

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Anidulafungin Fresenius Kabi 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 100 mg anidulafungina.

Rekonstituirana raztopina vsebuje 3,33 mg/ml anidulafungina, razredčena raztopina pa 0,77 mg/ml anidulafungina.

Pomožna snov z znanim učinkom: fruktoza, 100 mg na vialo

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
bel do belkast prašek

Rekonstituirana raztopina ima pH od 3,5 do 5,5.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje invazivne kandidoze pri odraslih bolnikih (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Anidulafungin Fresenius Kabi mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z obvladovanjem invazivnih glivičnih okužb.

Odmerjanje

Pred zdravljenjem je treba vzeti vzorce za kulturo glivic. Zdravljenje je mogoče uvesti, preden so znani rezultati kulture, in ga ustrezno prilagoditi, ko so rezultati na voljo.

Prvi dan je treba aplicirati en sam 200 mg polnilni odmerek, potem pa po 100 mg na dan. Trajanje zdravljenja mora temeljiti na kliničnem odzivu bolnika.

Trajanje zdravljenja

Praviloma je treba antimikotično zdravljenje nadaljevati vsaj še 14 dni po zadnji pozitivni kulturi. Ni dovolj podatkov, ki bi podpirali več kot 35-dnevno zdravljenje z odmerkom 100 mg.

Bolniki z okvaro ledvic ali jeter

Pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvaro jeter odmerjanja ni treba prilagoditi. Prilagoditev odmerjanja prav tako ni potrebna pri bolnikih z okvaro ledvic, ne glede na stopnjo okvare, vključno z bolniki na dializi. Zdravilo Anidulafungin Fresenius Kabi lahko apliciramo ne glede na čas hemodialize (glejte poglavje 5.2).

Druge posebne populacije

Odmerjanja pri odraslih bolnikih glede na spol, telesno maso, etnično pripadnost, HIV-pozitivnost ali pri starejših bolnikih ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Anidulafungin Fresenius Kabi pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavju 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Način uporabe

Samo za intravensko uporabo.

Zdravilo Anidulafungin Fresenius Kabi je treba rekonstituirati z vodo za injekcije do koncentracije 3,33 mg/ml, nato pa ga pred uporabo razredčiti do koncentracije 0,77 mg/ml. Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6. Po rekonstituciji je raztopina videti bistra, brezbarvna do rahlo rumena.

Priporočljivo je, da hitrost infundiranja zdravila Anidulafungin Fresenius Kabi ne preseže 1,1 mg/minuto (kar ustreza 1,4 ml/minuto po rekonstituciji in ustreznem redčenju). Z infundiranjem povezane reakcije so redke, če hitrost infundiranja anidulafungina ne preseže 1,1 mg/minuto (glejte poglavje 4.4).

Zdravila Anidulafungin Fresenius Kabi se ne sme aplicirati v bolusni injekciji.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1. Preobčutljivost na druga zdravila iz skupine ehinokandinov.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Anidulafungin niso proučevali pri bolnikih z endokarditisom, osteomielitisom ali meningitisom, povzročenimi s *Candido*.

Učinkovitost anidulafungina je bila ocenjena le pri omejenem številu bolnikov z nevtropenijo (glejte poglavje 5.1).

Učinki na jetra

Pri zdravih preskušancih in bolnikih, zdravljenih z anidulafunginom, so poročali o zvišanih ravneh jetrnih encimov. Klinično pomembne jetrne nenormalnosti so se pojavile pri nekaterih bolnikih z resnimi osnovnimi boleznimi, ki so sočasno z anidulafunginom dobivali več zdravil. Primeri zelo motenega delovanja jeter, hepatitisa in odpovedi jeter so bili v kliničnih preskušanjih občasni. Bolnike, pri katerih se med zdravljenjem z anidulafunginom pojavi zvišana raven jetrnih encimov, je treba spremljati glede znakov slabšanja delovanja jeter in pri njih oceniti koristi in tveganja nadaljnjega zdravljenja z anidulafunginom.

Anafilaktične reakcije

Pri uporabi anidulafungina so poročali o anafilaktičnih reakcijah, vključno s šokom. Če se pojavi takšna reakcija, je treba z uporabo anidulafungina prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje.

Z infundiranjem povezane reakcije

Pri uporabi anidulafungina so poročali o neželenih učinkih, povezanih z infundiranjem, ki so vključevali izpuščaj, urtikarijo, pordevanje, pruritus, dispnejo, bronhospazem in hipotenzijo. Z infundiranjem povezani neželeni učinki so redki, če hitrost infundiranja anidulafungina ne preseže 1,1 mg/minuto (glejte poglavje 4.8).

V neklinični študiji (na podganah) so zabeležili poslabšanje z infundiranjem povezanih reakcij med sočasno uporabo anestetikov (glejte poglavje 5.3). Klinični pomen tega ni znan. Kljub temu je med sočasno uporabo anidulafungina in anestetikov potrebna previdnost.

Vsebnost fruktoze

Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo ne smejo dobiti tega zdravila, razen če je to nujno potrebno.

