

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

Eraxis 100 mg IV İnfüzyonluk Çözelti Hazırlamak İçin Toz
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Anidulafungin 100 mg

Çözündürülerek hazırlanan çözelti 3,33 mg/mL anidulafungin, seyreltilmiş çözelti ise 0,77 mg/mL anidulafungin içerir.

Yardımcı maddeler:

Fruktoz 119 mg

Sodyum hidroksit ym.

ERAXİS, her 100 mg'lık flakon dozunda 250 mg polisorbat 80 içerir; bu, sulandırılmış çözeltide 8,33 mg/mL polisorbat 80'e ve seyreltilmiş çözeltide 1,92 mg/mL polisorbat 80'e eşdeğerdir.

Yardımcı maddeler için, bkz. Bölüm 6.1.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyonluk çözelti için toz

Toz: Beyaz ile kirli beyaz arası liyofilize katı.

Çözündürülen çözeltinin pH'sı 3,5 -5,5 arasındadır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Yetişkin ve 1 ay-18 yaş arasındaki pediyatrik hastalarda kandidemi dahil invazif kandidiyazis tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

ERAXİS tedavisi invazif fungal enfeksiyonlarının tedavisinde daha önceden deneyimli bir hekim tarafından başlatılmalıdır.

Tedavi öncesinde mantar kültürü örnekleri alınmalıdır. Tedavi, kültür sonuçları bilinmeden başlatılabilir ve sonuçlar alındığında buna göre düzenlenebilir.

Yetişkin popülasyon (dozlama ve tedavi süresi)

Birinci gün tek bir 200 mg yükleme dozu, ardından da günde 100 mg doz uygulanmalıdır. Tedavi süresi hastanın klinik yanıtına bağlı olmalıdır.

Genelde, antifungal tedavi son pozitif kültürden sonra en az 14 gün süreyle devam ettirilmelidir.

35 günden fazla süren tedaviler için 100 mg dozu destekleyen yeterli veri yoktur.

Pediyatrik popölasyon (1 ay-18 yaş arası) (dozlama ve tedavi süresi)

Birinci günde 3 mg/kg'lık (200 mg'ı aşmamalıdır) tek bir yükleme dozu uygulanmalı, ardından da günde 1,5 mg/kg'lık (100 mg'ı aşmamalıdır) idame dozu uygulanmalıdır.

Tedavi süresi hastanın klinik yanıtına bağı olmalıdır.

Genelde, antifungal tedavi son pozitif kültürden sonra en az 14 gün süreyle devam ettirilmelidir.

ERAXİS'in güvenliliğı ve etkililiğı yenidoğanlarda (1 aydan küçüklerde) belirlenmemiştir (Bkz. Bölüm 4.4).

Uygulama şekli:

Yalnızca intravenöz kullanım içindir.

ERAXİS enjeksiyonluk su ile ilk önce 3,33 mg/mL konsantrasyona sulandırılmalı ve ardından kullanılmadan önce nihai infüzyon çözeltisi için 0,77 mg/mL'ye seyreltilmelidir. Pediyatrik hastalar için, dozun uygulanması için gerekli olan infüzyon çözeltisi hacmi, çocuğun kilosuna göre farklılık gösterecektir. ERAXİS sulandırılarak hazırlanmalı, ardından infüzyon amacıyla SADECE 9 mg/mL (%0,9) sodyum klorür ya da infüzyon amaçlı 50 mg/mL (%5) glukoz ile seyreltilmelidir. Sulandırılarak hazırlanan anidulafunginin infüzyon amaçlı 9 mg/mL (%0,9) sodyum klorür veya infüzyon amaçlı 50 mg/mL (%5) glukozdan farklı ilaçlarla, intravenöz maddelerle veya katkı maddeleriyle geçimliliğı saptanmamıştır. İnfüzyon çözeltisi dondurulmamalıdır.

ERAXİS kesinlikle bolus enjeksiyon olarak uygulanmamalıdır.

Sulandırarak hazırlama

Her bir flakonu 3,33 mg/mL'lık bir konsantrasyon sağlayacak şekilde 30 mL enjeksiyonluk su ile aseptik bir şekilde sulandırınız. Sulandırma işlemi en fazla 5 dakika sürmelidir. Ardından yapılan seyrelti sonrasında, eğer partikül ya da renk değişimi saptanırsa çözeltinin atılması gerekir.

Sulandırılmış çözelti, seyreltme işlemi öncesinde 25°C'de 24 saate kadar saklanabilir.

Seyreltme ve infüzyon

Çözelti ve kabın imkan verdiği ölçüde parenteral medikal ürünler kullanım öncesi görsel olarak partikül madde ve renk değişimi için kontrol edilmelidir. Partikül madde ya da renk değişimi varsa, çözeltiyi atınız.

Yetişkin Hastalar

Sulandırılarak hazırlanan flakonun içeriğini infüzyon amaçlı 9 mg/mL (%0,9) sodyum klorür veya infüzyon amaçlı 50 mg/mL (%5) glukoz içeren bir IV torbasına (veya şişesine) aseptik bir şekilde aktararak, uygun bir anidulafungin konsantrasyonu elde ediniz. Aşağıdaki tablo nihai infüzyon çözeltisi için 0,77 mg/mL konsantrasyona seyreltmeyi ve her doz için infüzyon talimatlarını gösterir.

Tablo 1: ERAXİS kullanımı için seyreltme gereklilikleri

Doz	flakon Sayısı	Sulandırılacak Oluşturulan Hacim	İnfüzyon Hacmi ^A	Toplam İnfüzyon Hacmi ^B	İnfüzyon Hızı	Minimum İnfüzyon Süresi
100 mg	1	30 mL	100 mL	130 mL	1,4 mL/dk veya 84 mL/saat	90 dk
200 mg	2	60 mL	200 mL	260 mL	1,4 mL/dk veya 84 mL/saat	180 dk

^A İnfüzyon amaçlı 9 mg/mL (%0,9) sodyum klorür veya infüzyon amaçlı 50 mg/mL (%5) glukoz.

^B İnfüzyon çözeltisinin konsantrasyonu 0,77 mg/mL'dır.

İnfüzyon hızı 1,1 mg/dakikayı (talimatlara göre sulandırıldığında ve seyreltildiğinde 1,4 mL/dk'ya veya 84 mL/saat'e eşdeğer) geçmemelidir (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8). İnfüzyon ile ilgili reaksiyonlar infüzyon hızı 1,1 mg/dakikayı geçmediği sürece seyrek.

