МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-007809-210122
СОГЛАСОВАНО

АНИДУЛАФУНГИН

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: Анидулафунгин

Международное непатентованное или группировочное наименование: анидулафунгин

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

Состав на 1 флакон:

Наименование компонента	**Количество, мг**
*Действующее вещество**:	
Анидулафунгин	102,5
Вспомогательные вещества:	
Фруктоза	122,0
Маннитол	512,5
Полисорбат-80	256,3
Винная кислота	11,5

* Флакон содержит 2,5 % избыток действующего вещества от заявленного количества.

Описание

Лиофилизированный порошок или пористая масса белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противогрибковое средство

Код АТХ: J02AX06

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Анидулафунгин является полусинтетическим эхинокандином, липопептидом, синтезированным из продукта ферментации *Aspergillus nidulans*.

Анидулафунгин селективно ингибирует 1,3-β-D гликан синтетазу - важный компонент клеточной стенки грибов. В клетках млекопитающих 1,3-β-D гликан синтетаза отсутствует. Установлено, что анидулафунгин обладает фунгицидной активностью в

отношении *Candida* spp., а также подавляет клеточный рост *Aspergillus fumigatus*.

Активность in vitro

К анидулафунгину чувствительны *Candida* spp., включая *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, *C. lusitaniae* и *C. guilliermondii*, а также *Aspergillus* spp., включая *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* и *A. terreus*. Анидулафунгин активен в отношении возбудителей микозов, резистентных к противогрибковым препаратам других классов.

Минимальные подавляющие концентрации (МПК) определяли по стандартному методу CLSI M27 и M38 для дрожжей. Связь между активностью анидулафунгина *in vitro* и клиническим результатом не установлена.

Активность in vivo

В эксперименте анидулафунгин, введенный парентерально, был эффективен в отношении *Candida* spp. как при нормальном, так и при нарушенном иммунитете. Лечение анидулафунгином увеличивало выживаемость, а также уменьшало вызванное *Candida* spp. поражение органов. В эксперименте моделировали развившиеся на фоне нейтропении диссеминированную инфекцию, вызванную *C. albicans*, резистентный к флуконазолу кандидоз пищевода/полости рта, вызванный *C. albicans*, а также резистентную к флуконазолу диссеминированную инфекцию, вызванную *C. glabrata*. Анидулафунгин также был эффективен при экспериментальном аспергиллезе, вызванном *Aspergillus fumigatus*.

Комбинация с другими противогрибковыми препаратами

Исследования *in vitro* показали, что анидулафунгин в комбинации с флуконазолом, итраконазолом и амфотерицином В не является антагонистом указанных препаратов в отношении штаммов *Candida* spp. Клиническое значение этих результатов неизвестно.

В исследованиях *in vitro* оценивали чувствительность *Aspergillus* spp. к анидулафунгину в комбинации с итраконазолом, вориконазолом и амфотерицином В. При комбинации анидулафунгина и амфотерицина В было показано отсутствие взаимодействия между препаратами у 16 из 26 изолятов, в то время как у 18 из 26 изолятов наблюдали синергизм при комбинации анидулафунгина с итраконазолом или вориконазолом. Клиническое значение этих результатов неизвестно.

Фармакокинетика

Общие фармакокинетические характеристики

Анидулафунгин при однократном введении имеет линейную фармакокинетику в широком диапазоне суточных доз (от 15 мг до 130 мг).

Коэффициент вариабельности показателя площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) для здоровых добровольцев, пациентов и отдельных групп пациентов исследования составил около 25 %. Равновесное состояние достигалось в первые сутки после приема насыщающей дозы (удвоенной поддерживающей дозы).

Распределение

Анидулафунгин быстро распределяется в тканях организма (время полуабсорбции составляет около 0,5-1 часа). Объем распределения составляет около 30-50 л, что примерно равно общему объему жидкости в организме. Анидулафунгин в значительной степени связывается с белками плазмы крови (степень связывания > 99 %).

