

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Anidulafungin Accord 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(e) snov(i) z znanim učinkom:

Zdravilo Anidulafungin Accord vsebuje 102,5 mg fruktoze na vialo.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

bela do skoraj bela pogača ali prašek

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 Accord 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 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 insuficience,

vključno z bolniki, ki se zdravijo z dializo. Zdravilo Anidulafungin Accord lahko apliciramo ne glede na čas hemodialize (glejte poglavje 5.2).

Druge posebne skupine bolnikov

Odmerjanja pri odraslih bolnikih glede na spol, telesno maso, etnično pripadnost, pozitivnost na virus HIV ali pri starejših bolnikih ni treba prilagajati (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 (ki 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 zdravila Anidulafungin Accord nista bili dokazani pri novorojencih (starih < 1 mesec) (glejte poglavje 4.4).

Način uporabe

Samo za intravensko uporabo.

Zdravilo Anidulafungin Accord 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.

Priporočljivo je, da hitrost infundiranja zdravila Anidulafungin Accord 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 Accord se ne sme aplicirati v bolusni injekciji.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Preobčutljivost na druga zdravila iz skupine ehinokandinov.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravila Anidulafungin Accord niso proučevali pri bolnikih 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 zdravilom Anidulafungin Accord pri novorojencih (starih < 1 mesec) ni priporočljivo. Pri zdravljenju novorojencev je treba razmisliti o pokritosti diseminirane kandidoze, vključno s centralnim živčnim sistemom; predklinični modeli okužbe kažejo, da so za doseg ustrezne 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 polisorbitov pri novorojencih 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 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 signifikantne 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 spremljati glede znakov poslabšanja 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 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, rdečico, pruritus, dispnejo, bronhospazem in hipotenzijo. Z infundiranjem povezani neželeni učinki so redki, če hitrost infundiranja anidulafungina ne preseže 1,1 mg/minuto.

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

Zdravilo Anidulafungin Accord vsebuje fruktozo.

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

Pri dojenčkih in majhnih otrocih (mlajših od 2 let) dedna intoleranca za fruktozo morda še ni diagnosticirana. Zdravila, ki vsebujejo fruktozo, aplicirana intravensko, so lahko življenjsko ogrožajoča in jih tej starostni skupini ne smemo dajati, razen če so klinično nujno potrebna in če ni na voljo druge alternative.

Pred dajanjem zdravila mora biti pri bolniku narejena podrobna anamneza, povezana s simptomi dedne intolerance za fruktozo.

Vsebnost natrija

Zdravilo Anidulafungin Accord vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na vialo. Bolnike na dieti z majhnim vnosom natrija lahko obvestite, da je to zdravilo v bistvu 'brez natrija'.

Zdravilo Anidulafungin Accord se lahko razredči z raztopinami, ki vsebujejo natrij (glejte poglavje 6.6), kar je treba upoštevati z vidika skupne količine natrija iz vseh virov, ki ga bo bolnik prejel.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Anidulafungin ni klinično pomemben substrat, induktor ali zaviralec izoencimov 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 verjetna sočasna uporaba. Odmerjanja niti enega niti drugega zdravila ni treba prilagoditi, če je anidulafungin uporabljen sočasno s ciklosporinom, vorikonazolom ali takrolimusom; prav tako 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 zdravila Anidulafungin Accord 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 zdravilom Anidulafungin Accord, pri čemer je treba pretehtati koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za mater.