Pediyatrik Hastalar

1 ay-18 yaş arasındaki pediyatrik hastalarda, dozun uygulanması için gereken infüzyon çözeltisi hacmi, hastanın kilosuna göre farklılık gösterecektir. Nihai infüzyon çözeltisi için sulandırılmış çözelti 0,77 mg/mL konsantrasyona seyreltilmelidir. Programlanabilir bir şırınga veya infüzyon pompası önerilir. **İnfüzyon hızı 1,1 mg/dakikayı (talimatlara göre sulandırıldığında ve seyreltildiğinde 1,4 mL/dk'ya veya 84 mL/saat'e eşdeğer) geçmemelidir (Bkz. Bölüm 4.4).**

1. Hasta dozunu hesaplayınız ve 3,33 mg/mL'lik bir konsantrasyon sağlamak için gerekli flakon/ları sulandırma talimatlarına göre sulandırınız (Bkz. Bölüm 2).
2. Gereken sulandırılmış anidulafungin hacmini (mL) hesaplayınız:
 - **Anidulafungin hacmi (mL) = Anidulafungin dozu (mg) ÷ 3,33 mg/mL**
3. 0,77 mg/mL'lik nihai konsantrasyon sağlamak için gereken doz çözeltisinin toplam hacmini (mL) hesaplayınız:
 - **Toplam doz çözeltisi hacmi (mL) = Anidulafungin dozu (mg) ÷ 0,77 mg/mL**
4. Doz çözeltisini hazırlamak için gereken seyrelticinin hacmini [%5 Dekstroz Enjeksiyonu veya %0,9 Sodyum Klorür Enjeksiyonu] hesaplayınız:
 - **Seyreltici hacmi (mL) = Toplam doz çözeltisi hacmi (mL) – Anidulafungin hacmi (mL)**
5. Gereken anidulafungin ve %5 Dekstroz Enjeksiyonu veya %0,9 Sodyum Klorür Enjeksiyonu hacimlerini (mL), uygulama için gereken bir infüzyon şırıngasına veya intravenöz infüzyon torbasına aseptik olarak aktarınız.

Seyreltilmiş infüzyon çözeltisi derhal kullanılmayacak ise 25°C'de (oda sıcaklığı) 48 saat saklanabilir (dondurmayınız) ve 25°C'de (oda sıcaklığı) 48 saat içinde uygulanmalıdır.

Sadece tek kullanımlıktır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Hafif, orta veya ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. Diyalize girenler de dahil herhangi bir derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. Anidulafungin hemodiyaliz zamanına bakılmaksızın verilebilir (Bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

1 ay-18 yaş arası pediyatrik popülasyonda birinci günde 3 mg/kg'lık (200 mg'ı aşmamalıdır) tek bir yükleme dozu uygulanmalı, ardından da günde 1,5 mg/kg'lık (100 mg'ı aşmamalıdır) idame dozu uygulanmalıdır.

ERAXİS'in güvenliliği ve etkililiği yenidoğanlarda (1 aydan küçüklerde) belirlenmemiştir (Bkz. Bölüm 4.4).

Geriatrik popülasyon:

Yaşlılarda doz ayarlaması gerekli değildir.

Diğer:

Hastanın cinsiyeti, kilosu, ırkı, HIV pozitif olması durumuna bağlı doz ayarlaması gerekli değildir.

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye ya da yardımcı maddelerin herhangi birine aşırı duyarlılık.
Ekinokandin sınıfı diğer tıbbi ilaçlara (örn. kaspofungin) aşırı duyarlılık.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

ERAXİS, *Candida* endokardit, osteomyelit ya da menenjitli olan hastalarda çalışılmamıştır. Nötropenik hastalarda ERAXİS'in etkililiği sınırlı sayıda hastada çalışılmıştır (bkz. Bölüm 5.1).

Pediyatrik popülasyon

Yenidoğanlarda (1 aydan küçüklerde) ERAXİS ile tedavi önerilmemektedir. Yenidoğanların tedavisinde, merkezi sinir sistemi (MSS) dahil olmak üzere diseminan kandidiyazis kapsamı değerlendirilmelidir; klinik dışı enfeksiyon modelleri yeterli MSS penetrasyonu elde edilmesi için formülasyonun bir yardımcı maddesi olan polisorbata 80'in daha yüksek dozları ile sonuçlanan daha yüksek anidulafungin dozları gerektiğini gösterir (Bkz. Bölüm 5.3). Literatürde bildirildiği gibi, yüksek doz polisorbitatlar, yenidoğanlarda potansiyel olarak yaşamı tehdit eden toksisitelerle ilişkilendirilmiştir.

Bölüm 4.2'de önerilenlerden daha yüksek anidulafungin dozlarının etkililiğini ve güvenliliğini destekleyecek klinik veriler yoktur.

Hepatik etkiler

Hepatik enzimlerde artış sağlıklı gönüllülerde ve anidulafungin ile tedavi edilen hastalarda görülmüştür. Anidulafungin ile eş zamanlı olarak birden fazla ilaçla tedavi gören, altta yatan ciddi tıbbi rahatsızlıkları olan bazı hastalarda klinik açıdan anlamlı hepatik anormallikler ortaya çıkmıştır. Anlamlı karaciğer fonksiyon bozukluğu, hepatit ya da karaciğer yetmezliği gibi vakalar klinik çalışmalarda seyrek olarak görülmüştür. Anidulafungin tedavisi sırasında karaciğer enzimlerinde artış görülen hastalar, kötüleşen hepatik fonksiyon bulgusu açısından

takip edilmeli ve anidulafungin tedavisine devam etmenin riskleri/faydalarını saptamak üzere değerlendirilmelidir.

Anafilaktik reaksiyonlar

Anidulafungin kullanımı ile anaflaktik reaksiyonlar (şok dahil) bildirilmiştir. Bu reaksiyonların görülmesi durumunda anidulafungin kullanımı durdurulmalı ve uygun tedavi uygulanmalıdır.

İnfüzyon ile ilişkili reaksiyonlar

Anidulafungin kullanımı ile kaşıntı, döküntü, kızarma, prurit, dispne, bronkospazm ve hipotansiyon gibi yan etkiler bildirilmiştir. İnfüzyon ile alakalı yan etkiler anidulafungin infüzyon hızının 1,1 mg/dak'yı geçmediği durumlarda seyrek (bkz. Bölüm 4.8).

Anestezikler ile birlikte uygulandığında sıçanlarla yapılan klinik dışı çalışmalarda infüzyon ile ilişkili reaksiyonların şiddetlenmesi görülmüştür (bkz. Bölüm 5.3). Bunun klinik yansıması bilinmemektedir. Buna rağmen anidulafungin anestezik ajanlar ile birlikte kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

Bilinen etkisi olan yardımcı maddeler

Fruktoz

Bu tıbbi ürün toplam 119 mg fruktoz içermektedir. Nadir kalıtsal fruktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Bebeklere ve küçük yaşta çocuklara (2 yaşın altındaki) henüz kalıtsal fruktoz intolerans tanısı konmamış olabilir. İntravenöz yoldan verilen ilaçlar (fruktoz içeren) yaşamı tehdit edici olabilir. Çok yoğun klinik ihtiyacın olduğu ve alternatiflerin mevcut olmadığı durumlar hariç bu popülasyonda kullanılmamalıdır.

Bu tıbbi ürün verilmeden önce, her hasta için kalıtsal fruktoz intolerans semptomlarıyla ilgili ayrıntılı öykü alınmalıdır.