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na vialo, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Anidulafungin ni klinično pomemben substrat, induktor ali zaviralec izoenzimov citokroma P450 (1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A). Omeniti pa je treba, da študije *in vitro* možnih interakcij *in vivo* ne izključujejo v celoti.

Študije medsebojnega delovanja so izvedli z anidulafunginom in drugimi zdravili, za katera je sočasna uporaba z njim verjetna. Odmerjanja niti enega niti drugega zdravila ni treba prilagoditi, če je anidulafungin uporabljen sočasno s ciklosporinom, vorikonazolom ali takrolimusom in odmerjanja anidulafungina ni treba prilagoditi, če je uporabljen sočasno z amfotericinom B ali rifampicinom.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi anidulafungina pri nosečnicah ni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Uporaba anidulafungina med nosečnostjo ni priporočljiva, razen če koristi za mater upravičujejo potencialno tveganje za plod.

Dojenje

Ni znano, ali se anidulafungin izloča v materino mleko. Razpoložljivi farmakodinamični/toksikološki podatki pri živalih kažejo na izločanje anidulafungina v mleko.

Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja ali prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z anidulafunginom, pri čemer je treba pretehtati koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za mater.

Plodnost

Pri anidulafunginu v študijah na samcih in samicah podgan niso opazili vpliva na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Podatek ni potreben.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Pri uporabi anidulafungina v kliničnih preskušanjih so poročali o neželenih učinkih, povezanih z infundiranjem, ki so vključevali izpuščaj, pruritus, dispnejo, bronhospazem, hipotenzijo (pogosti neželeni učinki), pordevanje, vročinske oblike in urtikarijo (občasni neželeni učinki), ter so povzeti v preglednici 1 (glejte poglavje 4.4).

Preglednica neželenih učinkov

Naslednja preglednica vsebuje neželene učinke zaradi vseh vzrokov (MedDRA izrazi) pri 840 preskušancih, ki so prejeli 100 mg anidulafungina, s pogostnostjo: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), in iz spontanih poročil s pogostnostjo 'neznana' (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1. Preglednica neželenih učinkov

Organski sistem	Zelo pogosti $\geq 1/10$	Pogosti $\geq 1/100$ do $< 1/10$	Občasni $\geq 1/1000$ do $< 1/100$	Redki $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$	Zelo redki $< 1/10.000$	Neznana pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			koagulopatija			
Bolezni imunskega sistema						anafilaktični šok, anafilaktična reakcija*
Presnovne in prehranske motnje	hipokaliemija	hiperglikemija				
Bolezni živčevja		konvulzije, glavobol				
Žilne bolezni		hipotenzija, hipertenzija	pordevanje, vročinski oblike			
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		bronhospazem, dispneja				
Bolezni prebavil	diareja, navzea	bruhanje	bolečina v zgornjem delu trebuha			

Organski sistem	Zelo pogosti ≥ 1/10	Pogosti ≥ 1/100 do < 1/10	Občasni ≥ 1/1000 do < 1/100	Redki ≥ 1/10.000 do < 1/1.000	Zelo redki < 1/10.000	Neznana pogostnost
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		zvišanje alanin-aminotransferaze, zvišanje alkalne fosfataze v krvi, zvišanje aspartat-aminotransferaze, zvišanje bilirubina v krvi, holestaza	zvišanje gama-glutamyl transferaze			
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj, pruritus	urtikarija			
Bolezni sečil		zvišanje kreatinina v krvi				
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			bolečina na mestu infundiranja			

* Glejte poglavje 4.4.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke,

Sektor za farmakovigilanco,

Nacionalni center za farmakovigilanco,

Slovenčeva ulica 22,

SI-1000 Ljubljana,

tel: +386 (0)8 2000 500,

faks: +386 (0)8 2000 510,

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si,

spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Uporabiti je treba splošne podporne ukrepe, kakor je potrebno, tako kot v vsakem primeru prevelikega odmerjanja. V primeru prevelikega odmerjanja se lahko pojavijo neželeni učinki, omenjeni v poglavju 4.8.

Med kliničnimi preskušnji je bil kot polnilni odmerek pomotoma uporabljen enkratni 400-mg odmerek anidulafungina. O kliničnih neželenih učinkih niso poročali. V študiji 10 zdravih preskušancev, ki so dobili polnilni odmerek 260 mg, ki mu je sledil odmerek 130 mg na dan, niso opazili toksičnih učinkov, ki bi omejevali odmerek. Pri 3 od 10 preskušancev se je pojavilo prehodno, asimptomatsko zvišanje transaminaz (≤ 3 -kratna zgornja meja normale - ZMN).

Zdravila Anidulafugin Fresenius Kabi z dializo ni mogoče odstraniti.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antimikotiki za sistemsko zdravljenje, drugi antimikotiki za sistemsko zdravljenje; oznaka ATC: J02AX06

Mehanizem delovanja

Anidulafungin je polsintezni ehinokandin, lipopeptid, sintetiziran iz fermentacijskega produkta *Aspergillus nidulans*.

