

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Anidulafungin Pliva, 100 mg, prašak za koncentrat za rastvor za infuziju

INN: anidulafungin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 100 mg anidulafungina.

Rekonstituisani rastvor sadrži 3,33 mg/mL anidulafungina, a razblaženi rastvor sadrži 0,77 mg/mL anidulafungina.

Za kompletnu listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za rastvor za infuziju.

Prašak bele do blede žute boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Terapija invazivne kandidijaze kod odraslih pacijenata (videti odeljke 4.4 i 5.1).

4.2. Doziranje i način primene

Terapiju lekom Anidulafungin Pliva treba da započne lekar sa iskustvom u lečenju invazivnih gljivičnih infekcija. Pre početka terapije, potrebno je uzeti uzorke za kulturu gljivica. Lečenje se može započeti pre dobijanja rezultata kulture, a kada oni budu dostupni terapiju treba prilagoditi dobijenim nalazima.

Doziranje

Prvog dana primenjuje se jednokratna udarna doza od 200 mg, a nakon toga se lečenje nastavlja dnevnom dozom od 100 mg. Trajanje terapije zavisi od kliničkog odgovora pacijenta.

Trajanje terapije

Antigljivičnu terapiju generalno treba nastaviti najmanje 14 dana nakon poslednje pozitivne kulture.

Nema dovoljno podataka koji podržavaju primenu doze od 100 mg duže od 35 dana.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega i jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu kod pacijenata sa blagim, umerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre. Dozu nije potrebno prilagođavati ni kod pacijenata sa bilo kojim stepenom bubrežne insuficijencije, uključujući i pacijente na dijalizi. Lek Anidulafungin Pliva se može primenjivati nezavisno od vremena hemodijalize (videti odeljak 5.2).

Ostale posebne populacije

Nije potrebno prilagođavati dozu kod odraslih pacijenata na osnovu pola, telesne mase, rase, HIV pozitivnog statusa ili starosnog doba (videti odeljak 5.2).

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost primene leka Anidulafungin Pliva kod dece mlađe od 18 godina nije utvrđena.

Trenutno dostupni podaci su opisani u odeljku 5.2, ali se ne mogu dati preporuke za doziranje.

Način primene

Samo za intravensku primenu.

Lek Anidulafungin Pliva se rekonstituiše vodom za injekcije do koncentracije od 3,33 mg/mL, a potom se razblažuje do koncentracije od 0,77 mg/mL. Za uputstvo za rekonstituciju leka pre primene, videti odeljak 6.6.

Preporučuje se da brzina primene infuzije leka Anidulafungin Pliva ne prelazi 1,1 mg/min (što odgovara 1,4 mL/min kada se infuzija pripremi i razblaži prema uputstvu). Pojava reakcija povezanih sa primenom infuzije je retka ako brzina infuzije anidulafungina ne prelazi 1,1 mg/min (videti odeljak 4.4).

Lek Anidulafungin Pliva se ne sme primenjivati kao bolus injekcija.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Preosetljivost na druge lekove iz grupe ehinokandina.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Primena leka Anidulafungin Pliva nije ispitivana kod pacijenata sa *Candida*-om izazvanim endokarditisom, osteomijelitisom ili meningitisom.

Efikasnost leka Anidulafungin Pliva je procenjena samo kod ograničenog broja pacijenata sa neutropenijom (videti odeljak 5.1).

Delovanje na jetru

Povećane vrednosti enzima jetre su uočene kako kod zdravih ispitanika tako i kod pacijenata koji su primali anidulafungin. Kod pojedinih pacijenata sa lošim opštim zdravstvenim stanjem koji su uz anidulafungin istovremeno primali više drugih lekova, došlo je do pojave klinički značajnih poremećaja funkcije jetre. Slučajevi značajnog poremećaja funkcije jetre, hepatitisa i hepatičke insuficijencije su povremeno zabeleženi u kliničkim ispitivanjima. Pacijente kod kojih se tokom terapije anidulafunginom javle povišene vrednosti enzima jetre treba pratiti kako bi se uočili simptomi pogoršanja funkcije jetre i procenio odnos rizika i koristi nastavka terapije anidulafunginom.

Anafilaktičke reakcije

Tokom primene anidulafungina prijavljena je pojava anafilaktičkih reakcija, uključujući šok. Ako dođe do pojave ovih reakcija, treba prekinuti lečenje anidulafunginom i primeniti odgovarajuću terapiju.

Reakcije povezane sa primenom infuzije

Prijavljeni su neželjeni događaji povezani sa primenom infuzije anidulafungina, uključujući osip, urtikariju, crvenilo, svrab, dispneju, bronhospazam i hipotenziju. Neželjeni događaji povezani sa primenom infuzije su retki kada brzina primene infuzije anidulafungina ne prelazi 1,1 mg/min (videti odeljak 4.8).