Sodyum

Bu tıbbi ürünün her dozu 1 mmol (23 mg)'dan az sodyum ihtiva eder; yani esasında sodyum içermez.

ERAXİS, sodyum içeren çözeltilerle seyreltilebilir ve bu durum, hastaya uygulanacak tüm kaynaklardaki toplam sodyum ile bağlantılı şekilde değerlendirilmelidir.

Polisorbat

ERAXİS, Polisorbat 80 içerir. Polisorbatlar alerjik reaksiyonlara neden olabilir ve kalp ve kan dolaşımı üzerinde etkiye sahip olabilir (örn. düzensiz veya anormal kalp atışı veya düşük kan basıncı). İnfüzyon hızını düşürerek riski en aza indirmek düşünülmelidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Anidulafungin sitokrom p450 izoenzimlerinin (1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A) klinik açıdan anlamlı bir substratı, indükleyicisi veya inhibitörü değildir. *In vitro* çalışmalar olası *in vivo* etkileşimleri tamamen gösteremeyebilir.

İlaç etkileşimi çalışmaları, anidulafungin ile birlikte uygulanması olası olan tıbbi ürünler ile gerçekleştirilmiştir. Anidulafungin siklosporin, vorikonazol veya takrolimus ile birlikte uygulandığında herhangi bir tıbbi ürün için doz ayarlaması önerilmemektedir. Anidulafungin

için, amfoterisin B veya rifampisin ile birlikte uygulandığında doz ayarlaması önerilmemektedir.

Özel popülasyona ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon

Etkileşim çalışmaları sadece yetişkinlerde yapılmıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Doğurma potansiyeli olan kadınlarda etkili doğum kontrol yöntemleri kullanılmalıdır.

Gebelik dönemi

Anidulafunginin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda üreme toksisitesi gözlenmiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Anneye yararı fetusun potansiyel riskini açıkça aşmadığı sürece, hamilelik sırasında ERAXIS kullanımı önerilmemektedir.

Laktasyon dönemi

Anidulafunginin insanlarda anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Hayvanlarda mevcut farmakodinamik/toksikolojik veriler sütte anidulafunginin atılımını göstermiştir.

Emzirilme dönemindeki bebek için risk göz ardı edilemez. Emzirmeye devam edip etmeme ya da anidulafungin ile tedaviye devam edip etmeme kararı, emzirmenin bebeğe sağladığı fayda ve anidulafunginin anneye sağladığı fayda göz önüne alınarak verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Dişi ve erkek sıçanlarda yapılan çalışmalarda fertilite üzerinde anidulafunginin bir etkisi gözlenmemiştir. (Bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Geçerli değildir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Döküntü, prurit, dispne, bronkospazm, hipotansiyon (yaygın), kızarma, sıcak basması ve ürtiker (yaygın olmayan) gibi infüzyon ile alakalı yan etkiler anidulafunginin kullanıldığı klinik çalışmalarda bildirilmiş olup aşağıda özetlenmektedir (Bkz. Bölüm 4.4).

Aşağıdaki listede, 100 mg anidulafungin alan 840 hastada ilaçla bağlantılı tüm advers olaylar (MedDRA terimleri), çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). karşılık gelen sıklıklarda bildirilmiştir. Her sıklık grubunda, istenmeyen etkiler azalan ciddiyet sırasıyla sunulmaktadır.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan : Koagülopati

Bağıışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor : Anaflaktik şok, anaflaktik reaksiyonlar*

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın : Hipokalemi

Yaygın : Hiperglisemi

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın : Konvülsiyon, baş ağrısı

Vasküler hastalıklar

Yaygın : Hipertansiyon, hipotansiyon

Yaygın olmayan : Yüz kızarması, sıcak basması

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın : Bronşiyal spazm, dispne

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın : Diyare, mide bulantısı

Yaygın : Kusma

Yaygın olmayan : Üst karın bölgesinde ağrı

Hepatobiliyer hastalıklar

Yaygın : Kandaki alkalın fosfotazda artış, aspartat aminotransferazda artış, alanin aminotransferazda artış, kandaki bilirubin artışı, kolestaz

Yaygın olmayan : Gama-glutamiltansferazda artış

Deri ve derialtı doku hastalıkları

Yaygın : Döküntü, kaşıntı

Yaygın olmayan : Ürtiker

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın : Kan kreatinin düzeyinde artış

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan : İnfüzyon yerinde ağrı

*Bkz. Bölüm 4.4

Pediyatrik popölasyon

Prospektif, açık etiketli, karşılaştırmalı olmayan bir pediyatrik çalışmada, kandidemi dahil olmak üzere invazif kandidiyazisli 68 pediyatrik hastada (1 ay-18 yaş arasındaki) anidulafunginin güvenliliği araştırılmıştır (Bkz. Bölüm 5.1). Alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) artışı da dahil olmak üzere belirli hepatobiliyer advers olayların sıklığı, bu pediyatrik hastalarda yetişkinlerde gözlenenden (% 2) daha yüksek bir sıklıkta (% 7-10) ortaya çıkmıştır. Her ne kadar altta yatan hastalık şiddetindeki farklılıklar veya şansın bu duruma katkıda bulunma ihtimali var olsa da, hepatobiliyer advers reaksiyonların pediyatrik hastalarda yetişkinlere göre daha sık görülmesi göz ardı edilemez.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ne (TÜFAM) bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Tüm doz aşımalarında olduğu gibi, gerektiğinde genel destekleyici önlemlerden faydalanılmalıdır. Doz aşımı durumunda bölüm 4.8 istenmeyen etkiler bölümünde bahsedilen yan etkiler görülebilir.

Klinik çalışmalar sırasında, yükleme dozu olarak yanlılıkla bir kez 400 mg anidulafungin dozu kullanılmıştır. Klinik advers olay bildirilmemiştir. 260 mg'lık bir yükleme dozunun ardından günde 130 mg alan 10 sağlıklı denek üzerinde yapılan bir çalışmada, anidulafungin doz-sınırlayıcı toksisite olmaksızın iyi tolere edilmiş; 10 denekten üçünde geçici, asemptomatik transaminaz yükselmeleri ($\leq 3 \times$ Normal Üst Sınır) görülmüştür.

Bir pediyatrik klinik çalışma sırasında, iki doz anidulafungin alan bir gönüllüye beklenen dozun %143'ü miktarında anidulafungin uygulanmıştır. Hiçbir klinik advers reaksiyon bildirilmemiştir.

ERAXİS diyaliz edilemez.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Sistemik kullanılan antiinfektifler, sistemik kullanılan antimikotikler, sistemik kullanılan diğer antimikotikler
ATC kodu: J02AX06

Etki mekanizması

Anidulafungin yarı sentetik bir ekinokandin, *Aspergillus nidulans* 'ın bir fermantasyon ürününden sentezlenen bir lipopeptittir.

