

ЛИСТОК-ВКЛАДЫШ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА**Название**

Анидулафунгин Интели/Anidulafungin Inteli

**Международное непатентованное**

Анидулафунгин / Anidulafungin

Лекарственная форма

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

Состав

Каждый флакон содержит:

активное вещество: анидулафунгин 100 мг.*вспомогательные вещества*: фруктоза, маннитол, полисорбат 80, кислота винная, натрия гидроксид (для регулирования уровня pH), кислота хлористоводородная (для регулирования уровня pH).

Восстановленный раствор содержит 3,33 мг/мл анидулафунгина, разведенный раствор содержит 0,77 мг/мл анидулафунгина.

Описание

Белый или почти белый лиофилизированный порошок.

Восстановленный раствор должен быть прозрачным, pH 3,5 – 5,5.

Фармакотерапевтическая группа

Противогрибковое средство для системного применения, другие противогрибковые средства.

Код АТХ: J02AX06.

Фармакологические свойства**Фармакодинамика**Механизм действияАнидулафунгин является полусинтетическим эхинокандином, липопептидом, синтезированным из продукта ферментации *Aspergillus nidulans*.Анидулафунгин селективно ингибирует 1,3-β-D глюкансинтазу, фермент, присутствующий в грибковых клетках и отсутствующий в клетках млекопитающих, что приводит к ингибированию образования 1,3-β-D-глюкана, основного компонента клеточной стенки грибов. Анидулафунгин обладает фунгицидной активностью в отношении грибов рода *Candida* и активностью в отношении зон активного клеточного роста гифы *Aspergillus fumigatus*.Активность in vivoПри парентеральном введении анидулафунгин был эффективен в отношении грибов рода *Candida* на моделях мышей и кроликов с нарушениями иммунитета и иммунокомпетентных. Применение анидулафунгина повышало выживаемость у животных, а также снижало степень выраженности поражения органов грибами рода *Candida* в период 24–96 часов после последнего введения препарата.Экспериментальные инфекции включали в себя диссеминированную инфекцию *S. albicans* у кроликов с нейтропенией, инфекцию пищевода/ротоглотки флуконазол-резистентной *S. albicans* у кроликов с нейтропенией, а также диссеминированную инфекцию флуконазол-резистентной *S. glabrata* у мышей с нейтропенией.Клиническая эффективность и безопасность*Кандидемия и другие формы инвазивного кандидоза*

Безопасность и эффективность анидулафунгина доказаны в базовом рандомизированном двойном слепом многоцентровом многонациональном исследовании III фазы

преимущественно у пациентов без нейтропении, с кандидемией и в ограниченном количестве — у пациентов с инфекциями глубоких тканей, вызванных грибами рода *Candida*, или с заболеваниями, приводящими к формированию абсцессов.

Пациенты с эндокардитом, остеомиелитом или менингитом, вызванными грибами рода *Candida*, либо пациенты с инфекцией, вызванной *C. krusei*, были исключены из исследования. Пациенты были рандомизированы на в/в получение анидулафунгина один раз в сутки (ударная доза 200 мг в/в с последующим введением поддерживающей дозы 100 мг), или флуконазола (ударная доза 800 мг в/в с последующей поддерживающей дозой 400 мг) и были стратифицированы в соответствии с бальной оценкой по шкале APACHE II (≤ 20 и > 20) и наличием или отсутствием нейтропении. Лечение продолжалось в течение, как минимум, 14 дней, но не более 42 дней. Пациентам в обеих группах исследования было разрешено перейти на флуконазол перорально, но не ранее, чем через 10 дней после в/в терапии, при способности переносить пероральный прием лекарственного препарата, отсутствии повышенной температуры тела в течение ≥ 24 часов и отрицательном результате анализа крови на наличие культуры патогенов по видам *Candida*.

Пациентов, которые применили хотя бы одну дозу исследуемого лекарственного средства и которые перед началом исследования имели положительный результат посева материала, взятого из обычно стерильного места на грибы рода *Candida*, включали в модифицированную популяцию исследования, куда вошли все пациенты, начавшие лечение (MITT-популяция). В первичном анализе эффективности, в котором оценивали полный ответ MITT-популяции в конце терапии препаратом в/в, анидулафунгин сравнивали с флуконазолом в ходе предварительно заданного двухэтапного статистического сравнения (сначала применяли подход отсутствия преимущества, а затем подход преимущества). Успешный полный ответ должен был включать клиническое улучшение и устранение микробного патогена.

Пациентов наблюдали в течение шести недель после окончания всей терапии.

256 пациентов в возрасте от 16 до 91 года были рандомизированы для лечения и получили по меньшей мере 1 дозу исследуемого лекарственного средства. Наиболее распространенным видом среди выделенных на начальном этапе, оказался *C. albicans* (63,8% в группе анидулафунгина и 59,3% — в группе флуконазола). Менее распространенными — *C. glabrata* (15,7% и 25,4%), *C. parapsilosis* (10,2% и 13,6%) и *C. tropicalis* (11,8% и 9,3%), причем в группе анидулафунгина оказалось 20, 13 и 15 штаммов трех последних видов соответственно. У большинства пациентов балл по шкале Apache II составил ≤ 20 , у небольшого количества пациентов отмечали нейтропению.