Метаболизм

Метаболизм анидулафунгина в печени не установлен. Поскольку анидулафунгин не является клинически значимым субстратом, индуктором или ингибитором изоферментов цитохрома P450, маловероятно, что анидулафунгин оказывает клинически значимое влияние на метаболизм препаратов, который происходит с участием системы цитохрома P450.

При физиологических значениях температуры и pH анидулафунгин претерпевает медленную химическую деградацию, превращаясь в пептид с открытым кольцом, лишенный противогрибковой активности. Время полураспада анидулафунгина при физиологических условиях составляет приблизительно 24 часа. *In vivo* пептид с открытым кольцом последовательно расщепляется на другие пептиды и элиминируется, в основном, путем экскреции с желчью.

Выведение

Клиренс анидулафунгина составляет около 1 л/час. Период полувыведения ($T_{½}$) составляет около 24 часов, а терминальное время полувыведения составляет 40-50 часов.

В клиническом исследовании с участием здоровых добровольцев с применением единой дозы (около 88 мг) меченого радиоактивным изотопом углерода (^{14}C) анидулафунгина установлено, что около 30 % введенной дозы элиминировалось кишечником в течение 9 дней, причем доля неизмененного анидулафунгина составляла менее 10 %. Менее 1 % введенного меченого анидулафунгина выводилось почками. Через 6 дней после применения анидулафунгина его концентрации снижались ниже предела определения. Через 8 недель после применения анидулафунгина его концентрации в крови, моче и кале были пренебрежимо малы.

Особые группы пациентов

Пациенты с грибковыми инфекциями

По данным популяционного фармакокинетического анализа фармакокинетика анидулафунгина у пациентов с грибковыми инфекциями аналогична таковой у здоровых лиц. В диапазоне суточных доз от 100 мг до 200 мг и при скорости инфузии 1 мг/мин максимальная равновесная концентрация (C_{max}) и минимальная концентрация (C_{min}) составляют около 7 мг/л и 3 мг/л, соответственно, а средняя равновесная AUC – около 110 мг*час/л.

Масса тела

Масса тела пациента практически не влияет на фармакокинетику анидулафунгина.

Пол

Концентрации анидулафунгина в плазме крови здоровых мужчин и женщин были сходными. В исследованиях с использованием нескольких доз анидулафунгина было показано, что у мужчин клиренс анидулафунгина несколько ускорен (приблизительно на 22 %).

Пациенты пожилого возраста

У пожилых людей (пациенты в возрасте ≥ 65 лет, средний клиренс 1,07 л/час) по данным популяционного фармакокинетического анализа средний клиренс анидулафунгина несколько отличается от такового в других возрастных группах (пациенты в возрасте < 65 лет, средний клиренс 1,22 л/час), при этом колебания значений клиренса анидулафунгина были сходными.

ВИЧ-инфицированные пациенты

Коррекция дозы у ВИЧ-инфицированных пациентов с различными типами антиретровирусной терапии не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

Анидулафунгин не метаболизируется в печени. Концентрация анидулафунгина в плазме крови у пациентов с нарушением функции печени любой степени тяжести (классы А, В и С по классификации Чайлд-Пью) не увеличивалась. Хотя у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени тяжести (класс С по классификации Чайлд-Пью) наблюдалось небольшое уменьшение AUC, оно не выходило за рамки величин у здоровых добровольцев.

Пациенты с нарушением функции почек

Анидулафунгин практически не выводится почками (клиренс < 1 %). В клинических исследованиях у пациентов с нарушением функции почек легкой, средней, тяжелой или

терминальной стадии фармакокинетика анидулафунгина была сходной с таковой у пациентов с нормальной функцией почек. Анидулафунгин не выводится почками при гемодиализе, и его можно применять независимо от времени проведения гемодиализа.