Anidulafungin memeli hücrelerinde bulunmayan, ama fungal hücrelerde bulunan bir enzim olan 1,3- β -D glukon sentazı seçici olarak inhibe eder. Bu durum fungal hücre duvarının temel bileşeni olan 1,3- β -D-glukanın oluşumunun inhibisyonu ile sonuçlanır. Anidulafungin *Candida* türlerine karşı fungisidal etkililik ve *Aspergillus fumigatus* hiflerinin aktif hücre üreme bölgelerine karşı etkinlik göstermiştir.

Duyarlılık testi sınır değerleri

Anidulafungin duyarlılık testi için MIC (minimum inhibitör konsantrasyon) yorumlama kriterleri, Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi (EUCAST) tarafından belirlenmiştir ve aşağıdaki linkte listelenmiştir:
https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

In vitro etkililik

Anidulafungin *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* ve *C. tropicalis*'a karşı *in vitro* aktivite sergilemiştir. Bu bulguların klinik anlamlılığı için bkz. "Klinik etkililik ve güvenlik".

Hedef genin etkin noktalarındaki mutasyonlu izolatlar, klinik başarısızlık veya alevlenmiş enfeksiyonlar ile ilişkili bulunmuştur. Pek çok klinik olgu, kaspofungin tedavisini kapsamaktadır. Ancak hayvanlarla yapılan deneylerde bu mutasyonlar, tüm ekinokandinlere çapraz direnç göstermiş ve bu yüzden bu tip izolatlar, anidulafungin ile daha fazla klinik deneyim elde edilene kadar ekinokandine dirençli olarak sınıflandırılmıştır.

Anidulafunginin, *Kandida* türlerine karşı olan *in vitro* aktivitesi hepsinde aynı değildir. Özellikle *C. parapsilosis* için anidulafunginin minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) değeri diğer *Kandida* türlerindeki kadar daha yüksektir.

In vivo etkililik

Parenteral olarak uygulanan anidulafungin immünkompetan ve immünokompromize olan fare ve tavşan modellerinde *Candida* türlerine karşı etkin olmuştur. Anidulafungin son tedavi alındıktan 24-96 saat aralığında belirlenen bir zamanda hayatta kalmayı arttırmanın yanısıra *Candida* türlerinin organ yükünü azaltmıştır.

DeneySEL enfeksiyonlar arasında nötropenik tavşanlarda yaygın *C. albicans* enfeksiyonu, flukonazole dirençli *C. albicans*'lı nötropenik tavşanların özofageal/orofaringeal enfeksiyonu ile flukonazole dirençli *C. glabrata*'lı nötropenik farelerde yaygın enfeksiyon bulunmaktadır.

Klinik etkililik ve güvenlik

Kandidemi ve diğer invazif kandidiyazis formları

Anidulafunginin güvenilirlik ve etkinliği kandidemisi olan nötropenik olmayan hastalarda ve derin doku kandida enfeksiyonu veya apse oluşturan bir hastalığı (*Candida* endokardit, osteomyelit ya da menenjit) olan hastalar veya *C. krusei* nedeniyle enfeksiyonu olanlar çalışmaya dahil edilmemiştir.) olan sınırlı sayıdaki hastalarda yapılan pivotal Faz 3, randomize, çift-kör, çok-merkezli, çok-uluslu bir çalışmada değerlendirilmiştir. Hastalar günde bir kez IV anidulafungin (200 mg'lık yükleme dozunun ardından 100 mg idame dozu) veya IV flukonazol (800 mg'lık yükleme dozunun ardından 400 mg idame dozu) alacak şekilde randomize edilmiştir. Hastalar APACHE II puanı (≤ 20 ve >20) ve nötropeninin varlığı ya da yokluğuna göre sınıflandırılmıştır. Tedavi en az 14, en fazla 42 gün süreyle uygulanmıştır. Her iki çalışma grubunda yer alan hastaların oral ilacı tolere edebilmeleri, en az 24 saat süreyle ateşlerinin olmaması ve en son kan kültürlerinin *Candida* türleri için negatif olması koşuluyla en az 10 günlük intravenöz tedavi sonrasında oral flukonazole geçmesine izin verilmiştir.

Çalışma ilacından en az bir doz alan ve çalışmaya dahil edilmeden önce normalde steril bir yerden *Candida* türleri için kültürü pozitif çıkmış olan hastalar modifiye edilmiş tedavi-amaçlı (MITT) popülasyona dahil edilmiştir. İntravenöz tedavinin sonunda MITT popülasyonlarında genel yanıtı ölçen birincil etkililik analizinde, anidulafungin önceden belirlenmiş iki aşamalı bir istatistiksel karşılaştırmada flukonazol ile kıyaslanmıştır (superiorite ile devam eden non-inferiorite). Genel yanıtın başarılı olması için klinik iyileşme ve mikrobiyolojik eradikasyon gerekmektedir. Hastalar tüm tedavi sona erdikten sonra altı hafta süreyle takip edilmiştir.

İki yüz elli altı (16 ile 91 yaşları arasında) hasta tedavi görecektir şekilde randomize edilmiş ve en az bir doz çalışma ilacı almıştır. Anidulafungin grupta, başlangıçta en çok izole edilen tür *C. albicans* (%63,8 anidulafungin, %59,3 flukonazol), onu takiben *C. glabrata* (%15,7, %25,4), *C. parapsilosis* (%10,2, %13,6) ve *C. tropicalis* (%11,8, %9,3)(son üç türün izolatları sırasıyla

20, 13 ve 15) olmuştur. Hastaların çoğunda APACHE II puanları 20'ye eşit ya da 20'den azdır ve çok azı nötropeniktir.

Genel ve çeşitli alt grupları kapsayan aşağıda tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. MITT popülasyonunda genel başarı: primer ve sekonder sonlanım noktaları

	Anidulafungin	Flukonazol	Grup farkı a (95% CI)
IV Tedavi sonu (1° sonlanım noktası)	96/127 (%75,6)	71/118 (%60,2)	15,42 (3,9, 27,0)
Sadece Kandidemi	88/116 (%75,9)	63/103 (% 61,2)	14,7 (2,5, 26,9)
Diğer steril alanlar ^b	8/11 (% 72,7)	8/15 (% 53,3)	-
Peritoneal sıvı /IA ^c apseler	6/8	5/8	
Diğer	2/3	3/7	
<i>C. albicans</i> ^d	60/74 (% 81,1)	38/61 (% 62,3)	-
Albicans olmayan türler ^d	32/45 (% 71,1)	27/45 (% 60,0)	-
Apache II skoru ≤ 20	82/101 (%81,2)	60/98 (% 61,2)	-
Apache II skoru > 20	14/26 (% 53,8)	11/20 (% 55,0)	-
Nötropenik olmayan (ANC, hücre/mm ³ > 500)	94/124 (%75,8)	69/114 (%60,5)	-
Nötropenik (ANC, hücre/mm ³ ≤ 500)	2/3	2/4	-
Diğer sonlanım noktalarında			
Tüm tedavilerin sonunda	94/127 (%74,0)	67/118 (%56,8)	17,24 (2,9, 31,6) ^e
2 haftalık takip	82/127 (%64,6)	58/118 (%49,2)	15,41 (0,4, 30,4) ^e
6 haftalık takip	71/127 (%55,9)	52/118 (%44,1)	11,84 (-3,4,27,0) ^e

^a Anidulafungin eksi flukonazol olarak hesaplanmıştır.