Данные по эффективности (как в целом, так и для различных подгрупп) представлены в Таблице 1.

Таблица 1. Успешный полный ответ в MITT-популяции: первичные и вторичные конечные точки

	Анидулафунгин	Флуконазол	Межгрупповое различие ^a (ДИ 95%)
Завершение внутривенной терапии (конечная точка 1)	96/127 (75,6%)	71/118 (60,2%)	15,42 (3,9, 27,0)
Только кандидемия	88/116 (75,9%)	63/103 (53,3%)	14,7 (2,5;26,9)
Инфекции другой стерильной локализации	8/11 (72,7%)	8/15 (53,3%)	-
Перитонеальная жидкость/абсцесс ИА ^c	6/8	5/8	

Другие	2/3	3/7	
<i>C. albicans</i> ^d	60/74 (81,1%)	38/61 (62,3%)	-
Виды non- <i>albicans</i> ^d	32/45 (71,1%)	27/45 (60,0%)	-
Балл по шкале АРАСНЕ II ≤20	82/101 (81,2%)	60/98 (61,2%)	-
Балл по шкале АРАСНЕ II >20	14/26 (53,8%)	11/20 (55,0%)	-
Без нейтропении (абсолютное количество нейтрофилов, клеток/мм ³ >500)	94/124 (75,8%)	69/114 (60,5%)	-
С нейтропенией (абсолютное количество нейтрофилов, клеток/мм ³ ≤500)	2/3	2/4	-
Другие конечные точки			
Завершение всей терапии	94/127 (74,0%)	67/118 (56,8%)	17,24 (2,9;31,6) ^e
2-я неделя последующего наблюдения	82/127 (64,6%)	58/118 (49,2%)	15,41 (0,4;30,4) ^e
6-я неделя последующего наблюдения	71/127 (55,9%)	52/118 (44,1%)	11,84 (-3,4;27,0) ^e

^a Рассчитан как показатель анидулафунгина минус показатель флуконазола

^b При наличии или отсутствии сопутствующей кандидемии

^c Интраабдоминальный

^d Данные представлены в отношении пациентов с единичным патогеном на начальном этапе

^e Доверительные интервалы 98,3%, которые были в дальнейшем скорректированы для множественных сравнений вторичных временных точек

Ниже в **Таблице 2** представлены показатели смертности в группах анидулафунгина и флуконазола.

Таблица 2. Уровень смертности

	Анидулафунгин	Флуконазол
Уровень смертности в течение исследования в целом	29/127 (22,8%)	37/118 (31,4%)
Смертность во время исследуемой терапии	10/127 (7,9%)	17/118 (14,4%)
Смертность, ассоциируемая с потенциально <i>Candida</i> -инфекцией	2/127 (1,6%)	5/118 (4,2%)

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Дополнительные данные относительно пациентов с нейтропенией

Эффективность анидулафунгина (при применении нагрузочной дозы в/в 200 мг, с последующим введением поддерживающей дозы 100 мг в/в 1 раз в сутки) у взрослых пациентов с нейтропенией (абсолютное число нейтрофилов ≤ 500 кл./мм³, лейкоциты ≤ 500 кл./мм³ или пациент классифицируется исследователем как имеющий нейтропению на начальном этапе) с микробиологически подтвержденным инвазивным кандидозом оценивали путем анализа объединенных данных из 5 проспективных исследований (одно сравнительное с каспофунгином и 4 открытых несравнительных). Терапия для пациентов продолжалась ≥ 14 суток. Для клинически стабильных пациентов переход на пероральное применение азолов разрешался после терапии анидулафунгином, которую проводили по меньшей мере в течение 5–10 суток. Всего 46 пациентов были включены в этот анализ. У большинства пациентов отмечали только кандидемию (39/46; 84,8%). Наиболее распространенными патогенами среди выделенных на начальном уровне, оказались *S. tropicalis* (16/46; 34,8%), *S. krusei* (9/46; 19,6%), *S. parapsilosis* (8/46 (17,4%), *S. albicans* (7/46; 15,2%) и *S. glabrata* (7/46; 15,2%). Успешный полный ответ по завершении проведения в/в терапии (первичная конечная точка) отмечали с частотой 26/46 (56,5%), а по завершении всей терапии — 24/46 (52,2%). Смертность от любых причин до завершения исследования (визит последующего наблюдения на 6-й неделе) составила 21/46 (45,7%).