U pretkliničkim ispitivanjima (na pacovima) je uočeno pogoršanje reakcija povezanih sa primenom infuzije tokom istovremene primene anestetika (videti odeljak 5.3). Klinički značaj ovog nalaza nije poznat. Međutim, istovremenu primenu anidulafungina i anestetika treba sprovoditi sa oprezom.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Anidulafungin nije klinički značajan supstrat, induktor ni inhibitor izoenzima citohroma P450 (1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A). Treba napomenuti da se na osnovu *in vitro* studija ne može u potpunosti isključiti mogućnost interakcija *in vivo*.

Studije interakcija anidulafungina su sprovedene sa onim lekovima za koje je verovatnoća istovremene primene najveća. Istovremena primena anidulafungina sa ciklosporinom, vorikonazolom ili takrolimusom ne zahteva

prilagođavanje doze ovih lekova, a takođe nije potrebno ni prilagođavanje doze anidulafungina kada se istovremeno primenjuje sa amfotericinom B ili rifampicinom.

Pedijatrijska populacija

Studije interakcija sprovedene su samo kod odraslih.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primeni anidulafungina kod trudnica. Studije na životinjama su pokazale reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Ne preporučuje primena anidulafungina tokom trudnoće osim ako je korist terapije za za majku veća od potencijalnog rizika za fetus .

Dojenje

Nije poznato da li se anidulafungin izlučuje u majčino mleko kod ljudi. Raspoloživi farmakodinamski/toksikološki podaci iz spitivanja na životinjama su pokazala da se anidulafungin izlučuje u mleko.

Ne može se isključiti rizik za odojče.

Odluku o prestanku/nastavku dojenja ili lečenja anidulafunginom treba doneti uzimajući u obzir korist od dojenja za dete i korist od terapije anidulafunginom za majku.

Plodnost

U studijama na mužjacima i ženkama pacova nije uočen uticaj anidulafungina na plodnost (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Uticaj ovog leka na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja vozilima i rukovanja mašinama nije ispitivan.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Neželjene reakcije povezane sa primenom infuzije anidulafungina zabeležene u kliničkim studijama uključuju osip, svrab, dispneju, bronhospazam, hipotenziju (često) nalete vrućine, crvenilo i urtikariju (povremeno) i prikazane su u Tabeli 1 (videti odeljak 4.4.).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Sledeća tabela obuhvata neželjene reakcije usled svih uzroka (MedDRA terminologija) dobijene od 840 ispitanika koji su primali 100 mg anidulafungina, prikazane prema učestalosti: veoma česta ($\geq 1/10$), česta ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremena ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retka ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retka ($< 1/10000$) i iz spontanijh prijava sa nepoznatom učestalošću (ne može se proceniti na osnovu raspoloživih podataka). U svakoj kategoriji učestalosti, neželjena dejstva su prikazana prema opadajućoj ozbiljnosti.

Tabela 1: Tabela neželjenih reakcija

Klasa sistema organa	Veoma česta $\geq 1/10$	Česta $\geq 1/100$ do $< 1/10$	Povremena $\geq 1/1000$ do $< 1/100$	Retka $\geq 1/10000$ do $< 1/1000$	Veoma retka $< 1/10000$	Nepoznata
Poremećaji krvi i limfnog sistema			Koagulopatija			

Poremećaji imunskog sistema						Anafilaktički šok, anafilaktička reakcija*
Poremećaji metabolizma i ishrane	Hipokalemija	Hiperglikemija				
Poremećaji nervnog sistema		Konvulzije, glavobolja				
Vaskularni poremećaji		Hipotenzija, hipertenzija	Naleti crvenila, naleti vrućine			
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		Bronhospazam, dispneja				
Gastrointestinalni poremećaji	Proliv, mučnina	Povraćanje	Bol u gornjem delu stomaka			
Hepatobilijarni poremećaji		Povećane vrednosti alanin aminotransferaze, povećane vrednosti alkalne fosfataze u krvi, povećane vrednosti aspartat aminotransferaze, povećane vrednosti bilirubina u krvi, holestaza	Povećane vrednosti gamaglutamil transferaze			
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Osip, svrab	Urtikarija			
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema		Povećane vrednosti kreatinina u krvi				
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene			Bol na mestu primene infuzije			

*Videti odeljak 4.4.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Kao i uvek kod predoziranja, treba primeniti opšte suportivne mere ukoliko je neophodno. U slučaju predoziranja, mogu se javiti neželjene reakcije navedene u odeljku 4.8.

Tokom kliničkih ispitivanja, greškom je primenjena jednokratna udarna doza od 400 mg anidulafungina. Nisu prijavljene klinički manifestne neželjene reakcije. U studiji na 10 zdravih ispitanika kod kojih je primenjena udarna doza od 260 mg, nakon koje je nastavljena primena dnevne doze od 130 mg nije uočena toksičnost koja ograničava povećanje doze; kod 3 od 10 ispitanika javio se prolazni, asimptomatski porast vrednosti transaminaza (≤ 3 x gornja granica normalnih vrednosti).

Lek Anidulafungin Pliva se ne može ukloniti dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antimikotici za sistemsku primenu, ostali antimikotici

ATC šifra: J02AX06

Mehanizam dejstva

Anidulafungin je polusintetski ehinokandin, lipopeptid sintetizovan iz produkata fermentacije *Aspergillus nidulans*.