Дети

Фармакокинетика анидулафунгина изучалась у 24 иммунокомпрометированных детей (от 2 до 11 лет) и подростков (от 12 до 17 лет) с симптомами нейтропении. Равновесное состояние достигалось в первые сутки после приема насыщающей дозы (или удвоенной поддерживающей дозы), а равновесные C_{max} и AUC_{ss} возрастали в дозозависимом порядке. После введения анидулафунгина в суточных поддерживающих дозах 0,75 мг/кг/сут и 1,5 мг/кг/сут детям в возрасте от 2 до 17 лет системные показатели были сопоставимы с таковыми у взрослых при введении анидулафунгина в дозах 50 мг/сут и 100 мг/сут, соответственно.

Фармакокинетика анидулафунгина изучалась в проспективном открытом несравнительном исследовании у 66 пациентов детского возраста (от 1 месяца до 18 лет) после введения нагрузочной дозы 3,0 мг/кг и поддерживающей дозы 1,5 мг/кг в сутки. Согласно объединенным данным популяционного фармакокинетического анализа у взрослых пациентов и детей с инвазивным кандидозом, включая кандидемию, средние параметры экспозиции ($AUC_{0-24,ss}$ и $C_{min,ss}$) в равновесном состоянии у всех пациентов во всех возрастных группах (от 1 месяца до 2 лет, от 2 до 5 лет и от 5 до 18 лет) были сопоставимы с таковыми у взрослых пациентов, получавших нагрузочную дозу 200 мг и поддерживающую дозу 100 мг/сутки. Клиренс анидулафунгина, скорректированный по массе тела (л/ч/кг) и объем распределения в равновесном состоянии (л/кг) были аналогичны во всех возрастных группах.

Показания к применению

- Инвазивный кандидоз, включая кандидемию у взрослых и детей от 1 месяца и старше.
- Кандидоз пищевода у взрослых.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к анидулафунгину или другим компонентам препарата.
- Повышенная чувствительность к другим препаратам класса эхинокандинов (например, каспофунгину).

С осторожностью

Действие на печень

Лабораторные признаки нарушения функции печени наблюдали у здоровых лиц и пациентов, принимавших анидулафунгин. Значительные нарушения функции печени наблюдали у пациентов с серьезными заболеваниями, получавшими наряду с анидулафунгином сопутствующую терапию другими препаратами. Были описаны отдельные случаи печеночной недостаточности тяжелой степени, гепатит или обострение течения печеночной недостаточности, однако связь этих нарушений с применением анидулафунгина не установлена. Пациенты, у которых развилась печеночная недостаточность в период терапии анидулафунгином, должны находиться под тщательным контролем, и решение о продолжении терапии анидулафунгином должно приниматься после оценки соотношения риск-польза.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

В экспериментальных исследованиях репродуктивная токсичность анидулафунгина не выявлена. Возможный риск для человека неизвестен. Данных контролируемых исследований о применении анидулафунгина у беременных женщин нет. Поэтому при беременности анидулафунгин следует применять, только если ожидаемая польза для матери явно превосходит потенциальный риск для плода.

Период грудного вскармливания

На экспериментальных моделях показано, что анидулафунгин выделяется с молоком. Неизвестно, выделяется ли анидулафунгин с грудным молоком у женщин. Решение о продолжении / прекращении терапии анидулафунгином следует принимать с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы терапии анидулафунгином для матери.

Способ применения и дозы

До начала терапии препаратом Анидулафунгин следует получить материал для посева и других лабораторных исследований (включая гистологическое исследование) для выделения и идентификации возбудителя заболевания. Лечение препаратом Анидулафунгин можно начать до получения результатов лабораторных исследований. Однако после получения этих результатов необходимо скорректировать противогрибковую терапию.

Препарат Анидулафунгин вводят внутривенно.

Скорость инфузии не должна превышать 1,1 мг/мин, что эквивалентно 1,4 мл/мин или 84

мл/час для дозировки 100 мг.

Минимальная продолжительность инфузии – 90 мин.

Взрослые пациенты

Информацию для пациентов с редко встречающейся наследственной непереносимостью фруктозы см. в разделе «Особые указания».

