

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Anidulafungin Sandoz 100 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks viaal sisaldab: 100 mg anidulafungiini.

Manustamiskõlblikuks muudetud infusioonilahuse kontsentraat sisaldab anidulafungiini kontsentratsiooniga 3,33 mg/ml ja lahjendatud infusioonilahus sisaldab anidulafungiini kontsentratsiooniga 0,77 mg/ml.

INN. *Anidulafunginum*

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks viaal sisaldab 100 mg fruktoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentradi pulber.

Valge kuni valkjast pätsike või pulber.

Manustamiskõlblikuks muudetud lahuse pH on 3,5...5,5.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Invasiivse kandidiaasi ravi täiskasvanutel ja lastel vanuses 1 kuu kuni < 18 aastat (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Anidulafungin Sandoz'ega võib alustada invasiivsete seeninfektsioonide ravis kogenud arst. Enne ravi tuleb võtta proovid seenekultuuri külvide jaoks.

#### Annustamine

Ravi võib alustada enne külvitulemuste selgumist ja kohandada nende selgumisel vastavalt tulemustele.

*Täiskasvanud (annustamine ja ravi kestus)*

Esimesel ravipäeval tuleb manustada 200 mg algannus ja järgnevalt 100 mg ööpäevas.

Ravi kestus peab põhinema patsiendi kliinilisel ravivastusel. Üldiselt jätkatakse seenevastast ravi vähemalt 14 päeva pärast viimast positiivset külvitulemust.

Puuduvad andmed 100 mg annuste manustamise kohta pikema perioodi jooksul kui 35 päeva.

*Neeru- ja maksakahjustusega patsiendid*

Kerge, mõõduka või raske maksakahjustusega patsientide puhul ei ole vaja annust kohandada. Ka mistahes raskusastmega neerupuudulikkuse korral (sh dialüüsravi saavatel patsientidel) ei ole vaja annust kohandada. Anidulafungin Sandoz't võib manustada hemodialüüsi toimumisajast sõltumatult (vt lõik 5.2).

#### *Teised patsientide erirühmad*

Täiskasvanud patsientidel ei ole vaja annust kohandada soo, kehakaalu, etnilise kuuluvuse, HIV-positiivsuse põhjal ega eakatel (vt lõik 5.2)

#### *Lapsed (vanuses 1 kuu kuni < 18 aastat) (annustamine ja ravi kestus)*

Esimesel päeval tuleb manustada üksik algannus 3,0 mg/kg (mitte ületades 200 mg), millele järgneb edaspidi iga päev manustatud säilitusannus 1,5 mg/kg (mitte ületades 100 mg).

Ravi kestus peab põhinema patsiendi kliinilisel ravivastusel.

Üldiselt jätkatakse seenevastast ravi vähemalt 14 päeva pärast viimast positiivset külvitulemust.

Anidulafungin Sandoz'e ohutus ja efektiivsus vastsündinutel (< 1 kuu vanustel) ei ole veel kindlaks tehtud (vt lõik 4.4).

#### Manustamisviis

Ainult intravenoosseks kasutamiseks.

Anidulafungin Sandoz'e manustamiskõlblikuks muutmiseks lisatakse sellele süstevett kontsentratsioonini 3,33 mg/ml ja seejärel lahjendatakse lõpliku infusioonilahuse kontsentratsioonini 0,77 mg/ml. Laste puhul varieerub annuse manustamiseks vajaliku infusioonilahuse maht sõltuvalt lapse kehakaalust. Ravimi manustamiskõlblikuks muutmise juhiseid (vt lõik 6.6).

Anidulafungin Sandoz'e infusioonikiirus ei tohi soovitatavalt ületada 1,1 mg minutis (vastab 1,4 ml/min kui manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamine on tehtud vastavalt juhistele). Anidulafungiini manustamisel kiirusega kuni 1,1 mg minutis tekib infusiooniga seotud reaktsioone harva (vt lõik 4.4).

Anidulafungin Sandoz't ei tohi manustada boolussüstena.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Ülitundlikkus teiste ehinokandiinide ravimirühma kuuluvate ravimite suhtes.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Anidulafungin Sandoz'e mõju *Candida endocarditis* infektsiooniga, osteomüeliidi või meningiidiga patsientidel ei ole uuritud.

Anidulafungin Sandoz'e efektiivsust on hinnatud ainult piiratud arvul neutropeeniaga patsientidel (vt lõik 5.1).

#### Lapsed

Anidulafungin Sandoz'e kasutamist vastsündinutel (< 1 kuu vanustel) ei soovitata. Vastsündinute ravimisel tuleb arvestada, et ravi toimiks ka kesknärvisüsteemi haaratusega dissemineeritud kandidiaasi korral. Mittekliinilised infektsioonimudelid on näitavad, et piisava ravitoime saavutamiseks kesknärvisüsteemis tuleb kasutada anidulafungiini suuremaid annuseid (vt lõik 5.3), mis omakorda põhjustab abiaine polüsorbaat 80 annuse suurenemist. Kirjanduse andmetel on polüsorbaatide suuri annuseid seostatud potentsiaalselt eluohtliku toksilisusega vastsündinutel.

## **Puuduvad kliinilised andmed, mis toetaksid anidulafungiini lõigus 4.2 soovitatud annustest suuremate annuste efektiivsust ja ohutust.**

### Toime maksale

Tervetel vabatahtlikel ja patsientidel, kellele manustati anidulafungiini, on täheldatud maksaensüümide aktiivsuse suurenemist. Mõnel patsiendil, kellel oli raske kaasuv haigus ja kellele manustati teiste ravimite hulgas ka anidulafungiini, tekkisid kliiniliselt olulised maksafunktsiooni häired. Kliinilistes uuringutes on aeg-ajalt täheldatud tõsiseid maksafunktsiooni häireid, hepatiiti ja maksapuudulikkust. Patsiente, kellel anidulafungiinravi ajal tekib maksaensüümide aktiivsuse suurenemine, tuleb jälgida maksafunktsiooni näitajaid ja hinnata tuleb võimalike ohtude ning anidulafungiinravi jätkamisest tuleneva kasu suhet.

### Anafülaktilised reaktsioonid

Anidulafungiini manustamisel on teatatud anafülaktiliste reaktsioonide tekkimisest, sealhulgas šokist. Nende reaktsioonide tekkimisel tuleb ravi anidulafungiiniga lõpetada ja alustada sobiva raviga.

