

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Anidulafungină Rompharm 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.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare flacon conține fructoză 100 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Pulbere de culoare albă sau 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 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 Rompharm 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 încărcare 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 care efectuează ședințe de dializă. Anidulafungină Rompharm poate fi administrată indiferent de momentul hemodializei (vezi pct. 5.2).

Alte grupe speciale de pacienți

Nu sunt necesare ajustări ale dozei la 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 Anidulafungină Rompharm nu au fost stabilite la nou-născuți (vârsta < 1 lună) (vezi pct. 4.4).

Mod de administrare

Numai pentru administrare intravenoasă.

Anidulafungină Rompharm trebuie reconstituită cu apă pentru preparate injectabile, până la obținerea concentrației de 3,33 mg/ml și, ulterior, diluată 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).

Se recomandă administrarea Anidulafungină Rompharm cu o viteză a perfuziei care să nu depășească 1,1 mg/minut (echivalent cu 1,4 ml/minut atunci când se reconstituie și se diluează conform instrucțiunilor). 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 Rompharm 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*, osteomielite sau meningită.

Eficacitatea anidulafunginei a fost evaluată doar la un număr limitat de pacienți cu neutropenie (vezi pct. 5.1).

Copii și adolescenți

Nu se recomandă tratamentul cu Anidulafungină Rompharm 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 dintre 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 serice crescute ale enzimelor hepatice trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor de agravare a disfuncției 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, utilizarea de anidulafungină trebuie întreruptă și trebuie administrat tratamentul adecvat.

Reacții determinate de perfuzie

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 asociate perfuziei în cazul administrării concomitente de anestezice (vezi pct 5.3). Relevanța clinică a acestui efect nu este cunoscută. Cu toate acestea, este necesară precauție în cazul administrării concomitente de anidulafungină cu anestezice.

Conținutul de fructoză

Anidulafungină Rompharm conține fructoză.

Acest medicament nu trebuie administrat pacienților cu intoleranță ereditară la fructoză (IEF) decât dacă este strict necesar.

Este posibil ca sugarii și copiii mici (cu vârsta sub 2 ani) să nu fi fost încă diagnosticați cu IEF.

Medicamentele (care conțin fructoză) administrate intravenos pot pune viața în pericol și nu trebuie să fie administrate la acest grup de pacienți dacă nu există o nevoie clinică considerabilă și sunt disponibile alternative.

Trebuie efectuată o anamneză detaliată cu privire la simptomele IEF pentru fiecare pacient înainte de administrarea acestui medicament.

Conținut de sodiu

Anidulafungină Rompharm conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per flacon. Pacienții care urmează o dietă cu conținut scăzut de sodiu pot fi informați că acest medicament practic „nu conține sodiu”.

Anidulafungină Rompharm poate fi diluat cu soluții care conțin sodiu (vezi pct. 6.6) și acest aspect trebuie avut în vedere în relație cu cantitatea totală de sodiu care va fi administrată pacientului din toate sursele.

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, cu posibilitate de administrare concomitentă. Nu sunt necesare ajustări ale dozei pentru niciunul dintre medicamente atunci când anidulafungina este administrată concomitent cu ciclosporină, voriconazol sau tacrolimus și nu sunt necesare ajustări ale dozei de anidulafungină în cazul administrării concomitente cu amfotericină B sau rifampicină.

Copii și adolescenți

Studiile privind interacțiunile au fost efectuate numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea anidulafunginei la femeile gravide sunt inexistente. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Anidulafungină Rompharm nu este recomandat în timpul sarcinii decât dacă beneficiul pentru mamă depășește clar riscul potențial la făt.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă anidulafungina se excretă în laptele matern, la om. Datele farmacodinamice/toxicologice obținute la animale au evidențiat excreția anidulafunginei în lapte.