Anidulafungin selektivno zavre 1,3- β -D-glukan-sintazo, encim, ki je prisoten v celicah gliv, ne pa tudi v celicah sesalcev. Posledica je zavrtje nastajanja 1,3- β -D-glukana, nujne sestavine celične stene glivic. Anidulafungin je pokazal fungicidno delovanje proti vrstam *Candida* ter delovanje proti predelom aktivne celične rasti hif *Aspergillus fumigatus*.

Delovanje in vitro

Anidulafungin *in vitro* deluje proti *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* in *C. tropicalis*. Za klinični pomen teh izsledkov glejte poglavje »Klinična učinkovitost in varnost«.

Izolati z mutacijami na žariščnih območjih tarčnega gena so bili povezani s klinično neuspešnostjo ali izbruhi okužbe. Večina kliničnih primerov vključuje zdravljenje s kaspofunginom. Vendar so z eksperimenti na živalih pokazali, da te mutacije povzročijo navzkrižno odpornost na vse tri ehinokandine, zato so take izolate do pridobitve dodatnih kliničnih izkušenj z anidulafunginom razvrstili kot odporne proti ehinookandinom.

In vitro aktivnost anidulafungina proti vrstam *Candida* ni enotna. Predvsem pri *C. parapsilosis* so vrednosti MIK za anidulafungin večje kot vrednosti za druge vrste *Candida*. Standardizirano tehniko za testiranje občutljivosti vrste *Candida* na anidulafungin, kot tudi ustrezne mejne vrednosti, je določil Evropski odbor za testiranje občutljivosti na protimikrobna zdravila (EUCAST).

Preglednica 2. Mejne vrednosti po odboru EUCAST

Vrsta <i>Candida</i>	Mejna vrednost MIK (mg/l)	
	≤ S (občutljiv)	> R (odporen)
<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
Druge vrste <i>Candida</i> ²	nezadostni dokazi	

¹ *C. parapsilosis* ima intrinzično spremembo na tarčnem genu, ki je verjetni mehanizem za večje vrednosti MIK kot pri drugih vrstah *Candida*. V kliničnih preskušanjih se izid za anidulafungin pri *C. parapsilosis* ni statistično razlikoval od drugih vrst, vendar pa se uporaba ehinokandinov za zdravljenje kandidemije zaradi *C. parapsilosis* ne more smatrati kot zdravljenje prve izbire.

² Odbor EUCAST ni določil mejnih vrednosti za anidulafungin, neodvisnih od vrste.

Aktivnost in vivo

Pri imunokompetentnih in imunsko oslabilih miših in kuncih je bil parenteralno aplicirani anidulafungin učinkovit proti vrstam *Candida*. Zdravljenje z anidulafunginom je podaljšalo preživetje

in zmanjšalo obremenjenost organov z vrstami *Candida*, ugotovljano v intervalu od 24 do 96 ur po zadnjem zdravljenju.

Med eksperimentalnimi okužbami so bile diseminirana okužba s *C. albicans* pri nevtropeničnih kuncih, okužba požiralnika/orofarinksa s *C. albicans*, odporno proti flukonazolu, pri nevtropeničnih kuncih ter diseminirana okužba s *C. glabrato*, odporno proti flukonazolu, pri nevtropeničnih miših.

Klinična učinkovitost in varnost

Kandidemija in druge oblike invazivne kandidoze

Varnost in učinkovitost anidulafungina so ocenili v ključnem, randomiziranem, dvojno slepem, multicentričnem, multinacionalnem preskušanju 3. faze s predvsem nenevtropeničnimi bolniki s kandidemijo ter omejenim številom bolnikov z okužbami globokih tkiv s *Candido* ali bolnikov z boleznijo, povezano z nastajanjem abscesov. Iz preskušanja so bili specifično izključeni bolniki z endokarditisom, osteomielitisom ali meningitisom, povzročeni s *Candido*, in bolniki z okužbo s *C. krusei*. Bolnike so randomizirali na prejetje bodisi anidulafungina (200 mg intravenski polnilni odmerek, ki mu je sledila aplikacija po 100 mg na dan intravensko) bodisi flukonazola (800 mg intravenski polnilni odmerek, ki mu je sledila aplikacija po 400 mg na dan intravensko). Bolniki so bili stratificirani po seštevku APACHE II (≤ 20 in > 20) in prisotnosti ali odsotnosti nevtropenije. Zdravljenje so prejeli vsaj 14 in ne več kot 42 dni. Bolniki v obeh krakih preskušanja so lahko po vsaj 10 dneh intravenskega zdravljenja prešli na peroralni flukonazol pod pogoji, da so prenašali peroralno zdravilo, da so bili vsaj 24 ur afebrilni in da so bile najnovejše hemokulture negativne za vrste *Candida*.