### Infusiooniga seotud reaktsioonid

Anidulafungiini infusiooniga seotud kõrvaltoimetest on teatatud nahalööbest, urtikaariast, punetusest, nahasügelusest, düspnoest, bronhospasmist ja hüpotensioonist. Infusiooniga seotud kõrvaltoimeid esineb harva, kui anidulafungiini infusiooni manustamise kiirus ei ületa 1,1 mg minutis (vt lõik 4.8).

Mittekliinilistes uuringutes (rottidel) on täheldatud anesteetikumide samaaegsel manustamisel infusiooniga seotud reaktsioonide süvenemist (vt lõik 5.3). Selle leiu kliiniline tähtsus ei ole teada. Sellest hoolimata tuleb anidulafungiini ja anesteetikumide samaaegsel manustamisel olla ettevaatlik.

### Anidulafungin Sandoz sisaldab fruktoosi ja naatriumi

Päriliku fruktoositalumatusega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada, välja arvatud äärmisel vajadusel.

Imikutel ja väikelastel (alla 2-aastased) ei pruugi veel olla diagnoositud päriliku fruktoositalumatust. Intravenoosselt manustatud ravimid (mis sisaldavad fruktoosi) võivad olla eluohtlikud ning neid ei tohi selles populatsioonis manustada vältimatu vajaduseta ja juhul, kui on olemas alternatiivsed ravivõimalused. Enne selle ravimi manustamist tuleb igalt patsiendilt võtta päriliku fruktoositalumatuse sümptomite üksikasjalik anamnees.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes viaalis, st on põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Anidulafungiin ei ole kliiniliselt oluline substraat, indutseerija ega inhibiitor tsütokroom P450 isoensüümidele (1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A). Märkida tuleb, et *in vitro* uuringute põhjal ei saa täielikult välistada *in vivo* koostoimeid.

Ravimite koostoimeuuringud viidi läbi ravimitega, mida tõenäoliselt manustatakse koos anidulafungiiniga. Terapeutiliste annuste manustamisel ei ole kummagi ravimi annuste kohandamine vajalik, kui anidulafungiini manustatakse koos tsüklosporiini, vorikonasooli või takroliimusega. Anidulafungiini annust ei ole vaja kohandada amfoteritsiin B või rifampitsiini samaaegsel manustamisel.

### Lapsed

Koostoimeid on uuritud ainult täiskasvanutel.

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Rasedus

Puuduvad andmed anidulafungiini kasutamise kohta rasedatel naistel. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Anidulafungin Sandoz't ei soovitata kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui eeldatav kasu emale ületab selgelt võimalikud ohud lootele.

#### Imetamine

Ei ole teada, kas anidulafungiin eritub inimese rinnapiima. Olemasolevad farmakodünaamika/toksikoloogia andmed loomadel on näidanud anidulafungiini eritumist rinnapiima. Riski imikutele ei saa välistada.

Tuleb otsustada, kas katkestada rinnaga toitmine või loobuda anidulafungiinravist, kaaludes imetamise kasulikkust lapsele ja ravi kasu naisele.

#### Fertiilsus

Isas- ja emasrottidega läbi viidud uuringus ei avaldanud anidulafungiin toimet fertiilsusele (vt lõik 5.3).

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Ei ole asjakohane.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

#### Ohutusprofili kokkuvõte

Anidulafungiini kasutamisel on kliinilistes uuringutes täheldatud ka infusiooniga seotud kõrvaltoimeid, mis hõlmasid nahalöövet, sügelust, düspnoed, bronhospasmi, hüpotensiooni (sageli esinevad kõrvaltoimed), nahaõhetust, kuumahooge ja urtikaariat (aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed) ning mille kokkuvõtted on toodud tabelis 1 (vt lõik 4.4).

#### Kõrvaltoimete tabel

Järgnevas tabelis on kõikvõimalike põhjustega kõrvaltoimeid (MedDRA organsüsteemi klasside järgi) 840 patsiendilt, kes said 100 mg anidulafungiini, järgmiste esinemissagedustega: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1\ 000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10\ 000$ ) ja spontaansed teated, mille esinemissagedus on teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

**Tabel 1. Kõrvaltoimete tabel**

Organsüsteemi klass	Väga sage $\geq 1/10$	Sage $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$	Aeg-ajalt $\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$	Harv $\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$	Väga harv $< 1/10\ 000$	Teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired			Koagulopaatia			
Immuunsüsteemi häired						Anafülaktiline šokk, anafülaktiline reaktsioon*
Ainevahetus- ja toitumishäired	Hüpokaleemia	Hüperglükeemia				
Närvisüsteemi häired		Krambid, peavalu				
Vaskulaarsed häired		Hüpotensioon, hüpertensioon	Ohetus, kuumahood			
Respiratoorsed, rindkere ja		Bronhospasm, düspnoe				

mediastiinumi häired						
Seedetrakti häired	Kõhu-lahtisus, iiveldus	Oksendamine	Ülakõhu valu			
Maksa ja sapiteede häired		Alaniinamino-transferaasi tõus, vere aluselise fosfataasi tõus, aspartaaminotransferaasi tõus, vere bilirubiinitaseme tõus, kolestaas	Gammaglutamüül-transferaasi tõus			
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Nahalööve, sügelus	Urtikaaria			
Neerude ja kuseteede häired		Vere kreatiniinitaseme tõus				
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid			Valu infusioonikohas			

\* Vt lõik 4.4.

#### Lapsed

Anidulafungiini ohutust uuriti prospektiivses avatud mittevõrdlevas uuringus invasiivse kandidiaasi, sh kandideemiaga 68 lapsel (vanuses 1 kuu kuni < 18 aastat) (vt lõik 5.1). Teatud maksa ja sapiteede kõrvaltoimeid, sh alaniinaminotransferaasi (ALAT) ja aspartaaminotransferaasi (ASAT) aktiivsuse suurenemine, täheldati sagedamini lastel (7...10%) võrrelduna täiskasvanutega (2%). Kuigi seos võis olla juhuslik või oleneda põhihaiguse raskusastmest, ei saa välistada, et maksa ja sapiteede kõrvaltoimed esinevad lastel sagedamini kui täiskasvanutel.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada [www.raviamet.ee](http://www.raviamet.ee) kaudu.

### **4.9 Üleannustamine**

Nagu iga üleannustamise korral, tuleb vajadusel rakendada üldisi toetavaid meetmeid. Üleannustamise korral võivad tekkida lõigus 4.8 nimetatud kõrvaltoimed.