Plodnost

Pri študijah z anidulafunginom 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 pomemben.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Pri uporabi anidulafungina v kliničnih študijah so poročali o neželenih učinkih, povezanih z infundiranjem, ki so vključevali izpuščaj, pruritus, dispnejo, bronhospazem, hipotenzijo (pogosti neželeni učinki), rdečico, 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 ne glede na vzrok (MedDRA izrazi), ki so se pojavili pri 840 preiskovancih, 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 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 $\geq 1/1.000$ 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 |
| Presnovne in prehranske motnje | hipokaliemija | hiperglikemija | | | | |
| Bolezni živčevja | | konvulzije, glavobol | | | | |
| Žilne bolezni | | hipotenzija, hipertenzija | zardevanje, vročinski oblivi | | | |
| Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega | | bronhospazem, dispneja | | | | |
| Bolezni prebavil | diareja, navzea | bruhanje | bolečina v zgornjem delu trebuha | | | |
| Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov | | zvišanje ravni alanin-aminotransferaze, zvišanje ravni alkalne fosfataze v krvi, zvišanje ravni aspartat-aminotransferaze, zvišanje ravni bilirubina v krvi, holestaza | zvišanje ravni gama-glutamil transferaze | | | |

| | | | | | | |
|--------------------------------------|--|----------------------------------|--------------------------------|--|--|--|
| Bolezni kože in podkožja | | izpuščaj, pruritus | urtikarija | | | |
| Bolezni sečil | | zvišanje ravni kreatinina v krvi | | | | |
| Splošne težave in spremembe na mestu | | | 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 alanin-aminotransferaze (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 kateremkoli 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

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 enkratno 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 ravni transaminaz (\leq 3-kratna zgornja meja normalne vrednosti (ZMN)).

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

Zdravila Anidulafungin Accord 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 neodzivnostjo ali izbruhi okužbe. Večina kliničnih primerov vključuje zdravljenje s kaspofunginom. Vendar so s poskusi na živalih pokazali, da te mutacije povzročijo navzkrižno odpornost na vse tri ehinokandine, zato so take izolate razvrstili kot odporne proti ehinokandinom, dokler ne pridobijo dodatnih kliničnih izkušenj z anidulafunginom.

In vitro delovanje anidulafungina proti vrstam *Candida* ni enotno. 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 - *The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*).

Preglednica 2. Mejne vrednosti po odboru EUCAST

| <u>Vrsta <i>Candida</i></u> | <u>Mejna vrednost MIK (mg/l)</u> | |
|---|----------------------------------|-------------------------|
| | <u>≤ S (občutljiv)</u> | <u>> R (odporen)</u> |
| <i>Candida albicans</i> | 0,03 | 0,03 |
| <i>Candida glabrata</i> | 0,06 | 0,06 |
| <i>Candida tropicalis</i> | 0,06 | 0,06 |
| <i>Candida krusei</i> | 0,06 | 0,06 |
| <i>Candida parapsilosis</i> | 4 | 4 |
| <i>druge vrste Candida</i> ¹ | nezadostni dokazi | |

¹ 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 diseminirana okužba s *C. albicans* pri nevtropeničnih kuncih, okužba požiralnika/orofarinksa s *C. albicans*, odporne proti flukonazolu, pri nevtropeničnih kuncih ter diseminirana okužba s *C. glabrato*, odporne proti flukonazolu, pri nevtropeničnih miših.

Klinična učinkovitost in varnost

Kandidemija in druge oblike invazivne kandidoze

Varnost in učinkovitost anidulafungina so ocenili v ključni, randomizirani, dvojno slepi, multicentrični, multinacionalni študiji 3. faze s predvsem nevtropeničnimi 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 prejemanje bodisi anidulafungina (200 mg intravenski polnilni odmerek, ki mu je sledil odmerek po 100 mg na dan intravensko) bodisi flukonazola (800 mg intravenski polnilni odmerek, ki mu je sledil odmerek po 400 mg na dan intravensko). Bolniki so bili stratificirani po seštevku akutne fiziologije in kronične ocene zdravja (APACHE - *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*) II (≤ 20 in > 20) in prisotnosti ali odsotnosti nevtropenije. Zdravilo so prejeli vsaj 14 dni in ne več kot 42 dni. Bolniki v obeh skupinah študije so lahko po vsaj 10 dneh intravenskega zdravljenja prešli na flukonazol za peroralno uporabo pod pogoji, 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 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, celotnem odzivu populacij MITT na koncu intravenskega zdravljenja, so anidulafungin primerjali s flukonazolom z vnaprej opredeljeno dvostopenjsko statistično primerjavo (neinferiornosti in zatem superiornosti). Uspešen celotni 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 na začetku 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, ki je prejela anidulafungin. 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 spodaj v preglednici 3.