Bolniki, ki so dobili vsaj en odmerek preskušane zdravila in so imeli pozitivno kulturo za vrste *Candida* z normalno sterilnega mesta pred vstopom v preskušanje, so bili vključeni v modificirano populacijo z-namenom-zdravljenja (MITT – *Modified Intention To Treat*). V primarni analizi učinkovitosti, globalnem odzivu populacij MITT na koncu intravenskega zdravljenja, so anidulafungin primerjali s flukonazolom z vnaprej opredeljeno dvostopenjsko statistično primerjavo (enakovrednosti in zatem superiornosti). Uspešen globalni odziv je zahteval klinično izboljšanje in mikrobiološko izkoreninjenje. Bolnike so spremljali šest tednov po koncu celotnega zdravljenja.

Na zdravljenje so randomizirali 256 bolnikov, starih od 16 do 91 let, ki so prejeli vsaj en odmerek preskušane zdravila. Najpogosteje izolirane vrste ob izhodišču preskušanja so bile *C. albicans* (63,8 % anidulafungin, 59,3 % flukonazol), nato pa *C. glabrata* (15,7 %, 25,4 %), *C. parapsilosis* (10,2 %, 13,6 %) in *C. tropicalis* (11,8 %, 9,3 %) – od tega je bilo 20, 13 in 15 izolatov zadnjih treh naštetih vrst v skupini z anidulafunginom. Večina bolnikov je imela seštevke Apache II ≤ 20 in zelo redki so bili nevtropenični.

Podatki o učinkovitosti, tako celotni kot po raznih podskupinah, so zajeti v preglednici 3, spodaj.

Preglednica 3. Globalen uspeh v populaciji MITT: primarni in sekundarni opazovani dogodki			
	anidulafungin	flukonazol	razlika med skupinama (95 % IZ)
Konec intravenskega zdravljenja (primarni opazovani dogodek)	96/127 (75,6 %)	71/118 (60,2 %)	15,42 (3,9; 27,0)
Samo kandidemija	88/116 (75,9 %)	63/103 (61,2 %)	14,7 (2,5; 26,9)
Druga sterilna mesta ^b	8/11 (72,7 %)	8/15 (53,3 %)	-
Peritonealna tekočina/IA ^c absces	6/8	5/8	
Drugo	2/3	3/7	
<i>C. albicans</i> ^d	60/74 (81,1 %)	38/61 (62,3 %)	-
Vrsta ne- <i>albicans</i> ^d	32/45 (71,1 %)	27/45 (60,0 %)	-
Seštevke Apache II ≤ 20	82/101 (81,2 %)	60/98 (61,2 %)	-

Seštevek Apache II > 20	14/26 (53,8 %)	11/20 (55,0 %)	-
Nenevtropenični (ANC, celic/mm ³ > 500)	94/124 (75,8 %)	69/114 (60,5 %)	-
Nevtropenični (ANC, celic/mm ³ ≤ 500)	2/3	2/4	-
Sekundarni opazovani dogodki			
Konec celotnega zdravljenja	94/127 (74,0 %)	67/118 (56,8 %)	17,24 (2,9; 31,6) ^e
Spremljanje po 2 tednih	82/127 (64,6 %)	58/118 (49,2 %)	15,41 (0,4; 30,4) ^e
Spremljanje po 6 tednih	71/127 (55,9 %)	52/118 (44,1 %)	11,84 (-3,4; 27,0) ^e

^a izračunano kot anidulafungin minus flukonazol

^b s sočasno kandidemijo ali brez nje

^c intraabdominalni

^d Prikazani so podatki bolnikov z enim samim patogenom na začetku preskušanja.

^e 98,3-odstotni interval zaupanja, prilagojen *post hoc* za multiple primerjave sekundarnih časovnih točk.

Stopnje umrljivosti v krakih z anidulafunginom in flukonazolom so zajete v preglednici 4, spodaj:

Preglednica 4. Umrljivost		
	anidulafungin	flukonazol
Celotna umrljivost v preskušanju	29/127 (22,8 %)	37/118 (31,4 %)
Umrljivost med preskušanim zdravljenjem	10/127 (7,9 %)	17/118 (14,4 %)
Umrljivost, pripisana okužbi s <i>Candido</i>	2/127 (1,6 %)	5/118 (4,2 %)

Dodatni podatki pri nevtropeničnih bolnikih

Učinkovitost anidulafungina (200 mg intravenski polnilni odmerek, ki mu je sledila aplikacija 100 mg intravensko na dan) pri odraslih nevtropeničnih bolnikih (opredeljenih z absolutnim številom nevtrofilcev ≤ 500 celic/mm³, številom levkocitov ≤ 500 celic/mm³ ali ki jih je raziskovalec ob izhodišču razvrstil kot nevtropenične) z mikrobiološko potrjeno invazivno kandidozo so ocenili v analizi združenih podatkov iz 5 prospektivnih preskušanj (1 primerjalnega s kaspofunginom in 4 odprtih, neprimerjalnih). Bolnike so zdravili najmanj 14 dni. Klinično stabilni bolniki so lahko po vsaj 5 do 10 dneh zdravljenja z anidulafunginom prešli na peroralno zdravljenje z azoli. V analizo so vključili skupno 46 bolnikov. Večina bolnikov je imela samo kandidemijo (84,8 %; 39/46).

