

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Anidulafungin Mylan, 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.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:
fruktoza 102,5 mg na fiolkę

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Decyzję o podjęciu leczenia produktem Anidulafungin Mylan 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.

Dorośli pacjenci (dawkowanie i czas trwania leczenia)

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.

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 niewielkim, umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności wątroby nie jest konieczne. Dostosowanie dawki u pacjentów z jakimkolwiek zaburzeniem czynności nerek, w tym u pacjentów poddawanych dializie, nie jest konieczne. Produkt Anidulafungin Mylan może być podawany bez względu na czas, jaki upłynął od hemodializy (patrz punkt 5.2).

Specjalne grupy pacjentów

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u dorosłych pacjentów ze względu na płeć, masę ciała, pochodzenie etniczne, zakażenie HIV ani podeszły wiek (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. (nieprzekraczającą 200 mg), a następnie dawkę podtrzymującą 1,5 mg/kg mc./dobę (nieprzekraczającą 100 mg).

Czas trwania leczenia powinien zależeć od odpowiedzi klinicznej pacjenta.

Leczenie przeciwgrzybicze należy na ogół kontynuować przez co najmniej 14 dni od ostatniego wykonanego posiewu, który dał wynik dodatni.

Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności anidulafunginy u noworodków (w wieku < 1 miesiąca życia) (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Do stosowania dożylnego. Tylko do jednorazowego użycia.

Produkt Anidulafungin Mylan należy przed podaniem odtworzyć rozpuszczając w wodzie do wstrzykiwań do stężenia 3,33 mg/mL, a następnie rozcieńczyć do stężenia 0,77 mg/mL celu uzyskania końcowego roztworu do infuzji. U pacjentów w wieku dziecięcym i młodzieńczym objętość roztworu do infuzji potrzebna do podania odpowiedniej dawki będzie się różnić w zależności od masy ciała dziecka. Odtworzony roztwór jest przezroczysty, bezbarwny do jasnożółtego. Instrukcja odtwarzania produktu leczniczego przed podaniem (patrz punkt 6.6).

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

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

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, inne produkty lecznicze z grupy echinokandyn lub którąkolwiek substancję pomocniczą, wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie przeprowadzono badań anidulafunginy u pacjentów z wywołanym przez *Candida* zapaleniem wsierdza, zapaleniem kości i szpiku lub zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych. Skuteczność anidulafunginy oceniano tylko u ograniczonej liczby pacjentów z neutropenią (patrz punkt 5.1).

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu ECALTA u noworodków (w wieku < 1 miesiąca życia). Przy leczeniu noworodków pod uwagę należy wziąć 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 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 odnotowywano niezbyt często. 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.

Reakcje związane z podaniem wlewu

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

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

Zawartość fruktozy

Ten produkt leczniczy zawiera 102,5 mg fruktozy w każdej fiolce. Pacjenci z dziedziczną nietolerancją fruktozy nie mogą przyjmować tego produktu leczniczego, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

U niemowląt i małych dzieci (w wieku poniżej 2 lat) HFI może nie być jeszcze rozpoznana. Leki (zawierające fruktozę) podawane dożylnie mogą zagrażać życiu i nie powinny być stosowane w tej populacji pacjentów, chyba że zachodzi ku temu konieczność kliniczna i nie ma dostępnych innych metod leczenia. Przed podaniem tego produktu leczniczego, w przypadku każdego pacjenta należy przeprowadzić szczegółowy wywiad lekarski w kierunku objawów HFI.

Należy wziąć pod uwagę addytywne działanie podawanych jednocześnie produktów zawierających fruktozę (lub sorbitol) oraz pokarmu zawierającego fruktozę (lub sorbitol).