Anidulafungin je selektivni inhibitor 1,3- β -D glukana sintetaze, enzima koji je prisutan u ćelijama gljivica, ali ne i sisara. On dovodi do inhibicije stvaranja 1,3- β -D glukana, sastojka neophodnog za sintezu ćelijskog zida gljivice. Anidulafungin pokazuje fungicidni efekat na vrste *Candida*, kao i delovanje na područja aktivnog rasta ćelija hifa *Aspergillus fumigatus*.

In vitro aktivnost

Anidulafungin pokazuje *in vitro* delovanje protiv *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* i *C. tropicalis*. Za klinički značaj ovih nalaza videti odeljak "Klinička efikasnost i bezbednost".

Izolati sa mutacijama *hot spot* regija ciljnih gena dovode se u vezu sa terapijskim neuspehom ili pojavom probojnih infekcija. Većina kliničkih slučajeva obuhvata terapiju kaspofunginom. Međutim, u eksperimentima na životinjama ove mutacije dovode do ukrštene rezistencije na sva tri ehinokandina, pa se iz tog razloga ovi izolati klasifikuju kao ehinokandin-rezistentni dok se ne dobiju dodatni klinički podaci u vezi sa anidulafunginom.

In vitro aktivnost anidulafungina protiv *Candida* sojeva nije ujednačena. Minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) anidulafungina za *C. parapsilosis* su više nego za druge *Candida* sojeve. Standardizovana metoda za ispitivanje osetljivosti vrsta iz roda *Candida* na anidulafungin kao i odgovarajuće granične vrednosti utvrđeni su od strane Evropskog komiteta za ispitivanje antimikrobne osetljivosti (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - EUCAST*).

Tabela 2. Granične vrednosti po EUCAST-u

<u>Vrsta iz roda Candida</u>	<u>GraničnevrednostiMIK-ova(mg/L)</u>	
	<u>≤S(oseitljiv)</u>	<u>>R(rezistentan)</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> ¹	0,002	4
ostale <i>Candida spp.</i> ²	Nedovoljno podataka	
¹ <i>C. parapsilosis</i> poseduje intrinzičku alteraciju ciljnog gena, što je najverovatniji mehanizam koji dovodi do viših vrednosti MIK nego kod drugih <i>Candida</i> sojeva. Iako se ishod kliničkih ispitivanja anidulafungina u terapiji <i>C. parapsilosis</i> nije statistički razlikovao od ishoda kod drugih sojeva, primena ehinokandina kod kandidemije izazvane <i>C. parapsilosis</i> se ne može smatrati terapijom prvog izbora. ² EUCAST nije odredio granične vrednosti za anidulafungin.		

In vivo aktivnost

Efikasnost parenteralno primenjenog anidulafungina protiv *Candida* sojeva pokazana je na modelima imunokompetentnih i imunokompromitovanih miševa i kunića. Primena anidulafungina dovela je do produženja perioda preživljavanja, a takođe i do smanjenja količine gljivica *Candida spp.* u organima, u intervalima od 24 do 96 sati nakon poslednje terapije.

Eksperimentalni modeli infekcija obuhvatali su diseminovanu *C.albicans* infekciju kod neutropeničnih kunića, ezofagealnu/orofaringealnu infekciju flukonazol-rezistentnom *C.albicans* kod neutropeničnih kunića i diseminovanu infekciju flukonazol-rezistentnom *C.glabrata* kod neutropeničnih miševa.

Klinička efikasnost i bezbednost

Kandidemija i drugi oblici invazivne kandidijaze

Bezbednost i efikasnost anidulafungina procenjena je u pivotalnoj randomizovanoj, dvostruko slepoj, multicentričnoj, multinacionalnoj studiji faze III, prvenstveno kod pacijenata sa kandidemijom bez neutropenije i na ograničenom broju pacijenata sa *Candida* infekcijom dubokih tkiva ili sa formiranjem apscesa. Pacijenti sa endokarditisom, osteomijelitisom ili meningitisom izazvanim *Candidom* kao i pacijenti sa infekcijom uzrokovanom *C.krusei*, bili su specifično isključeni iz studije. Pacijenti su randomizovani da primaju ili anidulafungin (udarna doza od 200 mg intravenski, a zatim dnevna doza od 100 mg intravenski) ili flukonazol (udarna doza od 800 mg intravenski, a zatim dnevna doza od 400 mg intravenski), a stratifikovani su prema APACHE II skoru (≤ 20 i > 20) i postojanju odnosno odsustvu neutropenije. Trajanje terapije iznosilo je najmanje 14, odnosno najviše 42 dana. Pacijentima u obe studijske grupe bio je dozvoljen prelaz na oralni flukonazol nakon najmanje 10 dana intravenske terapije, uz uslov da su u mogućnosti da podnesu oralnu primenu leka i da su u afebrilnom stanju najmanje 24 sata, kao i da su poslednje hemokulture negativne na *Candida* sojeve.