Эффективность анидулафунгина у взрослых пациентов с нейтропенией (абсолютное число нейтрофилов ≤ 500 кл./мм³ на начальном этапе) и с инвазивным кандидозом оценивали в проспективном двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании. Пациенты, которые соответствовали критериям, получали анидулафунгин (нагрузочная доза 200 мг, поддерживающая — 100 мг в/в 1 раз в сутки) или каспофунгин (нагрузочная доза 70 мг, поддерживающая — 50 мг в/в 1 раз в сутки) (рандомизация 2:1). Терапия для пациентов продолжалась ≥ 14 суток. Для клинически стабильных пациентов переход на пероральное применение азолов разрешался после ≥ 10 суток терапии исследуемым лекарственным средством. Всего 14 пациентов с нейтропенией и микробиологически подтвержденным инвазивным кандидозом (МИТТ-популяция) были включены в исследование (11 - в группу анидулафунгина и 3 — каспофунгина). У большинства пациентов отмечали только кандидемию. Наиболее распространенными патогенами, выделенными на начальном уровне, были *S. tropicalis* (4 анидулафунгин; 0 каспофунгин), *S. parapsilosis* (2 анидулафунгин, 1 каспофунгин), *S. krusei* (2 анидулафунгин, 1 каспофунгин) и *S. ciferrii* (2 анидулафунгин, 0 каспофунгин). Успешный полный ответ по завершении в/в терапии (первичная конечная точка) отмечали с частотой 8/11 (72,7%) для анидулафунгина и 3/3 (100,0%) — для каспофунгина (разница -27,3; 95% ДИ от -80,9 до 40,3); успешный полный ответ по завершении всех видов терапии наблюдали с частотой 8/11 (72,7%) для анидулафунгина и 3/3 (100,0%) — для каспофунгина (разница -27,3; 95% ДИ от -80,9 до 40,3). Смертность от любых причин до последующего наблюдения на 6-й неделе составляла (МИТТ-популяция) 4/11 (36,4%) для анидулафунгина и 2/3 (66,7%) — для каспофунгина.

Пациенты с микробиологически подтвержденным инвазивным кандидозом (МИТТ-популяция) и нейтропенией были идентифицированы при анализе объединенных данных от четырех проспективных открытых несравнительных исследований одинаковой модели. Эффективность анидулафунгина (при применении нагрузочной дозы 200 мг в/в, с последующим введением поддерживающей дозы 100 мг в/в 1 раз в сутки) оценивали у 35 взрослых пациентов с нейтропенией, из которых у 22 пациентов абсолютное число нейтрофилов — ≤ 500 кл./мм³ или лейкоцитов ≤ 500 кл./мм³, а 13 пациентов классифицированы исследователем как имеющие нейтропению на начальном этапе. Терапия для всех пациентов продолжалась ≥ 14 суток. Для клинически стабильных пациентов переход на пероральное применение азолов разрешался после терапии анидулафунгином, которую проводили по меньшей мере в течение 5–10 суток. У

большинства пациентов отмечали только кандидемию (85,7%). Наиболее распространенные патогены, выделенные на начальном этапе (84,8%; 39/46). Наиболее распространенными патогенами, выделенными на начальном уровне, были *C. tropicalis* (12 пациентов), *C. albicans* (7 пациентов), *C. glabrata* (7 пациентов), *C. krusei* (7 пациентов) и *C. parapsilosis* (6 пациентов). Успешный полный ответ по завершении в/в терапии (первичная конечная точка) наблюдали с частотой 18/35 (51,4%), а по завершении всех видов терапии — 16/35 (45,7%). Смертность от любых причин до 28-го дня составляла 10/35 (28,6%). Успешный полный ответ по завершении в/в терапии и по завершении всех видов терапии наблюдали с одинаковой частотой 7/13 (53,8%) у 13 пациентов с нейтропенией, которые были оценены исследователем на начальном этапе.

Фармакокинетика

Общие фармакокинетические параметры

Фармакокинетика анидулафунгина изучалась на здоровых лицах, на прочих особых популяциях и пациентах. Была отмечена малая вариабельность системного действия между испытуемыми (коэффициент вариации ~25%). Равновесное состояние достигалось в первый день после использования нагрузочной дозы (равной двойному объему поддерживающей дозы).

Распределение

Фармакокинетика анидулафунгина характеризуется быстрым периодом полураспределения (0,5-1 час) и объемом распределения равным 30-50 л, что аналогично общему объему жидкости организма. Анидулафунгин в значительной степени связывается с белками плазмы человека (>99%). Специальных исследований по изучению распределения анидулафунгина в тканях организма человека не проводили. В связи с этим на сегодня отсутствует информация относительно проникновения анидулафунгина в СМЖ и/или через ГЭБ.

Биотрансформация

Участия печени в метаболизме анидулафунгина не отмечено. Анидулафунгин не является клинически значимым субстратом, индуктором или ингибитором изоферментов цитохрома P450. Маловероятно, что анидулафунгин будет оказывать клинически значимое влияние на метаболизм препаратов, которые метаболизируются при участии изоферментов цитохрома P450.

При физиологических уровнях температуры и pH анидулафунгин подвергается медленному химическому распаду до пептидного соединения с открытым кольцом, которое не обладает противогрибковой активностью. Период полувыведения анидулафунгина *in vitro* в физиологических условиях составляет ≈24 ч. В условиях *in vivo* соединение с открытым кольцом со временем конвертируется до пептидных продуктов распада и выводится из организма в основном с желчью.

