

**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Anidulafungin Teva 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.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Bel do skoraj bel prašek, brez vidnih znakov kontaminacije.

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

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje invazivne kandidoze pri odraslih in pediatričnih bolnikih, starih od 1 meseca do < 18 let (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Anidulafungin Teva 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.

#### *Odrasla populacija (odmerjanje in trajanje zdravljenja)*

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

Praviloma je treba zdravljenje z antimikotiki 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 in okvaro jeter*

Pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvaro jeter odmerjanja ni treba prilagoditi. Prilagoditev odmerjanja prav tako ni potrebna pri bolnikih z insuficienco ledvic, ne glede na stopnjo insuficiencie; to velja tudi za bolnike, ki se zdravijo z dializo. Zdravilo Anidulafungin Teva lahko apliciramo ne glede na čas hemodialize (glejte poglavje 5.2).

#### *Druge posebne skupine bolnikov*

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

*Pediatrična populacija (starost od 1 meseca do < 18 let) (odmerjanje in trajanje zdravljenja)*

Prvi dan je treba aplicirati en sam polnilni odmerek 3,0 mg/kg (ne sme preseči 200 mg), ki mu sledi vzdrževalni odmerek 1,5 mg/kg (ne sme preseči 100 mg) na dan.

Trajanje zdravljenja mora temeljiti na kliničnem odzivu bolnika.

Praviloma je treba antimikotično zdravljenje nadaljevati vsaj še 14 dni po zadnji pozitivni kulturi.

Varnost in učinkovitost anidulafungina nista bili dokazani pri novorojenčkih (starih < 1 mesec) (glejte poglavje 4.4).

### Način uporabe

Samo za intravensko uporabo.

Zdravilo Anidulafungin Teva 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 končno raztopino za infundiranje. Pri pediatričnem bolniku se bo volumen raztopine za infundiranje, potreben za aplikacijo odmerka, razlikoval glede na otrokovo telesno maso. Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6. Po rekonstituciji je raztopina bistra in brezbarvna do rumeno obarvana.

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

Zdravila Anidulafungin Teva 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**

Anidulafungina niso proučevali pri bolnikov z endokarditisom, osteomielitisom ali meningitisom, povzročenimi s *Candido*.

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

### Pediatrična populacija

Zdravljenje z anidulafunginom pri novorojenčkih (starih < 1 mesec) ni priporočljivo. Pri zdravljenju novorojenčkov je treba razmisliti o pokritosti diseminirane kandidoze, vključno s centralnim živčnim sistemom; predklinični modeli okužbe kažejo, da so za dosego ustreznega prehajanja v centralni živčni sistem potrebni večji odmerki anidulafungina (glejte poglavje 5.3), posledično pa tudi večji odmerki polisorbata 80, pomožne snovi v formulaciji. V literaturi so poročali, da so bili veliki odmerki polisorbata pri novorojenčkih povezani s toksičnimi učinki, ki so lahko življenjsko ogrožajoči.

**Kliničnih podatkov, ki bi podprli učinkovitost in varnost večjih odmerkov anidulafungina od tistih, ki so priporočeni v poglavju 4.2, ni.**

### Učinki na jetra

Pri zdravih preiskovancih in bolnikih, zdravljenih z anidulafunginom, so ugotovili zvišane ravni jetrnih encimov. Klinično pomembne jetrne nenormalnosti so se pojavile pri nekaterih bolnikih z resnimi osnovnimi boleznimi, ki so sočasno z anidulafunginom prejeli več zdravil. Primeri pomembne motnje 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 nadzirati glede znakov poslabšanja delovanja jeter; oceniti je treba koristi in tveganja nadaljnega zdravljenja z anidulafunginom.

#### Anafilaktične reakcije

Pri uporabi anidulafungina so poročali o anafilaktičnih reakcijah, vključno s šokom. Če se pojavijo takšne reakcije, 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, vročinske oblike, pruritus, dispnejo, bronhospazem in hipotenzijo. Z infundiranjem povezani neželeni učinki so redki, če hitrost infundiranja anidulafungina ne preseže 1,1 mg/min (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.

#### Pomožna(e) snov(i)

##### *Natrij*

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

Zdravilo Anidulafungin Teva lahko razredčimo z raztopinami, ki vsebujejo natrij (glejte poglavje 6.6), kar je treba upoštevati pri celotni količini natrija iz vseh virov, ki jo bo prejel bolnik.

#### **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* ne izključujejo v celoti možnih interakcij *in vivo*.

Študije medsebojnega delovanja so bile narejene z anidulafunginom in drugimi zdravili, za katera je verjetna sočasna uporaba z njim. Odmerjanja niti enega niti drugega zdravila ni treba prilagoditi, če je anidulafungin uporabljen sočasno s ciklosporinom, vorikonazolom ali takrolimusom; 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 nedvomno prevladajo nad možnim tveganjem za plod.