Инвазивный кандидоз, включая кандидемию

В первые сутки препарат Анидулафунгин вводят однократно в дозе 200 мг, далее в дозе 100 мг/сут. Продолжительность лечения зависит от клинического ответа пациента. Противогрибковую терапию следует продолжать не менее 14 дней после исчезновения симптомов инфекции и эрадикации возбудителя.

Кандидоз пищевода

В первые сутки препарат Анидулафунгин вводят однократно в дозе 100 мг, далее в дозе 50 мг/сут. Продолжительность лечения зависит от клинического ответа пациента и составляет не менее 14 дней, и не менее 7 дней после исчезновения симптомов инфекции. При риске рецидива кандидоза пищевода у пациентов с ВИЧ-инфекцией следует определить необходимость противорецидивной противогрибковой терапии после курса лечения анидулафунгином.

Дети (от 1 месяца и старше)

Информацию для пациентов с редко встречающейся наследственной непереносимостью фруктозы и для всех пациентов детского возраста младше 2-х лет см. в разделе «Особые указания».

Инвазивный кандидоз, включая кандидемию

В первые сутки препарат Анидулафунгин вводят однократно в дозе 3,0 мг/кг (не превышая дозу 200 мг), далее в дозе 1,5 мг/кг/сутки (не превышая дозу 100 мг). Продолжительность противогрибковой терапии обычно составляет не менее 14 дней после последнего отрицательного результата посева (определяется как второй из двух последовательных посевов с отрицательным результатом, разделенных интервалом не менее чем 24 часа, после последнего положительного посева) и после исчезновения клинических признаков и симптомов инвазивного кандидоза, включая кандидемию. Переход на пероральный прием противогрибкового препарата возможен после внутривенной терапии анидулафунгином в течение как минимум 10 дней. Эффективность и безопасность анидулафунгина не установлена у новорожденных детей младше 1 месяца (см. раздел «Особые указания»).

Инструкция по приготовлению раствора для инфузий

Препарат Анидулафунгин выпускается во флаконах для однократного применения.

Препарат Анидулафунгин следует восстанавливать водой для инъекций и затем разводить ТОЛЬКО 0,9 % раствором натрия хлорида для инфузий или 5 % раствором декстрозы для инфузий.

ВНИМАНИЕ: Совместимость восстановленного анидулафунгина с другими препаратами для внутривенного введения, а также с растворами неизвестна.

Восстановление

В асептических условиях во флакон добавляют 30 мл воды для инъекций и получают раствор, содержащий анидулафунгин в концентрации около 3,33 мг/мл. Восстановление может занять около 5 минут.

Восстановленный раствор можно хранить при температуре 25 ˚С в течение 24 часов.

Разведение и инфузия

Лекарственные препараты для парентерального введения перед введением следует проверять визуально на предмет наличия видимых частиц и видимого окрашивания раствора, если позволяют раствор и емкость. При обнаружении видимых частиц или видимого окрашивания раствор следует уничтожить.

Взрослые пациенты

В асептических условиях восстановленный раствор переносят из флакона в инфузионный пакет (или флакон), содержащий 0,9 % раствор натрия хлорида для инфузий или 5 % раствор декстрозы для инфузий для достижения необходимой концентрации анидулафунгина. В таблице ниже приведены способ разведения до концентрации 0,77 мг/мл для конечного раствора для инфузий и инструкции по приготовлению инфузионного раствора.

Готовый раствор для инфузии следует хранить при температуре 25 ˚С и использовать в течение 48 часов.

Таблица 1 Приготовление раствора для инфузий

Дозировка	Необходимый объем восстановленного раствора	Необходимый объем растворителя*	Полный объем инфузионного раствора**	Скорость инфузии	Минимальная продолжительность инфузии
100 мг	30 мл	100 мл	130 мл	1,4 мл/мин или 84 мл/час	90 мин

*0,9 % раствор натрия хлорида для инфузий или 5 % раствор декстрозы для инфузий;

**концентрация раствора для инфузий составляет около 0,77 мг/мл.

Дети

Для детей в возрасте от 1 месяца до 18 лет объем инфузионного раствора, необходимый для введения дозы, будет варьироваться в зависимости от массы тела пациента. Восстановленный раствор необходимо дополнительно развести до концентрации 0,77 мг/мл для получения конечного раствора для инфузии. Рекомендуется применять программируемый шприцевой или инфузионный насос.