Выведение

Клиренс анидулафунгина составляет около 1 л/ч. Основной период полувыведения анидулафунгина составляет около 24 ч, что характеризует большую часть профиля «концентрация препарата в плазме крови — время», и окончательный период полувыведения составляет 40–50 ч, что характеризует конечную фазу профиля полувыведения.

В клиническом исследовании одноразовую дозу анидулафунгина (≈88 мг), меченого радиоактивным изотопом (¹⁴C), вводили здоровым лицам. Приблизительно 30% введенной радиоактивной дозы выводилось с калом через 9 дней, из которых <10% приходилось на неизмененный препарат.

С мочой выводилось <1% введенной дозы радиоактивного препарата, что указывает на незначительный почечный клиренс. Через 6 дней после введения препарата концентрации анидулафунгина упали ниже уровня нижнего предела количественного определения.

Через 8 недель после введения препарата в крови, моче и кале выявлено незначительное количество радиоактивных соединений.

Линейность

Фармакокинетика анидулафунгина носит линейный характер в широком диапазоне доз, назначаемых один раз в сутки (15-130 мг).

Особые популяции пациентов

Пациенты с грибковыми инфекциями

По результатам популяционного фармакокинетического анализа фармакокинетика анидулафунгина у пациентов с грибковыми инфекциями схожа с фармакокинетикой здоровых людей. При введении 200/100 мг препарата в сутки со скоростью инфузии 1,1 мг/мин концентрации C_{max} и C_{min} в равновесном состоянии могут достигать приблизительно 7 и 3 мг/л соответственно, со средним значением равновесной AUC около 110 мг ч/л.

Масса тела

Несмотря на то, что масса тела рассматривалась как источник вариабельности клиренса при популяционном фармакокинетическом анализе, она мало влияет на фармакокинетику анидулафунгина.

Пол

Концентрация анидулафунгина в плазме крови здоровых мужчин и женщин были одинаковыми. В исследовании пациентов, принимавших препарат несколько раз в день, клиренс препарата был немного быстрее у мужчин (примерно 22%).

Пожилый возраст

Популяционный фармакокинетический анализ показал, что средний уровень клиренса несколько отличается в группе пожилых пациентов (пациенты ≥ 65 лет, медиана Cl = 1,07 л/ч) и группе непожилых пациентов (< 65 лет, медиана Cl = 1,22 л/ч). Однако диапазон клиренса был аналогичным.

Этническая принадлежность

Фармакокинетика анидулафунгина была аналогичной у лиц европейского, афроамериканского, азиатского и латиноамериканского происхождения.

ВИЧ-позитивные пациенты

Вне зависимости от сопутствующей антиретровирусной терапии коррекция дозы у ВИЧ-позитивных пациентов не требуется.

Печеночная недостаточность

Анидулафунгин не метаболизируется в печени. Фармакокинетику анидулафунгина изучали у пациентов с печеночной недостаточностью класса А, В и С по классификации Чайлд-Пью. Концентрация анидулафунгина у пациентов с любой степенью печеночной недостаточности не увеличивалась. Несмотря на то, что у лиц с печеночной недостаточностью класса С по классификации Чайлд-Пью наблюдалось незначительное снижение AUC, это снижение находилось в диапазоне значений AUC, зафиксированных у здоровых лиц.

Почечная недостаточность

Анидулафунгин имеет незначительный почечный клиренс ($< 1\%$). В клиническом исследовании у пациентов с легкой, умеренной, тяжелой или конечной стадией почечной недостаточности (диализ-зависимые пациенты) фармакокинетика анидулафунгина не отличалась от фармакокинетики у лиц с нормальной функцией почек. Анидулафунгин не подвергается диализу и может назначаться независимо от времени проведения гемодиализа.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Дети

Фармакокинетика анидулафунгина после применения ≥ 5 суточных доз исследовалась у 24 пациентов с ослабленным иммунитетом детского (2–11 лет) и подросткового (12–17 лет) возраста с нейтропенией. Равновесное состояние достигалось в 1-й день после нагрузочной дозы (что в 2 раза превышало поддерживающую дозу), а C_{max} и AUC_{ss} в равновесном состоянии принимаемой пропорционально дозе. Системное воздействие последующих ежедневных поддерживающих доз 0,75 и 1,5 мг/кг/сутки в этой популяции были сопоставимы с наблюдаемыми у взрослых после 50 и 100 мг/сутки соответственно. Обе схемы хорошо переносились этими пациентами.

Данные доклинической безопасности

В ходе трехмесячных исследований у крыс и обезьян при дозах, которые соответствуют значениям системной экспозиции, примерно в 4–6 раз превышающим значения ожидаемой клинической экспозиции, обнаруживалась токсичность для печени, которая сопровождалась повышением ферментов и морфологическими изменениями. Анидулафунгин не проявлял генотоксических свойств в тестах *in vitro* и *in vivo*. Длительных исследований канцерогенности анидулафунгина на животных не проводилось.

Анидулафунгин не оказывал неблагоприятное влияние на фертильность и способность к зачатию у самцов и самок крыс.

