stanie klinicznym można było zmienić leczenie na podawany doustnie lek azolowy po co najmniej 5–10 dniach leczenia anidulafunginą. U większości pacjentów występowała wyłącznie 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 w momencie zakończenia leczenia dożylnego (pierwszorzędowy punkt końcowy) wynosiła 18/35 (51,4%), a w momencie zakończenia leczenia w ogóle - 16/35 (45,7%). Śmiertelność z jakiegokolwiek 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 oraz w momencie zakończenia całego leczenia wynosiła 7/13 (53,8%).

Dodatkowe dane u pacjentów z zakażeniami tkanek głębokich

Skuteczność anidulafunginy (dożylna dawka nasycająca 200 mg, a następnie dawka dożylna 100 mg na dobę) u dorosłych pacjentów z kandydozą tkanek głębokich, potwierdzoną w badaniu mikrobiologicznym, oceniano w analizie zbiorczej danych z 5 badań prospektywnych o podobnym projekcie (1 badanie porównawcze i 4 badania otwarte). Pacjenci byli leczeni przez co najmniej 14 dni. W 4 badaniach otwartych można było zmienić leczenie na podawany doustnie lek azolowy po co najmniej 5–10 dniach leczenia anidulafunginą. Do analizy włączono ogółem 129 pacjentów.

U dwudziestu jeden (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 śmiertelność z jakiegokolwiek 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 jakiegokolwiek przyczyny	40/129 (31,0)
^a Za pozytywną całkowitą odpowiedź na leczenie uznawano sukces zarówno kliniczny, jak i mikrobiologiczny	
^b EOIVT (ang. <i>End of Intravenous Treatment</i>) - zakończenie leczenia dożylnego; EOT (ang. <i>End of All Treatment</i>) - całkowite zakończenie leczenia.	

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ogólne właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę anidulafunginy określono u zdrowych ochotników, w specjalnych grupach pacjentów oraz u pozostałych pacjentów. Zaobserwowano niewielką zmienność międzyosobniczą pod względem ekspozycji na lek (współczynnik zmienności ~25%). Stan stacjonarny osiągnęto pierwszego dnia po podaniu dawki nasycającej (dwukrotność dobowej dawki podtrzymującej).

Dystrybucja

Anidulafungina charakteryzuje się szybką dystrybucją ($t_{0,5}$ 0,5-1 godz.). Objętość dystrybucji wynosi 30-50 l i jest zbliżona do całkowitej objętości płynów ustrojowych. Anidulafungina w dużym stopniu (>99%) wiąże się z białkami osocza u ludzi. Nie prowadzono u ludzi szczegółowych badań dystrybucji anidulafunginy do tkanek. W związku z tym, informacje o przenikaniu anidulafunginy do płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF) i (lub) przez barierę krew-mózg nie są dostępne.

Metabolizm

Nie obserwowano metabolizmu anidulafunginy w wątrobie. Anidulafungina nie jest klinicznie znaczącym substratem, induktorem lub inhibitorem izoenzymów układu cytochromu P450. Jest mało prawdopodobne, by anidulafungina miała klinicznie istotny wpływ na metabolizm leków metabolizowanych przez enzymy układu cytochromu P450.

Anidulafungina ulega powolnemu rozpadowi chemicznemu w warunkach fizjologicznej temperatury i pH do peptydu z otwartym pierścieniem, który nie wykazuje aktywności przeciwwgrzybiczej. Okres połowicznego rozpadu *in vitro* anidulafunginy w warunkach fizjologicznych wynosi około 24 godzin. *In vivo*, związek z otwartym pierścieniem jest następnie przekształcany do peptydowych produktów rozkładu i wydalaný głównie z żółcią.

Eliminacja

Klirens anidulafunginy wynosi około 1 l/h. Anidulafungina charakteryzuje się głównym okresem półtrwania około 24 godzin, który w większości odpowiada za profil zależności stężenia w osoczu od czasu oraz końcowym okresem półtrwania 40-50 godzin, który opisuje końcową fazę wydalania. W badaniu klinicznym, dotyczącym podania jednej dawki, zdrowi ochotnicy otrzymali znakowaną radioaktywnie (^{14}C) anidulafunginę (~88 mg). Około 30% radioaktywnej dawki było wydalone z kałem w ciągu 9 dni, z czego mniej niż 10% stanowił lek w postaci niezmienionej. Mniej niż 1% podanej dawki radioaktywnej było wydalone z moczem, co wskazuje na nieistotny klirens nerkowy. Stężenie anidulafunginy spadało poniżej limitu oznaczeń ilościowych 6 dni po podaniu dawki.

Liniowość

Anidulafungina wykazuje farmakokinetykę liniową w szerokim zakresie pojedynczych dawek dobowych (15-130 mg).