Najpogosteje izolirani patogeni ob izhodišču so bili *C. tropicalis* (34,8 %; 16/46), *C. krusei* (19,6 %; 9/46), *C. parapsilosis* (17,4 %; 8/46), *C. albicans* (15,2 %; 7/46) in *C. glabrata* (15,2 %; 7/46). Delež uspešnega globalnega odziva na koncu intravenskega zdravljenja (primarni opazovani dogodek) je bil 26/46 (56,5 %) in na koncu celotnega zdravljenja 24/46 (52,2 %). Umrljivost zaradi vseh vzrokov je bila do konca preskušanja (kontrolni obisk v 6. tednu) 21/46 (45,7 %).

Učinkovitost anidulafungina pri odraslih nevtropeničnih bolnikih (opredeljenih z absolutnim številom nevtrofilcev ≤ 500 celic/mm³ ob izhodišču) z invazivno kandidozo so ocenili v prospektivnem, dvojno slepem, randomiziranem, nadzorovanem preskušanju. Primerni bolniki so prejeli anidulafungin (200 mg intravenski polnilni odmerek, ki mu je sledila aplikacija po 100 mg intravensko na dan) ali kaspofungin (70 mg intravenski polnilni odmerek, ki mu je sledila aplikacija 50 mg intravensko na dan) (randomizacija 2 : 1). Bolnike so zdravili najmanj 14 dni. Klinično stabilni bolniki so lahko po vsaj 10 dneh zdravljenja s preskušanim zdravilom prešli na peroralno zdravljenje z azoli. V preskušanje so vključili skupno 14 nevtropeničnih bolnikov z mikrobiološko potrjeno invazivno kandidozo (populacija MITT) (11 jih je prejelo anidulafungin, 3 pa kaspofungin). Večina bolnikov je imela samo kandidemijo. Najpogosteje izolirani patogeni ob izhodišču so bili *C. tropicalis* (4 anidulafungin, 0 kaspofungin), *C. parapsilosis* (2 anidulafungin, 1 kaspofungin), *C. krusei* (2 anidulafungin, 1 kaspofungin) in *C. ciferrii* (2 anidulafungin, 0 kaspofungin). Delež uspešnega globalnega odziva na koncu intravenskega zdravljenja (primarni opazovani dogodek) za anidulafungin je bil 8/11 (72,7 %), za kaspofungin pa 3/3 (100,0 %) (razlika -27,3, 95 % IZ -80,9, 40,3); delež

uspešnega globalnega odziva na koncu celotnega zdravljenja za anidulafungin je bil 8/11 (72,7 %), za kasprofungin pa 3/3 (100,0 %) (razlika -27,3, 95 % IZ -80,9, 40,3). Umrljivost zaradi vseh razlogov do kontrolnega obiska v 6. tednu je bila 4/11 (36,4 %) za anidulafungin (populacija MITT) in 2/3 (66,7 %) za kasprofungin.

V analizi združenih podatkov iz 4 prospektivnih, odprtih, neprimerjalnih preskušanj s podobnim načrtom so ocenili bolnike z mikrobiološko potrjeno invazivno kandidozo (populacija MITT) in nevtropenijo. Učinkovitost anidulafungina (200 mg intravenski polnilni odmerek, ki mu je sledila aplikacija 100 mg intravensko na dan) so ocenili pri 35 odraslih nevtropeničnih bolnikih, opredeljenih z absolutnim številom nevtrofilcev ≤ 500 celic/mm³, pri 22 bolnikih s številom levkocitov ≤ 500 celic/mm³, in pri 13 bolnikih, ki jih je raziskovalec ob izhodišču razvrstil kot nevtropenične. Vse bolnike so zdravili najmanj 14 dni. Klinično stabilni bolniki so lahko po vsaj 5 do 10 dneh zdravljenja z anidulafunginom prešli na peroralno zdravljenje z azoli. Večina bolnikov je imela samo kandidemijo (85,7 %). Najpogosteje izolirani patogeni ob izhodišču so bili *C. tropicalis* (12 bolnikov), *C. albicans* (7 bolnikov), *C. glabrata* (7 bolnikov), *C. krusei* (7 bolnikov) in *C. parapsilosis* (6 bolnikov). Delež uspešnega globalnega odziva na koncu intravenskega zdravljenja (primarni opazovani dogodek) je bil 18/35 (51,4 %), na koncu celotnega zdravljenja pa 16/35 (45,7 %). Umrljivost zaradi vseh vzrokov je bila do 28. dneva 10/35 (28,6 %). Delež uspešnega globalnega odziva na koncu intravenskega zdravljenja ter na koncu celotnega zdravljenja pri 13 bolnikih, ki jih je raziskovalec ob izhodišču razvrstil kot nevtropenične, sta bila oba 7/13 (53,8 %).