Анидулафунгин проходит через плаценту, в результате чего было отмечено повышение уровня плазмы крови у плодов крыс.

Были проведены исследования эмбрионального развития плода при дозах, превышающих в 0,2–2 раза (крысы) и в 1–4 раза (кролики) поддерживающую дозу 100 мг/сутки.

Анидулафунгин не обнаружил токсичность у крыс при назначении наиболее высокой изученной дозы. Влияние на развитие плода у кроликов (незначительное снижение массы тела плода) было отмечено при назначении наиболее высокой изученной дозы, которая также вызвала токсичность у матери.

Была отмечена низкая концентрация анидулафунгина в мозге взрослых и новорожденных неинфицированных крыс (соотношение мозг/плазма приблизительно 0,2) после назначения разовой дозы. Тем не менее, после приема пяти ежедневных доз наблюдалась повышенная концентрация вещества в мозге новорожденных неинфицированных крыс (соотношение мозг/плазма приблизительно 0,7). В ходе исследований с применением многократных доз у кроликов с рассеянной формой кандидоза и у мышей с инфекцией ЦНС, вызванной грибами рода *Candida*, анидулафунгин способствовал снижению грибковой инфекции в мозге.

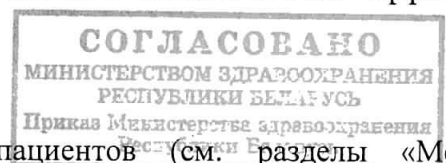
Назначались три вида дозировки анидулафунгина крысам, которые потом были анестезированы в течение часа с использованием комбинации кетамина и ксилазина. У крыс, получивших высокую дозу, отмечались нежелательные реакции, связанные с инфузионным введением и осложненные анестезией. Некоторые крысы, получившие среднюю дозу, имели схожие реакции, но только после применения анестезии. Ни у одной из крыс, получивших низкую дозу, не наблюдались нежелательные реакции, независимо от применения или отсутствия анестезии. Кроме того, в группе, получившей среднюю дозу при отсутствии анестезии, также не были отмечены нежелательные эффекты, связанные с инфузией.

Показания к применению

Лечение инвазивных кандидозов у взрослых пациентов (см. разделы «Меры предосторожности» и «Фармакодинамика»).

Способ применения и дозы

Анидулафунгин Интели назначается врачом-специалистом по лечению инвазивных грибковых инфекций. Перед началом терапии следует получить образцы для выделения



грибковой культуры. Лечение может быть начато до получения результатов культурального исследования. Тем не менее, как только эти результаты станут известны, противогрибковую терапию следует соответствующим образом скорректировать.

Применение

В первый день должна быть назначена нагрузочная доза 200 мг однократно с последующим назначением по 100 мг ежедневно. Продолжительность лечения должна основываться на ответной клинической реакции пациента. Обычно противогрибковую терапию следует продолжать на протяжении как минимум 14 дней после последнего положительного результата культурального исследования.

Длительность лечения

Не имеется достаточных данных, касающихся применения препарата в дозе 100 мг в течение более чем 35 дней.

Пациенты с нарушением функции печени и почек

У пациентов с легким, умеренным или тяжелым нарушением функции печени корректировки дозы не требуется. У пациентов с любой степенью почечной недостаточности, включая тех, кто находится на диализе, никакой корректировки дозы не требуется.

Анидулафунгин может назначаться независимо от времени проведения гемодиализа (см. раздел «Фармакокинетика»).

Прочие особые популяции

У взрослых пациентов не требуется коррекция дозы в зависимости от пола, массы тела, расы, положительного результата исследования на ВИЧ или пожилого возраста (см. раздел «Фармакокинетика»).

Дети

Данные по эффективности и безопасности применения анидулафунгина у пациентов младше 18 лет ограничены. Имеющиеся данные описаны в разделе «Фармакокинетика», при этом отсутствуют какие-либо рекомендации по назначению препарата.

Способ применения

Препарат вводится только внутривенно.

Анидулафунгин Интели следует растворять водой для инъекций до концентрации 3,33 мг/мл, а затем перед использованием разводить до концентрации 0,77 мг/мл согласно инструкции, приведенной в разделе «Особые меры предосторожности по утилизации и другие меры обращения с лекарственным препаратом».

Рекомендуется вводить Анидулафунгин Интели при скорости инфузии, которая не превышает 1,1 мг/минуту (что соответствует 1,4 мл/минуту после восстановления и последующего разведения в соответствии с инструкцией). Если скорость введения анидулафунгина не превышает 1,1 мг/минуту, то на фоне введения препарата редка вероятность возникновения побочных реакций (см. раздел «Меры предосторожности»). Запрещено вводить Анидулафунгин Интели в виде болюсных инъекций.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к действующему веществу или любому вспомогательному веществу, входящему в состав препарата (см. раздел «Состав»). Повышенная чувствительность к другим лекарственным препаратам класса эхинокандинов.