^b Eş zamanlı kandidemi ile birlikte veya ayrı

^c Intra-abdominal

^d Tek temel patojenli hastaları gösteren veriler

^e %98,3 güven aralığı, ikincil zaman noktalarının çoklu karşılaştırılması için ayarlanmış post hoc

Hem anidulafungin hem de flukonazol kolları ile görülen ölüm oranları aşağıdaki tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3. Mortalite

	Anidulafungin	Flukonazol
Tüm çalışma mortalitesi	29/127 (% 22,8)	37/118 (% 31,4)
Çalışma tedavisi sırasında mortalite	10/127 (% 7,9)	17/118 (%14,4)
Candida enfeksiyonuna bağlı mortalite	2/127 (% 1,6)	5/118 (% 4,2)

Nötropenik Hastalarda Ek Veriler

Mikrobiyolojik olarak doğrulanmış invazif kandidiyazisi bulunan yetişkin nötropenik hastalarda (mutlak nötrofil sayısı ≤ 500 hücre/mm³ ve beyaz kan hücresi (BKH) ≤ 500 hücre/mm³ olarak tanımlanmış veya araştırmacı tarafından başlangıçta nötropenik olarak sınıflandırılmış) anidulafunginin (200 mg intravenöz yükleme dozu ve ardından intravenöz yoldan günde 100 mg) etkililiği, 5 prospektif çalışmadan (kaspofungin ile karşılaştırmalı bir çalışma ve karşılaştırmalı olmayan 4 açık etiketli çalışma) gelen birleştirilmiş verilerin bir analizinde değerlendirilmiştir.

Hastalar, en az 14 gün boyunca tedavi edilmiştir. Klinik açıdan stabil olan hastalarda, anidulafungin ile en az 5 ila 10 gün tedaviden sonra oral azol tedavisine geçişe izin verilmiştir. Analize toplam 46 hasta dahil edilmiştir. Hastaların birçoğunda sadece kandidemi görülmüştür (%84,8; 39/46). Başlangıçta izole edilen en yaygın patojenler *C. tropicalis* (%34,8; 16/46), *C. krusei* (%19,6; 9/46), *C. parapsilosis* (%17,4; 8/46), *C. albicans* (%15,2; 7/46) ve *C. glabrata* (%15,2; 7/46) olmuştur. Başarılı global yanıt oranı intravenöz tedavi sonunda (primer sonlanım noktası) 26/46 olurken (%56,5) tüm tedavilerin sonunda 24/46 olmuştur (%52,2). Çalışma sonuna kadar (6 haftalık takip viziti) tüm nedenlere bağlı mortalite 21/46 (%45,7) olarak saptanmıştır.

İnvazif kandidiyazis görülen yetişkin nütropenik hastalarda (başlangıçta mutlak nötrofil sayısı ≤ 500 hücre/mm³ olarak tanımlanmıştır) anidulafunginin etkililiği prospektif, çift kör, randomize, kontrollü bir çalışmada değerlendirilmiştir. Uygun hastalara anidulafungin (200 mg intravenöz yükleme dozu ve ardından her gün intravenöz yoldan 100 mg) veya kaspofungin (70 mg intravenöz yükleme dozu ve ardından her gün intravenöz yoldan 50 mg) verilmiştir (2:1 randomizasyon). Hastalar, en az 14 gün boyunca tedavi edilmiştir.

Klinik açıdan stabil hastalarda, en az 10 gün çalışma tedavisinden sonra oral azol tedavisine geçişe izin verilmiştir. Çalışmaya, mikrobiyolojik olarak invazif kandidiyazisi (MITT popülasyonu) doğrulanmış toplam 14 nütropenik hasta kaydedilmiştir (11 hasta anidulafungin; 3 hasta kaspofungin). Hastaların çoğunda sadece kandidemi mevcuttur. Başlangıçta izole edilen en yaygın patojenler *C. tropicalis* (4 anidulafungin, 0 kaspofungin), *C. parapsilosis* (2 anidulafungin, 1 kaspofungin), *C. krusei* (2 anidulafungin, 1 kaspofungin) ve *C. ciferrii* (2 anidulafungin, 0 kaspofungin) olmuştur. İntravenöz tedavi sonunda başarılı global yanıt oranı (primer sonlanım noktası), anidulafungin için 8/11 (%72,7) ve kaspofungin için 3/3 (%100) olarak saptanmıştır (fark -27,3, %95 GA -80,9, 40,3). Tüm tedavilerin sonunda başarılı global yanıt oranı ise anidulafungin için 8/11 (%72,7) ve kaspofungin için 3/3 (%100) olmuştur (fark -27,3, %95 GA -80,9, 40,3). Altı haftalık takip vizitine kadar tüm nedenlere bağlı mortalite anidulafungin için (MITT popülasyonu) 4/11 (%36,4) ve kaspofungin için 2/3 (%66,7) olarak saptanmıştır.

İnvazif kandidiyazisi (MITT popülasyonu) ve nütropenisi mikrobiyolojik olarak doğrulanmış hastalar benzer şekilde tasarlanmış 4 prospektif, açık etiketli, karşılaştırmalı olmayan çalışmalardan elde edilen birleştirilmiş verilerin bir analizinde tanımlanmıştır. Anidulafunginin (200 mg intravenöz yükleme dozu ve ardından her gün intravenöz yoldan 100 mg) etkililiği, mutlak nötrofil sayısı ≤ 500 hücre/mm³ veya BKH ≤ 500 hücre/mm³ olarak tanımlanmış 22 hasta veya araştırmacı tarafından başlangıçta nütropenik olarak sınıflandırılmış 13 hasta olmak üzere 35 yetişkin nütropenik hastada değerlendirilmiştir. Tüm hastalar en az 14 gün tedavi edilmiştir. Klinik açıdan stabil hastalarda, anidulafungin ile en az 5 ila 10 gün tedaviden sonra oral azol tedavisine geçişe izin verilmiştir. Hastaların birçoğunda sadece kandidemi görülmüştür (%85,7). Başlangıçta izole edilen en yaygın patojenler *C. tropicalis* (12 hasta), *C. albicans* (7 hasta), *C. glabrata* (7 hasta), *C. krusei* (7 hasta) ve *C. parapsilosis* (6 hasta) olmuştur. Başarılı global yanıt oranı intravenöz tedavi sonunda (primer sonlanım noktası) 18/35 (%51,4) olurken tüm tedavilerin sonunda 16/35 (%45,7) olmuştur. 28. gün itibariyle tüm nedenlere bağlı mortalite 10/35 (%28,6) olarak saptanmıştır. Hem intravenöz tedavi sonunda hem de tüm tedavilerin sonunda başarılı global yanıt oranı, başlangıçta araştırmacılar tarafından nütropenili olduğu değerlendirilmiş 13 hastada 7/13 (%53,8) olmuştur.