Dodatni podatki pri bolnikih z okužbami globokega tkiva

Učinkovitost anidulafungina (200 mg intravenski polnilni odmerek, ki mu je sledila aplikacija 100 mg intravensko na dan) pri odraslih bolnikih z mikrobiološko potrjeno kandidozo globokega tkiva so ocenili v analizi združenih podatkov iz 5 prospektivnih preskušanj (1 primerjalnega in 4 odprtih). Bolnike so zdravili najmanj 14 dni. V 4 odprtih preskušanjih so lahko klinično stabilni bolniki po vsaj 5 do 10 dneh zdravljenja z anidulafunginom prešli na peroralno zdravljenje z azoli. V analizo so vključili skupno 129 bolnikov. Enaindvajset (16,3 %) jih je sočasno imelo kandidemijo. Povprečni seštevek APACHE II je bil 14,9 (razpon 2-44). Najpogostejša mesta okužbe so bila peritonealna votlina (54,3 %; 70 od 129), hepatobiliarni trakt (7,0 %; 9 od 129), plevralna votlina (5,4 %; 7 od 129) in ledvice (3,1 %; 4 od 129). Najpogosteje izolirani patogeni iz globokega tkiva ob izhodišču so bili *C. albicans* (64,3 %; 83 od 129), *C. glabrata* (31,0 %; 40 od 129), *C. tropicalis* (11,6%; 15 od 129) in *C. krusei* (5,4 %; 7 od 129). Delež uspešnega globalnega odziva na koncu intravenskega zdravljenja (primarni opazovani dogodek) in na koncu celotnega zdravljenja ter umrljivost zaradi vseh vzrokov do kontrolnega obiska v 6. tednu so prikazani v preglednici 5.

Preglednica 5. Delež uspešnega globalnega odziva^a in umrljivost zaradi vseh vzrokov pri bolnikih s kandidozo globokega tkiva – analiza združenih podatkov	
Populacija MITT n/N (%)	
Uspešnost globalnega odziva ob EOIVT^b	
Skupno	102/129 (79.1)
Peritonealna votlina	51/70 (72.9)
Hepatobiliarni trakt	7/9 (77.8)
Plevralna votlina	6/7 (85.7)
Ledvice	3/4 (75.0)
Uspešnost globalnega odziva ob EOT^b	94/129 (72.9)
Umrljivost zaradi vseh razlogov	40/129 (31.0)

^a Uspešen globalni odziv so opredelili kot klinično in mikrobiološko uspešnost.

^b EOIVT – konec intravenskega zdravljenja (*End of Intravenous Treatment*); EOT – konec celotnega zdravljenja (*End of All Treatment*)

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Splošne farmakokinetične značilnosti

Farmakokinetiko anidulafungina so raziskali pri zdravih osebah, posebnih populacijah in bolnikih. Ugotovili so majhno interindividualno variabilnost v sistemski izpostavljenosti (koeficient variacije ~25 %). Stanje dinamičnega ravnovesja je bilo doseženo prvi dan po polnilnem odmerku (dvakratni dnevni vzdrževalni odmerek).

Porazdelitev

Za farmakokinetiko anidulafungina sta značilna kratek razpolovni čas porazdelitve (0,5-1 uro) in volumen porazdelitve 30-50 l, kar je podobno celotnemu volumnu tekočine v telesu. Anidulafungin je v veliki meri (> 99 %) vezan na beljakovine v človeški plazmi. Specifična preskušanja tkivne porazdelitve anidulafungina pri ljudeh niso bila izvedena. Informacij o prehajanju anidulafungina v cerebrospinalni likvor in/ali preko krvno-možganske pregrade zato ni na voljo.

Biotransformacija

Presnove anidulafungina v jetrih niso opazili. Anidulafungin ni klinično pomemben substrat, induktor ali zaviralec izoencimov citokroma P450. Ni verjetno, da bi anidulafungin klinično pomembno vplival na presnovo zdravil, ki se presnavljajo z izoencimi citokroma P450.

Anidulafungin je pri fiziološki temperaturi in pH podvržen počasni kemični razgradnji v peptid z odprtim obročem, ki nima protiglivičnega delovanja. Razpolovni čas razgradnje anidulafungina v fizioloških razmerah je *in vitro* približno 24 ur. *In vivo* se produkt z odprtim obročem nato pretvori v peptidne razgradne produkte in izloči pretežno z žolčem.

Izločanje

Očistek anidulafungina je približno 1 l/h. Anidulafungin ima prevladujoč razpolovni čas izločanja približno 24 ur, ki opredeljuje glavno profila koncentracije v plazmi v odvisnosti od časa in terminalni razpolovni čas 40-50 ur, ki opredeljuje terminalno izločevalno fazo tega profila.

V kliničnem preskušanju posamičnega odmerka so zdravim preskušancem dali radioaktivno označen (¹⁴C) anidulafungin (~88 mg). Približno 30 % danega radioaktivnega odmerka se je izločilo v blatu v 9 dneh, od tega je bilo manj kot 10 % nespremenjenega zdravila. Manj kot 1 % danega radioaktivnega odmerka se je izločil v urinu, kar kaže na zanemarljiv ledvični očistek. Koncentracija anidulafungina je padla pod spodnjo mejo kvantifikacije 6 dni po odmerku. Osem tednov po odmerku so v krvi, urinu in blatu ugotovili zanemarljive količine radioaktivnosti zaradi zdravila.