Побочное действие

Оценка безопасности

В ходе клинических исследований 1565 (Одна тысяча пятьсот шестьдесят пять) человек получили одну или несколько доз анидулафунгина внутривенно: 1308 из них участвовали в исследованиях II и III фазы (923 пациента с инвазивным кандидозом/кандидемией, 355

9668 - 2021

пациентов с кандидозом слизистой оболочки рта или пищевода, 30 пациентов с инвазивным аспергиллезом) и 257 пациентов – в исследованиях I фазы.

Оценка безопасности анидулафунгина проводилась в ходе 9 исследований с участием 840 пациентов с кандидемией или инвазивным кандидозом, получавших препарат в дозе 100 мг/сутки. Изначально были проведены 3 исследования (одно сравнительное с флуконазолом и два несравнительных) с участием 204 пациентов; средняя продолжительность внутривенной терапии данных пациентов составила 13,5 дней (в диапазоне от 1 до 38), при этом 119 пациентов получали анидулафунгин на протяжении ≥ 14 дней. В остальных 6 исследованиях (два сравнительных с каспофунгином и четырех несравнительных) участвовали 636 пациентов, среди которых 53 имели нейтропению и 131 – с инфекцией глубоких тканей, при этом средняя продолжительность внутривенной терапии у пациентов с нейтропенией и инфекцией глубоких тканей составила 10 дней (в диапазоне от 1 до 42) в первом случае и 14 дней (в диапазоне от 1 до 42) в втором, соответственно. Нежелательные реакции имели в основном легкую и умеренную степень и в редких случаях приводили к отмене препарата.

В приведенной ниже таблице 3 указана частота нежелательных реакций, в том числе связанных с инфузией, которые были отмечены в ходе клинических исследований: покраснения, приливы, зуд, сыпь, крапивница.

Табличное резюме нежелательных реакций

Перечисленные ниже нежелательные явления, связанные с приемом препарата (терминология в соответствии со словарем MedDRA), полученные в результате исследования 840 пациентов, принимавших анидулафунгин в дозе 100 мг, были классифицированы в соответствии с частотой: очень частые ($\geq 1/10$), частые ($\geq 1/100 - < 1/10$); нечастые ($\geq 1/1000 - < 1/100$), редкие ($\geq 1/10000 - < 1/1000$), очень редкие ($< 1/10000$), а также на основании сведений, полученных с неустановленной периодичностью (что не может быть учтено в связи с недостаточностью данных). Нежелательные реакции внутри каждого частотного интервала указаны в порядке снижения степени тяжести.

Таблица 3. Перечень нежелательных реакций

Системно-органные группы	Очень часто $\geq 1/10$	Часто $\geq 1/100$ до $< 1/10$	Нечасто $\geq 1/1000$ до $< 1/100$	Редко $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$	Очень редко $< 1/10000$	Неизвестно
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы			Коагулопатия			
Нарушения со стороны иммунной системы						Анафилактический шок, анафилактическая реакция*
Нарушения со стороны метаболизма и питания	Гипокалиемиия	Гипергликемия				
Нарушения со стороны нервной системы		Судороги, головная боль				
Нарушения со стороны		Артериальная гипотензия,	Гиперемия, приливы			

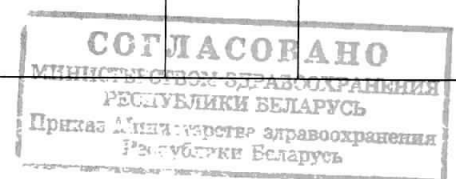
СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

сосудов		артериальная гипертензия				
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Бронхоспазм, одышка				
Нарушения со стороны ЖКТ	Диарея, тошнота	Рвота	Боль в верхней части живота			
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		Повышение уровня аланинаминотрансферазы, повышение уровня щелочной фосфатазы в крови, повышение уровня аспартатаминотрансферазы, повышение уровня билирубина в крови, холестаза	Повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы			
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Сыпь, зуд	Крапивница			
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		Повышение уровня креатинина в крови				
Общие нарушения и реакции в месте введения			Боль в месте введения препарата			

*См. раздел «Меры предосторожности».

Сообщение о нежелательных побочных реакциях

Если у пациента возникают какие-либо нежелательные реакции, ему рекомендуется проконсультироваться с врачом. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в листке-вкладыше. Вы также можете сообщить о нежелательных реакциях в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая



сообщения о неэффективности лекарственных препаратов. Сообщая о нежелательных реакциях, вы помогаете получить больше сведений о безопасности препарата.

Меры предосторожности

Применение анидулафунгина не было изучено у пациентов с эндокардитом, остеомиелитом и менингитом, вызванных *Candida*.

В исследованиях для установления эффективности применения анидулафунгина не было достаточного числа пациентов с нейтропенией (см. раздел «Фармакодинамика»).

Проявления со стороны печени

У здоровых лиц и пациентов, получавших анидулафунгин, наблюдалось повышение уровня печеночных ферментов. У некоторых пациентов с тяжелыми основными заболеваниями, получавших одновременно с анидулафунгином большое количество сопутствующих лекарственных препаратов, наблюдались клинически значимые нарушения функции печени. В ходе исследований были отмечены редкие случаи возникновения значительных нарушений со стороны печени, гепатита и печеночной недостаточности. У пациентов, у которых в период лечения анидулафунгином наблюдается повышенный уровень печеночных ферментов, следует контролировать показатели функции печени и проводить оценку соотношения риск/польза продолжения терапии анидулафунгином.

