

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Anidulafungină Teva 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține anidulafungină 100 mg.

Soluția reconstituită conține anidulafungină 3,33 mg/ml și soluția diluată conține anidulafungină 0,77 mg/ml.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Pulbere de culoare albă până la aproape albă, fără particule vizibile de contaminare

Soluția reconstituită are pH-ul de 3,5 până la 5,5.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul candidozei invazive la pacienți adulți și copii și adolescenți cu vârsta de la 1 lună până la <18 ani (vezi pct. 4.4 și pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Anidulafungină Teva va fi inițiat de un medic specializat în abordarea terapeutică a infecțiilor fungice invazive.

Doze

Înainte de inițierea tratamentului trebuie obținute mostre de cultură fungică. Tratamentul poate fi inițiat înainte de obținerea rezultatelor culturii celulare și poate fi ajustat corespunzător după ce acestea devin disponibile.

Grupa de pacienți adulți (doze și durata tratamentului)

În ziua 1 trebuie administrată o doză unică de atac de 200 mg, urmată de o doză zilnică de 100 mg.

Durata tratamentului este în funcție de răspunsul clinic al pacientului.

În general, tratamentul antifungic trebuie continuat cel puțin 14 zile după ultima cultură cu rezultate pozitive.

Nu există date suficiente care să susțină utilizarea dozei de 100 mg pentru mai mult de 35 de zile de tratament.

Pacienți cu insuficiență renală și hepatică

Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă. Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții cu orice grad de insuficiență renală, inclusiv pacienți dializați. Anidulafungină Teva poate fi administrat indiferent de momentul hemodializei (vezi pct. 5.2).

Alte grupe speciale de pacienți

Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții adulți în funcție de sex, greutate, etnie, prezența infecției cu HIV sau vârstnici (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți (vârsta de la 1 lună până la <18 ani) (doze și durata tratamentului)

O doză unică de încărcare de 3,0 mg/kg (a nu se depăși 200 mg) trebuie administrată în ziua 1, urmată ulterior de o doză zilnică de întreținere de 1,5 mg/kg (a nu se depăși 100 mg).

Durata tratamentului este în funcție de răspunsul clinic al pacientului.

În general, tratamentul antifungic trebuie continuat cel puțin 14 zile după ultima cultură cu rezultat pozitiv.

Siguranța și eficacitatea anidulafunginei nu au fost stabilite la nou-născuți (vârsta <1 lună) (vezi pct. 4.4).

Mod de administrare

Numai pentru administrare intravenoasă.

Anidulafungină Teva trebuie reconstituit cu apă pentru preparate injectabile până la obținerea concentrației de 3,33 mg/ml și, ulterior, diluată înainte de utilizare până la concentrația de 0,77 mg/ml pentru soluția perfuzabilă finală. Pentru copii și adolescenți, volumul de soluție perfuzabilă necesar pentru a furniza doza va varia în funcție de greutatea copilului. Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6. După reconstituire, soluția este limpede, incoloră până la galbenă.

Se recomandă administrarea Anidulafungină Teva cu o rată a perfuziei care să nu depășească 1,1 mg/minut (echivalent cu 1,4 ml/minut atunci când se reconstituie și se diluează după instrucțiuni). Reacțiile adverse asociate administrării perfuziei sunt puțin frecvente atunci când viteza cu care se administrează perfuzia cu anidulafungină nu depășește 1,1 mg/minut (vezi pct. 4.4).

Anidulafungină Teva nu trebuie administrat sub formă de injecție în bolus.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Hipersensibilitate la alte medicamente din clasa echinocandinelor.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Anidulafungina nu a fost studiată la pacienții cu *Candida endocarditis*, osteomieliță sau meningită.

Eficacitatea substanței anidulafungină a fost evaluată doar la un număr limitat de pacienți neutropenici (vezi pct. 5.1).

Copii și adolescenți

Nu se recomandă tratamentul cu anidulafungină la nou-născuți (vârsta <1 lună). Tratarea nou-născuților necesită să se țină cont de amploarea diseminării candidozei diseminate, inclusiv la nivelul sistemului nervos central (SNC); modelele non-clinice de infecție indică faptul că sunt necesare doze

mai mari de anidulafungină pentru a obține o penetrare adecvată a SNC (vezi pct. 5.3), ducând la doze mai mari de polisorbate 80, unul din excipienții formei farmaceutice. Așa cum a fost raportat în literatură, dozele mari de polisorbate au fost asociate cu toxicități cu potențial amenințător de viață la nou-născuți.

Nu există date clinice pentru a susține eficacitatea și siguranța unor doze de anidulafungină mai mari decât cele recomandate la 4.2.

Efecte hepatice

La subiecți sănătoși și pacienți tratați cu anidulafungină au fost observate concentrații plasmatice crescute ale enzimelor hepatice. S-au observat anomalii hepatice semnificative clinic la anumiți pacienți cu afecțiuni medicale preexistente grave cărora li s-au administrat multiple medicamente concomitent cu anidulafungină. În studiile clinice au fost raportate ca mai puțin frecvente cazuri de disfuncție hepatică semnificativă, hepatită și insuficiență hepatică.

În timpul tratamentului cu anidulafungină, pacienții cu valori crescute ale enzimelor hepatice trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor de agravare a deteriorării funcției hepatice și trebuie evaluat raportul beneficiu/risc în cazul continuării tratamentului cu anidulafungină.

Reacții anafilactice

Reacții anafilactice incluzând șocul au fost raportate la utilizarea anidulafunginei. În cazul în care aceste reacții apar, anidulafungina trebuie întreruptă și trebuie administrat tratamentul adecvat.

Reacții datorate perfuziei

La utilizarea anidulafunginei au fost raportate reacții adverse asociate perfuziei, incluzând erupții tranzitorii cutanate, urticarie, hiperemie facială tranzitorie, prurit, dispnee, bronhospasm și hipotensiune arterială. Reacțiile adverse asociate perfuziei sunt puțin frecvente atunci când viteza cu care este administrată perfuzia cu anidulafungină nu depășește 1,1 mg/minut (vezi pct. 4.8).