Pacijenti koji su primili najmanje jednu dozu ispitivanog leka i koji su pre uključivanja u studiju imali pozitivnu kulturu na *Candida* sojeve iz uobičajeno sterilnih mesta uzorkovanja, uključeni su u modifikovanu *intention-to-treat* (MITT) populaciju. U primarnoj analizi efikasnosti gde je procenjivan ukupni odgovor kod MITT populacije po završetku intravenske terapije, anidulafungin je upoređivan sa flukonazolom prema prethodno utvrđenom dvostepenom statističkom poređenju (neinferiornost, a zatim superiornost). Uspešan ukupni odgovor podrazumevao je kliničko poboljšanje i mikrobiološku eradikaciju. Pacijenti su praćeni šest nedelja po završetku celokupne terapije.

Dvestapedesetšest (256) pacijenata uzrasta od 16 do 91 godine randomizovani su da primaju terapiju i dobili su najmanje jednu dozu ispitivanog leka. Najčešće izolovani sojevi na početku bili su *C.albicans* (63,8% anidulafungin, 59,3% flukonazol), zatim *C.glabrata* (15,7%, 25,4%), *C. parapsilosis* (10,2%, 13,6%) i *C. tropicalis* (11,8%, 9,3%) – sa, redom, 20, 13 i 15 izolata za svaki od poslednja 3 soja u grupi koja je primala anidulafungin. Većina pacijenata imala je Apache II skor ≤ 20 i nekolicina je imala neutropeniju.

Podaci o efikasnosti, ukupnoj i prema različitim podgrupama, prikazani su ispod u Tabeli 3.

Tabela 3. Opšti uspeh lečenja kod MITT populacije: primarni i sekundarni ishodi

	Anidulafungin	Flukonazol	Ralika između grupa ^a (95% CI)
Kraj i.v. terapije (1° ishod)	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 tečnost/IA ^c apsces	6/8	5/8	
Ostalo	2/3	3/7	
<i>C. albicans</i> ^d	60/74 (81,1%)	38/61 (62,3%)	-
Ne- <i>albicans</i> sojevi ^d	32/45 (71,1%)	27/45 (60,0%)	-
Apache II skor ≤ 20	82/101 (81,2%)	60/98 (61,2%)	-
Apache II skor > 20	14/26 (53,8%)	11/20 (55,0%)	-
Bez neutropenije (apsolutni broj neutrofila, ćelija/mm ³ > 500)	94/124 (75,8%)	69/114 (60,5%)	-
Sa neutropenijom (apsolutni broj neutrofila, ćelija/mm ³ ≤ 500)	2/3	2/4	-
Ostali ishodi			
Kraj celokupne terapije	94/127 (74,0%)	67/118 (56,8%)	17,24 (2,9; 31,6) ^e
Kontrola posle 2 nedelje	82/127 (64,6%)	58/118 (49,2%)	15,41 (0,4; 30,4) ^e
Kontrola posle 6 nedelja	71/127 (55,9%)	52/118 (44,1%)	11,84 (-3,4; 27,0) ^e

^a Izračunato kao anidulafungin manje flukonazol

^b Sa ili bez istovremene kandidemije

^c Intraabdominalno

^d Podaci prikazani za pacijente sa jednim patogenom na početku.

^e Intervali pouzdanosti od 98,3%, naknadno usklađeni za višestruka poređenja u sekundarnim vremenskim tačkama

Stope smrtnosti u grupi na anidulafunginu i flukonazolu prikazane su ispod u Tabeli 4:

Tabela 4. Smrtnost		
	Anidulafungin	Flukonazol
Ukupna smrtnost u studiji	29/127 (22,8%)	37/118 (31,4%)
Smrtnost tokom terapije u studiji	10/127 (7,9%)	17/118 (14,4%)
Smrtnost usled <i>Candida</i> infekcije	2/127 (1,6%)	5/118 (4,2%)

Dodatni podaci kod pacijenata sa neutropenijom

Efikasnost anidulafungina (udarna doza od 200 mg intravenski, a zatim dnevna doza od 100 mg intravenski) kod odraslih pacijenata sa neutropenijom (definisano kao apsolutni broj neutrofila ≤ 500 ćelija/mm³, leukociti ≤ 500 ćelija/mm³ ili prisustvo neutropenije pre uključenja u studiju prema proceni istraživača) sa mikrobiološki potvrđenom invazivnom kandidijazom procenjena je u analizi zbirnih podataka iz pet prospektivnih studija (jedna komparativna sa kapsofunginom i četiri otvorene nekomparativne). Pacijenti su primali terapiju najmanje 14 dana. Klinički stabilni pacijenti mogli su preći na oralnu terapiju azolima posle najmanje 5 do 10 dana terapije anidulafunginom. Ukupno je 46 pacijenata bilo uključeno u analizu. Većina pacijenata imala je samo kandidemiju (84,8%; 39/46). Najčešći patogeni izolovani na početku studije bili su *C. tropicalis* (34,8%; 16/46), *C. krusei* (19,6%; 9/46), *C. parapsilosis* (17,4%; 8/46), *C. albicans* (15,2%; 7/46) i *C. glabrata* (15,2%; 7/46). Stopa uspešnog ukupnog odgovora na kraju intravenske terapije (primarni ishod) iznosila je 26/46 (56,5%), a na kraju celokupne terapije 24/46 (52,2%). Smrtnost usled svih uzroka do kraja studije (kontrola posle 6 nedelja praćenja) bila je 21/46 (45,7%).