Скорость инфузии не должна превышать 1,1 мг/мин, что эквивалентно 1,4 мл/мин или 84 мл/час при восстановлении и растворении согласно инструкциям (см. разделы «Способ применения» и «Особые указания»).

1. Необходимо рассчитать дозу для пациента и восстановить содержимое флакона в соответствии с инструкциями по восстановлению, чтобы обеспечить концентрацию раствора около 3,33 мг/мл (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).
2. Необходимо рассчитать требуемый объем (мл) восстановленного анидулафунгина:
   - Объем анидулафунгина (мл) = доза анидулафунгина (мг) ÷ 3,33 мг/мл
3. Необходимо рассчитать общий объем раствора (мл), требуемого для обеспечения концентрации конечного раствора для инфузий 0,77 мг/мл:
   - Общий объем раствора (мл) = доза анидулафунгина (мг) ÷ 0,77 мг/мл.
4. Необходимо рассчитать объем растворителя [5% раствор декстрозы для инфузий или 0,9% раствор натрия хлорида для инфузий (физиологический раствор)], необходимый для приготовления раствора:
   - Объем растворителя (мл) = общий объем раствора (мл) – объем анидулафунгина (мл).
5. В асептических условиях необходимо перенести требуемые объемы (мл) анидулафунгина и 5% раствора декстрозы для инфузий или 0,9% раствора хлорида натрия для инфузий (физиологического раствора) в шприц для инфузий или инфузионный пакет (или флакон), необходимый для введения.

Нарушение функции печени

У пациентов с нарушением функции печени легкой, средней и тяжелой степеней тяжести (классы А, В и С по классификации Чайлд-Пью) коррекция дозы препарата Анидулафунгин не требуется.

Нарушение функции почек

У пациентов с нарушением функции почек любой степени тяжести, включая пациентов, получающих гемодиализ, коррекция дозы препарата Анидулафунгин не требуется.

Препарат может применяться независимо от времени проведения гемодиализа.

Особые группы пациентов

У взрослых пациентов в зависимости от их возраста, пола, веса, расовой принадлежности и наличия ВИЧ-инфекции коррекция дозы препарата Анидулафунгин не требуется.

Побочное действие

По данным клинических исследований нежелательные явления, наблюдавшиеся на фоне применения анидулафунгина, были слабыми или умеренными и редко приводили к отмене анидулафунгина.

Связанные с инфузией анидулафунгина нежелательные явления включали сыпь, крапивницу, «приливы», зуд, одышку, бронхоспазм и артериальную гипотензию.

Частота нежелательных явлений, приведенных ниже, изложена в соответствии со следующей градацией: часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); частота неизвестна (данные постмаркетинговых исследований).

Инфекции и инвазии: нечасто – фунгемия, колит, ассоциированный с *Clostridium difficile*, кандидоз, кандидоз ротовой полости.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: *часто* – гипергликемия, гиперкальциемия, гипернатриемия.

Нарушения со стороны сердца: *нечасто* – фибрилляция предсердий, синусовая аритмия, желудочковая экстрасистолия, блокада правой ножки пучка Гиса.

Нарушения со стороны сосудов: *часто* – «приливы» крови к коже лица; *нечасто* – тромбоз, артериальная гипертензия, ощущение жара.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: *часто* – диарея; *нечасто* – боль в верхней части живота, рвота, непроизвольная дефекация, тошнота, запор.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: часто – повышение концентрации билирубина, повышение активности гамма-глутамилтрансферазы, щелочной фосфатазы, аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы; *нечасто* – холестаз.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: часто – тромбоцитопения, коагулопатия; *нечасто* – тромбоцитоз.