Într-un studiu non-clinic (la șobolan) s-a observat exacerbarea reacțiilor determinate de perfuzie de către administrarea concomitentă a anesteziacelor (vezi pct 5.3). Relevanța clinică a acestui efect nu este cunoscută. Cu toate acestea, este necesară precauție în cazul administrării concomitente a anidulafunginei și anesteziacelor.

Excipient(i)

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per flacon, adică practic „nu conține sodiu”.

Anidulafungină Teva poate fi diluat cu solvenți care conțin sodiu (vezi pct. 6.6) și ar trebui să fie luat în considerare în raport cu sodiul total din toate sursele care vor fi administrate pacientului.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Anidulafungina nu este un substrat, inductor sau inhibitor, relevant clinic al izoenzimelor citocromului P450 (1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A). Totuși, studiile *in vitro* nu exclud complet posibilitatea interacțiunii *in vivo*.

Au fost efectuate studii de interacțiune medicamentoasă cu anidulafungină și alte medicamente, care este posibil să fie administrate concomitent. Nu sunt necesare ajustări ale dozei pentru niciunul dintre medicamente atunci când anidulafungina este administrată concomitent cu ciclosporina, voriconazolul sau tacrolimus și nu sunt necesare ajustări ale dozei de anidulafungină în cazul administrării concomitente cu amfotericina B sau rifampicina.

Copii și adolescenți

Studii privind interacțiunile au fost efectuate numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date privind utilizarea anidulafungină la femeile gravide. Studiile la animale au arătat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Anidulafungina nu este recomandată în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care beneficiul pentru mamă depășește în mod clar riscul potențial pentru făt.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă anidulafungina este excretată în laptele matern la om. Datele farmacodinamice/toxicologice disponibile la animale au evidențiat excreția substanței anidulafungină în lapte.

Nu poate fi exclus un risc pentru copilul care este alăptat. Trebuie luată o decizie referitoare la oportunitatea continuării/întreruperii alăptării sau tratamentului cu anidulafungină luând în considerare beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul administrării anidulafungină pentru mamă.

Fertilitatea

În studiile efectuate la șobolani masculi și femele pentru anidulafungină nu au existat efecte asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu este relevant.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În timpul tratamentului cu anidulafungină au fost raportate reacții adverse datorate perfuziei în studiile clinice, inclusiv erupție trecătoare cutanată, prurit, dispnee, bronchospasm, hipotensiune arterială (evenimente frecvente), eritem facial, senzație de căldură și urticarie (evenimente adverse mai puțin frecvente), prezentate în tabelul 1 (vezi pct. 4.4).

Lista reacțiilor adverse prezentate sub formă de tabel

Următorul tabel cuprinde reacțiile adverse de orice natură (clasificare MedDRA) de la 840 subiecți cărora li s-a administrat anidulafungină 100 mg, cu frecvența corespunzătoare la: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și din raportările spontane cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1. Tabelul reacțiilor adverse

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente $\geq 1/10$	Frecvente $\geq 1/100$ și $< 1/10$	Mai puțin frecvente $\geq 1/1000$ și $< 1/100$	Rare $\geq 1/10000$ și $< 1/1000$	Foarte rare $< 1/10000$	Cu frecvență necunoscută
--	--	--	--	---	--	---------------------------------

Tulburări hematologice și limfatice			Coagulopatie			
Tulburări ale sistemului imunitar						Șoc anafilactic, reacție anafilactică*
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipokaliemie	Hiperglicemie				
Tulburări ale sistemului nervos		Convulsii, cefalee				
Tulburări vasculare		Hipotensiune arterială, hipertensiune arterială	Eritem facial, bufeuri			
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Bronhospasm, Dispnee				
Tulburări gastro-intestinale	Diaree, greață	Vărsături	Durere în zona abdominală superioară			
Tulburări hepatobiliare		Creștere a alanin aminotransferazei, creștere a fosfatazei alcaline sanguine, creștere a aspartat aminotransferazei, creștere a bilirubinei sanguine, colestază	Creștere a gamma-glutamiltran sferazei			
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupție cutanată tranzitorie, prurit	Urticarie			
Tulburări renale și ale căilor urinare		Creștere a creatininei sanguine				
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			Durere la locul de perfuzare			

* Vezi pct. 4.4.

Copii și adolescenți

Siguranța administrării anidulafungină a fost evaluată la 68 de copii și adolescenți (1 lună până la <18 ani) cu CIC, într-un studiu prospectiv la copii și adolescenți, în regim deschis, non-comparativ (vezi pct. 5.1). Frecvențele anumitor reacții adverse hepatobiliare, inclusiv creșterea valorilor serice ale alanin aminotransferazei (ALT) și creșterea valorilor serice ale aspartat aminotransferazei (AST) au

fost mai ridicate (7-10%) în cazul acestor pacienți copii și adolescenți decât cele observate la adulți (2%). Chiar dacă este posibil să fi contribuit întâmplarea sau diferențele în ceea ce privește severitatea afecțiunii medicale preexistente, nu se poate exclude posibilitatea ca evenimentele adverse hepatobiliare să se producă mai frecvent la pacienții copii și adolescenți față de adulți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Similar oricărui supradozaj, trebuie aplicate măsuri standard de susținere a funcțiilor vitale, după cum este necesar. În caz de supradozaj, pot să apară reacții adverse, așa cum sunt menționate la pct. 4.8.

În timpul studiilor clinice, o doză unică de 400 mg anidulafungină a fost administrată inadecvat ca doză de atac. Nu au fost raportate reacții adverse clinice. Nu a fost observată toxicitate limitantă a dozei într-un studiu la 10 voluntari sănătoși la care a fost administrată o doză de atac de 260 mg, urmată de 130 mg zilnic; 3 din 10 subiecți au prezentat creșteri tranzitorii, asimptomatice ale valorii transaminazelor ($\leq 3x$ limita superioară a valorilor normale (LSVN)).

În timpul unui studiu clinic la copii și adolescenți, unui subiect i s-au administrat două doze de anidulafungină, care au reprezentat 143% din doza preconizată. Nu au fost raportate reacții adverse clinice.