Kliiniliste uuringute käigus manustati üks kord kogemata algannusena 400 mg annus. Kliinilisi kõrvaltoimeid ei täheldatud. Annuse suurendamist piiravat toksilisust ei täheldatud ka 10 tervel vabatahtlikul läbiviidud uuringus, kus ravimit manustati algannuses 260 mg ja järgnevalt annuses 130 mg ööpäevas. Kümnest isikust kolmel tekkis mööduv, asümptomaatiline transaminaaside aktiivsuse suurenemine ( $\leq 3$  x üle normi ülemise piiri ULN).

Lastel läbi viidud kliinilise uuringu ajal manustati ühele patsiendile kaks anidulafungiini annust, mis olid 143% eeldatavast annusest. Kliinilistest kõrvaltoimetest ei teatatud.

Anidulafungin Sandoz ei ole dialüüsitav.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

## 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: seenevastased ained süsteemseks kasutamiseks, teised seenevastased ained süsteemseks kasutamiseks.

ATC-kood: J02AX06

### Toimemehhanism

Anidulafungiin on poolsünteetiline ehinokandiin (lipopeptiid), mida sünteesitakse *Aspergillus nidulans*'i fermentatsioonisaadusest.

Anidulafungiin inhibeerib selektiivselt 1,3-beeta-D-glükaani süntaasi – ensüümi, mida leidub seente, aga mitte imetajate rakkudes. See inhibeerib 1,3-beeta-D-glükaani teket, mis on seeneraku seina olulise tähtsusega koostisosa. On näidatud, et anidulafungiinil on fungitsiidne toime *Candida* pärmiseente vastu ja *Aspergillus fumigatus*'e hüüfi piirkondade vastu, kus toimub raku aktiivne kasvamine.

### Toime in vitro

Anidulafungiin näitas *in vitro* järgmiste *Candida* liikide vastast toimet: *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. Parapsilosis*, *C. krusei* ja *C. tropicalis*. Nende leidude kliinilise olulisuse kohta leiate teavet lõigust „Kliiniline efektiivsus ja ohutus“.

Sihtgeeni *hot spot*-piirkondade isolaatide mutatsioone on seostatud kliiniliste ebaõnnestumiste või infektsiooni läbimurdega. Suurem osa kliinilistest juhtudest hõlmab ravi kaspofungiiniga. Loomkatsetes kannavad need mutatsioonid ristresistentsust kõigi kolme ehinokandiini suhtes ning seetõttu liigitatakse sellised isolaadid ehinokandiiniresistentseteks, kuni anidulafungiini kohta koguneb täiendavat kliinilist teavet.

Anidulafungiini *in vitro* *Candida* liikide vastane toime ei ole ühtlane. Täpsemalt on *C. parapsilosis*'e puhul anidulafungiini minimaalsed inhibeerivad kontsentratsioonid (*minimum inhibitory concentration*, MIC) kõrgemad kui teiste *Candida* liikide puhul. Antimikroobse tundlikkuse määramise Euroopa komitee (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST) on kehtestanud standardse meetodi *Candida* liikide tundlikkuse määramiseks anidulafungiini suhtes ja vastavad tundlikkuslaved.

### **Tabel 2. EUCAST-i tundlikkuslaved**

<b>Candida liik</b>	<b>MIC tundlikkuslävi (mg/l)</b>	
	<b>≤S (tundlik)</b>	<b>&gt;R (resistentne)</b>
<i>Candida albicans</i>	0,03	0,03
<i>Candida glabrata</i>	0,06	0,06
<i>Candida tropicalis</i>	0,06	0,06
<i>Candida krusei</i>	0,06	0,06
<i>Candida parapsilosis</i>	4	4
<i>Teised Candida liigid</i> <sup>1</sup>	Ei ole piisavalt tõendeid	

<sup>1</sup> Liigist sõltumatud tundlikkuslaved on määratud peamiselt farmakokineetika/dünaamika andmete põhjal ja need ei sõltu konkreetsete *Candida* liikide MIC-väärtustest. Neid kasutatakse ainult organismide jaoks, millel ei ole spetsiifilist tundlikkusläve.

### Toime in vivo

Parenteraalselt manustatud anidulafungiin oli efektiivne *Candida* liikide suhtes nii immunokompetentsete kui ka immuunpuudulikkusega hiirte ja küülikute mudelites. Ravi anidulafungiiniga vähendas loomade suremust ning 24...96 tundi pärast viimast manustamist teostatud uurimisel ka *Candida* liikide sisaldust organites.

Eksperimentaalsed uuringud hõlmasid ka dissemineerunud *C. albicans*'i infektsiooni neutropeeniaga küülikutel, flukonasooli suhtes resistentset söögitoru/suuõõne infektsiooni neutropeeniaga küülikutel ja flukonasooli suhtes resistentset dissemineerunud *C. glabrata* infektsiooni neutropeeniaga hiirtel.

### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

#### *Kandideemia ja teised invasiivse kandidiaasi vormid*

Anidulafungiini ohutust ja tõhusust hinnati keskses III faasi randomiseeritud topeltpimedas mitmekeskuselises paljurahvuselises uuringus kandideemia ja/või teiste invasiivse kandidiaasi vormidega valdavalt mitte-neutropeeniaga patsientidel ning väikesel arvul patsientidel, kellel oli tegemist sügavate kudede *Candida*-infektsiooni või abstsessi moodustumisega kulgeva haigusega. Uuringust arvati spetsiaalselt välja *Candida* poolt põhjustatud endokardiidi, osteomüeliidi või meningiidi või *C. krusei* poolt põhjustatud infektsiooniga patsiendid. Patsiendid jagati randomiseeritult gruppidesse, kus neile manustati kas anidulafungiini (200 mg intravenoosse algannusena ja järgnevalt intravenoosselt annuses 100 mg ööpäevas) või flukonasooli (800 mg intravenoosse algannusena ja järgnevalt intravenoosselt annuses 400 mg ööpäevas). Patsiendid stratifitseeriti APACHE II skoori ( $\leq 20$  ja  $> 20$ ) ja neutropeenia esinemise või selle puudumise alusel. Ravi kestis vähemalt 14 päeva, kuid mitte rohkem kui 42 päeva. Mõlemas uuringugrupis lubati patsientidel pärast vähemalt 10 päeva kestnud intravenooset ravi üle minna flukonasooli suukaudsele manustamisele, tingimusel et nad talusid suukaudset ravi ja olid olnud palavikuta vähemalt 24 tundi ja nende viimased verekülvid olid olnud *Candida* suhtes negatiivsed.