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z infekcjami grzybiczymi

Na podstawie analiz farmakokinetyki populacyjnej można przyjąć, że właściwości farmakokinetyczne anidulafunginy u pacjentów z infekcjami grzybiczymi są zbliżone do tych, które obserwowano u osób zdrowych. Po podawaniu dawek wg schematu dawkowania 200/100 mg w infuzji z szybkością 1,1 mg/min, stężenie $C_{\max}$ stanu nasycenia i stężenie $C_{\min}$ może osiągać odpowiednio 7 i 3 mg/l, ze średnią wartością AUC (ang. *Area Under Curve*, pole powierzchni pod krzywą) w stanie nasycenia około 110 mg·h/l.

Masa ciała

Mimo, że masa ciała była określana jako źródło zmienności klirensu w analizie farmakokinetyki populacyjnej, to jej wpływ na farmakokinetykę anidulafunginy ma niewielkie znaczenie kliniczne.

Płeć

Stężenia anidulafunginy w osoczu u zdrowych mężczyzn i kobiet są zbliżone. W badaniach po podaniu wielokrotnym klirens leku był nieco szybszy (o około 22%) u mężczyzn.

Pacjenci w podeszłym wieku

Analizy farmakokinetyki populacyjnej wykazały, że mediana klirensu różni się nieco pomiędzy grupą pacjentów w podeszłym wieku (wiek ≥ 65 lat, mediana CL = 1,07 l/h) i pacjentów młodszych (wiek < 65 lat, mediana CL = 1,22 l/h), jednak zakres wartości klirensu był podobny.

Pochodzenie etniczne

Farmakokinetyka anidulafunginy była podobna u pacjentów rasy białej, czarnej, Azjatów i Latynosów.

Pacjenci zakażeni wirusem HIV

Dostosowanie dawki nie jest konieczne u pacjentów zakażonych HIV, niezależnie od jednocześnie stosowanych leków antyretrowirusowych.

Zaburzenia czynności wątroby

Anidulafungina nie jest metabolizowana w wątrobie. Farmakokinetyka anidulafunginy była badana u pacjentów z niewydolnością wątroby stopnia A, B lub C wg klasyfikacji Child-Pugh. Stężenia anidulafunginy nie były podwyższone u pacjentów z dowolnym stopniem niewydolności wątroby. Mimo, że obserwowano niewielkie obniżenie wartości AUC u pacjentów z niewydolnością wątroby stopnia C wg klasyfikacji Child-Pugh C, wartość ta mieściła się w zakresie obserwowanym u zdrowych ochotników.

Zaburzenia czynności nerek

Anidulafungina ma nieistotny klirens nerkowy (<1%). W badaniu klinicznym, obejmującym pacjentów z łagodną, umiarkowaną lub schyłkową (zależni od dializy) niewydolnością nerek, parametry farmakokinetyczne anidulafunginy były zbliżone do parametrów obserwowanych u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Anidulafungina nie jest usuwana przez dializę i może być podawana bez względu na czas wykonania hemodializy.

Dzieci

Właściwości farmakokinetyczne anidulafunginy po co najmniej 5 dawkach dobowych były badane u 24 pacjentów w wieku dziecięcym z obniżoną odpornością (w wieku od 2 do 11 lat) oraz u młodzieży (w wieku 12 do 17 lat) z neutropenią. Stan stacjonarny osiągnęto pierwszego dnia po podaniu dawki nasycającej (dwukrotność dawki podtrzymującej), zaś C_{max} i AUC_{ss} w stanie nasycenia rosły w sposób proporcjonalny do dawki. Ekspozycja układowa po podawaniu dawki podtrzymującej 0,75 i 1,5 mg/kg mc./dobę w tej populacji była porównywalna do obserwowanej u dorosłych po dawkach odpowiednio 50 i 100 mg/dobę. Oba schematy dawkowania były dobrze tolerowane przez tych pacjentów.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach trwających trzy miesiące u szczurów i małp, po zastosowaniu dawek 4- do 6-krotnie większych niż przewidywane kliniczne dawki terapeutyczne, obserwowano objawy hepatotoksyczności, w tym zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych oraz zmiany w morfologii krwi. Badania genotoksyczności anidulafunginy *in vitro* i *in vivo* nie dostarczyły żadnych dowodów na występowanie takiego działania. Nie prowadzono długotokresowych badań na zwierzętach w celu oceny działania rakotwórczego anidulafunginy.

Podawanie anidulafunginy szczurom nie miało żadnego wpływu na reprodukcję, w tym na płodność samców i samic.

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

Przeprowadzono badania dotyczące toksycznego wpływu anidulafunginy na rozwój płodu przy zastosowaniu dawek odpowiadających od 0,2 do 2-krotności (szczury) i od 1 do 4-krotności (króliki) zalecanej dawki podtrzymującej 100 mg/dobę. Anidulafungina w najwyższej zastosowanej dawce nie wykazywała działania toksycznego na rozwój u szczurów. Wpływ na rozwój u królików (niewielkie zmniejszenie masy płodu) obserwowano w grupie otrzymującej najwyższą dawkę, powodującą toksyczność u matki.