Anidulafungină Teva nu este dializabil.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antimicotice de uz sistemic, alte antimicotice sistemice, codul ATC: J02AX06

Mecanism de acțiune

Anidulafungina este o echinocandină de semi-sinteză, o lipopeptidă sintetizată dintr-un produs de fermentare a *Aspergillus nidulans*.

Anidulafungină inhibă selectiv 1,3- β -D glucan sintetaza, o enzimă prezentă în celulele fungice, dar nu în celulele de mamifere. Aceasta determină inhibarea formării 1,3- β -D glucan, un component esențial al peretelui celular fungic. Anidulafungina a demonstrat activitate fungicidă împotriva speciilor de *Candida* și activitate împotriva regiunilor de creștere celulară activă a hifelor de *Aspergillus fumigatus*.

Activitatea in vitro

In vitro, anidulafungina s-a dovedit eficace împotriva tulpinilor de *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* și *C. tropicalis*. Pentru relevanța clinică a acestor date, vezi „Eficacitate și siguranță clinică”.

Tulpinile izolate cu mutații în regiunile hot spot (unde frecvența mutațiilor este mare) ale genei țintă au fost asociate cu eșecuri clinice sau infecții recidivante. În majoritatea cazurilor clinice a fost implicat tratamentul cu caspofungină. Cu toate acestea, în studiile efectuate la animale, aceste mutații au conferit o rezistență încrucișată la toate cele trei echinocandine și, de aceea, aceste tulpini izolate sunt clasificate ca rezistente la echinocandine, până la extinderea experienței clinice privind anidulafungină.

Activitatea *in vitro* a anidulafunginei împotriva speciilor de *Candida* nu este uniformă. Mai exact, în cazul *C. parapsilosis*, CMI (concentrațiile minime inhibitorii) ale anidulafunginei sunt mai mari decât cele pentru alte specii de *Candida*. O tehnică standardizată pentru testarea sensibilității speciilor de *Candida* la anidulafungină cât și a respectivelor valori critice interpretative a fost stabilită de Comitetul European privind Testarea Sensibilității Antimicrobiene (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - EUCAST).

Tabelul 2. Valori critice EUCAST

Specii de <i>Candida</i>	Valoarea critică CMI (mg/l)	
	≤S (Sensibilă)	>R (Rezistentă)
<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>Alte specii de Candida</i> ¹	Dovezi insuficiente	

¹Valori critice fără legătură cu specia au fost determinate în principal pe baza datelor PK / PD și sunt independente de distribuțiile CMI ale speciilor *Candida* specifice. Sunt utilizate numai pentru organismele care nu au concentrații critice specifice.

Activitatea *in vivo*

Anidulafungina administrată parenteral a fost eficientă împotriva speciilor de *Candida*, în modele animale de șoarece și iepure indemne imunitar sau cu imunosupresie. Tratamentul cu anidulafungină a prelungit perioada de supraviețuire și a redus încărcătura la nivelul organelor cu specii de *Candida*, în cazul determinării la intervale de la 24 la 96 de ore după ultimul tratament.

Infecțiile experimentale au inclus infecții diseminate cu *C. albicans* la iepure cu neutropenie, infecții esofagiene/orofaringiene la iepure cu neutropenie cu *C. albicans* rezistentă la fluconazol și infecții diseminate la șoarece cu neutropenie cu *C. glabrata* rezistentă la fluconazol.

Eficacitate și siguranță clinică

Candidemia și alte forme de candidoză invazivă

Eficacitatea și siguranța anidulafunginei au fost evaluate într-un studiu pivot de fază 3, randomizat, dublu-orb, multicentric, multinațional, în special la pacienți neutropenici cu candidemie și la un număr limitat de pacienți cu infecții tisulare profunde cu *Candida* sau cu formare de abcese. Pacienții cu endocardită, osteomielită sau meningită cu *Candida* sau cei cu infecții cu *C. krusei* au fost, în mod specific, excluși din studiu. Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra anidulafungină (doză de atac intravenoasă de 200 mg, urmată de o doză zilnică intravenoasă de 100 mg) sau fluconazol (doză de atac intravenoasă de 800 mg, urmată de o doză zilnică intravenoasă de 400 mg) și au fost stratificați conform scorului APACHE II (≤20 și >20) și prin prezența sau absența neutropeniei. Tratamentul a fost administrat pentru cel puțin 14 zile și nu mai mult de 42 de zile. Pacienților din ambele brațe ale studiului li s-a permis să continue cu fluconazol administrat pe cale orală după cel puțin 10 zile de tratament intravenos, cu condiția să tolereze tratamentul pe cale orală, să fie afebrili pentru cel puțin 24 de ore și cele mai recente culturi sanguine să fi avut rezultat negativ pentru infecția cu tulpini de *Candida* spp.

Pacienții cărora li s-a administrat cel puțin o doză din medicația de studiu și care au avut culturi celulare pozitive pentru infecția cu tulpini de *Candida* spp. de la un situs normal steril înainte de intrarea în studiu au fost incluși în populația în intenție de tratament modificată (ITM). În cadrul analizei criteriului principal de eficacitate, răspunsul global în populația ITM la terminarea tratamentului intravenos, anidulafungina a fost comparat cu fluconazol într-o comparație statistică în două etape specificate anterior (non-inferioritate urmată de superioritate). Un răspuns global de succes necesită ameliorare clinică și eradicare microbiologică. Pacienții au fost monitorizați pentru o perioadă de șase săptămâni după terminarea tratamentului.

Două sute cincizeci și șase de pacienți, cu vârste cuprinse între 16 și 91 de ani, au fost randomizați în cadrul tratamentului și li s-a administrat cel puțin o doză din medicația de studiu. Cel mai frecvent izolate tulpini la momentul inițial au fost *C. albicans* (63,8% anidulafungină, 59,3% fluconazol), urmate de *C. glabrata* (15,7%, 25,4%), *C. parapsilosis* (10,2%, 13,6%) și *C. tropicalis* (11,8%, 9,3%) – cu 20, 13 respectiv 5 izolate din ultimele 3 specii, în grupul tratat cu anidulafungină. Majoritatea pacienților a avut scoruri Apache II ≤ 20 și foarte puțini au fost neutropenici.