Patsiendid, kes said vähemalt ühe annuse uuringuravimit ja kellel tavaliselt steriilsest piirkonnast võetud *Candida* külv oli enne uuringusse lülitamist positiivne, arvati modifitseeritud ravikavatsuslikku (*modified intent-to-treat* (MITT)) gruppi. Esmases efektiivsusanalüüsis võrreldi MITT populatsioonis üldist reageerimist anidulafungiini või flukonasooliga läbiviidud intravenoossele ravile. Selleks kasutati eelnevalt määratletud kaheastmelist statistilist võrdlust (esiteks põhimõttel „uus ravim ei ole halvem“ ja seejärel põhimõttel „uus ravim on parem“). Edukas üldine reageerimine eeldas nii kliinilise seisundi paranemist kui ka haigustekitaja mikrobioloogilist hävitamist. Patsiente jälgiti kuus nädalat pärast ravi lõppu.

Kakssada viiskümmend kuus patsienti vanuses 16 kuni 91 aastat randomiseeriti ravi saamiseks ja neile manustati vähemalt üks annus uuringuravimit. Kõige sagedasemad enne ravi isoleeritud mikroobitüved olid *C. albicans* (63,8% anidulafungiini puhul, 59,3% flukonasooli puhul), millele järgnesid *C. glabrata* (15,7%, 25,4%), *C. parapsilosis* (10,2%, 13,6%) ja *C. tropicalis* (11,8%, 9,3%). Viimase kolme tekitaja puhul oli anidulafungiini grupis vastavalt 20, 13 ja 15 isoleeritud tüve. Enamikel patsientidest oli Apache II skoor  $\leq 20$  ja väga vähestel esines neutropeenia.

Efektiivsusandmed (nii üldised andmed kui ka erinevate alamgruppide kohta) on esitatud Tabelis 3.

<b>Tabel 3. Üldine edukuse määr MITT populatsioonis: esmased ja teised tulemusnäitajad</b>			
	Anidulafungiin	Flukonasool	Erinevus gruppide vahel <sup>a</sup> (95%)
<b>Intravenoosse ravi lõpp (esmane)</b>	<b>96/127 (75,6%)</b>	<b>71/118 (60,2%)</b>	<b>15,42 (3,9, 27,0)</b>
Ainult kandideemia	88/116 (75,9%)	63/103 (61,2%)	14,7 (2,5, 26,9)
Teised steriilsed piirkonnad <sup>b</sup>	8/11 (72,7%)	8/15 (53,3%)	-
Peritoneaalvedelik/IA <sup>c</sup> abtsess	6/8	5/8	
Muu	2/3	3/7	

<i>C. albicans</i> <sup>d</sup>	60/74 (81,1%)	38/61 (62,3%)	-
Mitte- <i>albicans</i> 'i liigid <sup>d</sup>	32/45 (71,1%)	27/45 (60,0%)	-
Apache II skoor ≤20	82/101 (81,2%)	60/98 (61,2%)	-
Apache II skoor >20	14/26 (53,8%)	11/20 (55,0%)	-
Ilma neutropeeniata (ANC, rakku/mm <sup>3</sup> >500)	94/124 (75,8%)	69/114 (60,5%)	-
Neutropeeniaga (ANC, rakku/mm <sup>3</sup> ≤ 500)	2/3	2/4	-
<b>Teised tulemusnäitajad</b>			
Kogu ravi lõpp	94/127 (74,0%)	67/118 (56,8%)	17,24 (2,9, 31,6) <sup>e</sup>
2. nädala järelkontroll	82/127 (64,6%)	58/118 (49,2%)	15,41 (0,4, 30,4) <sup>e</sup>
6. nädala järelkontroll	71/127 (55,9%)	52/118 (44,1%)	11,84 (-3,4,

<sup>a</sup> Arvutatud: anidulafungiini miinus flukonasool

<sup>b</sup> Koos kaasuva kandidaemiaga või ilma

<sup>c</sup> Intraabdominaalne

<sup>d</sup> Esitatud on andmed patsientide kohta, kellel sedastati algselt ainult üks haigusetekitaja.

<sup>e</sup> 98,3% usaldusintervall, kohandatud *post hoc* analüüsis sekundaarsete ajahetkede mitmikvõrdlustele. Suremuse määrad anidulafungiini ja flukonasooli grupis on esitatud Tabelis 4.

<b>Tabel 4. Suremus</b>		
	Anidulafungiin	Flukonasool
<b>Üldine suremus uuringus</b>	<b>29/127 (22,8%)</b>	<b>37/118 (31,4%)</b>
Suremus uuringuravimi manustamise ajal	10/127 (7,9%)	17/118 (14,4%)
<i>Candida</i> infektsioonidega seotud suremus	2/127 (1,6%)	5/118 (4,2%)

#### Lisateave neutropeeniaga patsientide kohta

Anidulafungiini (200 mg intravenoosne küllastusannus ja seejärel intravenoosselt 100 mg ööpäevas) efektiivsust neutropeeniaga täiskasvanud patsientidel (määratud enne ravi absoluutne neutrofiilide arv ≤ 500 rakku/mm<sup>3</sup>, WBC ≤ 500 rakku/mm<sup>3</sup> või uurija poolt enne ravi liigitatud neutropeeniana), kellel oli mikrobioloogiliselt kinnitatud invasiivne kandidiaas, hinnati 5 prospektiivse uuringu (1 võrdlusuuring kaspofungiini suhtes ja 4 avatud mittevõrdlusuuringut) koondandmete analüüsis. Patsiente raviti vähemalt 14 päeva. Kliiniliselt stabiilsete patsientide puhul lubati üle minna suukaudsele asoolravile pärast vähemalt 5...10-päevast ravi anidulafungiiniga. Analüüs hõlmas kokku 46 patsienti. Suuremal osal patsientidest oli ainult kandidaemia (84,8%; 39/46). Enne ravi olid kõige sagedamini isoleeritud patogeene *C. tropicalis* (34,8%; 16/46), *C. krusei* (19,6%; 9/46), *C. parapsilosis* (17,4%; 8/46), *C. albicans* (15,2%; 7/46) ja *C. glabrata* (15,2%; 7/46). Edukas üleüldine ravivastus intravenoosse ravi lõpus (esmane tulemusnäitaja) oli 26/46 (56,5%) ja kogu ravi lõpus 24/46 (52,2%). Üldsuremus uuringu lõpus (6. nädala järelkontrollivisiidi ajaks) oli 21/46 (45,7%).

Anidulafungiini efektiivsust neutropeeniaga täiskasvanud patsientidel (määratletud kui absoluutne neutrofiilide arv ≤ 500 rakku/mm<sup>3</sup>), kellel oli invasiivne kandidiaas, hinnati prospektiivses topeltpimedas randomiseeritud kontrollitud uuringus. Uuringusse valitud patsientidele manustati kas anidulafungiini (200 mg intravenoosne küllastusannus ja seejärel intravenoosselt 100 mg ööpäevas) või kaspofungiini (70 mg intravenoosne küllastusannus ja seejärel intravenoosselt 50 mg ööpäevas) (randomiseerimissuhe 2:1). Patsiente raviti vähemalt 14 päeva.