Preglednica 3. Celoten uspeh v populaciji MITT: primarni in sekundarni cilj študije

| | | | |
|--|---------------|------------|---|
| | anidulafungin | flukonazol | razlika med skupinama ^a (95 % IZ) skupinama ^a (95 % IZ) |
|--|---------------|------------|---|

| | | | |
|--|------------------------|------------------------|---------------------------------|
| Konec intravenskega zdravljenja (primarni cilj študije) | 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 %) | - |
| | | | |
| seštevek 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 cilj študije | | | |
| 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 razlika rezultatov dveh skupin; rezultatom skupine z anidulafunginom so odštetih rezultati skupine s flukonazolom

^b s sočasno kandidemijo ali brez nje

^c intraabdominalni (v trebušni votlini)

^d prikazani so podatki bolnikov z enim samim povzročiteljem bolezni na začetku študije

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

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

Preglednica 4. Umrljivost

| | anidulafungin | flukonazol |
|---|----------------------|-------------------|
| celotna umrljivost v študiji | 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 polnilni odmerek intravensko, ki mu je sledil odmerek po 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 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 celotnega 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 študij (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 polnilni odmerek intravensko, ki mu je sledil odmerek po 100 mg intravensko na dan) ali kaspofungin (70 mg intravenski polnilni odmerek, 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 preskušanim 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 celotnega 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 globalnega 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 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 sledil odmerek 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 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 intravenski polnilni odmerek, ki mu je sledil odmerek po 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 seštevnik 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 celotnega

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 celotnega odziva^a in umrljivost zaradi vseh vzrokov pri bolnikih s kandidozo globokega tkiva – analiza združenih podatkov

| | Populacija MITT n/N (%) |
|--|-------------------------|
| Uspešnost celotnega 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 celotnega odziva ob EOT^b | 94/129 (72,9) |
| Umrlijivost zaradi vseh razlogov | 40/129 (31,0) |

^a Uspešen celotni odziv so opredelili kot klinično in mikrobiološko uspešnost.
^b EOIVT (*end of IV therapy*) – konec intravenskega zdravljenja; EOT (*end of therapy*) – 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.

| Preglednica 6. Povzetek uspešnega globalnega odziva po starostni skupini, populacija MITT | | | | | |
|--|----------------|---|--|---|-------------------------------|
| | | Uspešen globalni odziv, n (%) | | | |
| Časovna točka | Globalni odziv | Od 1 meseca do < 2 let (N = 16) n (n/N, %) | Od 2 do < 5 let (N = 18) n (n/N, %) | Od 5 do < 18 let (N = 30) n (n/N, %) | Skupno (N = 64) n (n/N, %) |
| EOIVT | 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) |
| EOT | 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) |
| FU po 2 tednih | 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) |
| FU po 6 tednih | 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 preskušancev v populaciji; n = število preskušancev z odzivi

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Splošne farmakokinetične značilnosti

Farmakokinetiko anidulafungina so raziskali pri zdravih osebah, posebnih skupinah bolnikov in bolnikih. Ugotovili so majhno interindividualno spremenljivost 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 prehajanju skozi krvno-možganske pregrade zato ni na voljo.

Biotransformacija

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

Anidulafungin se pri fiziološki temperaturi in pH vrednosti počasi kemično razgradi v peptid z odprtim obročem, ki ne deluje proti glivicam. 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 glavni profil koncentracije v plazmi v odvisnosti od časa in terminalni razpolovni čas 40-50 ur, ki opredeljuje terminalno izločevalno fazo tega profila.