Анафилактические реакции

Сообщалось о случаях анафилактических реакций, включая шок, при применении анидулафунгина. В случае развития данных реакций следует прекратить введение анидулафунгина и принять соответствующие меры.

Реакции, связанные с инфузией

При использовании анидулафунгина отмечались случаи нежелательных явлений, связанных с инфузией, включая сыпь, крапивницу, гиперемию, зуд, одышку, бронхоспазм и гипотензию. Если скорость инфузии анидулафунгина не превышает 1,1 мг/минуту, то связанные с инфузией проявления наблюдаются нечасто.

В ходе доклинического исследования (на крысах) было отмечено, что одновременный прием обезболивающих препаратов усиливает проявление побочных реакций, связанных с инфузией (см. раздел «Данные доклинической безопасности»). Клиническое обоснование данного явления не выявлено. Тем не менее, следует проявлять осторожность при совместном применении анидулафунгина и анестетиков.

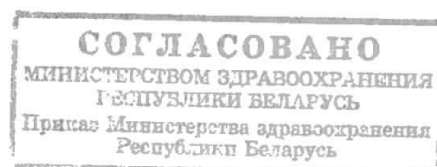
Содержание фруктозы и натрия

В одном флаконе содержится 102,5 мг фруктозы.

Если вы (или ваш ребенок) страдаете наследственной непереносимостью фруктозы (ННФ), редким генетическим заболеванием, вы (или ваш ребенок) не должны применять это лекарство. Пациенты с ННФ не могут расщеплять фруктозу в этом лекарственном препарате, что может вызвать серьезные побочные эффекты. Вы должны сообщить своему врачу перед применением этого препарата, если у вас (или вашего ребенка) есть ННФ или если ваш ребенок больше не может принимать сладкую пищу или напитки из-за того, что его тошнит, у него рвота или возникают неприятные эффекты, такие как вздутие живота, спазмы желудка или диарея.

Следует принимать во внимание аддитивный эффект одновременного приема продуктов, содержащих фруктозу (или сорбитол), и диетического потребления фруктозы (или сорбитола).

Препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на флакон, то есть является практически «свободным от натрия».



Применение при беременности и кормлении грудью

Беременность

Не имеется данных о применении анидулафунгина у беременных женщин. Наблюдались незначительные изменения в развитии у кроликов, получавших анидулафунгин во время беременности, при этом также отмечалась материнская токсичность (см. раздел «Данные доклинической безопасности»). Ввиду того, что потенциальный риск для человека не выявлен, не рекомендуется назначать анидулафунгин во время беременности.

Кормление

Анидулафунгин был обнаружен в молоке в результате исследований на животных. Неизвестно, выделяется ли анидулафунгин в грудное молоко человека. Решение о продолжении/прекращении грудного вскармливания или терапии анидулафунгином следует принимать с учетом соотношения риска и пользы для грудного ребенка и матери.

Фертильность

В ходе исследований, проводимых на самках и самцах крыс, не было выявлено влияние на способность к зачатию при применении анидулафунгина (см. раздел «Данные доклинической безопасности»).

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Никаких исследований влияния препарата на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами не проводилось.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

Анидулафунгин не является клинически значимым субстратом, индуктором или ингибитором изоферментов цитохрома P450 (1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A). Следует отметить, что исследования *in vitro* не исключают возможного взаимодействия в условиях *in vivo*.

Были проведены исследования на взаимодействие анидулафунгина с другими лекарственными препаратами чувствительными к комбинаторному применению. Не следует производить коррекцию дозировки во время приема анидулафунгина в комбинации с циклоспорином, вориконазолом или такролимусом, а также при сочетанном применении с амфотерицином В или рифампицином.

Дети

Исследования взаимодействия проводились только с участием взрослых пациентов.

Передозировка

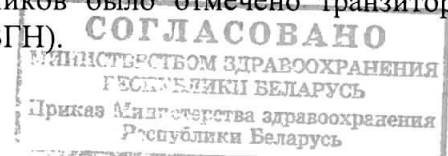
Как и при передозировке любого другого препарата, при необходимости следует проводить общие поддерживающие мероприятия. В случае передозировки могут возникнуть нежелательные реакции, перечисленные в разделе «Побочное действие».

В ходе клинических исследований анидулафунгин непреднамеренно ввели однократно в дозе 400 мг в качестве ударной дозы. Сообщений о клинически значимых нежелательных явлениях зарегистрировано не было. В исследовании с участием 10 здоровых лиц, которым назначалась ударная доза анидулафунгина 260 мг с последующим введением 130 мг в сутки, анидулафунгин хорошо переносился, при этом дозолимитирующей токсичности выявлено не было. У 3 из 10 участников было отмечено транзиторное бессимптомное повышение уровня трансаминаз ($\leq 3 \times \text{ВГН}$).