Kliiniliselt stabiilsete patsientide puhul lubati üle minna suukaudsele asoolravile pärast vähemalt 10-päevast ravi anidulafungiiniga. Kokku kaasati uuringusse 14 neutropeeniaga patsienti, kellel oli mikrobioloogiliselt kinnitatud invasiivne kandidiaas (MITT-populatsioon) (11 anidulafungiini rühmas;



3 kaspofungiini rühmas). Suuremal osal patsientidest oli ainult kandideemia. Sagedasemateks enne ravi isoleeritud patogeenideks olid *C. tropicalis* (4 anidulafungiini rühmas, 0 kaspofungiini rühmas), *C. parapsilosis* (2 anidulafungiini rühmas, 1 kaspofungiini rühmas), *C. krusei* (2 anidulafungiini rühmas, 1 kaspofungiini rühmas) ja *C. ciferrii* (2 anidulafungiini rühmas, 0 kaspofungiini rühmas). Intravenoosse ravi lõpuks oli edukas üleüldine ravivastus 8/11 (72,7%) anidulafungiini rühmas ja 3/3 (100,0%) kaspofungiini rühmas (erinevus  $-27,3$ ; 95% CI  $-80,9$ ;  $40,3$ ); kogu ravi lõpuks oli edukas üleüldine ravivastus 8/11 (72,7%) anidulafungiini rühmas ja 3/3 (100,0%) kaspofungiini rühmas (erinevus  $-27,3$ ; 95% CI  $-80,9$ ;  $40,3$ ). Üldsuresus 6. nädala järelkontrollivisiidiks oli anidulafungiini rühmas (MITT-populatsioonis) 4/11 (36,4%) ja kaspofungiini rühmas 2/3 (66,7%).

Mikrobioloogiliselt kinnitatud invasiivse kandidiaasiga (MITT-populatsioon) ja neutropeeniaga patsiendid määrati kindlaks 4 sarnase ülesehitusega prospektiivse avatud mitte-võrdlusuuringu koondandmete analüüsis. Anidulafungiini (200 mg intravenoosne küllastusannus ja seejärel intravenoosselt 100 mg ööpäevas) efektiivsust hinnati 35 täiskasvanud patsiendil, kellel oli neutropeenia määratud enne ravi absoluutne neutrofiilide arv  $\leq 500$  rakku/mm<sup>3</sup> või WBC  $\leq 500$  rakku/mm<sup>3</sup> 22 patsiendil või uurija poolt enne ravi liigitatud neutropeeniana 13 patsienti). Kõiki patsiente raviti vähemalt 14 päeva. Kliiniliselt stabiilsete patsientide puhul lubati üle minna suukaudsele asoolravile pärast vähemalt 5...10-päevast ravi anidulafungiiniga. Suuremal osal patsientidest oli ainult kandideemia (85,7%). Sagedasemateks enne ravi isoleeritud patogeenideks olid *C. tropicalis* (12 patsienti), *C. albicans* (7 patsienti), *C. glabrata* (7 patsienti), *C. krusei* (7 patsienti) ja *C. parapsilosis* (6 patsienti). Edukas üleüldine ravivastus intravenoosse ravi lõpus (esmane tulemusnäitaja) oli 18/35 (51,4%) ja kogu ravi lõpus 16/35 (45,7%). Üldsuresus 28. päevaks oli 10/35 (28,6%). Edukas üleüldine ravivastus oli nii intravenoosse ravi lõpus kui ka kogu ravi lõpus 7/13 (53,8%) 13 patsiendil, kellel uurijate hinnangul esines enne ravi neutropeenia.

#### Täiendavad andmed süvakudede infektsiooniga patsientide kohta

Anidulafungiini (200 mg intravenoosne küllastusannus ja seejärel intravenoosselt 100 mg ööpäevas) efektiivsust mikrobioloogiliselt kinnitatud süvakudede kandidiaasiga täiskasvanud patsientidel hinnati analüüsid 5 prospektiivse uuringu (1 võrdlusuuring ja 4 avatud uuringut) koondandmete analüüsis. Patsiente raviti vähemalt 14 päeva. Neljas avatud uuringus lubati kliiniliselt stabiilsed patsiendid üle viia suukaudsele ravile asooliga vähemalt 5...10-päevase anidulafungiiniga ravi järel. Kokku hõlmas analüüs 129 patsienti. Kahekümne ühel neist (16,3%) oli kaasuv kandideemia. Keskmise APACHE II skoor oli 14,9 (vahemikus 2...44). Kõige sagedasemateks infektsioonikolleteks olid kõhuõõs (54,3%; 70/129), maksa- ja sapiteed (7,0%; 9/129), pleuraõõs (5,4%; 7/129) ning neerud (3,1%; 4/129). Enne ravi süvakudedest isoleeritud kõige sagedasemad patogeenid olid *C. albicans* (64,3%; 83/129), *C. glabrata* (31,0%; 40/129), *C. tropicalis* (11,6%; 15/129) ja *C. krusei* (5,4%; 7/129). Edukas üleüldine ravivastus intravenoosse ravi lõpus (esmane tulemusnäitaja) ja kogu ravi lõpus ning üldsuresus 6. nädala järelkontrolli visiidiks on toodud tabelis 5.

**Tabel 5. Edukas üleüldine ravivastus<sup>a</sup> ja üldsuresus süvakudede kandidiaasiga patsientidel – koondandmete analüüs**

	MITT-populatsioon n/N (%)
<b>Edukas üleüldine ravivastus, EOIVT<sup>b</sup></b>	
Üldine	102/129 (79,1)
Kõhuõõs	51/70 (72,9)
Maksa ja sapiteed	7/9 (77,8)
Pleuraõõs	6/7 (85,7)
Neerud	3/4 (75,0)
<b>Edukas üleüldine ravivastus, EOT<sup>b</sup></b>	94/129 (72,9)
<b>Üldsuresus</b>	40/129 (31,0)

<sup>a</sup> Edukaks üleüldiseks ravivastuseks nimetati nii kliinilist kui mikrobioloogilist edukat ravivastust

<sup>b</sup> EOIVT, *End of Intravenous Treatment* (intravenoosse ravi lõpp); EOT, *End of All Treatment* (kogu ravi lõpp)

## Lapsed

Anidulafungiini ohutust ja efektiivsust hinnati prospektiivses avatud mittevõrdlevas rahvusvahelises uuringus 68 lapsel vanuses 1 kuu kuni < 18 aastat, kellel oli invasiivne kandidiaas, sh kandideemia. Patsiendid rühmitati vanuse järgi (1-kuused kuni < 2-aastased, 2- kuni < 5-aastased ja 5-aastased kuni < 18-aastased) ning neile manustati üks kord ööpäevas intravenoosselt anidulafungiini (1. päeval algannus 3,0 mg/kg ja edaspidi säilitusannus 1,5 mg/kg ööpäevas) kuni 35 päeva jooksul, millele järgnes valikuline üleminek suukaudsele flukonasoolile (6...12 mg/kg ööpäevas, maksimaalselt 800 mg ööpäevas). Patsiente kontrolliti 2. ja 6. nädalal pärast esialgse ravi lõppu.