Нарушения со стороны нервной системы: часто – судороги, головная боль.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: нечасто – боль в спине.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – сыпь, зуд; *нечасто* – крапивница, генерализованный зуд.

Нарушения со стороны органа зрения: нечасто – боль в глазах, нарушения зрения, нечеткое зрение.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: частота неизвестна – бронхоспазм.

Нарушения со стороны иммунной системы: частота неизвестна – анафилактический шок, анафилактические реакции.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: нечасто – боль в месте инфузии.

Лабораторные и инструментальные данные: часто – снижение числа тромбоцитов, повышение концентрации креатинина в сыворотке крови, удлинение интервала QT на ЭКГ; *нечасто* – снижение концентрации магния и калия в сыворотке крови, повышение количества тромбоцитов, повышение концентрации мочевины в сыворотке крови, повышение активности амилазы, липазы в сыворотке крови, изменения на ЭКГ.

В отчете по безопасности на основе полного клинического исследования анидулафунгина (II и III фаза, 669 пациентов) описаны следующие нежелательные явления (частота всех из них – нечасто [≥1/1000, <1/100]): нейтропения, лейкопения, анемия, гиперурикемия, гипокальциемия, гипонатриемия, гипоальбуминемия, гипофосфатемия, возбуждение, делирий, спутанность сознания, слуховые галлюцинации, головокружение, парестезия, демиелинизация центральных отделов варолиева моста, изменение вкуса, синдром Гийена-Барре, тремор, расстройство зрительного восприятия, глухота на одно ухо, флебит, поверхностный тромбофлебит, артериальная гипотензия, лимфангит, диспепсия, сухость во рту, язва пищевода, некроз печени, ангионевротический отек, гипергидроз, миалгия, моноартрит, почечная недостаточность, гематурия, гипертермия, озноб, периферические отеки, реакция в месте введения, повышение активности креатинфосфокиназы в сыворотке крови, повышение активности лактатдегидрогеназы в сыворотке крови, снижение количества лимфоцитов.

Дети

Безопасность анидулафунгина изучали в проспективном, открытом, несравнительном исследовании у 68 пациентов детского возраста (от 1 месяца до 18 лет) с инвазивным кандидозом, включая кандидемию. Профиль нежелательных явлений у этих 68 пациентов детского возраста был аналогичен профилю, наблюдаемому у взрослых с инвазивным кандидозом, включая кандидемию, но побочные явления со стороны печени и желчевыводящих путей, в частности повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) возникали у данных пациентов детского возраста чаще, чем у взрослых пациентов. Хотя вероятность или различия в степени

тяжести основного заболевания могли способствовать этому, но, тем не менее, нельзя исключать тот факт, что нежелательные реакции со стороны печени и желчевыводящих путей чаще встречаются у пациентов детского возраста, по сравнению со взрослыми пациентами.

Передозировка

При передозировке анидулафунгина необходимо применять симптоматическую терапию.

При случайном однократном введении анидулафунгина в дозе 400 мг в качестве насыщающей дозы клинически значимых нежелательных явлений не наблюдалось.

При введении анидулафунгина 10 здоровым добровольцам в насыщающей дозе 260 мг с последующим дозированием по 130 мг в сутки анидулафунгин переносился хорошо. Дозозависимой токсичности не выявлено. У 3 из 10 добровольцев наблюдали преходящее бессимптомное повышение уровня трансаминаз (менее 3-кратного превышения нормы).

В течение клинического исследования у детей один из участников исследования получил 2 дозы анидулафунгина, что составило 143% от ожидаемой дозы. Клинически значимых нежелательных реакций зарегистрировано не было.