Datele referitoare la eficacitate, atât globală cât și repartizată pe subgrupuri variate, sunt prezentate în Tabelul 3.

Tabelul 3. Succesul global în populația ITM: criteriile finale principale și secundare de evaluare			
	Anidulafungină	Fluconazol	Diferența între grupuri ^a (ÎI 95%)
Terminarea tratamentului I.V. (criteriu final de evaluare 1)	96/127 (75,6%)	71/118 (60,2%)	15,42 (3,9, 27,0)
Doar candidaemia	88/116 (75,9%)	63/103 (61,2%)	14,7 (2,5, 26,9)
Alte situs-uri sterile ^b	8/11 (72,7%)	8/15 (53,3%)	-
Lichid peritoneal/abcese IA ^c	6/8	5/8	
Altele	2/3	3/7	
<i>C. albicans</i> ^d	60/74 (81,1%)	38/61 (62,3%)	-
Specii non- <i>albicans</i> ^d	32/45 (71,1%)	27/45 (60,0%)	-
Scor Apache II ≤ 20	82/101 (81,2%)	60/98 (61,2%)	-
Scor Apache II > 20	14/26 (53,8%)	11/20 (55,0%)	-
Non-neutropenic (ANC, celule/mm ³ > 500)	94/124 (75,8%)	69/114 (60,5%)	-
Neutropenic (ANC, celule/mm ³ ≤ 500)	2/3	2/4	-
Alte criterii finale de evaluare			
Terminarea tratamentului complet	94/127 (74,0%)	67/118 (56,8%)	17,24 (2,9, 31,6) ^e

Evaluare la 2 săptămâni	82/127 (64,6%)	58/118 (49,2%)	15,41 (0,4, 30,4) ^e
Evaluare la 6 săptămâni	71/127 (55,9%)	52/118 (44,1%)	11,84 (-3,4, 27,0) ^e

^aCalculată ca anidulafungină minus fluconazol

^bCu sau fără candidemie concomitentă

^cIntra-abdominală

^dDate prezentate pentru pacienți cu un singur agent patogen la momentul initial.

^eIntervale de încredere 98,3%, ajustate post-hoc pentru comparații multiple a perioadelor secundare.

Frecvențele mortalității în brațele cu anidulafungină și fluconazol sunt prezentate mai jos în Tabelul 4:

Tabelul 4. Mortalitatea		
	Anidulafungină	Fluconazol
Mortalitatea globală din studiu	29/127 (22,8%)	37/118 (31,4%)
Mortalitatea în timpul tratamentului din studiu	10/127 (7,9%)	17/118 (14,4%)
Mortalitatea atribuită infecției cu <i>Candida</i>	2/127 (1,6%)	5/118 (4,2%)

Date suplimentare pentru pacienții neutropenici

Eficacitatea tratamentului cu anidulafungină (doză de încărcare de 200 mg administrată intravenos, urmată de o doză zilnică de 100 mg administrată intravenos) la pacienții adulți neutropenici (definiți ca pacienți cu numărul absolut de neutrofile ≤ 500 celule/mm³, numărul de leucocite ≤ 500 celule/mm³ sau clasificați de investigator ca neutropenici în momentul inițial) cu candidoză invazivă confirmată microbiologic, a fost evaluată într-o analiză cumulată a datelor extrase din 5 studii prospective (1 studiu comparativ cu caspofungină și 4 studii deschise, non-comparative). Pacienții au fost tratați timp de cel puțin 14 zile. La pacienții stabili clinic, s-a permis trecerea la tratamentul pe cale orală cu azoli după cel puțin 5 până la 10 zile de tratament cu anidulafungină. În analiză au fost incluși în total 46 pacienți. Majoritatea pacienților a avut numai candidemie (84,8%; 39/46). Cele mai frecvente tulpini patogene izolate în momentul inițial au fost *C. tropicalis* (34,8%; 16/46), *C. krusei* (19,6%; 9/46), *C. parapsilosis* (17,4%; 8/46), *C. albicans* (15,2%; 7/46) și *C. glabrata* (15,2%; 7/46). Procentul de succes global la sfârșitul tratamentului intravenos (criteriu final principal de evaluare) a fost de 26/46 (56,5%) și la sfârșitul întregului tratament a fost de 24/46 (52,2%). Mortalitatea de orice natură la sfârșitul studiului (vizita de monitorizare la 6 săptămâni) a fost de 21/46 (45,7%).

Eficacitatea tratamentului cu anidulafungină la pacienții adulți neutropenici (definiți ca pacienți cu numărul absolut de neutrofile ≤ 500 celule/mm³ în momentul inițial) cu candidoză invazivă a fost evaluată într-un studiu prospectiv, dublu-orb, randomizat, controlat. Pacienților eligibili li s-a administrat fie anidulafungină (doză de încărcare de 200 mg administrată intravenos, urmată de o doză zilnică de 100 mg administrată intravenos), fie caspofungină (doză de încărcare de 70 mg administrată intravenos, urmată de o doză zilnică de 50 mg administrată intravenos) (randomizare 2:1). Pacienții au fost tratați timp de cel puțin 14 zile. La pacienții stabili clinic, s-a permis trecerea la tratamentul pe cale orală cu azoli după cel puțin 10 zile de tratament de studiu. În total au fost incluși în studiu 14 pacienți neutropenici cu candidoză invazivă confirmată microbiologic (populația ITM) (11 au fost tratați cu anidulafungină și 3 cu caspofungină). Majoritatea pacienților a avut numai candidemie. Cele mai frecvente tulpini patogene izolate în momentul inițial au fost *C. tropicalis* (4 anidulafungină, 0 caspofungină), *C. parapsilosis* (2 anidulafungină, 1 caspofungină), *C. krusei* (2 anidulafungină, 1 caspofungină) și *C. ciferrii* (2 anidulafungină, 0 caspofungină). Procentul de succes global la sfârșitul tratamentului intravenos (criteriu final principal de evaluare) a fost de 8/11 (72,7%) pentru anidulafungină și de 3/3 (100,0%) pentru caspofungină (diferență -27,3; Î 95% -80,9; 40,3); procentul de succes global la sfârșitul întregului tratament a fost de 8/11 (72,7%) pentru anidulafungină și 3/3 (100,0%) pentru caspofungină (diferență -27,3; Î 95% -80,9; 40,3). Mortalitatea de orice natură până

la vizita de monitorizare din săptămâna 6 pentru anidulafungină (populația ITM) a fost de 4/11 (36,4%) și pentru caspofungin de 2/3 (66,7%).