Nu se poate exclude un risc pentru sugar. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu Anidulafungină Rompharm având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

În studiile efectuate cu anidulafungină la șobolani masculi și femele 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 sunt relevante.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În timpul tratamentului cu anidulafungină, au fost raportate reacții adverse determinate de perfuzie în studiile clinice, inclusiv erupție cutanată tranzitorie, prurit, dispnee, bronhospasm, hipotensiune arterială (evenimente frecvente), eritem facial, bufeuri și urticarie (evenimente 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) observate la 840 subiecți cărora li s-a administrat anidulafungină 100 mg, sub categoria de frecvență corespunzătoare: 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	Hipopota-semie	Hiperglicemie				
Tulburări ale sistemului nervos		Convulsii, cefalee				
Tulburări vasculare		Hipotensiune arterială, hipertensiune arterială	Eritem facial bufeuri			
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Bronhospasm, dispnee				
Tulburări gastrointestinale	Diaree, greață	Vărsături	Durere în zona abdominală superioară			
Tulburări hepatobiliare		Creștere a valorilor serice ale alanin aminotransferazei, creștere a concentrației plasmatice a fosfatazei alcaline, creștere a valorilor serice ale aspartat aminotransferazei, creștere a bilirubinemiei, colestază	Creștere a concentrației plasmatice a gamma-glutamilt-transferazei			

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente ≥ 1/10	Frecvente ≥ 1/100 și < 1/10	Mai puțin frecvente ≥ 1/1000 și < 1/100	Rare ≥ 1/10000 și < 1/1000	Foarte rare < 1/10000	Cu frecvență necunoscută
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupție cutanată, prurit	Urticarie			
Tulburări renale și ale căilor urinare		Creștere a Creatininemiei				
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			Durere la locul de perfuzare			

* Vezi pct. 4.4.

Copii și adolescenți

Siguranța administrării anidulafunginei 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 evenimente 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 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 încărcare. Nu au fost raportate reacții adverse clinice. Nu a fost observată toxicitate limitantă a dozei într-un studiu efectuat la 10 voluntari sănătoși cărora le-a fost administrată o doză de încărcare de 260 mg, urmată de administrarea dozei de 130 mg zilnic; 3 din 10 subiecți au prezentat creșteri tranzitorii, asimptomatice ale valorilor serice ale 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.

Anidulafungina nu este dializabilă.

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*.

Anidulafungina 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” (în care 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 anidulafungina.

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).

Specia 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
Alte specii de <i>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 eficace 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 cu *C. albicans* rezistentă la fluconazol la iepure cu neutropenie și infecții diseminate cu *C. glabrata* rezistentă la fluconazol la șoarece cu neutropenie.

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 cu neutropenie 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 încărcare administrată intravenos de 200 mg, urmată de o doză zilnică administrată intravenos de 100 mg) sau fluconazol (doză de încărcare administrată intravenos de 800 mg, urmată de o doză zilnică administrată intravenos 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 terapia cu fluconazol administrat pe cale orală, după cel puțin 10 zile de tratament administrat intravenos, cu condiția să tolereze medicamentul administrat 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 medicamentul 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 evaluare a eficacității, răspunsul global în populația ITM la terminarea tratamentului intravenos, anidulafungina a fost comparată cu fluconazol într-o comparație statistică în două etape, specificată anterior (non-inferioritate, urmată de superioritate). Un răspuns global de succes a fost reprezentat de 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 vârsta cuprinsă între 16 și 91 de ani, au fost randomizați în cadrul tratamentului și li s-a administrat cel puțin o doză din medicamentele din studiu. Cel mai frecvent izolate tulpini la momentul inițial au fost *C. albicans* (63,8% în grupul de tratament cu anidulafungină, 59,3% în grupul de tratament cu fluconazol), urmate de *C. glabrata* (15,7% în grupul de tratament cu anidulafungină, 25,4% în grupul de tratament cu fluconazol), *C. parapsilosis* (10,2% în grupul de tratament cu anidulafungină, 13,6% în grupul de tratament cu fluconazol) și *C. Tropicalis* (11,8% în grupul de tratament cu anidulafungină, 9,3% în grupul de tratament cu fluconazol) – cu 20, 13 respectiv 5 izolate din ultimele 3 specii, în grupul tratat cu anidulafungină. Majoritatea pacienților au avut scoruri Apache II ≤ 20 și foarte puțini au prezentat neutropenie.