### Dojenje

Ni znano, ali se pri ljudeh anidulafungin izloča v materino mleko. Razpoložljivi farmakodinamični/toksikološki podatki pri živalih so pokazali, da se anidulafungin izloča v mleko.

Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti. Pri odločitvi za nadaljevanje ali prekinitev dojenja oz. zdravljenja z anidulafunginom je treba upoštevati korist dojenja za otroka in korist zdravljenja z anidulafunginom 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

V kliničnih študijah z anidulafunginom so poročali o neželenih učinkih, povezanih z infundiranjem, vključno z izpuščajem, pruritusom, dispnejo, bronhospazmom, hipotenzijo (pogosti dogodki), zardevanjem, vročinskimi obilivi in urtikarijo (občasni dogodki), ki so povzeti v preglednici 1 (glejte poglavje 4.4).

### Preglednica neželenih učinkov

Naslednja preglednica vsebuje neželene učinke ne glede na vzrok (MedDRA izrazi), ki so se pojavili pri 840 preiskovanih, ki so prejeli odmerek 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 spontanah 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**

<b>Organski sistem</b>	<b>Zelo pogosti <math>\geq 1/10</math></b>	<b>Pogosti <math>\geq 1/100</math> do <math>&lt; 1/10</math></b>	<b>Občasni <math>\geq 1/1.000</math> do <math>&lt; 1/100</math></b>	<b>Redki <math>\geq 1/10.000</math> do <math>&lt; 1/1.000</math></b>	<b>Zelo redki <math>&lt; 1/10.000</math></b>	<b>Neznana pogostnost</b>
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			koagulopatija			
Bolezni imunskega sistema						anafilaktični šok, anafilaktična reakcija*
Presnovne in	hipokaliemija	hiperglikemija				

prehranske motnje						
Bolezni živčevja		konvulzije, glavobol				
Žilne bolezni		hipotenzija, hipertenzija	zardevanje, vročinski oblivi			
Bolezni dihal, prsne-ga koša in mediastinalnega prostora		bronhospazem, dispneja				
Bolezni prebavil	diareja, navzea	bruhanje	bolečina v zgornjem delu trebuha			
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		zvišanje vrednosti alaninamino-transferaze, zvišanje vrednosti alkalne fosfataze v krvi, zvišanje vrednosti aspartatamino-transferaze, zvišanje vrednosti bilirubina v krvi, holestaza	zvišanje vrednosti gama-glutamyl-transferaze			
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj, pruritus	urtikarija			
Bolezni sečil		zvišanje vrednosti kreatinina v krvi				
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			bolečina na mestu infundiranja			

\* Glejte poglavje 4.4.

#### Pediatrična populacija

Varnost anidulafungina so preučevali pri 68 pediatričnih bolnikih (starost od 1 meseca do < 18 let) z ICC v prospektivni, odprti, neprimerjalni pediatrični študiji (glejte poglavje 5.1). Pogostnosti določenih neželenih učinkov na jetra, žolčnik in žolčevode, vključno z zvečanjem vrednosti alaninaminotransferaze (ALT) in zvečanjem vrednosti aspartat-aminotransferaze (AST), so bile pri teh

pediatričnih bolnikih večje (7–10 %), kot so jih opazili pri odraslih (2 %). Čeprav je k temu morda prispevalo naključje ali razlike v resnosti osnovne bolezni, ni mogoče izključiti, da se neželeni učinki na jetra, žolčnik in žolčevode pri pediatričnih bolnikih pojavljajo pogosteje kot pri odraslih.

#### 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](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si).

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Kot pri vsakem prevelikem odmerjanju je treba po potrebi uporabiti splošne podporne ukrepe. V primeru prevelikega odmerjanja se lahko pojavijo neželeni učinki, kot je navedeno 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 preiskovancev, ki so prejeli polnilni odmerek 260 mg in potem odmerke po 130 mg zdravila na dan, niso opazili toksičnih učinkov, ki bi omejevali odmerek. Pri 3 od 10 preiskovancev se je pojavilo prehodno, asimptomatsko zvišanje vrednosti transaminaz ( $\leq 3$ -kratna zgornja meja normalne vrednosti).

Med kliničnim preskušanjem pri pediatričnih bolnikih je en preizkušaneec prejel 2 odmerka anidulafungina, ki sta predstavljala 143 % pričakovanega odmerka. O kliničnih neželenih učinkih niso poročali.

Zdravila Anidulafungin Teva 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 polysintezni ehinokandin, lipopeptid, sintetiziran iz fermentacijskega produkta *Aspergillus nidulans*.