68 patsiendist, kes said anidulafungiini, oli 64-l mikrobioloogiliselt tõestatud *Candida* infektsioon ja neid hinnati efektiivsuse osas modifitseeritud ravikavatsusega (MITT) rühmas. Kokku isoleeriti *Candida* ainult verest 61 patsiendil (92,2%). Kõige sagedamini isoleeritud patogeeni oli *Candida albicans* (25 patsienti [39,1%]), millele järgnesid *Candida parapsilosis* (17 patsienti [26,6%]) ja *Candida tropicalis* (9 patsienti [14,1%]). Edukas üldine ravivastus määratleti kui edukas kliiniline ravivastus (tervenemine või seisundi paranemine) koos eduka mikrobioloogilise ravivastusega (haigustekitaja hävitamine või eeldatud hävitamine). Eduka üldise ravivastuse määrad MITT rühmas on toodud tabelis 6.

		Edukas üldine ravivastus, n (%)			
Ajapunkt	Üldine ravivastus	1-kuused kuni < 2-aastased (N = 16) n (n/N, %)	2- kuni < 5-aastased (N = 18) n (n/N, %)	5 kuni < 18-aastased (N = 30) n (n/N, %)	Kokku (N = 64) n (n/N, %)
EOIVT	Edukas	11 (68,8)	14 (77,8)	20 (66,7)	45 (70,3)
	95% CI	(41,3; 89,0)	(52,4; 93,6)	(47,2; 82,7)	(57,6; 81,1)
EOT	Edukas	11 (68,8)	14 (77,8)	21 (70,0)	46 (71,9)
	95% CI	(41,3; 89,0)	(52,4; 93,6)	(50,6; 85,3)	(59,2; 82,4)
2-nädala FU	Edukas	11 (68,8)	13 (72,2)	22 (73,3)	46 (71,9)
	95% CI	(41,3; 89,0)	(46,5; 90,3)	(54,1; 87,7)	(59,2; 82,4)
6-nädala FU	Edukas	11 (68,8)	12 (66,7)	20 (66,7)	43 (67,2)
	95% CI	(41,3; 89,0)	(41,0; 86,7)	(47,2; 82,7)	(54,3; 78,4)

95% CI = binoomsete proportsioonide täpne 95% usaldusvahemik (*confidence interval*) Clopperi-Pearsoni meetodiga; EOIVT (ingl *End of Intravenous Treatment*) = intravenoosse ravi lõpp; EOT (ingl *End of All Treatment*) = kogu ravi lõpp; FU (ingl *follow-up*) = järelkontroll; MITT (ingl *modified intent-to-treat*) = modifitseeritud ravikavatsuslik; N = uuritavate arv rühmas; n = ravivastusega uuritavate arv

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Üldised farmakokineetilised omadused

Anidulafungiini farmakokineetilisi omadusi on kirjeldatud tervetel vabatahtlikel, eripopulatsioonidel ja patsientidel. Eri inimestel oli ravimi süsteemne saadavus üldiselt sarnane (variatsioonikoefitsient ligikaudu 25%). Tasakaalukontsentratsioon saavutati esimesel päeval pärast algannuse manustamist (kahekordne ööpäevane säilitusannus).

### Jaotumine

Anidulafungiini farmakokineetikat iseloomustavad kiire jaotumise poolväärtusaeg (0,5...1 tundi) ja jaotusruumala 30...50 l, mis on sarnane kogu keha vedelike ruumalale. Anidulafungiin seondub

ulatuslikult inimese plasmavalkudega (>99%). Uuringuid anidulafungiini jaotumise kohta spetsiifilistesse kudedesse ei ole inimestel läbi viidud. Seetõttu puudub teave anidulafungiini tungimise kohta tserebrospinaalvedelikku ja/või läbi hematoentsefaalbarjääri.

### Biotransformatsioon

Anidulafungiini puhul ei ole maksa kaudu toimuvat metabolismi täheldatud. Anidulafungiin ei ole kliiniliselt oluline substraat, indutseerija ega inhibiitor tsütokroom P450 isoensüümidele. On vähe tõenäoline, et anidulafungiin mõjutab kliiniliselt olulisel määral tsütokroom P450 isoensüümide kaudu metaboliseeruvate ravimite metabolismi.

Anidulafungiin allub füsioloogilise temperatuuri ja pH juures aeglasele keemilisele lagunemisele. Selle käigus muudetakse ta avatud tsükliga peptiidiks, millel puudub seenevastane aktiivsus. Füsioloogilistes tingimustes on anidulafungiini *in vitro* lagunemise poolväärtusaeg ligikaudu 24 tundi. *In vivo* transformeeritakse avatud tsükliga peptiid laguproduktideks, mis eritatakse peamiselt sapiga.

### Eritumine

Anidulafungiini kliirens on ligikaudu 1 l/h. Anidulafungiini algne eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 24 tundi, mis iseloomustab enamikku plasma kontsentratsiooni-aja profiilist, ja terminaalne poolväärtusaeg on 40...50 tundi, mis iseloomustab terminaalset eliminatsiooni faasi profiili.

Ühekordse annuse kliinilises uuringus manustati tervetele vabatahtlikele radioaktiivselt märgistatud (14C) anidulafungiini (~88 mg). Ligikaudu 30% manustatud radioaktiivselt märgistatud annusest eritati väljaheidetega 9 päeva jooksul (vähem kui 10% ravimist eritus muutumatul kujul). Vähem kui 1% manustatud radioaktiivselt märgistatud annusest eritati uriiniga, mis viitab sellele, et ravimi renaalne kliirens on ebaoluline. Anidulafungiini kontsentratsioonid langesid allapoole kindlakstehtavat taset 6. päeval pärast annuse manustamist. Ebaolulises koguses leiti ravimist tulenevat radioaktiivsust verest, uriinist ja väljaheidetest veel 8 nädalat pärast ravimi manustamist.