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 candidemie	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%)	-

Tabelul 3. Succesul global în populația ITM: criteriile finale principale și secundare de evaluare			
	Anidulafungină	Fluconazol	Diferența între grupuri ^a (ÎÎ 95%)
Terminarea tratamentului I.V. (criteriu final de evaluare 1)	96/127 (75,6%)	71/118 (60,2%)	15,42 (3,9, 27,0)
<i>Specii non-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%)	-
Pacienți fără neutropenie (NAN celule/mm ³ > 500)	94/124 (75,8%)	69/114 (60,5%)	-
Pacienți cu neutropenie (NAN, 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

^a Calculată ca anidulafungină minus fluconazol

^b Cu sau fără candidemie concomitentă

^c Intra-abdominală

^d Date prezentate pentru pacienți cu un singur microorganism patogen la momentul inițial

^e Intervale de încredere 98,3%, ajustate post-hoc pentru comparații multiple a perioadelor secundare NAN - Număr Absolut de Neutrofile

Frecvențele mortalității în brațele de tratament 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 cu neutropenie

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 neutropenie (definiți ca pacienți cu numărul absolut de neutrofile ≤ 500 celule/mm³, numărul de leucocite ≤ 500 celule/mm³ sau clasificați de investigator ca având neutropenie la 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 caspofungin 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 au avut numai candidemie (84,8%; 39/46). Cele mai frecvente tulpini patogene izolate la 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 cu neutropenie (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 cu neutropenie cu candidoză invazivă, confirmată microbiologic (populația ITM) (11 au fost tratați cu anidulafungină și 3 cu caspofungină). Majoritatea pacienților au avut numai candidemie. Cele mai frecvente tulpini patogene izolate la 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; ÎI 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; ÎI 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 caspofungină 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 cu neutropenie, definiți ca pacienți cu număr absolut de neutrofile ≤ 500 celule/mm³ sau la 22 pacienți cu număr de leucocite ≤ 500 celule/mm³ sau la 13 pacienți clasificați de investigator ca având neutropenie la momentul inițial. Toți 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. 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. Procentul de succes global^a și mortalitatea de orice natură la pacienții 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)

^a Succesul global a fost considerat succesul clinic și microbiologic
^b STIV, Sfârșitul Tratatamentului Intravenos; SÎT, Sfârșitul Întregului Tratatament

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 împărțiți în funcție de vârstă (1 lună până la <2 ani, 2 până la <5 ani și 5 până la <18 ani) și au primit anidulafungină 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/zi, maximum 800 mg/zi). Pacienții au fost monitorizați la 2 și 6 săptămâni după SÎT.

Dintre cei 68 pacienți cărora li s-a administrat anidulafungină, 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)
	ÎÎ 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)
	ÎÎ 95%	(41,3, 89,0)	(52,4, 93,6)	(50,6, 85,3)	(59,2, 82,4)
2 săpt. M	Succes	11 (68,8)	13 (72,2)	22 (73,3)	46 (71,9)
	ÎÎ 95%	(41,3, 89,0)	(46,5, 90,3)	(54,1, 87,7)	(59,2, 82,4)
6 săpt. M	Succes	11 (68,8)	12 (66,7)	20 (66,7)	43 (67,2)
	ÎÎ 95%	(41,3, 89,0)	(41,0, 86,7)	(47,2, 82,7)	(54,3, 78,4)

ÎÎ 95% = intervalul de încredere exact 95% pentru proporții binomice utilizând metoda Clopper-Pearson; STIV, Sfârșitul Tratatamentului Intravenos; SÎT, Sfârșitul Întregului Tratatament; M = monitorizare;

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, grupe 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 administrarea unei doze de încărcare (de două ori mai mare decât doza zilnică de întreținere).

Distribuție

Farmacocinetica anidulafunginei este caracterizată de un timp de înjumătățire plasmatică prin distribuție rapid (0,5-1 oră) și un volum de distribuție de 30-50 l, care este similar cu volumul total de lichide al corpului. La om, anidulafungina se leagă în proporție mare (>99%) de proteinele plasmatică. La om, nu au 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 degradată chimic lent la o peptidă cu inel deschis, care nu are activitate antifungică. *In vitro*, timpul de înjumătățire plasmatică prin transformarea anidulafunginei, în condiții fiziologice, este de aproximativ 24 de ore. *In vivo*, produsul cu inel deschis este transformat consecutiv în produși peptidici de degradare și eliminat în principal prin excreție biliară.