Anidulafungin selektivno zavre 1,3- $\beta$ -D-glukan-sintazo, encim, ki je prisoten v celicah gliv, ne pa v celicah sesalcev. Posledica je zavrtje nastajanja 1,3- $\beta$ -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 neodzivnostjo ali izbruhi okužb. Večina kliničnih primerov vključuje zdravljenje s kaspofunginom. Vendar so s poskusi na živalih pokazali, da te mutacije prenašajo navzkrižno odpornost na vse tri ehinokandine, zato so take izolate razvrstili kot odporne proti ehinokandinom, dokler ne pridobijo dodatnih kliničnih izkušenj z anidulafunginom.

Delovanje anidulafungina proti vrstam *Candida in vitro* ni enotna. Predvsem pri *C. parapsilosis* so vrednosti minimalne inhibitorne koncentracije (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 protimikrobne občutljivosti (EUCAST - *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*).

## Preglednica 2: Mejne vrednosti po odboru EUCAST

<u>Vrsta <i>Candida</i></u>	<b>Mejna vrednost MIK (mg/l)</b>	
	<b>≤ S (občutljiv)</b>	<b>&gt; R (odporen)</b>
<i>Candida albicans</i>	0,03	0,03
<i>Candida glabrata</i>	0,06	0,06
<i>Candida tropicalis</i>	0,06	0,06
<i>Candida krusei</i>	0,06	0,06
<i>Candida parapsilosis</i>	4	4
druge vrste <i>Candida spp.</i> <sup>1</sup>	nezadostni dokazi	

<sup>1</sup> Mejne vrednosti za anidulafungin, neodvisne od vrste, so bile v glavnem določene na podlagi farmakokinetičnih/farmakodinamičnih podatkov in so neodvisne od MIK distribucij pri določenih vrstah *Candida*. Uporabljajo se samo pri organizmih, kjer ni točno določenih mejnih vrednosti.

### Delovanje *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 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 ključni študiji 3. faze randomizirane, dvojno slepe, multicentrične, multinacionalne študije predvsem nenevtropeničnih bolnikov s kandidemijo ter omejenega števila bolnikov z okužbami globokih tkiv s *Candido* ali bolnikov z boleznijo, povezano z nastajanjem abscesov. Iz študije so bili specifično izključeni bolniki, ki so imeli endokarditis, osteomielitis ali meningitis, povzročen s *Candido*, in bolniki, ki so imeli okužbo s *C. krusei*. Bolnike so randomizirali na prejemanje bodisi anidulafungina (200 mg polnilni odmerek intravensko, ki mu je



sledila aplikacija odmerka po 100 mg na dan intravensko) bodisi flukonazola (800 mg polnilni odmerek intravensko, ki mu je sledila aplikacija odmerka po 400 mg na dan intravensko). Bolniki so bili stratificirani po seštevku APACHE II (*Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II*) ( $\leq 20$  in  $> 20$ ) in prisotnosti ali odsotnosti nevtropenije. Zdravilo so prejeli vsaj 14 dni in ne več kot 42 dni. Bolniki v obeh krakih študije so lahko po vsaj 10 dneh intravenskega zdravljenja prešli na flukonazol za peroralno uporabo; pogoji so bili, da so prenašali peroralno uporabo zdravila, da so bili vsaj 24 ur brez povišane telesne temperature in da so bile najnovejše hemokulture negativne za vrste *Candida*.

Bolniki, ki so prejeli vsaj en odmerek preiskovanega zdravila in so imeli pozitivno kulturo za vrste *Candida* z normalno sterilnega mesta pred vstopom v študijo, so bili vključeni v modificirano populacijo, ki so jo nameravali zdraviti (MITT – *Modified-Intent-To-Treat*). V primarni analizi učinkovitosti, skupnem odzivu populacij MITT na koncu intravenskega zdravljenja, so anidulafungin in flukonazol primerjali z vnaprej opredeljeno dvostopenjsko statistično primerjavo (neinferiornosti in zatem superiornosti). Uspešen skupni odziv je zahteval klinično izboljšanje in mikrobiološko izkoreninjenje. Bolnike so spremljali šest tednov po koncu celotnega zdravljenja.

Na zdravljenje je bilo randomiziranih 256 bolnikov, starih od 16 do 91 let, in prejeli so vsaj en odmerek preiskovanega zdravila. Najpogosteje izolirane vrste na začetku študije 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, ki je prejela anidulafungin. Večina bolnikov je imela seštevke APACHE II  $\leq 20$  in zelo redki so bili nevtropenični.