Zawartość sodu

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

4.5 Interakcje z innymi lekami 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 produktami leczniczymi, 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/toksikologiczne 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 Mylan, 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 mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie dotyczy.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Zgłaszane podczas badań klinicznych reakcje niepożądane związane z podawaniem wlewu anidulafunginy, w tym: wysypkę, świąd, duszność, skurcz oskrzeli, niedociśnienie tętnicze (częste zdarzenia), nagłe zaczerwienienie twarzy, uderzenia gorąca oraz pokrzywkę (niezbyt częste zdarzenia), wymieniono w tabeli 1 (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższa tabela przedstawia wszystkie działania niepożądane niezależnie od przyczyny ich wystąpienia (wymienione wg terminologii MedDRA), które zgłoszono wśród 840 pacjentów otrzymujących anidulafunginę w dawce 100 mg oraz 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 zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 1. Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ≥ 1/10	Często ≥ 1/100 do < 1/10	Niezbędnie często ≥ 1/1000 do < 1/100	Rzadko ≥ 1/10 000 do < 1/1000	Bardzo rzadko < 1/10 000	Częstość nieznana
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 o, 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 asparaginowej, zwiększone stężenie bilirubiny we krwi, cholestaza	zwiększona aktywność gammaglutamylotransferazy			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka, świąd	pokrzywka			
Zaburzenie nerek i dróg moczowych		zwiększone stężenie kreatyniny we krwi				
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			ból w miejscu wlewu			

* 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 ICC (patrz punkt 5.1). Określone działania niepożądane ze strony wątroby i dróg żółciowych, w tym zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT) i zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AST), występowały w tej grupie dzieci i młodzieży częściej (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 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

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 zwiększenie aktywności transaminaz (≤ 3 x górna granica normy).

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.

Anidulafungina nie jest usuwana przez dializę.

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 *Aspergillus nidulans*.

Anidulafungina selektywnie hamuje syntazę beta-(1,3)-D-glukanu, enzymu obecnego w ścianie

komórkowej grzybów, ale nieobecny 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 grzybnia *Aspergillus fumigatus*.

Działanie *in vitro*

Anidulafungina *in vitro* wykazuje działanie 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 echinokandyny”.

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)

Szczep z rodzaju <i>Candida</i>	Stężenie graniczne MIC (mg/L)	
	≤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	4	4
<i>Inne Candida spp.</i> ²	Brak wystarczających danych	

¹ Wartości stężeń granicznych niezwiązanych z gatunkami zostały określone głównie na podstawie danych PK/PD i są niezależne od rozkładów MIC określonych gatunków *Candida*. Należy je stosować wyłącznie w przypadku organizmów, które nie mają określonych wartości stężeń granicznych.

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 wieloośrodkowym, wielonarodowym badaniu fazy 3, randomizowanym, z podwójnie ślepą próbą, obejmującym 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 dożylna dawka 100 mg na dobę) lub flukonazol (dożylna dawka nasycająca 800 mg, a następnie dożylna dawka 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 z flukonazolem zgodnie z ustalonym wcześniej schematem (warunek nie mniejszej 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 losowo przydzielono 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 (bezwzględna liczba neutrofili, ang. <i>absolute neutrophil count</i> , ANC), > 500 komórek/mm ³)	94/124 (75,8%)	69/114 (60,5%)	-
Pacjenci z neutropenią (bezwzględna liczba neutrofili, ang. <i>absolute neutrophil count</i> 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 Obliczony jako wynik 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 ogólnie	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 dożylna dawka 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 dożylna dawka 100 mg na dobę) lub kaspofunginę (dożylna dawka nasycająca 70 mg, a następnie dożylna dawka 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. ciferrii* (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 dożylna dawka 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 dożylna dawka 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. *End of Intravenous Treatment*) - zakończenie leczenia dożylnego; EOT (ang. *End of All Treatment*) - całkowite zakończenie leczenia

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 dożylną 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 ITT (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 (ang. *modified intent-to-treat*); N = liczba pacjentów w populacji; n = liczba pacjentów, u których uzyskano odpowiedź

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 przeciwgrzybiczej. Okres półtrwania 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 wydalany głównie z żółcią.

Eliminacja

Klirens anidulafunginy wynosi około 1 l/h. Anidulafungina charakteryzuje się głównym okresem półtrwania eliminacji 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 wydalane z kałem w ciągu 9 dni, z czego mniej niż 10% stanowił lek w postaci niezmienionej. Mniej niż 1% podanej dawki radioaktywnej było wydalane z moczem, co wskazuje na nieistotny klirens nerkowy. Stężenie anidulafunginy zmniejszało się poniżej limitu oznaczeń ilościowych w ciągu 6 dni po podaniu dawki. Śladową radioaktywność wykazano we krwi, moczu i kale po 8 tygodniach 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 analizy 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 we wlewie 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

Analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała, że mediana klirensu różni się nieco pomiędzy grupą pacjentów w podeszłym wieku (pacjenci w wieku ≥ 65 lat, mediana CL = 1,07 l/h) i pacjentów młodszych (pacjenci w wieku < 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.