### Lineaarsus

Ühekordse ööpäevase annuse puhul on anidulafungiini farmakokineetika lineaarne üsna suure annusevahemikus (15...130 mg).

### Patsientide erirühmad

#### *Seeninfektsioonidega patsiendid*

Erinevates populatsioonides teostatud farmakokineetilised uuringud on näidanud, et anidulafungiini farmakokineetika on seeninfektsioonidega patsientidel sarnane tervetel vabatahtlikel täheldatuga. Ravimi manustamisel annuses 200/100 mg, kui infusioonikiiruseks on 1,1 mg/min, võivad tasakaaluseisundi  $C_{max}$  ja minimaalne kontsentratsioon ( $C_{min}$ ) ulatuda ligikaudu vastavalt 7 ja 3 milligrammini liitris ning keskmine tasakaaluseisundi AUC on sellisel juhul ligikaudu 110 mg h/l.

#### *Kehakaal*

Kuigi farmakokineetika uuringutes näidati, et kehakaal põhjustab kliirensi varieeruvust, ei ole kehakaalul anidulafungiini farmakokineetikale kliiniliselt olulist mõju.

#### *Sugu*

Tervetel meestel ja naistel olid anidulafungiini plasmakontsentratsioonid sarnased. Mitmeannuselises uuringus oli ravimi kliirens meestel pisut kiirem (ligikaudu 22%).

#### *Eakad*

Farmakokineetika uuringutest nähtus, et kliirensi mediaan on eakatel võrreldes noorematega pisut erinev ( $\geq 65$ -aastased patsiendid, kliirensi mediaan = 1,07 l/h;  $< 65$ -aastased patsiendid, kliirensi mediaan = 1,22 l/h), kuid kliirensi vahemik oli sarnane.

#### *Etniline kuuluvus*

Kaukaaslastel, mustanahalistel, asiaatidel ja hispaania keelt kõnelevatest maadest pärinevatel patsientidel oli anidulafungiini farmakokineetika sarnane.

#### *HIV-positiivsed patsiendid*

Vaatamata samaaegsele retroviirusevastasele ravile ei ole HIV-positiivsetel patsientidel annuste kohandamine vajalik.

#### *Maksapuudulikkus*

Anidulafungiin ei metaboliseeru maksas. Anidulafungiini farmakokineetikat hinnati patsientidel, kelle maksapuudulikkuse astmeks oli Child-Pugh' klassifikatsiooni järgi A, B või C. Anidulafungiini kontsentratsioonid ei suurenenud ühegi maksakahjustuse raskusastme korral. Siiski märgati patsientidel, kelle maksapuudulikkuse aste oli Child-Pugh' klassifikatsiooni järgi C, kergelt AUC langust, mille ulatus jäi aga piiridesse, mida võib eeldada ka tervetel inimestel.

#### *Neerupuudulikkus*

Anidulafungiini renaalne kliirens on ebaoluline (<1%). Kliinilises uuringus kerge, mõõduka, raske või lõppfaasis oleva (dialüüsisist sõltuva) neerupuudulikkusega patsientidel sarnanes anidulafungiini farmakokineetika normaalse neerufunktsiooniga isikutel täheldatuga. Anidulafungiin ei ole dialüüsitav ja seda võib manustada hemodialüüsi toimumise ajast sõltumatult.

#### *Lapsed*

Anidulafungiini farmakokineetikat uuriti 24 immuunpuudulikkuse ja neutropeeniaga lapsel (2- kuni 11-aastased) ja noorukil (12- kuni 17-aastased) pärast vähemalt viie ööpäevase annuse manustamist. Tasakaalukontsentratsioon saavutati esimesel päeval pärast algannuse manustamist (kahekordne ööpäevane säilitusannus) ja tasakaaluseisundi  $C_{max}$  ja  $AUC_{ss}$  suurenesid annusest sõltuvalt. Pärast igapäevase säilitusannuse (0,75 mg/kg ja 1,5 mg/kg ööpäevas) manustamist oli süsteemne saadavus selles populatsioonis võrreldav täiskasvanutel täheldatud süsteemse saadavusega, kui ravimit manustati vastavalt annustes 50 mg ja 100 mg ööpäevas. Need patsiendid talusid mõlemat raviskeemi hästi.

Anidulafungiini farmakokineetikat hinnati prospektiivses avatud mittevõrdlevas uuringus 66 lapsel (vanuses 1 kuu kuni < 18 aastat), kellel oli invasiivne kandidiaas, sh kandidemia, ning kellele manustati 3,0 mg/kg algannusena ja 1,5 mg/kg/ööpäevas säilitusannusena (vt lõik 5.1). Invasiivse kandidiaasiga, sh kandidemia, täiskasvanute ja laste kombineeritud andmete populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal olid ekspositsiooni keskmised parameetrid ( $AUC_{0-24,ss}$  ja  $C_{min,ss}$ ) tasakaalukontsentratsiooni tingimustes laste kõigi vanuserühmade lõikes (1 kuused kuni < 2-aastased, 2- kuni < 5-aastased ja 5-aastased kuni < 18-aastased) võrreldavad täiskasvanutega, kellele manustati 200 mg algannusena ja 100 mg ööpäevas säilitusannusena. Kehakaalu suhtes kohandatud kliirens (l/h/kg) ja jaotusruumala tasakaalukontsentratsiooni seisundis (l/kg) olid kõigi vanuserühmade vahel sarnased.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Kolm kuud kestnud uuringute käigus täheldati nii rottidel kui ka ahvidel maksatoksilisuse nähte, sh ensüümide aktiivsuse suurenemist ja morfoloogilisi muutusi, kui ravimit manustati annustes, mille puhul ekspositsioon ravimile oli 4...6 korda suurem kui kliiniliste annuste puhul eeldada võiks. *In vitro* ja *in vivo* genotoksilisuse uuringutes ei ilmnunud anidulafungiinil genotoksilist potentsiaali. Anidulafungiini kartsinogeense potentsiaali hindamiseks ei ole pikaajalisi loomkatseid läbi viidud.

Anidulafungiini manustamisel rottidele ei avaldanud see reproduktsioonile, sh isas ja emasloomade viljakusele, mingit toimet.

Rottidel läbis anidulafungiin platsentaarbarjääri ja seda leiti ka loote plasmast.