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

<b>Preglednica 3: Skupni uspeh v populaciji MITT: primarni in sekundarni cilj študije</b>			
	anidulafungin	flukonazol	razlika med skupinama <sup>a</sup> (95 % IZ)
<b>konec intravenskega zdravljenja (primarni cilj študije)</b>	<b>96/127 (75,6 %)</b>	<b>71/118 (60,2 %)</b>	<b>15,42 (3,9; 27,0)</b>
samo kandidemija	88/116 (75,9 %)	63/103 (61,2 %)	14,7 (2,5; 26,9)
druga sterilna mesta <sup>b</sup>	8/11 (72,7 %)	8/15 (53,3 %)	-
peritonealna tekočina/IA <sup>c</sup> absces	6/8	5/8	
drugo	2/3	3/7	
<i>C. albicans</i> <sup>d</sup>	60/74 (81,1 %)	38/61 (62,3 %)	-
vrsta ne- <i>albicans</i> <sup>d</sup>	32/45 (71,1 %)	27/45 (60,0 %)	-
seštevke APACHE II $\leq 20$	82/101 (81,2 %)	60/98 (61,2 %)	-
seštevke APACHE II $> 20$	14/26 (53,8 %)	11/20 (55,0 %)	-
nenevtropenični (ANC, celic/mm <sup>3</sup> $> 500$ )	94/124 (75,8 %)	69/114 (60,5 %)	-
nevtropenični (ANC, celic/mm <sup>3</sup> $\leq 500$ )	2/3	2/4	-
<b>sekundarni cilj študije</b>			
konec celotnega zdravljenja	94/127 (74,0 %)	67/118 (56,8 %)	17,24 (2,9; 31,6) <sup>e</sup>
spremljanje po 2 tednih	82/127 (64,6 %)	58/118 (49,2 %)	15,41 (0,4; 30,4) <sup>e</sup>
spremljanje po 6 tednih	71/127 (55,9 %)	52/118 (44,1 %)	11,84 (-3,4; 27,0) <sup>e</sup>

<sup>a</sup> izračunano kot razlika rezultatov dveh skupin; rezultatom skupine z anidulafunginom so odštet rezultati skupine s flukonazolom

<sup>b</sup> s sočasno kandidemijo ali brez nje

<sup>c</sup> intraabdominalni (v trebušni votlini)

<sup>d</sup> prikazani so podatki bolnikov z enim samim povzročiteljem bolezni na začetku študije

° 98,3-odstotni interval zaupanja (IZ), prilagojen *post hoc* za večkratne primerjave sekundarnih časovnih točk

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

<b>Preglednica 4: Umrljivost</b>		
	anidulafungin	flukonazol
<b>celotna umrljivost v študiji</b>	<b>29/127 (22,8 %)</b>	<b>37/118 (31,4 %)</b>
umrljivost med raziskovanjem 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 polnilni odmerek intravensko, ki mu je sledila aplikacija odmerka po 100 mg intravensko na dan) pri odraslih nevtropeničnih bolnikih (opredeljenih z absolutnim številom nevtrofilcev  $\leq 500$  celic/mm<sup>3</sup>, številom levkocitov  $\leq 500$  celic/mm<sup>3</sup> ali ki jih je raziskovalec ob izhodišču razvrstil kot nevtropenične) z mikrobiološko potrjeno invazivno kandidozo so ocenili v analizi združenih podatkov iz 5 prospektivnih študij (1 primerjalne 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 skupnega odziva na koncu intravenskega zdravljenja (primarni cilj študije) je bil 26/46 (56,5 %) in na koncu celotnega zdravljenja 24/46 (52,2 %). Umrljivost zaradi vseh vzrokov je bila do konca študije (kontrolni obisk v 6. tednu) 21/46 (45,7 %).

Učinkovitost anidulafungina pri odraslih nevtropeničnih bolnikih (opredeljenih z absolutnim številom nevtrofilcev  $\leq 500$  celic/mm<sup>3</sup> ob izhodišču) z invazivno kandidozo so ocenili v prospektivnem, dvojno slepem, randomiziranem, nadzorovanem preskušanju. Primerni bolniki so prejeli anidulafungin (200 mg polnilni odmerek intravensko, ki mu je sledil odmerek po 100 mg intravensko na dan) ali kaspofungin (70 mg polnilni odmerek intravensko, ki mu je sledil odmerek 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 preiskovanim zdravilom prešli na peroralno zdravljenje z azoli. V študijo 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 skupnega odziva na koncu intravenskega zdravljenja (primarni cilj študije) 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 skupnega odziva na koncu celotnega zdravljenja za anidulafungin je bil 8/11 (72,7 %), za kaspofungin 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 kaspofungin.