Efikasnost anidulafungina kod odraslih pacijenata sa neutropenijom (definisano kao apsolutni broj neutrofila ≤ 500 ćelija/mm³ pre uključenja u studiju) sa invazivnom kandidijazom procenjena je u prospektivnom, dvostruko slepom, randomizovanom, kontrolisanom ispitivanju. Pacijenti koji su ispunili kriterijume za uključenje u studiju

su primali ili anidulafungin (udarna doza od 200 mg intravenski, a zatim dnevna doza od 100 mg intravenski) ili kaspofungin (udarna doza od 70 mg intravenski, a zatim dnevna doza od 50 mg intravenski) (2:1 randomizacija). Pacijenti su primali terapiju najmanje 14 dana. Klinički stabilni pacijenti mogli su preći na oralnu terapiju azolima posle najmanje 10 dana terapije anidulafunginom. Ukupno je 14 pacijenata sa neutropenijom i mikrobiološki potvrđenom invazivnom kandidijazom (MITT populacija) bilo uključeno u studiju (11 anidulafungin 3 kaspofungin). Većina od tih pacijenata imala je samo kandidemiju. Najčešći patogeni izolovani pre uključanja u studiju bili su *C. tropicalis* (4 anidulafungin, 0 kaspofungin), *C. parapsilosis* (2 anidulafungin, 1 kaspofungin), *C. krusei* (2 anidulafungin, 1 kaspofungin) i *C. ciferrii* (2 anidulafungin, 0 kaspofungin). Stopa uspešnog ukupnog odgovora na kraju intravenske terapije (primarni ishod) iznosila je 8/11 (72,7%) za anidulafungin i 3/3 (100,0%) za kaspofungin (razlika -27,3, 95% CI -80,9; 40,3). Smrtnost usled svih uzroka do kontrole posle 6 nedelja praćenja bila je 4/11 (36,4%) za anidulafungin (MITT populacija) i 2/3 (66,7%) za kaspofungin.

U analizi zbirnih podataka iz četiri prospektivne, otvorene, nekomparativne studije sličnog dizajna identifikovani su pacijenti sa mikrobiološki potvrđenom invazivnom kandidijazom (MITT populacija) i neutropenijom. Efikasnost anidulafungina (udarna doza od 200 mg intravenski, a zatim dnevna doza od 100 mg intravenski) procenjena je kod 35 odraslih pacijenata sa neutropenijom (22 pacijenta sa apsolutnim brojem neutrofila ≤ 500 ćelija/mm³ ili leukocitima ≤ 500 ćelija/mm³ i 13 pacijenata koji su prema proceni istraživača imali neutropeniju pre uključanja u studiju). Svi pacijenti su primali terapiju najmanje 14 dana. Klinički stabilni pacijenti mogli su preći na oralnu terapiju azolima posle najmanje 5 do 10 dana terapije anidulafunginom. Većina pacijenata imala je samo kandidemiju (85,7%). Najčešći patogeni izolovani pre uključanja u studiju bili su *C. tropicalis* (12 pacijenata), *C. albicans* (7 pacijenata), *C. glabrata* (7 pacijenata), *C. krusei* (7 pacijenata) i *C. parapsilosis* (6 pacijenata). Stopa uspešnog ukupnog odgovora na kraju intravenske terapije (primarni ishod) iznosila je 18/35 (51,4%), a na kraju celokupne terapije 16/35 (45,7%). Smrtnost usled svih uzroka do 28. dana studije bila je 10/35 (28,6%). Stopa uspešnog ukupnog odgovora na kraju intravenske terapije kao i na kraju celokupne terapije iznosila je 7/13 (53,8%) kod 13 pacijenata koji su prema proceni istraživača imali neutropeniju pre uključanja u studiju.

Dodatni podaci kod pacijenata sa infekcijom dubokih tkiva

Efikasnost anidulafungina (udarna doza od 200 mg intravenski, a zatim dnevna doza od 100 mg intravenski) kod odraslih pacijenata sa mikrobiološki potvrđenom kandidijazom dubokih tkiva procenjena je u analizi zbirnih podataka iz pet prospektivnih studija (jedna komparativna i četiri otvorene). Pacijenti su primali terapiju najmanje 14 dana. U četiri otvorene studije pacijenti su mogli preći na oralnu terapiju azolima posle najmanje 5 do 10 dana terapije anidulafunginom. Ukupno je 129 pacijenata bilo uključeno u analizu. Dvadeset jedan pacijent (16,3%) je istovremeno imao kandidemiju. Srednja vrednost APACHE II skora iznosila je 14,9 (raspon 2 do 44). Najčešća lokalizacija infekcije obuhvatala je peritonealnu šupljinu (54,3%; 70 od 129), hepatobilijarni trakt (7,0%; 9 od 129), pleuralnu šupljinu (5,4%; 7 od 129) i bubreg (3,1%; 4 od 129). Najčešći patogeni izolovani iz dubokih tkiva pre uključanja u studiju bili su *C. albicans* (64,3%; 83 od 129), *C. glabrata* (31,0%; 40 od 129), *C. tropicalis* (11,6%; 15 od 129) i *C. krusei* (5,4%; 7 od 129). Stopa uspešnog ukupnog odgovora na kraju intravenske terapije (primarni ishod) na kraju celokupne terapije kao i smrtnost usled svih uzroka do kontrole posle 6 nedelja praćenja prikazani su u Tabeli 5.