Pacienții cu candidoză invazivă confirmată microbiologic (populația ITM) și cu neutropenie au fost identificați într-o analiză cumulată a datelor extrase din 4 studii prospective cu structură similară, deschise, non-comparative. Eficacitatea tratamentului cu anidulafungină (doză de încărcare de 200 mg administrată intravenos, urmată de o doză zilnică de 100 mg administrată intravenos) a fost evaluată la 35 pacienții adulți neutropenici definiți ca pacienți cu numărul absolut de neutrofile ≤ 500 celule/mm³ sau la 22 pacienți definiți ca pacienți cu numărul de leucocite ≤ 500 celule/mm³ sau la 13 pacienți clasificați de investigator ca neutropenici în momentul inițial. Toți pacienții au fost tratați timp de cel puțin 14 zile. La pacienții stabili clinic, s-a permis trecerea la tratament pe cale orală cu azoli după cel puțin 5 până la 10 zile de tratament cu anidulafungină. Majoritatea pacienților a avut numai candidemie (85,7%). Cele mai frecvente tulpini patogene izolate în momentul inițial au fost *C. tropicalis* (12 pacienți), *C. albicans* (7 pacienți), *C. glabrata* (7 pacienți), *C. krusei* (7 pacienți) și *C. parapsilosis* (6 pacienți). Procentul de succes global la sfârșitul tratamentului intravenos (criteriu final principal de evaluare) a fost de 18/35 (51,4%) și de 16/35 (45,7%) la sfârșitul întregului tratament. Mortalitatea de orice natură până în ziua 28 a fost de 10/35 (28,6%). Procentul de succes global la sfârșitul tratamentului intravenos și la sfârșitul întregului tratament pentru 13 pacienți cu neutropenie evaluați la momentul inițial de investigatori a fost, în ambele cazuri, 7/13 (53,8%).

Date suplimentare la pacienții cu infecții tisulare profunde

Eficacitatea tratamentului cu anidulafungină (doză de încărcare de 200 mg administrată intravenos, urmată de o doză zilnică de 100 mg administrată intravenos) la pacienții adulți cu candidoză tisulară profundă, confirmată microbiologic a fost evaluată într-o analiză cumulată a datelor extrase din 5 studii prospective (1 studiu comparativ și 4 studii deschise). Pacienții au fost tratați timp de cel puțin 14 zile. În cele 4 studii deschise, s-a permis trecerea la tratamentul pe cale orală cu azoli după cel puțin 5 până la 10 zile de tratament cu anidulafungină. În analiză au fost incluși în total 129 pacienți. Douăzeci și unu (16,3%) au avut candidemie concomitentă. Scorul mediu APACHE II a fost de 14,9 (interval 2 – 44). Cele mai frecvente localizări ale infecțiilor au inclus cavitatea peritoneală (54,3%; 70 din 129), tractul hepatobiliar (7,0%; 9 din 129), cavitatea pleurală (5,4%; 7 din 129) și rinichii (3,1%; 4 din 129). Cele mai frecvente tulpini patogene izolate de la nivel tisular profund în momentul inițial au fost *C. albicans* (64,3%; 83 din 129), *C. glabrata* (31,0%; 40 din 129), *C. tropicalis* (11,6%; 15 din 129) și *C. krusei* (5,4%; 7 din 129). Procentul de succes global la sfârșitul tratamentului intravenos (criteriu final principal de evaluare) și la sfârșitul întregului tratament, precum și mortalitatea de orice natură până la vizita de monitorizare la 6 săptămâni sunt prezentate în tabelul 5.

Tabelul 5. Rata de succes globală și mortalitatea din toate cauzele la pacienți cu candidoză tisulară profundă- analiză cumulată

	Populația ITM n/N (%)
Succes global la STIV^b	
Total	102/129 (79,1)
Cavitate peritoneală	51/70 (72,9)
Tract hepatobiliar	7/9 (77,8)
Cavitate pleurală	6/7 (85,7)
Rinichi	3/4 (75,0)
Succes global la SÎT^b	94/129 (72,9)
Mortalitatea de orice natură	40/129 (31,0)

^aSuccesul global a fost considerat succesul clinic și microbiologic

^bSTIV, Sfârșitul Tratamentului Intravenos; SÎT, Sfârșitul Întregului Tratament

Copii și adolescenți

Un studiu prospectiv, în regim deschis, non-comparativ, multinațional a evaluat siguranța și eficacitatea administrării anidulafungin la 68 de copii și adolescenți cu vârsta de la 1 lună până la <18

ani cu candidoză invazivă inclusiv candidemie (CIC). Pacienții au fost stratificați în funcție de vârstă (1 lună până la <2 ani, 2 până la <5 ani și 5 până la <18 ani) și au primit anidulafungin intravenos o dată pe zi (3,0 mg/kg doza de încărcare în ziua 1, și după aceea 1,5 mg/kg doza zilnică de întreținere) timp de până la 35 zile, urmate de o schimbare opțională la fluconazol pe cale orală (6-12 mg/kg și zi, maximum 800 mg/zi). Pacienții au fost urmăriți la 2 și 6 săptămâni după SÎT.

Dintre cei 68 pacienți cărora li s-a administrat anidulafungin, 64 au avut infecție cu *Candida* confirmată microbiologic și au fost evaluați pentru eficacitatea populației în intenție de tratament modificată (ITM). Global, 61 pacienți (92,2%) au avut *Candida* izolată numai din sânge. Patogenii izolați cel mai frecvent au fost *Candida albicans* (25 [39,1%] pacienți), urmată de *Candida parapsilosis* (17 [26,6%] pacienți), și *Candida tropicalis* (9 [14,1%] pacienți). Un răspuns global de succes a fost definit ca având atât un succes al răspunsului clinic, (vindecare sau ameliorare), cât și un răspuns microbiologic de succes (eradicarea sau presupusa eradicare). Procentele generale ale răspunsului global de succes ale populației în ITM sunt prezentate în Tabelul 6.