Анидулафунгин не выводится при гемодиализе.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Доклинические исследования анидулафунгина *in vitro* и *in vivo*, а также клинические исследования показали, что анидулафунгин не является клинически важным субстратом, индуктором или ингибитором изоферментов цитохрома Р450. Исследование лекарственных взаимодействий проводили только у взрослых пациентов. Анидулафунгин демонстрировал незначительную величину почечного клиренса (< 1%). При комбинированной терапии вероятность взаимодействия с другими лекарственными средствами минимальна.

Исследования *in vitro* показали, что анидулафунгин не метаболизируется цитохромом Р450 человека или изолированными гепатоцитами человека, и что в клинически значимых концентрациях анидулафунгин только незначительно ингибирует активность изоферментов цитохрома Р450 человека (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A).

При одновременном применении с анидулафунгином не наблюдалось никаких клинически значимых лекарственных взаимодействий со следующими лекарственными препаратами:

Циклоспорин (субстрат изофермента цитохрома CYP3A4)

При введении анидулафунгина здоровым добровольцам в дозе 100 мг/сут после насыщающей дозы 200 мг/сут или в комбинации с циклоспорином в дозе 1,25 мг/кг

перорально 2 раза в сутки циклоспорин лишь незначительно влиял на равновесные C_{max} анидулафунгина, однако AUC при этом возрастала на 22 %. Исследование *in vitro* показало, что анидулафунгин не влияет на метаболизм циклоспорина. Наблюдавшиеся нежелательные явления совпадали с описанными в других исследованиях, где изучался только анидулафунгин. При одновременном применении ни для одного из препаратов коррекции дозы не требуется.

Вориконазол (ингибитор и субстрат изоферментов цитохрома CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4)

В исследовании 17 здоровых добровольцев получали анидулафунгин в дозе 100 мг/сут после насыщающей дозы 200 мг; только вориконазол 200 мг 2 раза в сутки перорально после насыщающей дозы 400 мг 2 раза в первые сутки; затем анидулафунгин и вориконазол. При этом равновесные C_{max} и AUC при одновременном применении анидулафунгина и вориконазола изменялись незначительно. При одновременном применении не требуется коррекция дозы ни для анидулафунгина, ни для вориконазола.

Такролимус (субстрат изофермента цитохрома CYP3A4)

В исследовании 35 здоровых добровольцев принимали такролимус однократно перорально в дозе 5 мг, затем анидулафунгин в дозе 100 мг/сут после ударной дозы 200 мг; затем – анидулафунгин и такролимус. Равновесные C_{max} и AUC анидулафунгина и такролимуса при одновременном применении изменялись незначительно. При одновременном применении не требуется коррекция дозы ни для анидулафунгина, ни для такролимуса.

Липосомальный амфотерицин В

Фармакокинетику анидулафунгина изучали у 27 пациентов, получавших анидулафунгин в дозе 100 мг/сут, которым также вводили липосомальный амфотерицин В в дозе до 5 мг/кг/сут. Популяционный фармакокинетический анализ показал, что одновременное применение липосомального амфотерицина В незначительно влияло на фармакокинетику анидулафунгина. Коррекция дозы анидулафунгина не требуется.

Рифампицин (мощный индуктор цитохрома Р450)

Фармакокинетику анидулафунгина изучали у 27 пациентов, получавших анидулафунгин в дозе 50 мг/сут или 75 мг/сут, которым также вводили рифампицин в дозе до 600 мг/сут. Одновременное применение рифампицина незначительно влияло на фармакокинетику анидулафунгина. Коррекция дозы анидулафунгина не требуется.

Особые указания

Данные о применении анидулафунгина у пациентов с нейтропенией ограничены.

Связанные с инфузией анидулафунгина нежелательные явления возникают реже, если скорость инфузии не превышает 1,1 мг/мин.

При развитии любых анафилактических реакций следует прекратить терапию анидулафунгином и назначить соответствующее лечение.

Пациенты с наследственной непереносимостью фруктозы

Пациентам с наследственной непереносимостью фруктозы не следует применять препарат Анидулафунгин, за исключением случаев крайней необходимости.