Linearnost

Anidulafungin ima linearno farmakokinetiko v širokem razponu odmerkov enkrat na dan (15–130 mg).

Posebne populacije

Bolniki z glivičnimi okužbami

Pri bolnikih z glivičnimi okužbami je farmakokinetika anidulafungina podobna farmakokinetiki pri zdravih preskušancih, ugotovljeni na podlagi analiz populacijske farmakokinetike. Z odmerno shemo 200/100 mg na dan in hitrostjo infundiranja 1,1 mg/min lahko v stanju dinamičnega ravnovesja C_{max} doseže 7 mg/l, najnižja koncentracija (C_{min}) pa 3 mg/l, povprečna AUC v stanju dinamičnega ravnovesja pa je približno 110 mg·h/l.

Telesna masa

Čeprav se je telesna masa izkazala kot vir variabilnosti očistka v analizi populacijske farmakokinetike,

je njen klinični pomen za farmakokinetiko anidulafungina majhen.

Spol

Koncentracija anidulafungina v plazmi zdravih moških in žensk je podobna. V študijah z več odmerki pri bolnikih je bil očistek zdravila pri moških nekoliko večji (za približno 22 %).

Starejši

Analiza populacijske farmakokinetike je pokazala, da se mediani očistek rahlo razlikuje med starejšo (bolniki ≥ 65 let, mediani očistek = 1,07 l/h) in nestarejšo skupino (bolniki < 65 let, mediani očistek = 1,22 l/h), toda razpon očistkov je bil podoben.

Etnična pripadnost

Farmakokinetika anidulafungina je pri belcih, črnih, azijskih in hispanih podobna.

HIV-pozitivnost

Prilagoditev odmerjanja pri HIV-pozitivnih bolnikih ni potrebna, ne glede na sočasno protiretrovirusno zdravljenje.

Poslabšano delovanje jeter

Anidulafungin se ne presnavlja v jetrih. Farmakokinetiko anidulafungina so raziskali pri preskušancih z okvaro jeter razredov A, B in C po Child-Pughu. Koncentracije anidulafungina se pri preskušancih niso zvišale pri nobeni stopnji okvare jeter. Čeprav so pri bolnikih z okvaro jeter razreda C po Child-Pughu opazili rahlo zmanjšanje AUC, je bilo to zmanjšanje v območju populacijskih ocen, ugotovljenih pri zdravih preskušancih.

Poslabšano delovanje ledvic

Anidulafungin ima zanemarljiv ledvični očistek (< 1 %). V kliničnem preskušanju s preskušanci z blago, zmerno, hudo ali končno (od dialize odvisno) okvaro ledvic je bila farmakokinetika anidulafungina podobna kot pri preskušancih z normalnim delovanjem ledvic. Anidulafungin se ne dializira in ga je mogoče aplicirati ne glede na čas hemodialize.

Pediatrični bolniki

Farmakokinetiko anidulafungina po vsaj 5 dnevni odmerkih so raziskali pri 24 imunsko oslabilih, nevtropeničnih otrocih (starost od 2 do 11 let) in mladostnikih (od 12 do 17 let). Stanje dinamičnega ravnovesja je bilo doseženo prvi dan po polnilnem odmerku (dvakratni vzdrževalni odmerek), C_{max} in AUC_{ss} v stanju dinamičnega ravnovesja pa se povečujeta sorazmerno z odmerkom. Sistemska izpostavljenost po dnevni vzdrževalni odmerku 0,75 oz. 1,5 mg/kg/dan je bila v tej populaciji primerljiva tisti pri odraslih, ki so dobivali 50 mg oz. 100 mg/dan. Ti bolniki so obe shemi dobro prenašali.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V 3-mesečnih študijah so pri podganah in opicah opazili znake toksičnih učinkov na jetra, vključno z zvišanjem encimov in morfološki spremembami, pri odmerkih, ki so bili od 4- do 6-krat večji od predvidene klinične terapevtske izpostavljenosti. Študije genotoksičnosti z anidulafunginom *in vitro* in *in vivo* niso odkrile znakov genotoksičnega potenciala. Dolgoročne študije na živalih za oceno kancerogenega potenciala anidulafungina niso bile izvedene.

Uporaba anidulafungina pri podganah ni pokazala vplivov na sposobnost razmnoževanja, vključno s plodnostjo samcev in samic.

Anidulafungin je pri podganah prehajal skozi placentno pregrado in so ga našli v plazmi plodov.

Embrio-fetalne razvojne študije so bile opravljene z odmerki, ki so bili od 0,2- do 2-kratnik (podgane) oz. od 1- do 4-kratnik (kunci) predvidenega terapevtskega vzdrževalnega odmerka 100 mg/dan. Anidulafungin v največjem testiranem odmerku pri podganah ni povzročil z zdravilom povezanih razvojnih toksičnih učinkov. Razvojni učinki, ugotovljeni pri kuncih (rahlo zmanjšanje telesne mase

plodov), so se pojavili le pri največjem preskušanjem odmerku; ta odmerek je povzročil tudi toksične učinke pri samici materi.