V analizi združenih podatkov iz 4 prospektivnih, odprtih, neprimerjalnih študij s podobnim načrtom so ocenili bolnike z mikrobiološko potrjeno invazivno kandidozo (populacija MITT) in nevtropenijo. Učinkovitost anidulafungina (200 mg polnilni odmerek intravensko, ki mu je sledila aplikacija odmerka po 100 mg intravensko na dan) so ocenili pri 35 odraslih nevtropeničnih bolnikih, opredeljenih z absolutnim številom nevtrofilcev  $\leq 500$  celic/mm<sup>3</sup>, pri 22 bolnikih s številom levkocitov  $\leq 500$  celic/mm<sup>3</sup>, 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 skupnega odziva na koncu intravenskega zdravljenja (primarni cilj študije) 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 %). Pri 13 bolnikih, ki jih je raziskovalec ob izhodišču razvrstil kot nevtropenične, sta bila deleža uspešnega skupnega odziva na koncu intravenskega zdravljenja in koncu celotnega zdravljenja 7/13 (53,8 %).

### Dodatni podatki pri bolnikih z okužbami globokega tkiva

Učinkovitost anidulafungina (200 mg polnilni odmerek intravensko, ki mu je sledila aplikacija odmerka po 100 mg intravensko na dan) pri odraslih bolnikih z mikrobiološko potrjeno kandidozo globokega tkiva so ocenili v analizi združenih podatkov iz 5 prospektivnih študij (1 primerjalne in 4 odprtih). Bolnike so zdravili najmanj 14 dni. V 4 odprtih študijah 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. 21 (16,3 %) jih je imelo sočasno 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 skupnega odziva na koncu intravenskega zdravljenja (primarni cilj študije) 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 skupnega odziva<sup>a</sup> in umrljivost zaradi vseh razlogov pri bolnikih s kandidozo globokega tkiva – analiza združenih podatkov**

	Populacija MITT n/N (%)
<b>Uspešnost skupnega odziva ob EOIVT<sup>b</sup></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)
<b>Uspešnost skupnega odziva ob EOT<sup>b</sup></b>	94/129 (72,9)
<b>Umrljivost zaradi vseh razlogov</b>	40/129 (31,0)

<sup>a</sup> Uspešen skupni odziv so opredelili kot klinično in mikrobiološko uspešnost.

<sup>b</sup> EOIVT (*End of Intravenous Treatment*) – konec intravenskega zdravljenja; EOT (*End of All Treatment*) – konec celotnega zdravljenja

### Pediatrična populacija

V prospektivni, odprti, neprimerjalni, multinacionalni študiji so ocenjevali varnost in učinkovitost anidulafungina pri 68 pediatričnih bolnikih, starih od 1 meseca do < 18 let, z invazivno kandidozo, vključno s kandidemijo (ICC). Bolnike so stratificirali po starosti (od 1 meseca do < 2 leti, od 2 let do < 5 let in od 5 let do < 18 let), prejeli so intravenski anidulafungin enkrat na dan (polnilni odmerek 3,0 mg/kg na prvi dan in potem vzdrževalni odmerek 1,5 mg/kg na dan) največ 35 dni, potem pa so lahko prešli na peroralni flukonazol (6–12 mg/kg/dan, največ 800 mg/dan). Bolnike so spremljali po 2 in 6 tednih po koncu celotnega zdravljenja (EOT – *End of All Treatment*).

Od 68 bolnikov, ki so prejeli anidulafungin, je imelo 64 bolnikov mikrobiološko potrjeno okužbo s *Candido* in so jih ocenili glede učinkovitosti v modificirani populaciji, ki so jo nameravali zdraviti (MITT – *Modified Intent-to-Treat*). Skupno je imelo 61 bolnikov (92,2 %) *Candido*, izolirano samo iz krvi. Najpogosteje izolirani patogeni so bili *Candida albicans* (25 [39,1 %] bolnikov), *Candida parapsilosis* (17 [26,6 %] bolnikov) in *Candida tropicalis* (9 [14,1 %] bolnikov). Uspešen globalni

odziv so opredelili kot uspešnost kliničnega odziva (ozdravitev ali izboljšanje) s hkratno uspešnostjo mikrobiološkega odziva (izkoreninjenje ali domnevno izkoreninjenje). Celokupne stopnje uspešnega globalnega odziva v populaciji MITT so predstavljene v preglednici 6.