Tabelul 6. Rezumatul răspunsului global de succes în funcție de grupa de vârstă, populația ITM					
		Răspuns global de succes, n (%)			
Moment de timp	Răspunsul global	1 lună până la < 2 ani (N=16) n (n/N, %)	2 până la < 5 ani (N=18) n (n/N, %)	5 până la < 18 ani (N=30) n (n/N, %)	General (N=64) n (n/N, %)
STIV	Succes	11 (68,8)	14 (77,8)	20 (66,7)	45 (70,3)
	ÎI 95%	(41,3 , 89,0)	(52,4 , 93,6)	(47,2 , 82,7)	(57,6 , 81,1)
SÎT	Succes	11 (68,8)	14 (77,8)	21 (70,0)	46 (71,9)
	ÎI 95%	(41,3 , 89,0)	(52,4 , 93,6)	(50,6 , 85,3)	(59,2 , 82,4)
2 săpt. U	Succes	11 (68,8)	13 (72,2)	22 (73,3)	46 (71,9)
	ÎI 95%	(41,3 , 89,0)	(46,5 , 90,3)	(54,1 , 87,7)	(59,2 , 82,4)
6 săpt. U	Succes	11 (68,8)	12 (66,7)	20 (66,7)	43 (67,2)
	ÎI 95%	(41,3 , 89,0)	(41,0 , 86,7)	(47,2 , 82,7)	(54,3 , 78,4)

ÎI 95% = intervalul de încredere exact 95% pentru proporții binomice utilizând metoda Clopper-Pearson; STIV, Sfârșitul Tratatamentului Intravenos; SÎT, Sfârșitul Întregului Tratatament; U = urmărire; ITM = intenție de tratament modificată; N = număr de subiecți din populație; n = număr de subiecți cu răspunsuri

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Caracteristici farmacocinetice generale

Parametrii farmacocinetici ai anidulafunginei au fost caracterizați la subiecți sănătoși, grupuri speciale și pacienți. A fost observată o variabilitate mică interindividuală în ceea ce privește expunerea sistemică (coeficient de variație de aproximativ 25%). Starea de echilibru a fost atinsă în prima zi după o doză de atac (de două ori doza zilnică de întreținere).

Distribuție

Farmacocinetica anidulafunginei este caracterizată de un timp de înjumătățire prin distribuție rapid (0,5-1 oră) și un volum de distribuție de 30-50 l, care este similar cu volumul total de fluid al corpului. La om, anidulafungina se leagă în proporție mare (>99%) de proteinele plasmatică. La om, nu fost efectuate studii specifice de distribuție cu anidulafungină. Prin urmare, nu sunt disponibile informații referitoare la distribuția anidulafunginei în lichidul cefalorahidian (LCR) și/sau la traversarea barierei hemato-encefalice.

Metabolizare

Nu s-a studiat metabolizarea hepatică a anidulafunginei. Anidulafungina nu este un substrat, inductor sau inhibitor, relevant clinic al izoenzimelor citocromului P450. Este improbabil ca anidulafungina să aibă efecte relevante clinic asupra metabolizării medicamentelor de către izoenzimele citocromului P450.

La temperaturi și pH fiziologice, anidulafungina este transformată chimic lent la o peptidă cu inel deschis, care nu are activitate antifungică. *In vitro*, timpul de înjumătățire prin metabolizare al anidulafunginei în condiții fiziologice este de aproximativ 24 de ore. *In vivo*, metabolitul cu inel deschis este transformat consecutiv în metaboliți peptidici și eliminați în principal prin excreție biliară.

Eliminare

Clearance-ul anidulafunginei este de aproximativ 1 l/oră. Anidulafungina are un timp de înjumătățire prin eliminare predominant de aproximativ 24 de ore, care caracterizează majoritatea profilurilor concentrație plasmatică-timp, și un timp de înjumătățire terminal de 40-50 de ore care caracterizează faza de eliminare finală a profilului.

Într-un studiu clinic cu doză unică, (¹⁴C) anidulafungina radiomarcată (~88 mg) a fost administrată la subiecți sănătoși. Aproximativ 30% din doza radioactivă administrată a fost eliminată în fecale în interval de 9 zile, din care mai puțin de 10% sub formă de medicament nebiotransformat. Mai puțin de 1% din doza radioactivă administrată a fost eliminată în urină, indicând un clearance renal neglijabil. Concentrațiile de anidulafungină au scăzut sub limitele inferioare de determinare la 6 zile după administrare. Cantități neglijabile de radioactivitate derivată din medicamentul administrat a fost regăsită în sânge, urină și fecale până la 8 săptămâni post-administrare.

Liniaritate

Anidulafungina prezintă o farmacocinetică liniară pentru un interval larg de doze zilnice unice (15-130 mg).

Grupuri speciale de pacienți

Pacienți cu infecții fungice

Pe baza analizelor populaționale farmacocinetice, farmacocinetica anidulafunginei la pacienți cu infecții fungice este similară cu cea observată la subiecți sănătoși. În condițiile unui regim de administrare de 200/100 mg zilnic cu o viteză de perfuzie de 1,1 mg/min, C_{max} și C_{min} la starea de echilibru pot atinge aproximativ 7, respectiv 3 mg/l, cu un ASC mediu la starea de echilibru, de aproximativ 110 mg·h/oră.

Greutatea corporală

Deși în cadrul analizei farmacocinetice populaționale greutatea corporală a fost identificată ca fiind o sursă de variabilitate a clearance-ului, greutatea corporală are o relevanță clinică mică asupra farmacocineticii anidulafunginei.

Sexul

Concentrațiile plasmatice ale anidulafunginei la bărbați și femei sănătoși au fost similare. În studiile cu doze repetate la pacienți, eliminarea medicamentului a fost ușor mai rapidă (cu aproximativ 22%) la bărbați.