До назначения препарата Анидулафунгин необходимо у каждого пациента собрать подробный анамнез относительно симптомов наследственной непереносимости фруктозы. Наследственная непереносимость фруктозы еще может быть не диагностирована у младенцев и детей в возрасте младше 2 лет. Лекарственные препараты для внутривенного введения, содержащие фруктозу, могут быть опасными для жизни пациентов этой категории, и их не следует применять за исключением случаев, когда существует острая клиническая необходимость, или отсутствуют альтернативные методы лечения.

Дети

Не рекомендуется применение анидулафунгина у новорожденных до 1 месяца. При применении у новорожденных необходимо учитывать лечение распространенного кандидоза, в том числе центральной нервной системы (ЦНС). Доклинические модели инфекции показывали, что для достижения адекватного проникновения препарата в ЦНС необходимы более высокие дозы анидулафунгина, что приводит к воздействию более высоких доз полисорбата 80, который является вспомогательным веществом в составе препарата. Как сообщается в литературных источниках, высокие дозы полисорбатов связаны с развитием потенциально опасной для жизни токсичности у новорожденных.

Лиофилизат

Лиофилизат можно хранить в течение 96 часов при температуре 25 ˚С, затем его надо снова поместить в холодильник.

Восстановленный раствор

Восстановленный раствор можно хранить при температуре 25 ˚С в течение 24 часов. Химическая и физическая стабильность восстановленного раствора составляет 24 часа при температуре 25 ˚С.

С микробиологической точки зрения при приготовлении и хранении в асептических условиях восстановленный раствор можно применять в течение 24 часов при температуре 25 ˚С.

Раствор для инфузий

Раствор для инфузий можно хранить 48 часов при температуре 25 ˚С или хранить замороженным в течение 72 часов. Химическая и физическая стабильность инфузионного раствора составляет 48 часов при температуре 25 ˚С.

С микробиологической точки зрения при приготовлении и хранении в асептических условиях при температуре 25 ˚С раствор для инфузий можно применять в течение 48 часов после приготовления.

Фармацевтическая несовместимость

Раствор препарата Анидулафунгин не следует смешивать или вводить одновременно с другими препаратами или электролитами за исключением 0,9 % раствора натрия хлорида для инфузий (9 мг/мл) или 5 % раствора декстрозы для инфузий (50 мг/мл).

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Данных о влиянии анидулафунгина на способность управлять транспортными средствами и механизмами нет. В связи с возможностью развития нарушений со стороны нервной системы (головокружение, судороги, нарушения зрительного восприятия) препарат Анидулафунгин следует с осторожностью применять лицам, управляющим транспортом и занимающимся видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстры психомоторных реакций.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий, 100 мг.

Количество препарата, соответствующее 100 мг анидулафунгина, во флаконы из бесцветного стекла первого гидролитического класса, герметично укупоренные резиновыми пробками и закрытые колпачками алюминиево-пластиковыми.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в пачку картонную.

Условия хранения

Лиофилизат хранить при температуре от 2 до 8 ºС.

Восстановленный раствор хранить при температуре до 25 ºС.

Раствор для инфузий хранить при температуре до 25 ºС.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

Лиофилизат - 2 года.

Восстановленный раствор – не более 24 часов.

Раствор для инфузий – не более 48 часов.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения / Организация, принимающая претензии потребителей

ООО «АксельФарм», Россия

Юридический адрес: 140237, Московская область, Воскресенский район, село Барановское, улица Центральная, дом 131 помещение 4.

Тел.: +7 (495) 773-08-24

e-mail: info@axelpharm.ru.

Производитель

ООО «ОнкоТаргет», Россия

Юридический адрес: 109316, г. Москва, Волгоградский проспект, д. 42, корп. 24, комната 21.2.

Тел: +7 (495) 233-01-38

e-mail: info@oncotarget.pro

www.oncotarget.pro

Адрес производственной площадки: 109316, город Москва, Волгоградский проспект, д.42, корп. 24.

Заместитель генерального директора ООО «АксельФарм» И.М. Волков