Tabela 5. Stopa uspešnog ukupnog odgovora^a i smrtnost usled svih uzroka kod pacijenata sa kandidijazom dubokih tkiva – zbirna analiza

	MITT populacija n/N (%)
Uspešan opšti odgovor na kraju intravenske terapije (EOIVT)^b	
ukupno	102/129 (79,1)
peritonealna šupljina	51/70 (72,9)
hepatobilijarni trakt	7/9 (77,8)
pleuralna šupljina	6/7 (85,7)
bubreg	3/4 (75,0)
Uspešan ukupni odgovor na kraju celokupne terapije (EOT)^b	94/129 (72,9)

^a uspešan ukupni odgovor se definiše kao i klinički i mikrobiološki uspešan odgovor

^b EOIVT – kraj intravenske terapije; EOT – kraj svih terapija

5.2. Farmakokinetički podaci

Opšta farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika anidulafungina određivana je kod zdravih ispitanika, posebnih populacija i pacijenata. Primećena je mala varijabilnost u sistemske izloženosti među ispitanicima (koeficijent varijabilnosti ~ 25%). Stanje ravnoteže se postiže prvog dana nakon primene udarne doze (dvostruko veće od dnevne doze održavanja).

Distribucija

Farmakokinetiku anidulafungina karakteriše brzo poluvreme distribucije (0,5-1 sat) i volumen distribucije od 30 do 50 litara, koji je sličan ukupnoj zapremini telesne tečnosti. Anidulafungin se velikim delom vezuje (> 99%) za proteine humane plazme. Nisu sprovedene posebne studije distribucije anidulafungina u tkiva kod ljudi, tako da nisu raspoloživi podaci o prolasku anidulafungina u cerebrospinalnu tečnost (CSF) i/ili kroz krvno-moždanu barijeru.

Biotransformacija

Nije uočeno da se anidulafungin metaboliše u jetri. Anidulafungin nije klinički značajan supstrat, induktor ili inhibitor izoenzima citohroma P450. Malo je verovatno da anidulafungin ima klinički značajne efekte na metabolizam drugih lekova koji se metabolišu putem izoenzima citohroma P450.

Pri fiziološkoj temperaturi i pH, anidulafungin podleže sporijem hemijskoj degradaciji do peptida sa otvorenim prstenom koji nema antifungalno dejstvo. Poluvreme degradacije anidulafungina *in vitro* u fiziološkim uslovima iznosi približno 24 sata. *In vivo*, proizvod sa otvorenim prstenom se postepeno razgrađuje do peptida i izlučuje uglavnom putem žuči.

Eliminacija

Klirens anidulafungina je približno 1 L/h. Anidulafungin ima osnovno poluvreme eliminacije od približno 24 sata, što određuje najveći deo profila zavisnosti koncentracije leka u plazmi u funkciji vremena, i terminalno poluvreme eliminacije od 40-50 sati, što karakteriše ovaj profil u završnoj fazi eliminacije.

U kliničkoj studiji sa primenom jednokratne doze, radioaktivno obeleženi (¹⁴C) anidulafungin (~ 88 mg) je primenjen kod zdravih ispitanika. Približno 30% primenjene radioaktivne doze se eliminiše putem stolice u periodu od 9 dana, a od toga manje od 10% čini lek u nepromenjenom obliku. Manje od 1% primenjene radioaktivne doze izlučuje se urinom, ukazujući na zanemarljiv bubrežni klirens. Koncentracija anidulafungina pada ispod donje granice kvantifikacije 6 dana po primeni leka. Zanemarljive količine radioaktivnosti koja potiče od leka zabeležene su u krvi, urinu i stolici 8 nedelja nakon primene doze.

Linearnost

Anidulafungin pokazuje linearnu farmakokinetiku u širokom opsegu doza primenjenih jednom dnevno (15-130 mg).

Posebne populacije

Pacijenti sa gljivičnim infekcijama

Farmakokinetika anidulafungina kod pacijenata sa gljivičnim infekcijama slična je farmakokinetici kod zdravih ispitanika, prema podacima farmakokinetičke populacione analize. Nakon primene doze od 200/100 mg dnevno i pri brzini infuzije od 1,1 mg/min, C_{max} u stanju ravnoteže iznosi 7mg/L, minimalna koncentracija (C_{min}) iznosi 3 mg/L, a prosečna vrednost PIK u stanju ravnoteže je približno 110 mg·h/L.

Telesna masa

Iako je telesna masa identifikovana kao izvor varijabilnosti klirensa u farmakokinetičkoj populacionoj analizi, smatra se da ima mali klinički uticaj na farmakokinetiku anidulafungina.