Vârșnici

Analiza farmacocinetică populațională a arătat că eliminarea medie este diferită ușor între grupul de pacienți în vârstă (pacienți \geq 65 ani, clearance mediu = 1,07 l/oră) și ceilalți pacienți (pacienți $<$ 65 ani, clearance mediu = 1,22 l/oră), totuși intervalul valorilor clearance-ului a fost similar.

Etnie

Caracteristicile farmacocinetice ale anidulafunginei au fost similare între caucazieni, rasă negroidă, asiatici și hispanici.

Infecția cu HIV

Nu sunt necesare ajustări ale dozei în funcție de prezența infecției cu HIV, indiferent de terapia antiretrovirală concomitentă.

Insuficiență hepatică

Anidulafungina nu este metabolizată la nivel hepatic. Farmacocinetica anidulafunginei a fost evaluată la pacienți cu insuficiență hepatică clasa Child-Pugh A, B sau C. Concentrațiile de anidulafungină nu au fost crescute la subiecți, indiferent de gradul de insuficiență hepatică. Deși a fost observată o ușoară scădere a ASC la pacienți cu insuficiență hepatică clasa Child-Pugh C, scăderea s-a încadrat în intervalul estimat la subiecții sănătoși.

Insuficiență renală

Anidulafungina are un clearance renal neglijabil (<1%). Într-un studiu clinic la subiecți cu insuficiență renală ușoară, moderată, severă sau în stadiu terminal (dependenți de dializă), farmacocinetica anidulafunginei a fost similară cu cea observată la pacienți cu funcție renală normală. Anidulafungina nu este dializabilă și poate fi administrat indiferent de perioadele de hemodializă.

Copii și adolescenți

Caracteristicile farmacocinetice ale anidulafunginei au fost studiate la 24 de pacienți copii (cu vârsta cuprinsă între 2 și 11 ani) și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani) imunocompromiși cu neutropenie, după administrarea a cel puțin 5 doze zilnice. Starea de echilibru a fost atinsă în prima zi după administrarea unei doze de atac (de două ori valoarea dozei de întreținere), iar C_{max} și ASC_{ss} au crescut într-o manieră proporțională cu doza. Expunerea sistemică după administrarea dozei zilnice de întreținere de 0,75 și 1,5 mg/kg și zi la această populație a fost comparabilă cu cea observată la adulți după administrarea dozelor de 50, respectiv 100 mg pe zi. Ambele regimuri terapeutice au fost bine tolerate de acești pacienți.

Farmacocinetica anidulafungin a fost investigată la 66 de pacienți copii și adolescenți (cu vârsta de la 1 lună până la <18 ani) cu CIC într-un studiu prospectiv, în regim deschis, non-comparativ, la copii și adolescenți, după administrarea dozei de încărcare de 3,0 mg/kg și a dozei de întreținere de 1,5 mg/kg (vezi pct. 5.1). Pe baza unei analize populaționale de farmacocinetică a datelor combinate de la pacienții adulți și copii și adolescenți cu CIC, parametrii medii de expunere ($ASC_{0-24,ss}$ și $C_{min,ss}$) în starea de echilibru în mod global la grupa de pacienți copii și adolescenți în cadrul tuturor grupelor de vârstă (1 lună până la <2 ani, 2 până la <5 ani și 5 până la <18 ani) au fost comparabili cu cei de la adulții cărora li se administra doza de încărcare de 200 mg și doza de întreținere de 100 mg/zi. Clearance-ul ajustat în funcție de greutatea corporală (l/h/kg) și volumul de distribuție în starea de echilibru (l/kg) au fost similare în cadrul tuturor grupelor de vârstă.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile cu durată de 3 luni, la șobolan și maimuță, a fost observată toxicitate hepatică, incluzând creșteri ale valorii enzimelor și alterări morfologice, la doze de 4-6 ori mai mari decât expunerea clinică anticipată la om. Studiile de genotoxicitate *in vitro* și *in vivo* cu anidulafungină au arătat lipsa potențialului genotoxic. Nu au fost efectuate studii pe termen lung la animale pentru evaluarea potențialului carcinogen al anidulafunginei.

Administrarea de anidulafungină la șobolan nu a indicat nici un efect asupra reproducerii, incluzând fertilitatea la masculi și femele.

Anidulafungina a traversat bariera placentară la șobolan și a fost detectat în plasma fetală.

Studiile de dezvoltare embrion-fetală au fost realizate cu doze de 0,2-2 ori (la șobolan) și 1-4 ori (la iepure) mai mari decât doza terapeutică de întreținere propusă la om, de 100 mg/zi. La șobolan, la cea mai mare doză studiată, anidulafungină nu a determinat efecte toxice legate de medicament asupra dezvoltării. Efectele asupra dezvoltării observate la iepure (greutate fetală ușor redusă) au apărut doar la cea mai mare doză studiată, doză care a determinat și toxicitate maternă.

La șobolani neinfecțați adulți și nou-născuți concentrația de anidulafungină în creier după o singură administrare a fost scăzută (raportul concentrației în creier și plasmă aproximativ 0,2). Cu toate acestea, concentrațiile în creier au crescut la șobolani neinfecțați nou-născuți după administrarea a cinci doze zilnice (raportul concentrației în creier și plasmă aproximativ 0,7). În studiile cu doze multiple la iepuri cu candidoză diseminată și la șoareci cu infecție cu *Candida* la nivelul sistemului nervos central (SNC), s-a demonstrat că anidulafungina reduce încărcarea fungică la nivelul creierului. Rezultatele studiilor de farmacocinetică-farmacodinamică la modele de iepure cu candidoză diseminată și meningoencefalită hematogenă cu *Candida* au indicat că au fost necesare doze mai mari de anidulafungin pentru a trata optim infecții ale țesuturilor SNC față de infecții ale țesuturilor care nu intră în structura SNC (vezi pct. 4.4).

Șobolani au primit anidulafungină în trei niveluri de dozare și au fost aneșteziați în interval de o oră utilizând o asociere de ketamină și xilazină. Șobolani din grupul care a primit doza mare au avut reacții adverse datorate perfuziei, care au fost exacerbate de către aneștezie. Anumiți șobolani din grupul care a primit doza medie au avut reacții similare, dar numai după administrarea aneșteziei. Nu au existat reacții adverse la animalele care au primit doza mică în prezența sau absența aneșteziei și nu au fost observate reacții determinate de perfuzie la grupul care a primit doza medie în absența aneșteziei.