<b>Preglednica 6. Povzetek uspešnega globalnega odziva po starostni skupini, populacija MITT</b>					
		<b>Uspešen globalni odziv, n (%)</b>			
<b>Časovna točka</b>	<b>Globalni odziv</b>	<b>Od 1 meseca do &lt; 2 let (N = 16) n (n/N, %)</b>	<b>Od 2 do &lt; 5 let (N = 18) n (n/N, %)</b>	<b>Od 5 do &lt; 18 let (N = 30) n (n/N, %)</b>	<b>Skupno (N = 64) n (n/N, %)</b>
<b>EOIVT</b>	uspešnost	11 (68,8)	14 (77,8)	20 (66,7)	45 (70,3)
	95 % IZ	(41,3; 89,0)	(52,4; 93,6)	(47,2; 82,7)	(57,6; 81,1)
<b>EOT</b>	uspešnost	11 (68,8)	14 (77,8)	21 (70,0)	46 (71,9)
	95 % IZ	(41,3; 89,0)	(52,4; 93,6)	(50,6; 85,3)	(59,2; 82,4)
<b>FU po 2 tednih</b>	uspešnost	11 (68,8)	13 (72,2)	22 (73,3)	46 (71,9)
	95 % IZ	(41,3; 89,0)	(46,5; 90,3)	(54,1; 87,7)	(59,2; 82,4)
<b>FU po 6 tednih</b>	uspešnost	11 (68,8)	12 (66,7)	20 (66,7)	43 (67,2)
	95 % IZ	(41,3; 89,0)	(41,0; 86,7)	(47,2; 82,7)	(54,3; 78,4)

95 % IZ = točno 95-odstotni interval zaupanja za binomske porazdelitve s Clopper-Pearsonovo metodo; EOIVT = konec intravenskega zdravljenja (*End of Intravenous Treatment*); EOT = konec celotnega zdravljenja (*End of All Treatment*); FU = spremljanje (*Follow-Up*); MITT = modificirana populacija, ki so jo nameravali zdraviti (*Modified Intent-To-Treat*); N = število preizkušancev v populaciji; n = število preizkušancev z odzivi

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Splošne farmakokinetične značilnosti

Farmakokinetiko anidulafungina so raziskali pri zdravih osebah, posebnih populacijah in bolnikih. Ugotovili so majhno interindividualno variabilnost sistemske 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 od 30 do 50 l, kar je podobno celotnemu volumnu tekočine v telesu. Anidulafungin je v veliki meri (> 99 %) vezan na beljakovine v človeški plazmi. Specifičnih študij tkivne porazdelitve anidulafungina pri človeku ni bilo. Zato ni na voljo informacij o prodiranju anidulafungina v cerebrospinalni likvor in/ali prehajanje skozi krvno-možgansko pregrado.

### Biotransformacija

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

Anidulafungin se pri fiziološki temperaturi in pH počasi kemično razgradi v peptid z odprtim obročem, ki ne deluje proti glicivam. Razpolovni čas razgradnje anidulafungina v fizioloških razmerah je *in vitro* približno 24 ur. *In vivo* se produkt z odprtim obročem nato spremeni v peptidne razgradne produkte in se izloči predvsem z žolcem.

### Izločanje

Očistek anidulafungina je približno 1 l/h. Anidulafungin ima prevladujoč razpolovni čas izločanja približno 24 ur; ta opredeljuje glavno profila koncentracije po času v plazmi. Terminalni razpolovni čas od 40 do 50 ur pa opredeljuje terminalno izločevalno fazo tega profila.

V klinični študiji posamičnega odmerka so zdravim preiskovancem aplicirali radioaktivno označen ( $^{14}\text{C}$ ) anidulafungin (~88 mg). Približno 30 % apliciranega radioaktivnega odmerka se je izločilo v blatu v 9 dneh; manj kot 10 % od tega je bilo nespremenjenega zdravila. Manj kot 1 % apliciranega 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 mg – 130 mg).

### Posebne populacije

#### *Bolniki z glivičnimi okužbami*

Pri bolnikih z glivičnimi okužbami je farmakokinetika anidulafungina podobna farmakokinetiki pri zdravih preiskovancih, ugotovljeni na podlagi populacijske analize farmakokinetike. Z odmerni shemo 200 mg/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 je približno 110 mg·h/l.

#### *Telesna masa*

Čeprav se je telesna masa izkazala kot vir variabilnosti očistka v populacijski analizi 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 hitrejši (približno 22 %).

#### *Starejši*

Populacijska analiza farmakokinetike je pokazala, da se mediani očistek rahlo razlikuje med skupino starejših (bolniki  $\geq 65$  let, mediani očistek = 1,07 l/h) in preostalo skupino (bolniki  $< 65$  let, mediani očistek = 1,22 l/h), toda razpon očistkov je bil podoben.

#### *Etnična pripadnost*

Farmakokinetika anidulafungina je pri ljudeh bele, črne, azijske in hispanske rase podobna.

#### *HIV pozitivnost*

Prilagoditev odmerjanja pri bolnikih, ki so pozitivni na virus HIV, ni potrebna, ne glede na sočasno protiretrovirusno zdravljenje.