Derin Doku Enfeksiyonu Olan Hastalarda Ek Veriler

Anidulafungin'in (200 mg IV yükleme dozunu takip eden günlük 100 mg IV dozu) mikrobiyolojik olarak kesinleşmiş derin doku kandidiyazisi bulunan erişkin hastalardaki

etkililiği, (1'i karşılaştırmalı, 4'ü ise açık etiketli olmak üzere) 5 prospektif çalışmadan elde edilen toplu verilerin analizinde değerlendirilmiştir. Hastalar, en az 14 gün süreyle tedavi edilmiştir. 4 açık etiketli çalışmada oral azol terapisine geçişe, en az 5 ila 10 gün süreli anidulafungin tedavisinin ardından izin verilmiştir. Analize toplam 129 hasta dahil edilmiştir. Hastaların yirmi birinde (%16,3) eş zamanlı kandidemi mevcuttur. Ortalama APACHE II skoru 14,9'dur (aralık: 2 – 44). En yaygın enfeksiyon bölgeleri arasında peritoneal kavite (%54,3; 129'da 70), hepatobiliyer kanal (%7,0; 129'da 9), plevral kavite (%5,4; 129'da 7) ve böbrek (%3,1; 129'da 4) yer almaktadır. Derin doku bölgesinden izole edilen en yaygın patojenler temelde, *C. albicans* (%64,3; 129'da 83), *C. glabrata* (%31,0; 129'da 40), *C. tropicalis* (%11,6; 129'da 15) ve *C. krusei* (%5,4; 129'da 7)'dir. İntravenöz tedavinin bitimindeki başarılı global yanıt (birincil sonlanım noktası); 6 haftalık takip vizitine kadarki tüm tedavilerin sonu ve tüm nedenlere bağlı mortalite oranları Tablo 4'te sunulmuştur.

Tablo 4. Derin Doku Kandidiyazis Hastalarında Başarılı Global Yanıt^a ve Tüm Nedenlere Bağlı Mortalite Oranı – Toplu Analiz

EOIVT ^b de Global Başarı Yanıtı	MITT Popülasyonu
Genel	102/129 (%79,1)
Peritoneal kavite	51/70 (%72,9)
Hepatobiliyer kanal	7/9 (%77,8)
Plevral kavite	6/7 (%85,7)
Böbrek	3/4 (%75,0)
EOT ^b de Global Başarı Yanıtı	94/129 (%72,9)
Tüm Nedenlere Bağlı Mortalite	40/129 (%31,0)

^a Başarılı global yanıt, hem klinik, hem de mikrobiyolojik yanıt olarak tanımlanmıştır.

^b EOIVT, İntravenöz Tedavi Sonu; EOT, Tüm Tedavilerin Sonu

Pediyatrik popülasyon

Prospektif, açık etiketli, karşılaştırmalı olmayan, çok uluslu bir çalışmada kandidemi dahil olmak üzere invazif kandidiyazisli 1 ay-18 yaş arası 68 pediyatrik hastada anidulafunginin güvenliliği ve etkililiği değerlendirilmiştir. Hastalar yaşa göre (1 ay-2 yaş arası, 2-5 yaş arası ve 5-18 yaş arası) sınıflara ayrılmış ve 35 güne kadar intravenöz yoldan anidulafungin (birinci günde 3 mg/kg yükleme dozu ve ardından 1,5 mg/kg günlük idame dozu) almış, ardından isteğe bağlı olarak oral yolla alınan flukonazole (6-12 mg/kg/gün, maksimum 800 mg/gün) geçmiştir. Hastalar EOT'den sonra 2. ve 6. haftalarda izlenmiştir.

Anidulafungin alan 68 hastanın 64'ünde mikrobiyolojik olarak doğrulanmış *Candida* enfeksiyonu vardı ve bu hastalar modifiye edilmiş tedavi-amaçlı (MITT) popülasyonda etkililik için değerlendirildi. Genel olarak 61 hastada (%92,2) *Candida* yalnızca kandan izole edilmiştir. İzole edilen en yaygın patojenler *Candida albicans* (25 [%39,1] hasta), *Candida parapsilosis* (17 [%26,6] hasta) ve *Candida tropicalis* (9 [%14,1] hasta) olmuştur. Başarılı global yanıt, hem başarılı klinik yanıt (tedavi veya düzelme) hem de başarılı mikrobiyolojik yanıt (eradikasyon veya farz edilen eradikasyon) elde edilmesi olarak tanımlanmıştır. MITT popülasyonunda başarılı global yanıtı dair genel oranlar Tablo 5'te verilmektedir.

Tablo 5. Yaş Grubuna Göre Başarılı Global Yanıt Özeti, MITT Popülasyonu

Zaman noktası	Global Yanıt	Başarılı Genel Yanıt, n (%)			
		1 ay-2 yaş arası (N=16) n (n/N, %)	2 -5 yaş arası (N=18) n (n/N, %)	5-18 yaş arası (N=30) n (n/N, %)	Genel (N=64) n (n/N, %)
EOIVT	Başarılı	11 (68,8)	14 (77,8)	20 (66,7)	45 (70,3)

	%95 GA	(41,3, 89)	(52,4, 93,6)	(47,2, 82,7)	(57,6, 81,1)
EOT	Başarılı	11 (68,8)	14 (77,8)	21 (70)	46 (71,9)
	%95 GA	(41,3, 89)	(52,4, 93,6)	(50,6, 85,3)	(59,2, 82,4)
2 hafta TKP	Başarılı	11 (68,8)	13 (72,2)	22 (73,3)	46 (71,9)
	%95 GA	(41,3, 89)	(46,5, 90,3)	(54,1, 87,7)	(59,2, 82,4)
6 hafta TKP	Başarılı	11 (68,8)	12 (66,7)	20 (66,7)	43 (67,2)
	%95 GA	(41,3, 89)	(41, 86,7)	(47,2, 82,7)	(54,3, 78,4)

%95 GA = Clopper-Pearson metodu kullanılarak binominal oranlar için tam %95 güven aralığı; EOİVT = İntravenöz Tedavi Sonu; EOT = Tüm Tedavilerin Sonu; TKP = Takip; MITT = modifiye edilmiş tedavi-amaçlı; N = Popülasyondaki gönüllü sayısı; n = Yanıt veren gönüllü sayısı

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Anidulafunginin farmakokinetiği sağlıklı denekler, özel popülasyonlar ve hastalarda tanımlanmıştır. Sistemik maruz kalmada denekler arasında düşük bir değişkenlik (varyasyon katsayısı ~%25) saptanmıştır. Kararlı duruma yükleme dozundan (günlük idame dozunun iki katı) sonra birinci günde ulaşılmıştır.