Koncentracija anidulafungina v možganih pri neokuženih odraslih in novorojenih podganah je bila po enkratnem odmerku nizka (razmerje možgani/plazma približno 0,2). Vendar pa se je koncentracija v možganih pri neokuženih novorojenih podganah po petih dnevni odmerkih zvišala (razmerje možgani/plazma približno 0,7). V študijah večkratnih odmerkov pri kuncih z diseminirano kandidozo ter pri miših z okužbo centralnega živčnega sistema s kandido je bilo dokazano, da anidulafungin zmanjšuje glivično breme v možganih.

Podgane so dobivale anidulafungin v treh ravneh odmerkov in bile v roku ene ure anestezirane s kombinacijo ketamina in ksilazina. Pri podganah v visokoodmerni skupini so se pojavile z infundiranjem povezane reakcije, ki jih je anestezija poslabšala. Pri nekaterih podganah v srednjeodmerni skupini so se pojavile podobne reakcije, vendar šele po uporabi anestezije. V nizkoodmerni skupini živali ni bilo neželenih reakcij ne z anestezijo ne brez nje, v srednjeodmerni skupini pa brez anestezije ni bilo z infundiranjem povezanih reakcij.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

fruktoza
manitol
polisorbat 80
vinska kislina
natrijev hidroksid (za prilagoditev pH)
klorovodikova kislina (za prilagoditev pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena/-i v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

24 mesecev

Rekonstituirana raztopina

Kemična in fizikalna stabilnost rekonstituirane raztopine med uporabo sta dokazani za 24 ur pri temperaturi 25 °C.

Raztopina za infundiranje

Kemična in fizikalna stabilnost raztopine za infundiranje med uporabo sta dokazani za 48 ur pri temperaturi 25 °C. Ne zamrzujte.

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj po rekonstituciji ali redčenju. Če se ga ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja do uporabe odgovoren uporabnik in običajno ni daljši kot 24 ur pri 2 °C–8 °C (v hladilniku), razen če sta rekonstitucija in redčenje potekala pod nadzorovanimi in validiranimi aseptičnimi pogoji.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Odkloni temperature za 96 ur do temperature 25 °C so dovoljeni, prašek pa lahko potem ponovno shranjujete v hladilniku.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji in redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

30 ml brezbarvna steklena viala iz stekla tipa 1 z zamaškom iz brombutilne gume prevlečenim s fluoropolimerom in aluminijevim tesnilom s snemljivo zaporko.

Škatla z 1 vialo

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

Zdravilo Anidulafungin Fresenius Kabi morate rekonstituirati z vodo za injekcije in nato razredčiti SAMO z raztopino 9 mg/ml (0,9 %) natrijevega klorida za infundiranje ali raztopino 50 mg/ml (5 %) glukoze za infundiranje. Združljivost rekonstituiranega zdravila Anidulafungin Fresenius Kabi z intravenskimi snovmi, aditivi ali zdravili, razen 9 mg/ml (0,9 %) natrijevega klorida za infundiranje ali 50 mg/ml (5 %) glukoze za infundiranje, ni ugotovljena.

Rekonstitucija

Aseptično rekonstituirajte vsako vialo s 30 ml vode za injekcije, da dobite koncentracijo 3,33 mg/ml. Čas rekonstitucije je lahko do 2 minuti. Če po nadaljnjem razredčenju ugotovite prisotnost delcev ali obarvanje, morate raztopino zavreči. Po rekonstituciji je raztopina videti bistra, brezbarvna do svetlo rumena.

Razredčenje in infundiranje

Aseptično prenesite vsebino rekonstituirane viale/rekonstituiranih vial v intravensko vrečko (ali steklenico), ki vsebuje bodisi natrijev klorid 9 mg/ml (0,9 %) za infundiranje bodisi glukozo 50 mg/ml (5 %) za infundiranje, da boste dobili koncentracijo anidulafungina 0,77 mg/ml. Spodnja preglednica navaja količine, potrebne za vsak odmerek.

Razredčeni za aplikacijo zdravila Anidulafungin Fresenius Kabi

Odmerek	Število vial s praškom	Celotna rekonstituirana količina	Infuzijski volumen ^A	Celotna količina za infundiranje ^B	Hitrost infundiranja	Minimalno trajanje infuzije
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 Bodisi natrijev klorid 9 mg/ml (0,9 %) za infundiranje bodisi glukoza 50 mg/ml (5 %) za infundiranje.

^B Koncentracija infuzijske raztopine je 0,77 mg/ml.

Hitrost infuzije ne sme presegati 1,1 mg/min (kar ustreza 1,4 ml/min po rekonstituciji in ustreznem redčenju) (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.8).

Raztopino je treba pred uporabo vizualno pregledati, da ne vsebuje delcev in ni obarvana. Če ugotovite prisotnost delcev ali obarvanje, morate raztopino zavreči.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Str. 1
61352 Bad Homburg v.d.H.
Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/20/02684/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 21. 1. 2020.
Datum zadnjega podaljšanja: /

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

4. 9. 2019