#### *Insuficienca jeter*

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

#### *Insuficienca ledvic*

Anidulafungin ima zanemarljiv ledvični očistek ( $< 1$  %). V klinični študiji preiskovancev z blago, zmerno, hudo ali končno (od dialize odvisno) insuficienco ledvic je bila farmakokinetika

anidulafungina podobna kot pri preiskovancih z normalnim delovanjem ledvic. Anidulafungin se ne odstrani z dializo in ga je mogoče aplicirati ne glede na čas hemodialize.

#### *Pediatrična populacija*

Farmakokinetiko anidulafungina po vsaj 5 dnevni odmerkih so raziskali pri 24 imunsko oslabeledih, 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 dnevnem vzdrževalnem odmerku 0,75 mg/kg/dan oz. 1,5 mg/kg/dan je bila v tej populaciji primerljiva tisti pri odraslih, ki so prejeli 50 mg/dan oz. 100 mg/dan. Ti bolniki so obe shemi dobro prenašali.

Farmakokinetiko anidulafungina so preučevali pri 66 pediatričnih bolnikih (starost od 1 meseca do < 18 let) z ICC v prospektivni, odprti, neprimerjalni pediatrični študiji po aplikaciji polnilnega odmerka 3,0 mg/kg in vzdrževalnega odmerka 1,5 mg/kg/dan (glejte poglavje 5.1). Glede na analizo populacijske farmakokinetike združenih podatkov pri odraslih in pediatričnih bolnikih z ICC so bile srednje vrednosti parametrov izpostavljenosti ( $AUC_{0-24,ss}$  in  $C_{min,ss}$ ) v stanju dinamičnega ravnovesja pri vseh pediatričnih bolnikih v vseh starostnih skupinah (od 1 meseca do < 2 leti, od 2 let do < 5 let in od 5 let do < 18 let) primerljive z vrednostmi pri odraslih, ki so prejeli polnilni odmerek 200 mg in vzdrževalni odmerek 100 mg/dan. Vrednost očistka, prilagojenega za telesno maso (l/h/kg), in volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja (l/kg) sta bila podobna v vseh starostnih skupinah.

### **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) ob 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. Dolgoročnih študij na živalih za oceno kancerogenega potenciala anidulafungina ni bilo.

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

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

Embriofetalne 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 zdravnega vzdrževalnega odmerka 100 mg/dan. Anidulafungin v največjem preskušanim 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 ob največjem preskušanim 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 *Candido* je bilo dokazano, da anidulafungin zmanjšuje glivično breme v možganih.

Rezultati farmakokinetičnih-farmakodinamičnih študij pri kunčjih modelih diseminirane kandidoze in meningoencefalitisa zaradi hematogene okužbe s *Candido* so pokazali, da so za optimalno zdravljenje okužb v tkivih centralnega živčnega sistema potrebni večji odmerki anidulafungina v primerjavi s tkivi zunaj centralnega živčnega sistema (glejte poglavje 4.4.).

Podgane so dobivale anidulafungin v treh ravneh odmerkov in so jih v teku ene ure anestezirali 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 ni bilo z infundiranjem povezanih reakcij brez anestezije.

Študije, ki so jih izvedli pri mladih podganah, niso pokazale večje občutljivosti za hepatotoksičnost anidulafungina v primerjavi z odraslimi živalmi.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

saharoza  
 polisorbat 80 (E433)  
 vinska kislina  
 natrijev hidroksid (E524) (za uravnavanje pH)  
 klorovodikova kislina (E507) (za uravnavanje pH)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili ali elektroliti razen tistimi, ki so omenjeni v poglavju 6.6.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

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

#### Rekonstituirana raztopina:

Rekonstituirano raztopino lahko shranjujete do največ 24 ur pri temperaturi do 25 °C. Ne zamrzujte.

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

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj. Če se zdravila ne uporabi takoj, je za čas shranjevanja med uporabo in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik.

#### Raztopina za infundiranje:

Raztopino za infundiranje lahko shranjujete do 48 ur pri temperaturi 25 °C. Ne zamrzujte.

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

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj. Če se zdravila ne uporabi takoj, je za čas shranjevanja med uporabo in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v hladilniku (2–8 °C).

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

## 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viala iz brezbarvnega stekla tipa I, zaprta z zamaškom iz butilne gume tipa I in aluminijasto zaporko s polipropilenskim diskom.

Velikost pakiranja: 1 viala.

## 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

Zdravilo Anidulafungin Teva morate rekonstituirati z vodo za injekcije in nato razredčiti SAMO z raztopino 9 mg/ml (0,9 %) natrijevega klorida za infundiranje ali 50 mg/ml (5 %) raztopino glukoze za infundiranje. Združljivost rekonstituiranega zdravila Anidulafungin Teva s snovmi za intravensko uporabo, aditivi ali zdravili, razen z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za infundiranje ali 50 mg/ml (5 %) raztopino glukoze za infundiranje, ni ugotovljena. Raztopine za infundiranje se ne sme zamrzovati.