Pol

Koncentracije anidulafungina u plazmi kod zdravih muškaraca i žena bile su slične. U studijama nakon primene višestrukih doza kod pacijenata, klirens leka je bio nešto brži (približno 22%) kod muškaraca.

Stariji

Farmakokinetička populaciona analiza je pokazala da se medijana vrednosti klirensa blago razlikuje kod starijih (pacijenti ≥ 65 , srednji CL = 1,07 L/h) u odnosu na mlade (pacijenti < 65 , srednji CL = 1,22 L/h), međutim opseg vrednosti klirensa je bio sličan.

Rasa

Farmakokinetika anidulafungina bila je slična kod ispitanika bele, crne, azijske i latinoameričke rasne pripadnosti.

HIV pozitivni pacijenti

Nije potrebno prilagođavanje doze kod HIV pozitivnih pacijenata, bez obzira na istovremenu primenu anti-retroviralne terapije.

Insuficijencija jetre

Anidulafungin se ne metaboliše u jetri. Farmakokinetika anidulafungina ispitivana je kod pacijenata sa Child-Pugh klasom A, B i C insuficijencije jetre. Koncentracije anidulafungina nisu bile povišene kod ispitanika sa bilo kojim stepenom insuficijencije jetre. Primećeno je blago sniženje vrednosti PIK kod pacijenata sa Child-Pugh klasom C insuficijencije jetre, ali je ono bilo u okviru procenjenog opsega kod zdravih ispitanika.

Insuficijencija bubrega

Anidulafungin ima zanemarljiv bubrežni klirens ($< 1\%$). U kliničkoj studiji na ispitanicima sa blagim, umerenim, teškim ili terminalnim (pacijenti na dijalizi) stepenom insuficijencije bubrega, farmakokinetika anidulafungina bila je slična farmakokinetici kod ispitanika sa normalnom bubrežnom funkcijom. Anidulafungin ne podlje dijalizi i može se primenjivati bez obzira na vreme hemodijalize.

Pedijatrijski pacijenti

Farmakokinetika anidulafungina nakon najmanje 5 primenjenih dnevnih doza ispitivana je kod 24 imunokompromitovana pedijatrijska pacijenta (2 do 11 godina starosti) i adolescenata (12 do 17 godina starosti) sa neutropenijom. Stanje ravnoteže postignuto je prvog dana nakon udarne doze (dvostruko veća od doze održavanja), a C_{max} i PIK_{ss} u stanju ravnoteže su se povećavali proporcionalno povećanju doze. Sistemska izloženost nakon primene dnevne doze održavanja od 0,75 i 1,5 mg/kg/dan kod ove populacije bila je uporediva sa izloženošću kod odraslih pacijenata nakon primene 50, odnosno 100 mg/dan. Pacijenti su dobro podnosili oba režima doziranja.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

U tromesečnoj studiji na pacovima i majmunima gde su primenjene doze 4 do 6 puta veće od očekivane kliničke terapijske izloženosti, primećeni su simptomi hepatičke toksičnosti, uključujući povećane vrednosti enzima jetre i morfološke promene na jetri. *In vitro* i *in vivo* studije genotoksičnosti anidulafungina nisu pokazale genotoksični potencijal. Nisu sprovedena dugotrajna ispitivanja na životinjama koja bi procenila kancerogeni potencijal anidulafungina.

Primena anidulafungina na pacovima nije pokazala uticaj na reprodukciju, uključujući plodnost mužjaka i ženki.

Anidulafungin kod pacova prolazi placentalnu barijeru i detektovan je u plazmi fetusa.

Studije embrio-fetalnog razvoja sprovedene su primenom doza između 0,2 i 2 puta većim (pacovi) i između 1 i 4 puta većim (kunići) od preporučene terapijske doze održavanja od 100 mg/dan. Anidulafungin kod pacova nije prouzrokovao razvoj lekom izazvane toksičnosti pri primeni najviše doze. Efekti na razvoj primećeni kod kunića (blago smanjena težina fetusa) pojavili su se samo kod primene najviše ispitivane doze, koja je imala i toksične efekte na majku.

Koncentracija anidulafungina u mozgu je bila niska (odnos koncentracije u mozgu i plazmi približno 0,2) kod neinficiranih odraslih i novorođenih pacova nakon primene jedne doze. Međutim, koncentracije u mozgu su se povećale kod neinficiranih tek okoćenih pacova nakon pet dnevnih doza (odnos koncentracije u mozgu i plazmi

približno 0,7). U studijama sa primenom višestrukih doza kod kunića sa diseminovanom kandidijazom i kod miševa sa kandida infekcijom centralnog nervnog sistema, pokazalo se da je anidulafungin smanjio količinu gljivica u mozgu.