Studiile efectuate la șobolani tineri nu au indicat o susceptibilitate mai mare la hepatotoxicitatea anidulafungin comparativ cu animalele adulte.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Sucroză
Polisorbat 80 (E 433)
Acid tartric
Hidroxid de sodiu (E 524) (pentru ajustarea pH-ului)
Acid clorhidric (E 507) (pentru ajustarea pH-ului)

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente sau electroliți, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

Sunt permise expuneri de până la 96 de ore la temperaturi de până la 25°C, după care pulberea poate fi păstrată în continuare la frigider.

Soluția reconstituită

Soluția reconstituită poate fi păstrată la temperaturi de până la 25°C până la 24 de ore. A nu se congela.

Stabilitatea chimică și fizică a soluției reconstituite a fost demonstrată pentru 24 de ore la 25°C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului.

Soluția perfuzabilă

Soluția perfuzabilă poate fi păstrată la 25°C pentru 48 de ore. A nu se congela.

Stabilitatea chimică și fizică a soluției perfuzabile a fost demonstrată pentru 48 de ore la 25°C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

Pentru condițiile de păstrare după reconstituirea și diluarea medicamentului, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă incoloră de tip I, închis cu dop din cauciuc butilic de tip I și cu capsă de aluminiu cu disc de polipropilenă.

Cutie cu 1 flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Nu sunt cerințe speciale pentru eliminarea reziduurilor.

Anidulafungină Teva trebuie reconstituit cu apă pentru preparate injectabile și diluată ulterior NUMAI cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau cu soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5%). Nu a fost stabilită compatibilitatea soluției reconstituite de Anidulafungină Teva cu substanțe administrare intravenos, aditivi sau alte medicamente decât soluția perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluția perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5%). Soluția perfuzabilă nu trebuie congelată.

Reconstituirea

A se reconstitui aseptice fiecare flacon cu 30 ml apă pentru preparate injectabile pentru a obține o concentrație de 3,33 mg/ml. Timpul de reconstituire este de până la 5 minute. După diluare ulterioară, soluția trebuie aruncată dacă sunt identificate particule sau modificări de culoare ale soluției. După reconstituire, soluția este limpede, incoloră până la galbenă.

Diluarea și perfuzarea

Medicamentele parenterale trebuie inspectate vizual pentru detectarea particulelor și a modificărilor de culoare înainte de administrare, ori de câte ori soluția și recipientul permit acest lucru. În cazul în care se identifică particule sau modificări de culoare, se elimină soluția.

Pacienții adulți

A se transfera aseptice conținutul flaconului (flacoanelor) reconstituit(e) într-o pungă (sau flacon) de perfuzie intravenoasă conținând soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9mg/ml (0,9%) sau soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5%), pentru a se obține concentrația potrivită a soluției perfuzabile. În tabelul de mai jos sunt prezentate volumele necesare pentru o concentrație de 0,77 mg/ml pentru a obține soluția perfuzabilă finală și instrucțiunile pentru fiecare doză.

Cerințele de diluare pentru administrarea Anidulafungină Teva

Doza	Numărul de flacoane cu pulbere	Volumul reconstituit total	Volumul perfuzabil ^A	Volumul perfuzabil total ^B	Rata de perfuzie	Durata minimă a perfuziei
100 mg	1	30 ml	100 ml	130 ml	1,4 ml/min sau 84 ml/oră	90 min

200 mg	2	60 ml	200 ml	260 ml	1,4 ml/min sau 84 ml/oră	180 min
--------	---	-------	--------	--------	--------------------------	---------

^ASoluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5%).

^BConcentrația soluției perfuzabile este 0,77 mg/ml

Rata perfuziei nu trebuie să depășească 1,1 mg/min (echivalent cu 1,4 ml/min sau 84 ml/oră când soluția se reconstituie și se diluează conform instrucțiunilor) (vezi pct. 4.2, 4.4 și 4.8).

Copii și adolescenți

Pentru copii cu vârstă cuprinsă între 1 lună și 18 ani, volumul de soluție perfuzabilă necesară pentru administrarea dozei va varia în funcție de greutatea pacientului. Soluția reconstituită trebuie să fie diluată în continuare la o concentrație de 0,77 mg/ml pentru soluția de perfuzie finală. Se recomandă o seringă programabilă sau o pompă de perfuzie. **Rata de perfuzare a soluției nu trebuie să depășească 1,1 mg/minut (echivalent cu 1,4 ml/minut sau 84 ml/oră atunci când este reconstituită și diluată conform instrucțiunilor)** (vezi pct 4.2 și 4.4).

1. Se calculează doza pacientului și se reconstituie flaconul(flacoanele) necesare conform instrucțiunilor de reconstituire pentru a furniza o concentrație de 3,33 mg/ml (vezi pct. 2 și 4.2)
2. Se calculează volumul necesar (ml) de anidulafungină reconstituită:
 - Volum de anidulafungină (ml) = Doza de anidulafungină (mg) ÷ 3,33 mg/ml
3. Se calculează volumul total al soluției dozate (ml) necesar pentru a obține o concentrație finală de 0,77 mg/ml:
 - Volumul total al soluției dozate (ml) = Doza de anidulafungină (mg) ÷ 0,77 mg/ml
4. Se calculează volumul de solvent [clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5%)] necesar pentru a obține o concentrația dorită:
 - Volumul total al solventului (ml) = Volumul total al soluției dozate (ml) - Volumul de anidulafungină (ml)
5. A se transfera aseptice volumele necesare (ml) de anidulafungină și clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5%) într-o seringă pentru perfuzie sau într-o pungă de perfuzie intravenoasă pentru administrare.

Numai pentru o singură administrare. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Str. Domnița Ruxandra nr. 12, parter, sector 2, București
România
Tel: 021 230 65 24

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14686/2022/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Iunie 2018

Data reînnoirii autorizației : Septembrie 2022.

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Septembrie 2022