Embrüonaalse ja lootelise arengu uuringud viidi läbi annustega, mis ületasid 0,2...2 korda (rottidel) ja 1...4 korda (küülikutel) soovitatava terapeutilise säilitusannuse 100 mg/ööpäevas. Anidulafungiin ei põhjustanud rottidel ravimiga seotud arengutoksilisust ka suurimate uuritud annuste puhul. Küülikutel täheldatud toimed loote arengule (veidi vähenenud loote kaal) ilmnisid ainult grupis, kus manustati kõige suuremat uuritud annust, mis põhjustas toksilisuse nähte ka emasloomadel.

Nakatumata täiskasvanutel ja vastsündinud rottidel oli anidulafungiini kontsentratsioon ajus pärast ühe annuse manustamist väike (aju/plasma suhe ligikaudu 0,2). Samas oli anidulafungiini kontsentratsioon nakatumata vastsündinud rottide ajus suurenenud pärast viie ööpäevase annuse manustamist (aju/plasma suhe ligikaudu 0,7). Korduva manustamise uuringutes dissemineerunud kandidiaasiga küülikutel ja kesknärvisüsteemi *Candida* infektsiooniga hiirtel on leitud, et anidulafungiin vähendab ajus seenerakkude arvu. Dissemineeritud kandidiaasiga ja hematogeense *Candida* meningoentsefaliidiga küülikumudelite farmakokineetiliste ja farmakodünaamiliste uuringute tulemustes täheldati, et infektsioonide optimaalseks raviks kesknärvisüsteemis on vaja suuremaid anidulafungiini annuseid võrreldes mitte kesknärvisüsteemi kudedega (vt lõik 4.4).

Anidulafungiini manustati rottidele kolmes erinevas annuses ja loomad anesteseeriti ühe tunni jooksul, kasutades ketamiini ja ksülaasiini kombinatsiooni. Suurima annuse grupis tekkisid rottidel infusiooniga seotud reaktsioonid, mida anesteesia süvendas. Mõnedel rottidel tekkisid sarnased reaktsioonid ka keskmise annuse grupis, kuid ainult pärast anestetikumide manustamist. Väikese annuse grupis ei ilmnunud sõltumata anesteesiast mingeid kõrvaltoimeid ja anesteesia puudumisel ei tekkinud infusiooniga seotud reaktsioone ka keskmise annuse grupis.

Noorte rottidega tehtud uuringutes ei täheldatud suuremat tundlikkust anidulafungiini hepatotoksilisuse suhtes võrreldes täiskasvanud rottidega.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Fruktoos  
Mannitool  
Polüsorbaat 80  
Piimhape  
Naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)  
Kontsentreeritud vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks)

### **6.2. Sobimatus**

Seda ravimpreparaati ei tohi segada ega manustada koos teiste ravimite ega elektrolüütidega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

Kuni 96 tunni jooksul võib säilitada temperatuuril kuni 25 °C ja pulbrit võib edasi säilitada külmkapis.

Manustamiskõlblikuks muudetud infusioonilahuse kontsentraat

Manustamiskõlblikuks muudetud infusioonilahuse kontsentraadi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril kuni 25 °C.

Lahjendatud infusioonilahus

Infusioonilahust võib säilitada 48 tundi temperatuuril 25 °C.

Mitte lasta külmuda.

Lahjendatud infusioonilahuse kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 48 tunni jooksul temperatuuril kuni 25 °C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2...8 °C, välja arvatud juhul, kui manustamiskõlblikuks muutmine/lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

#### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist vt lõik 6.3.

#### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

30 ml värvitu I tüüpi klaasviaal, millel on fluoritud polümeeriga kaetud bromobutüülkummist kork ja alumiiniumist kaitserõngas koos plastkattega.

Pakendi suurus: 1 viaal.

#### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Anidulafungin Sandoz'e lahustamiseks tuleb kasutada süstevett ja selle edasisel lahjendamisel võib kasutada AINULT 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahust või 50 mg/ml (5%) glükoosi infusioonilahust. Lahustatud Anidulafungin Sandoz'e sobivus teiste intravenoosselt manustatavate ainete, lisandite või ravimitega, v.a 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahusega või 50 mg/ml (5%) glükoosi infusioonilahusega, ei ole kindlaks tehtud.

##### Lahuse valmistamine

Aseptikanõudeid järgides lahustatakse viaalide sisu 30 ml süstevee lisamise teel, et saada lahuse kontsentratsiooniks 3,33 mg/ml. Lahustumiseks kuluv aeg võib olla kuni 5 minutit. Valmislahus on selge, värvitu ja ilma nähtavate osakesteta. Pärast järgnevat lahjendamist tuleb lahus ära visata, kui seal on nähtavad osakesed või tekib värvuse muutus.

##### Lahjendamine ja infusioon

Valmislahusega viaali(de) sisu tuleb aseptilistes tingimustes viia intravenoosse lahuse kotti (või pudelisse), milles on kas 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahust või 50 mg/ml (5%) infusiooniks mõeldud glükoosilahust, nii et anidulafungiini kontsentratsioon on lõpuks 0,77 mg/ml. Alltoodud tabelis on toodud iga annuse jaoks mõeldud infusioonilahuste kogused.

##### Lahjendamise nõuded Anidulafungin Sandoz'e manustamiseks

Annus	Pulbriga viaalide arv	Valmislahuse kogus	Infusioonilahuse kogus <sup>A</sup>	Infusioonilahuse üldkogus <sup>B</sup>	Infusioonikiirus	Infusiooni minimaalne kestus
100 mg	1	30 ml	100 ml	130 ml	1,4 ml/min	90 min
200 mg	2	60 ml	200 ml	260 ml	1,4 ml/min	180 min

<sup>A</sup> Kas 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahus või 50 mg/ml (5%) glükoosi infusioonilahus.

<sup>B</sup> Infusioonilahuse kontsentratsioon on 0,77 mg/ml.

Valmislahusega viaali sisu tuleb lahjendada ülaltoodud tabeli järgi lõpliku infusioonilahuse kontsentratsioonini 0,77 mg/ml. Lastel vanuses 1 kuu kuni < 18 aastat varieerub annuse manustamiseks vajaliku infusioonilahuse maht sõltuvalt patsiendi kehakaalust (vt lõik 4.2).

Infusioonikiirus ei tohi ületada 1,1 mg/min (vastab 1,4 ml/min pärast lahustamist ja lahjendamist) (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.8).

Parenteraalseid ravimeid tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida tahkete osakeste ja värvuse muutuse suhtes, kui lahus ja anum seda võimaldavad. Lahus tuleb ära visata, kui seal on nähtavaid osakesi või värvus on muutunud.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Sandoz d.d.  
Verovškova 57  
SI-1000 Ljubljana  
Sloveenia

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

977518

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 31.12.2018

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Detsember 2020