Emilim:

IV uygulanan bir preparat olduğundan farmakokinetik özellikleri arasında “emilim” bir inceleme konusu değildir.

Dağılım:

Anidulafunginin farmakokinetiği, hızlı bir dağılım yarı-ömrü (0,5-1 saat) ve total vücut sıvısı volümüne benzer bir şekilde 30-50 L’lik bir dağılım hacmi ile tanımlanır. Anidulafungin insan plazma proteinlerine büyük oranda (>99%) bağlanır. İnsanlarda anidulafunginin belirgin bir dokuya dağılımı ile ilgili çalışma yapılmamıştır. Bu yüzden anidulafunginin beyin omurilik sıvısına (BOS) penetrasyonu ve/veya kan-beyin bariyerini geçmesi konusunda bir bilgi yoktur.

Biyotransformasyon:

Anidulafunginin hepatik metabolizması gözlenmemiştir. Anidulafungin sitokrom P450 izoenzimleri ile klinik açıdan önemli bir substrat, indükleyici ya da inhibitör değildir. Anidulafunginin sitokrom P450 izoenzimleri tarafından metabolize edilen ilaçların metabolizması üzerinde klinik açıdan önemli etki yaratması olası değildir.

Anidulafungin fizyolojik ısıda ve pH’da, yavaş bir kimyasal bozunmaya uğrayarak antifungal etkinliği olmayan açık halkalı bir peptit haline gelir. Anidulafungin’in fizyolojik koşullar altında *in vitro* bozunma yarı-ömrü yaklaşık 24 saattir. *In vivo* ortamda açık-halkalı ürün daha sonra bozunmuş peptidik ürünlere dönüşür ve ağırlıklı olarak biliyer sistem yoluyla vücuttan dışarı atılır.

Eliminasyon:

Anidulafunginin klerensi yaklaşık 1 L/s’tir. Anidulafunginin plazma konsantrasyon-zaman profilinin büyük bir çoğunluğunu karakterize eden yaklaşık 24 saatlik baskın bir eliminasyon yarı ömrü ile profilin son eliminasyon aşamasını karakterize eden 40-50 saatlik bir son yarı-ömrü vardır.

Tek-dozlu bir klinik çalışmada, sağlıklı deneklere işaretlenmiş (¹⁴C) anidulafungin (~88 mg) uygulanmıştır. Uygulanan radyoaktif dozun yaklaşık %30’u 9 günde dışkıyla atılmış, bunun %10’dan azı bozulmamış ilaçtır. Uygulanan radyoaktif dozun %1’den azı vücuttan idrarla atılmış olup göz ardı edilir bir renal klirens göstermektedir. Anidulafungin konsantrasyonları

doz sonrası 6. günde miktarın alt sınırlarına düşmüştür. Doz sonrası 8. haftada, kan, idrar ve dışkıda ihmal edilebilir miktarlarda ilaç-kaynaklı radyoaktivite görülmüştür.

Doğrusallık/ Doğrusal olmayan durum

Anidulafungin geniş bir günlük doz aralığında (15-130 mg) doğrusal farmakokinetik göstermektedir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Mantar enfeksiyonu olan hastalar:

Mantar enfeksiyonu olan hastalarda anidulafunginin farmakokinetiği, popülasyon farmakokinetik analizlerine dayanarak sağlıklı deneklerde gözlenene benzerdir. 1,1 mg/dk'lık bir infüzyon hızında günlük 200/100 mg'lık bir dozla, kararlı durum tepe (C_{maks}) ve çukur konsantrasyonları (C_{min}) sırasıyla yaklaşık 7 ve 3 mg/l'ye ulaşabilir ve ortalama kararlı durum EAA değeri yaklaşık 110 mg·saat/l'dir.

Vücut ağırlığı:

Her ne kadar ağırlık popülasyon farmakokinetik analizinde klirens açısından değişkenlik kaynağı olarak tanımlansa da, ağırlığın anidulafunginin farmakokinetiği üzerinde düşük oranda klinik önemi vardır.

Cinsiyet:

Sağlıklı erkek ve kadınlarda anidulafunginin plazma konsantrasyonları benzerdir. Çoklu doz hasta çalışmalarında, ilaç klirensi erkeklerde biraz daha hızlı olmuştur (yaklaşık %22).

Yaşlılar:

Popülasyon farmakokinetik analizi medyan klirens değerinin yaşlı grubu (hastalar ≥ 65 yaş, medyan CL = 1,07 l/s) ile yaşlı-olmayan grup (hastalar <65 yaş, medyan CL = 1,22 l/s) arasında biraz farklılık gösterdiğini, ama klirens aralığının benzer olduğunu göstermiştir.

Köken:

Anidulafunginin farmakokinetiği beyaz, siyah, Asyalı ve Hispanik ırkta birbirine yakındır.

HIV pozitiflik:

Eş zamanlı anti-retroviral tedaviye bakılmaksızın HIV pozitifliğe bağlı doz ayarlaması gerektirmez.

Karaciğer yetmezliği:

Anidulafungin karaciğerde metabolize edilmez. Anidulafunginin farmakokinetiği Child-Pugh sınıfı A, B ya da C karaciğer yetmezliği olan hastalarda incelenmiştir. Anidulafungin konsantrasyonları herhangi bir şiddette karaciğer yetmezliği olan deneklerde artış göstermemiştir. Her ne kadar Child-Pugh sınıfı C karaciğer yetmezliği olan hastalarda EAA değerinde hafif bir azalma gözlenmiş olsa da, bu azalmanın sağlıklı denekler için gözlenen popülasyon aralığı tahminlerinin içerisinde olduğu bildirilmiştir.

Böbrek yetmezliği:

Anidulafunginin ihmal edilebilir bir renal klirensi vardır ($<1\%$). Hafif, orta, şiddetli derecede ya da son dönem (diyalize-bağımlı) böbrek yetmezliği olan hastalarla yapılan klinik bir çalışmada, anidulafunginin farmakokinetiği böbrek fonksiyonları normal olan deneklerde gözlenene benzer olmuştur. Anidulafungin diyaliz edilebilir değildir ve hemodiyaliz zamanına bakılmaksızın kullanılabilir.

Pediyatrik popölasyon:

En az 5 günlük dozdan sonra anidulafunginin farmakokinetiği nötropenisi olan 24 immünkompromize pediyatrik (2 ile 11 yaş arası) ve adolesan (12 ile 17 yaş arası) hastalarda araştırılmıştır. Kararlı duruma yükleme dozundan (idame dozunun iki katı) sonraki birinci günde ulaşılmış ve kararlı durum C_{maks} ve EAA_{ss} dozla orantılı bir şekilde artış göstermiştir. Hastalarda 0,75 ve 1,5 mg/kg/gün'lük günlük idame dozlarının ardından sistemik maruz kalma, sırasıyla 50 ve 100 mg/gün sonrasında yetişkinlerde gözlenene benzer olmuştur. Her iki tedavi rejimi de bu hastalar tarafından iyi tolere edilmiştir.