### Rekonstitucija

Aseptično rekonstituirajte eno vialo s 30 ml vode za injekcije, da dobite koncentracijo 3,33 mg/ml. Čas rekonstitucije je lahko do 5 minut. Če po nadaljnjem redčenju ugotovite prisotnost delcev ali obarvanje, morate raztopino zavreči. Po rekonstituciji je raztopina bistra in brezbarvna do rumeno obarvana.

### Redčenje in infundiranje

**Parenteralna zdravila je treba pred uporabo vizualno pregledati, da ne vsebujejo delcev in niso obarvana, kadarkoli raztopina in vsebnik dopuščata takšen pregled. Če ugotovite prisotnost delcev ali obarvanje, morate raztopino zavreči.**

### Odrasli bolniki

Aseptično prenesite vsebino rekonstituirane vial/rekonstituiranih vial s počasnim dodajanjem raztopine v intravensko vrečo (ali steklenico), ki vsebuje bodisi 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za infundiranje bodisi 50 mg/ml (5 %) raztopino glukoze za infundiranje in stalno rahlo mešajte, da dobite ustrezno koncentracijo anidulafungina. Spodnja preglednica navaja razredčenje do koncentracije 0,77 mg/ml za končno raztopino za infundiranje ter navodila za infundiranje za vsak odmerek.

### Redčeni za aplikacijo zdravila Anidulafungin Teva

Odmerek	Število vial s praškom	Celotna rekonstituirana količina	Infuzijski volumen <sup>A</sup>	Celotna količina za infundiranje <sup>B</sup>	Hitrost infundiranja	Minimalno trajanje infuzije
100 mg	1	30 ml	100 ml	130 ml	1,4 ml/min ali 84 ml/uro	90 min
200 mg	2	60 ml	200 ml	260 ml	1,4 ml/min ali 84 ml/uro	180 min

<sup>A</sup> Bodisi 9 mg/ml (0,9 %) raztopina natrijevega klorida za infundiranje bodisi 50 mg/ml (5 %) raztopina glukoze za infundiranje.

<sup>B</sup> Koncentracija raztopine za infundiranje je 0,77 mg/ml.



Hitrost infundiranja ne sme presegati 1,1 mg/min (kar ustreza 1,4 ml/min ali 84 ml/uro po rekonstituciji in ustreznem redčenju) (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.8).

#### Pediatrični bolniki

Pri pediatričnih bolnikih, starih od 1 meseca do < 18 let, se bo volumen raztopine za infundiranje, potreben za aplikacijo odmerka, razlikoval glede na bolnikovo telesno maso. Rekonstituirano raztopino je treba nadalje razredčiti do koncentracije 0,77 mg/ml za končno raztopino za infundiranje. Priporočljiva je programirljiva injekcijska brizga ali infuzijska črpalka. **Hitrost infuzije ne sme presegati 1,1 mg/min (kar ustreza 1,4 ml/min ali 84 ml/uro po rekonstituciji in ustreznem redčenju)** (glejte poglavji 4.2 ali 4.4.).

1. Izračunajte odmerek za bolnika in rekonstituirajte vialo oz. vialo, kolikor jih potrebujete, v skladu z navodili za rekonstitucijo, do koncentracije 3,33 mg/ml.
2. Izračunajte potrebni volumen (ml) rekonstituiranega anidulafungina:
  - volumen anidulafungina (ml) = odmerek anidulafungina (mg) ÷ 3,33 mg/ml
3. Izračunajte skupni volumen raztopine za odmerjanje (ml), ki je potreben za končno koncentracijo 0,77 mg/ml:
  - skupni volumen raztopine za odmerjanje (ml) = odmerek anidulafungina (mg) ÷ 0,77 mg/ml
4. Izračunajte volumen vehikla [9 mg/ml (0,9 %) natrijevega klorida za injiciranje ali 50 mg/ml (5 % glukoze za injiciranje), ki je potreben za pripravo raztopine za odmerjanje:
  - volumen vehikla (ml) = skupni volumen raztopine za odmerjanje (ml) – volumen anidulafungina (ml)
5. Aseptično prenesite potrebne volumne (ml) anidulafungina in 9 mg/ml (0,9 %) natrijevega klorida za injiciranje ali 50 mg/ml (5 %) glukoze za injiciranje v infuzijsko brizgo ali i.v. infuzijsko vrečko za dajanje.

Samo za enkratno uporabo. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## 7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Nizozemska

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

H/18/02484/001

## 9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 5. 9. 2018  
Datum zadnjega podaljšanja: 1. 9. 2023

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

15. 6. 2022