Po jednokrotnym podaniu anidulafunginy u nie zakażonych szczurów dorosłych oraz noworodków, stężenie leku w mózgu było małe (proporcja stężenia w mózgu do stężenia w osoczu wynosiła około 0,2). Zwiększenie stężenia w mózgu noworodków obserwowano po podaniu pięciu dawek dobowych (proporcja stężenia w mózgu do stężenia w osoczu wynosiła około 0,7). W trakcie badań prowadzonych z zastosowaniem wielu dawek, u królików z rozsianą kandydozą oraz u myszy z infekcją ośrodkowego układu nerwowego, anidulafungina zmniejszała nasilenie infekcji w mózgu.

Szczurom podawano anidulafunginę w trzech różnych dawkach, a następnie w ciągu godziny stosowano środki znieczulające: ketaminę i ksylazynę. U szczurów z grupy otrzymującej wysoką dawkę leku występowały działania niepożądane związane z podaniem infuzji, a środki znieczulające nasilały te reakcje. U niektórych szczurów z grupy otrzymującej średnie dawki leku występowały podobne reakcje, ale tylko po podaniu środków znieczulających. Nie obserwowano działań niepożądanych w grupie otrzymującej niską dawkę, bez względu na podawanie środków znieczulających, ani reakcji związanych z infuzją w grupie otrzymującej średnie dawki leku w przypadku niepodania środków znieczulających.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sacharoza
Polisorbat 80
Kwas winowy
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Kwas solny (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego nie wolno mieszać lub podawać jednocześnie z innymi lekami lub elektrolitami, poza wymienionymi w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

18 miesięcy

Dopuszczalne jest przechowywanie przez 96 godzin w temperaturze do 25°C, następnie proszek należy umieścić ponownie w lodówce.

Roztwór po odtworzeniu

Roztwór po odtworzeniu można przechowywać w temperaturze do 25°C przez 24 godziny. Nie zamrażać.

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność roztworu po odtworzeniu przez 24 godziny w temperaturze 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik.

Roztwór do infuzji (rozcieńczony)

Roztwór do infuzji można przechowywać w temperaturze do 25°C przez 48 godzin. Nie zamrażać.

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

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka z bezbarwnego szkła (typu I) z korkiem z gumy butylowej (typu I), z aluminiowym uszczelnieniem z nakładką z PP, w tekturowym pudełku.

Opakowanie zawiera 1 fiolkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania <i przygotowania produktu leczniczego do stosowania>

Brak specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

Produkt Anidulafungin Synoptis może być odtworzony wyłącznie przy użyciu wody do wstrzykiwań, a następnie rozcieńczony WYŁĄCZNIE roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań lub

glukozy 50 mg/ml (5%) do infuzji. Zgodność produktu Anidulafungin Synoptis po odtworzeniu z innymi lekami dożylnymi, substancjami pomocniczymi lub lekami innymi niż roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do infuzji lub roztwór glukozy 50 mg/ml (5%) do infuzji nie została ustalona.

Odtwarzanie

Z zachowaniem zasad aseptyki, należy rozpuścić zawartość każdej fiolki w 30 ml wody do wstrzykiwań w celu uzyskania koncentratu o stężeniu 3,33 mg/ml. Czas rozpuszczenia może wynosić do 5 minut. Jeśli po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu widoczne są stałe cząstki lub zmiana zabarwienia, roztwór należy usunąć. Roztwór powinien być klarowny, bezbarwny do żółtego.

Rozcieńczenie i infuzja

Zawartość rozpuszczonego w fiolce leku należy przenieść z zachowaniem zasad aseptyki do worka (lub butelki) do infuzji dożylnych, zawierającego roztwór 9 mg/ml (0,9%) chlorku sodu do infuzji lub 50 mg/ml (5%) glukozy do infuzji, otrzymując roztwór anidulafunginy o stężeniu 0,77 mg/ml. W poniższej tabeli podano objętość roztworów dla poszczególnych dawek.

Wymagania dotyczące rozcieńczania produktu Anidulafungin Synoptis przed podaniem

Dawka	Liczba fiolek z proszkiem	Całkowita objętość koncentratu	Objętość rozpuszczalnika do infuzji ^A	Całkowita objętość płynu 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 roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do infuzji lub roztwór glukozy 50 mg/ml (5%) do infuzji.

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

Szybkość infuzji nie powinna przekraczać 1,1 mg/min (co odpowiada 1,4 ml/min, jeżeli produkt rozpuszczono i rozcieńczono zgodnie z instrukcją) (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.8).

Roztwór należy przed podaniem poddać ocenie wzrokowej na obecność cząstek stałych i zmiany zabarwienia. W przypadku obecności cząstek stałych lub zmiany zabarwienia roztwór należy usunąć.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Synoptis Pharma Sp. z o.o.
ul. Krakowiaków 65
02-255 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**