Eliminare

Clearance-ul anidulafunginei este de aproximativ 1 L/oră. Anidulafungina are un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare predominant de aproximativ 24 de ore, care caracterizează majoritatea profilului concentrație plasmatică-timp și un timp de înjumătățire plasmatică 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 marcată radioactiv administrată a fost eliminată în materiile fecale în interval de 9 zile, din care mai puțin de 10% sub formă de medicament netransformat. Mai puțin de 1% din doza marcată radioactiv administrată a fost eliminată în urină, indicând un clearance renal neglijabil. Concentrațiile plasmatică de anidulafungină au scăzut sub limitele inferioare de determinare la 6 zile după administrare. Cantități neglijabile de radioactivitate derivată din medicamentul administrat au fost regăsite în sânge, urină și materii 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

Pacienții 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 unei scheme 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 medie la starea de echilibru de aproximativ 110 mg·x oră /l.

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

Vârștnici

Analiza farmacocinetică populațională a arătat că eliminarea medie este diferită ușor între grupul de pacienți vârstnici (pacienți ≥ 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 clasele Child-Pugh A, B sau C. Concentrațiile plasmatice de anidulafungină nu au fost crescute la subiecți, indiferent de gradul de insuficiență hepatică. Deși a fost observată o ușoară scădere a ASC la pacienții cu insuficiență hepatică clasa Child-Pugh C, valoarea redusă s-a încadrat în intervalul de valori estimate la subiecții sănătoși.

Insuficiență renală

Anidulafungina are un clearance renal neglijabil ($< 1\%$). Într-un studiu clinic efectuat 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 administrată indiferent de ședințele 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 încărcare (de două ori mai mare decât valoarea dozei de întreținere), iar C_{max} și ASC_{ss} au crescut într-o manieră proporțională cu doza. La această grupă de populație, expunerile sistemice după administrarea dozei zilnice de întreținere de 0,75 mg/kg/zi și a dozei zilnice de întreținere de 1,5 mg/kg/zi au fost comparabile cu cele observate la adulți după administrarea dozelor de 50 mg pe zi, respectiv 100 mg pe zi. Ambele scheme terapeutice au fost bine tolerate de acești pacienți.

Farmacocinetica anidulafunginei 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, efectuate la șobolan și maimuță, a fost observată toxicitate hepatică, incluzând creșteri ale valorii enzimelor și modificări morfologice, la doze care determină expuneri 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 niciun efect asupra funcției de reproducere, incluzând fertilitatea la masculi și femele.

Anidulafungina a traversat bariera placentară la șobolan și a fost detectată 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, anidulafungina 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 neinfecțiați 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 neinfecțiați nou-născuți după administrarea a cinci doze zilnice (raportul concentrației în creier și plasmă aproximativ 0,7). În studiile cu doze repetate efectuate la iepure cu candidoză diseminată și la șoarece cu infecții 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 anidulafungină pentru a trata optim infecțiile țesuturilor SNC față de țesuturile non-SNC (vezi pct. 4.4).

La șobolan s-au administrat trei valori de doze de anidulafungină și au fost aneștizați în interval de o oră utilizând o asociere de ketamină și xilazină. Șobolani din grupul la care s-a administrat doza mare au avut reacții adverse determinate de perfuzie, care au fost exacerbate de către anestezie. Anumiți șobolani din grupul la care s-a administrat doza medie au avut reacții similare, dar numai după administrarea anesteziei. Nu au existat reacții adverse la animalele la care s-a administrat doza mică în prezența sau absența anesteziei și nu au fost observate reacții determinate de perfuzie la grupul la care s-a administrat doza medie în absența anesteziei.

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Fructoză
Manitol
Polisorbat 80
Acid tartric
Hidroxid de sodiu 1M (pentru ajustarea pH-ului)
Acid clorhidric 1M (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

Soluția reconstituită

Stabilitatea chimică și fizică a soluției reconstituite, utilizând apa pentru preparate injectabile ca solvent de reconstituire, a fost demonstrată pentru 24 de ore la 25°C.

Soluția reconstituită și diluată

Stabilitatea chimică și fizică a soluției pentru perfuzie (soluție reconstituită și diluată) în timpul utilizării a fost demonstrată timp de 48 de ore la 25°C, atunci când soluția reconstituită este diluată cu soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5%).