Анидулафунгин не подвергается диализу.

Несовместимость

Данный лекарственный препарат не должен смешиваться одновременно с другими лекарственными препаратами или электролитами, за исключением тех, которые упомянуты в разделе «Особые меры предосторожности по утилизации и другие меры обращения с лекарственным препаратом».



Особые меры предосторожности по утилизации и другие меры обращения с лекарственным препаратом

Особых требований к утилизации препарата не имеется.

Анидулафунгин необходимо восстановить с использованием стерильной воды для инъекций, затем разводиться ТОЛЬКО с помощью 0,9% раствора хлорида натрия для инфузий (9 мг/мл) или 5% раствора глюкозы для инфузий (50 мг/мл). Совместимость восстановленного анидулафунгина с внутривенно вводимыми веществами, добавками или лекарствами, отличными от 0,9% раствора хлорида натрия для инфузий (9 мг/мл) или 5% раствора глюкозы для инфузий (50 мг/мл) установлена не была.

Восстановление

В асептических условиях растворить содержимое каждого флакона в 30 мл стерильной воды для инъекций, чтобы получить раствор с концентрацией 3,33 мг/мл. Время восстановления может достигать до 5 минут. В случае обнаружения в разведенном растворе механических включений или при изменении цвета, раствор не использовать.

Разведение и инфузия

В асептических условиях перенести восстановленное содержимое флакона(ов) в пакет (или бутылку) для в/в введения соответствующего объема, содержащий 0,9% раствор хлорида натрия для инфузий (9 мг/мл) или 5% раствор глюкозы для инфузий (50 мг/мл), чтобы получить необходимую концентрацию анидулафунгина 0,77 мг/мл. В приведенной ниже таблице указана информация по требуемым объемам.

Требования по разведению при применении Анидулафунгина.

Доза	Количество флаконов с порошком	Общий объем восстановленного препарата	Объем ^А раствора для инфузий	Общий объем раствора для инфузий ^В	Скорость инфузии	Минимальная продолжительность инфузии
100 мг	1	30 мл	100 мл	130 мл	1,4 мл/мин	90 мин
200 мг	2	60 мл	200 мл	260 мл	1,4 мл/мин	180 мин

^А Или 0,9% раствор натрия хлорида для инфузий (9 мг/мл), или 5% раствор глюкозы для инфузий (50 мг/мл)

^В Концентрация раствора для инфузий – 0,77 мг/мл

Скорость инфузии не должна превышать 1,1 мг/минуту (что равнозначно 1,4 мл/мин после восстановления и последующего разведения в соответствии с описанием) (см. разделы «Способ применения и дозы», «Меры предосторожности» и «Побочное действие»).

Вводимые парентерально лекарственные препараты перед применением должны осматриваться на предмет наличия механических включений и изменения цвета, если позволяет раствор и контейнер. В случае выявления механических включений или изменения цвета раствор не использовать.

Утилизация неиспользованного лекарственного препарата и всех материалов, находившихся с ним в контакте, осуществляется в соответствии с местными нормами.

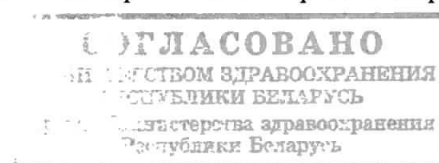
Условия хранения

Хранить в недоступном для детей месте.

Хранить при температуре от 2 до 8 °С.

Условия хранения восстановленного и разведенного лекарственного средства приведены в разделе «Срок годности».

Срок годности



2 года. Не использовать после окончания срока годности.

Химическая и физическая стабильность при использовании восстановленного раствора была продемонстрирована на протяжении 24 часов при температуре до 25°C и в течение 48 часов при температуре до 25°C после восстановления и разведения (хлоридом натрия 0,9% или 5% раствором глюкозы).

С микробиологической точки зрения препарат следует использовать немедленно. Если препарат не был использован немедленно, то за сроки и условия хранения при использовании ответственность несет пользователь, при этом восстановленный раствор должен быть использован в течение 24 часа при температуре до 25°C и в течение 48 часов при температуре до 25°C после восстановления и разведения, если восстановление и разведение раствора не проводились при контролируемых и утвержденных асептических условиях.

Упаковка

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 100 мг во флаконе из стекла типа I, закрытом пробкой из хлорбутиловой резины и алюминиевым колпачком с отрывной накладкой типа флип-офф.

1 флакон упаковывается в картонную коробку вместе с листком-вкладышем лекарственного средства.

Условия отпуска

По рецепту врача.

Владелец регистрации

ЗАО «ИНТЕЛИ ГЕНЕРИКС НОРД» ул. Шейминишкю 3, 09312 Вильнюс, Литовская Республика

Производитель

ЛАБОРАТОРИИ НОРМОН, А.О. ул. Ронда де Вальдекаррисо, 6
28760 Трес Кантос, Мадрид, Испания

Заявитель

ЗАО «ИНТЕЛИ ГЕНЕРИКС НОРД» ул. Шейминишкю 3, 09312 Вильнюс, Литовская Республика