Prospektif, açık etiketli, karşılaştırmalı olmayan bir pediyatrik çalışmada 3 mg/kg yükleme dozu ve 1,5 mg/kg idame dozunun ardından kandidemi dahil olmak üzere invazif kandidiyazisli 66 pediyatrik hastada (1 ay-18 yaş arası) anidulafunginin farmakokinetikleri araştırılmıştır (Bkz. Bölüm 5.1). Kandidemi dahil olmak üzere invazif kandidiyazisli yetişkin ve pediyatrik hastalardan elde edilen birleşik verilerin popölasyon farmakokinetik analizine dayalı olarak, yaş gruplarında (1 ay-2 yaş arası, 2-5 yaş arası ve 5-18 yaş arası) genel pediyatrik hastalardaki kararlı halde, ortalama maruziyet parametreleri ($EAA_{0-24,ss}$ ve $C_{min,ss}$), 200 mg yükleme dozu ve 100 mg/gün idame dozu alan gönüllülerdeki parametrelerle benzer olmuştur. Yaş grupları arasında, vücut ağırlığına göre düzeltilmiş CL (L/sa/kg) ve kararlı haldeki dağılım hacmi (L/kg) benzer olmuştur.

5.3 Klinik öncesi güvenlielik verileri

Üç aylık çalışmalarda, sıçan ve maymunlarda öngörölen klinik terapötik maruz kalmanın 4 ila 6 katı yüксеđi dozlarda, enzimlerde yükselme ve morfolojik değişimler içeren karaciğer toksisitesi bulgusuna rastlanmıştır. Anidulafungin ile yapılan *in vitro* ve *in vivo* genotoksosite çalışmalarında genotoksik potansiyel bulgusu görölmemiştir. Hayvanlarda yapılan uzun dönemli çalışmalar anidulafunginin karsinojenik potansiyelini değerlendirmek amacıyla yapılmamıştır.

Sıçanlara anidulafungin verilmesi, erkek ve kadın fertilitesi dahil üreme üzerinde herhangi bir etki göstermemiştir.

Anidulafungin sıçanlarda plasenta duvarını aşmış ve fetal plazmada tespit edilmiştir. Embriyo-fetus gelişim çalışması 100 mg/gün olarak önerilen terapötik idame dozunun 0,2-2 katı dozlarda sıçanlarda, 1-4 katı dozlarda da tavşanlarda gerçekleştirilmıştır. Test edilen en yüksek dozda anidulafungin sıçanlarda ilaç ile alakalı gelişimsel toksisiteye sebep olmamıştır. Tavşanlarda gözlenen gelişimsel etkiler (fetus kilolarında biraz azalma) yüksek doz grubunda oluşmuştur, bu doz aynı zamanda maternal toksisite de yaratmıştır.

Enfekte olmamış yetişkinlerde ve yenidoğan sıçanlarda tek dozdan sonra anidulafunginin beyindeki konsantrasyonu düşüktür (beyin plazma oranı yaklaşık 0,2). Bunun yanında enfekte olmamış yenidoğan sıçanlarda 5 günlük dozdan sonra beyindeki konsantrasyon artmıştır (beyin plazma oranı yaklaşık 0,7). Yaygın kandidiyazisli tavşanlarda ve merkezi sinir sistemi (MSS) *Candida* enfeksiyonu olan farelerde yapılan çoklu doz çalışmaları anidulafunginin beyindeki fungal yükü azalttığını göstermiştir. Yaygın kandidiyazisli ve hematogen *Candida* meningoensefalitin tavşan modelleri üzerindeki farmakokinetik-farmakodinamik çalışmalarının sonuçları, MSS dışı dokulara kıyasla MSS dokularındaki enfeksiyonların optimum şekilde tedavi edilmesi için daha yüksek dozlarda anidulafungin gerektiğini göstermiştir (Bkz. Bölüm 4.4).

Sıçanlara 3 doz seviyesinde anidulafungin verilmiş ve 1 saat içinde ketamin ve ksilizin kombinasyonu kullanılarak uyutulmuşlardır. En yüksek doz alan sıçan grubu anestezi ile

şiddetlenmiş infüzyon ile ilişkili reaksiyonlar deneyimlemişlerdir. Orta doz alan sıçan grubunda da benzer reaksiyonlar görülmüş fakat sadece anestezi uygulanmasından sonra bu reaksiyonlar ortaya çıkmıştır. Anestezi varlığında veya yokluğunda en düşük doz alan grupta herhangi bir yan etki görülmemiştir. Ayrıca orta doz alan grupta da anestezi yokluğunda infüzyon ile ilgili yan etkiler ortaya çıkmamıştır.

Genç sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalar, yetişkin hayvanlara kıyasla anidulafungin hepatotoksitesine daha yüksek duyarlılık göstermemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Fruktoz
Mannitol (E421)
Polisorbat 80 (E433)
Tartarik asit (E334)
Sodyum hidroksit (pH-ayarı için)
Hidroklorik asit (pH-ayarı için)

6.2 Geçimsizlikler

Bu tıbbi ürün, Bölüm 6.6'da belirtilenler dışında diğer tıbbi ürünler ya da elektrolitler ile karıştırılmamalı ya da birlikte verilmemelidir.

6.3 Raf ömrü

36 aydır.
Toz, 25°C'ye kadar olan sıcaklıklara 96 saate kadar maruz kalabilir ve sonrasında buzdolabına geri konulabilir.

Sulandırılmış çözelti

Sulandırılmış çözeltinin kullanım sırasındaki kimyasal ve fiziksel stabilitesi 25°C'de 24 saat boyunca ortaya konmuştur.

Mikrobiyolojik açıdan, iyi aseptik uygulamaları takiben, sulandırılmış çözelti 25°C'de saklandığında 24 saate kadar kullanılabilir.

İnfüzyon çözeltisi

Dondurmayınız.

İnfüzyon çözeltisinin kullanım sırasındaki kimyasal ve fiziksel stabilitesi 25°C'de 48 saat boyunca ortaya konmuştur.

Mikrobiyolojik açıdan, iyi aseptik uygulamaları takiben, infüzyon çözeltisi hazırlandıktan sonra 25°C'de saklandığında 48 saate kadar kullanılabilir.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

2°C-8°C'de buzdolabında saklayınız.

Tıbbi ürünün sulandırılmasından ve seyreltilmesinden sonraki saklama koşulları için Bölüm 6.3.'e bakınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Her bir ticari kap-kapak sistemi aşağıdaki bileşenlerden oluşur: 100 mg infüzyonluk çözelti için toz içeren, elastomerik tıpa ve flip-off kapaklı 30 mL hacminde Tip I flakon

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Pfizer PFE İlaçları A.Ş.
Esentepe Mah. Büyükdere Cad.
Levent 199 Blok No: 199 İç Kapı No: 106
Şişli / İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

126 / 73

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 05.02.2009
Ruhsat yenileme tarihi: 06.11.2014

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