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 1, cu dop din cauciuc bromobutlic de culoare gri și etanșat cu capsă de aluminiu cu disc de plastic de culoare albă.

Cutie cu 1 flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Nu sunt cerințe speciale pentru eliminarea reziduurilor.

Anidulafungină Rompharm trebuie reconstituit cu apă pentru preparate injectabile și diluat ulterior NUMAI cu soluție perfuzabilă 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 Rompharm cu substanțe, 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. Soluțiile reconstituite sunt soluții limpezi și incolore, fără particule vizibile sau precipitat. Dacă după diluarea ulterioară sunt identificate particule sau modificări de culoare ale soluției, soluția trebuie aruncată.

Diluarea și perfuzarea

Medicamentele cu administrare parenterală trebuie inspectate vizual pentru detectarea particulelor sau modificărilor de culoare înainte de administrare, ori de câte ori soluția și recipientul permit acest lucru. Dacă sunt identificate particule sau modificări de culoare, eliminați soluția.

Pacienți 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 9 mg/ml (0,9%) sau soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5%), pentru a obține concentrația corespunzătoare de anidulafungină. În tabelul de mai jos sunt prezentate diluțiile pentru a obține o concentrație de 0,77 mg/ml în soluția perfuzabilă finală și instrucțiunile de perfuzie pentru fiecare doză.

Cerințele de diluare pentru administrarea Anidulafungină Rompharm

Doza	Numărul de flacoane cu pulbere	Volumul reconstituit total	Volumul perfuzabil ^A	Volumul perfuzabil total ^B	Viteza perfuziei	Durata minimă a perfuziei
100 mg	1	30 ml	100 ml	130 ml	1,4 ml/minut sau 84 ml/oră	90 minut
200 mg	2	60 ml	200 ml	260 ml	1,4 ml/minut sau 84 ml/oră	180 minut

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

^B Concentrația soluției perfuzabile este 0,77 mg/ml

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

Copii și adolescenți

Pentru copiii și adolescenții cu vârste cuprinse între 1 lună și < 18 ani, volumul de soluție perfuzabilă necesară pentru administrarea dozei variază în funcție de greutatea corporală a pacientului. Soluția reconstituită trebuie să fie diluată suplimentar până la o concentrație de 0,77 mg/ml pentru a obține soluția de perfuzie finală. Se recomandă utilizarea unei seringi programabile sau a unei pompe de perfuzie. **Viteza de perfuzare a soluției nu trebuie să depășească 1,1 mg/minut (echivalent cu 1,4 ml/minut sau 84 ml/oră atunci când soluția este reconstituită și diluată conform instrucțiunilor)** (vezi pct. 4.2 și 4.4).

1. Se calculează doza pacientului și se reconstituie flaconul/flacoanele necesar(e), conform instrucțiunilor de reconstituire pentru a furniza o concentrație de 3,33 mg/ml (vezi pct. 4.2)

2. Se calculează volumul (ml) necesar de anidulafungină reconstituită:

- $\text{Volumul de anidulafungină (ml)} = \text{Doza de anidulafungină (mg)} \div 3,33 \text{ mg/ml}$

3. Se calculează volumul total al soluției de dozare (ml) necesar pentru a obține o concentrație finală de 0,77 mg/ml:

- $\text{Volumul total al soluției dozate (ml)} = \text{Doza de anidulafungină (mg)} \div 0,77 \text{ mg/ml}$

4. Se calculează volumul de solvent [soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5%) sau soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%)] necesar pentru a obține concentrația dorită:

- $\text{Volumul total al solventului (ml)} = \text{Volumul total al soluției dozate (ml)} - \text{Volumul de anidulafungină (ml)}$

5. Se transferă în condiții aseptice volumele necesare (ml) de anidulafungină și soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție de glucoză 50 mg/ml (5%) într-o seringă pentru perfuzie sau într-o pungă de perfuzie intravenoasă necesară pentru administrare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Rompharm Company S.R.L.
Str. Eroilor, nr. 1A, Otopeni 075100, Jud. Ilfov
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15237/2023/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Decembrie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie 2023