Zaburzenie czynności wątroby

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

Zaburzenie czynności nerek

Anidulafungina ma nieistotny klirens nerkowy ($< 1\%$). W badaniu klinicznym, obejmującym pacjentów z łagodnym, umiarkowanym lub schyłkowym (zależni od dializy) zaburzeniem czynności 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 i młodzież

Właściwości farmakokinetyczne anidulafunginy były badane po co najmniej 5 dawkach dobowych u 24 pacjentów w wieku dziecięcym ze zmniejszoną 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 zwiększały się w sposób proporcjonalny do dawki. Ekspozycja układowa po podawaniu dawki podtrzymującej 0,75 i 1,5 mg/kg mc./dobę w tej populacji pacjentów była porównywalna do obserwowanej u dorosłych po dawkach odpowiednio 50 i 100 mg/dobę. Oba schematy dawkowania 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 trwających trzy miesiące badaniach 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 długoterminowych 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 u szczurów działania toksycznego na rozwój. 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 (OUN), anidulafungina zmniejszała nasilenie infekcji 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 stosowano środki znieczulające: ketaminę i ksylazynę. U szczurów z grupy otrzymującej wysoką dawkę leku występowały działania niepożądane związane z podaniem wlewu, 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 małą dawkę, bez względu na podawanie środków znieczulających ani reakcji związanych z wlewem w grupie otrzymującej średnie dawki leku w przypadku niepodania 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 winowy
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Kwas solny stężony (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

2 lata

Roztwór po odtworzeniu

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

Roztwór do infuzji

Roztwór do infuzji można przechowywać w temperaturze do 25°C przez 48 godzin. Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność roztworu do infuzji przez 48 godzin w temperaturze do 25°C i przez 72 godziny w przypadku zamrożenia.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, po odtworzeniu lub rozcieńczeniu produkt należy użyć natychmiast. Jeśli nie zostanie użyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed podaniem odpowiada personel przygotowujący produkt i zwykle roztwór nie powinien być przechowywany dłużej niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C (w lodówce), chyba, że odtworzenie i rozcieńczenie odbyło się kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

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

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka 30 mL ze szkła bezbarwnego typu I z korkiem z gumy bromobutyłowej pokrytym fluoropolimerem z aluminiowym uszczelnieniem i plastikową nakładką typu flip-off.

Opakowanie zawiera 1 fiolkę.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt Anidulafungin Mylan może być odtworzony wyłącznie w wodzie do wstrzykiwań a następnie rozcieńczony WYŁĄCZNIE roztworem chlorku sodu do infuzji 9 mg/mL (0,9%) lub glukozy do infuzji 50 mg/mL (5%). Zgodność produktu Anidulafungin Mylan po odtworzeniu z substancjami podawanymi dożylnie, substancjami pomocniczymi lub lekami innymi niż roztwór chlorku sodu do infuzji 9 mg/mL (0,9%) lub roztwór glukozy do infuzji 50 mg/mL (5%) nie została ustalona.

Odtworzenie

Zachowując zasady 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 2 minut. Odtworzony roztwór jest przezroczysty, bezbarwny do jasnożółtego. Jeśli po dalszym rozcieńczeniu widoczne są stałe cząstki lub zmiana zabarwienia roztwór taki należy usunąć.

Rozcieńczenie i infuzja

Zawartość rozpuszczonego w fiolce (fiolkach) 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 objętości roztworu dla poszczególnych dawek.

Wymagania dotyczące rozcieńczania produktu Anidulafungin Mylan przed podaniem

Dawka	Liczba fiolek z proszkiem	Całkowita objętość roztworu po odtworzeniu	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 9 mg/mL (0,9%) chlorku sodu do infuzji lub roztwór 50 mg/mL (5%) glukozy do infuzji

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

Zawartość fiolki 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 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 przed podaniem należy poddać ocenie wzrokowej na obecność cząstek stałych i zmiany barwy. W przypadku obecności cząstek stałych lub zmiany barwy roztwór taki należy usunąć.

Tylko do jednorazowego użycia. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
DUBLIN
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

25732

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28.01.2020

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