V klinični študiji enkratnega odmerka so zdravim preskušancem dali radioaktivno označen (^{14}C) 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 prejetem 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 skupine bolnikov

Bolniki z glivičnimi okužbami

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

Telesna masa

Čeprav se je telesna masa izkazala kot vir spremenljivosti 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 zdravih pri moških nekoliko večji (za približno 22 %).

Starejši

Populacijska analiza farmakokinetike je pokazala, da se mediani očistek rahlo razlikuje med skupino starejših (bolniki ≥ 65 let, mediani očistek = 1,07 l/h) in ostalimi (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 a 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 pri preiskovancih 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 preiskovancih.

Insuficienca ledvic

Anidulafungin ima zanemarljiv ledvični očistek (< 1 %). V klinični študiji preiskovancev z blago, zmerno, hudo ali končno (od dialize odvisno) okvaro 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 dobivali 50 mg/dan oz. 100 mg/dan. Ti bolniki so obe shemi odmerjanja 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 opažali 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 terapijske 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 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 terapijskega vzdrževalnega odmerka 100 mg/dan.

Anidulafungin v največjem preskušanem 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 preskušanem 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 dnevih 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.

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 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.

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

fruktoza

manitol

polisorbat
80 mlečna
kislina
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok uporabnosti

36 mesecev

Odkloni temperature za do 96 ur pri temperaturah do 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.

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

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo porabiti takoj. Če zdravilo ni porabljeno takoj, so čas shranjevanja in pogoji uporabe odgovornost uporabnika.

Raztopina za infundiranje

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

Ne zamrzujte.

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

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo porabiti takoj. Če zdravilo ni porabljeno takoj, so čas shranjevanja in pogoji uporabe odgovornost uporabnika in običajno niso daljši od 24 ur pri 2 °C do 8 °C, razen če je rekonstitucija/redčenje potekalo v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.

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

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

30 ml viala iz brezbarvnega stekla tipa I, zaprta z zamaškom iz bromobutilne gume in aluminijško snemljivo zaporko s plastičnim gumbom.

Velikost pakiranja: 1 viala

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

Zdravilo Anidulafungin Accord 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 Accord z snovmi za intravensko uporabo, aditivi ali zdravili, razen raztopino 9 mg/ml (0,9 %) natrijevega klorida za infundiranje ali raztopino 50 mg/ml (5 %) glukoze za infundiranje, ni ugotovljena. Raztopine za infundiranje se ne sme zamrzovati.

Rekonstitucija

Aseptično rekonstituirajte vsako 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.

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 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, da boste dobili ustrezno koncentracijo zdravila Anidulafungin Accord. Spodnja preglednica navaja razredčenje do koncentracije 0,77 mg/ml za končno raztopino za infundiranje ter navodila za infundiranje za vsak odmerek.

Redčenje za odmerke zdravila Anidulafungin Accord

| 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 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 |

^ABodisi raztopina natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za infundiranje bodisi raztopina glukoze 50 mg/ml (5 %) za infundiranje.

^BKoncentracija infuzijske raztopine je 0,77 mg/ml.

Hitrost infuzije ne sme presežati 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 presežati 1,1 mg/min (kar ustreza 1,4 ml/min ali 84 ml/uro po rekonstituciji in ustreznem redčenju)** (glejte poglavji 4.2 in 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 (glejte poglavji 2 in 4.2).
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 [5 % glukoze za injiciranje, USP, ali 0,9 % natrijevega klorida za injiciranje, USP (fiziološka raztopina)], 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 5 % glukoze za injiciranje, USP, ali 0,9 % natrijevega klorida za injiciranje, USP (fiziološka raztopina), v infuzijsko brizgo ali i.v. infuzijsko vrečko za dajanje.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.,
ul. Taśmowa 7,
Warszawa, 02-677,
Poljska

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

H/19/02633/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve pridobitve : 25.10.2019
Datum zadnjega podaljśanja: 16.10.2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

7. 8. 2023