Pacovi su primali anidulafungin u 3 različite doze, a u okviru jednog sata nakon toga kombinaciju ketamina i ksilazina kao anesteziju. Kod grupe pacova koja je primala visoke doze razvile su se reakcije povezane sa primenom infuzije, koje su se pogoršale nakon anestezije. Neki pacovi u grupi koja je primala srednje doze imali su slične reakcije, ali samo nakon primene anestezije. Nije bilo neželjenih reakcija kod životinja u grupi koja je primala niske doze sa ili bez anestezije, a nije bilo ni reakcija povezanih sa primenom infuzije u grupi koja je primala srednje doze bez anestezije.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Vinska kiselina
Saharoza
Polisorbat 80 (E433)
Natrijum-hidroksid (E524) (za podešavanje pH)
Hlorovodonična kiselina (E507) (za podešavanje pH)

6.2. Inkompatibilnost

Ovaj lek ne sme da se meša sa drugim lekovima ili elektrolitima osim onih navedenih u odeljku 6.6.

6.3. Rok upotrebe

Prašak za koncentrat za rastvor za infuziju (pre rekonstitucije)
18 meseci.

Dozvoljeno je odstupanje od propisanih uslova čuvanja tokom 96 sati na temperaturi do 25 °C, nakon čega prašak treba vratiti u frižider.

Rok upotrebe nakon rekonstitucije:

Pokazana je hemijska i fizička stabilnost rekonstituisanog rastvora tokom 24 sata na temperaturi do 25 °C. Ne zamrzavati.

Sa mikrobiloške tačke gledišta lek nakon rekonstitucije treba odmah upotrebiti, osim ako se rastvaranje ne vrši u kontrolisanim i odobrenim aseptičnim uslovima.

Rok upotrebe nakon rastvaranja:

Pokazana je hemijska i fizička stabilnost pri upotrebi rastvora za infuziju tokom 48 sati na temperaturi do 25 °C. Ne zamrzavati.

Sa mikrobiloške tačke gledišta lek nakon razblaživanja treba odmah upotrebiti, osim ako se razblaživanje ne vrši u kontrolisanim i odobrenim aseptičnim uslovima.

6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Prašak za koncentrat za rastvor za infuziju (pre rekonstitucije):
Čuvati u frižideru (2 °C – 8 °C).

Za uslove čuvanja nakon rekonstitucije i razblaženja, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje su bezbojne bočice od borosilikatnog stakla tip I, zapremine 40 mL zatvorene sa butil gumenim zatvaračem tip I i aluminijumskim poklopcem sa polipropilenskim diskom.

Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija sa 1 staklenom bočicom i Uputstvom za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Nema posebnih zahteva za odlaganje.

Lek Anidulafungin Pliva prašak za koncentrat za rastvor za infuziju se mora rekonstituisati vodom za injekcije, a potom razblažiti ISKLJUČIVO sa 9 mg/mL (0,9%) rastvorom natrijum-hlorida za injekciju ili 50 mg/mL (5%) rastvorom glukoze za infuziju. Nije dokazana kompatibilnost prilikom rekonstitucije leka Anidulafungin Pliva sa ostalim supstancama za intravensku primenu, aditivima ili lekovima osim sa 9 mg/mL (0,9%) rastvorom natrijum-hlorida za infuziju ili 50 mg/mL (5%) rastvorom glukoze za infuziju.

Rekonstitucija

Sadržaj jedne bočice rekonstituisati sa 30 mL vode za injekcije u aseptičnim uslovima, kako bi se dobila koncentracija od 3,33 mg/mL. Trajanje rekonstitucije može biti do 5 minuta. Ukoliko se nakon daljeg razblaživanja primeti prisustvo čestica ili promena boje, rastvor treba odbaciti.

Razblaživanje infuzije

U aseptičnim uslovima sadržaj rekonstituisane bočice/bočica prebaciti polako u kesu (ili bocu) za intravensku primenu u kojoj se nalazi 9 mg/mL (0,9%) rastvor natrijum-hlorida za infuziju ili 50 mg/mL (5%) rastvor glukoze za infuziju uz konstantno mešanje, čime se dobija koncentracija anidulafungina od 0,77 mg/mL.

U tabeli ispod prikazane su zapremine potrebne za svaku dozu.

Potrebna razblaženja za primenu leka Anidulafungin Pliva

Doza	Broj bočica sa praškom	Ukupna rastvorena zapremina	Zapremina infuzije ^A	Ukupna zapremina infuzije ^B	Brzina infuzije	Minimalno trajanje infuzije
100 mg	1	30 mL	100 mL	130 mL	1,4 mL/min	90 min
200 mg	2	60 mL	200 mL	260 mL	1,4 mL/min	180 min

^A 9 mg/mL (0,9%) rastvor natrijum-hlorida za infuziju ili 50 mg/mL (5%) rastvor glukoze za infuziju

^B Koncentracija infuzionog rastvora je 0,77 mg/mL

Brzina infuzije ne sme da prelazi 1,1 mg/min (što odgovara brzini od 1,4 mL/min kada se rekonstituiše i razblaži prema uputstvu) (videti odeljke 4.2, 4.4 i 4.8).

Parenteralne lekove bi trebalo vizuelno pregledati na prisustvo čestica i promenu boje pre primene, kad god to rastvor i ambalaža omogućavaju. Rastvor treba odbaciti ako se primeti prisustvo čestica ili promena boje.

Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

ACTAVIS D.O.O. BEOGRAD
Đorđa Stanojevića 12, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj dozvole: 515-01-03505-17-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum dozvole: 23.04.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

April, 2019.