ЛП-N=(005140)-(РГ-RU) от 10.04.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.04.2024 № 6923
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

**Анидулафунгин-Тева**

**Регистрационный номер:**

**Торговое наименование:** Анидулафунгин-Тева

**Международное непатентованное или группировочное наименование:** анидулафунгин

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

**Состав**

1 флакон содержит: *действующее вещество* анидулафунгин 100,0 мг; *вспомогательные вещества:* винная кислота 11,2 мг, сахароза 500,0 мг, полисорбат-80 250,0 мг.

**Описание**

Лиофилизированный порошок белого или почти белого цвета без видимых агломератов.

**Фармакотерапевтическая группа:** противогрибковые препараты системного действия, другие противогрибковые препараты системного действия

**Код АТХ:** J02AX06

**Фармакологические свойства**

***Фармакодинамика***

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

Анидулафунгин селективно ингибирует фермент 1,3-ß-D гликан синтетазу, важный компонент клеточной стенки грибов. В клетках млекопитающих 1,3-ß-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.

Минимальную подавляющую концентрацию (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 экспериментальных условиях анидулафунгин, введенный парентерально, был

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.04.2024 № 6923
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 препарату флуконазол 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 препаратов анидулафунгина и амфотерицина В было показано отсутствие взаимодействия между ними 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 параметры линейной фармакокинетики в широком диапазоне суточных доз (от 15 мг до 130 мг).

Коэффициент вариабельности показателя площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) для здоровых добровольцев, больных и в особых группах 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 час). 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 $P_{450}$, маловероятно, что он оказывает клинически значимое влияние на

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.04.2024 № 6923
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

метаболизм препаратов, который происходит с участием системы цитохрома $P_{450}$.

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 метаболизирует с образованием других пептидов и элиминируется, в основном, путем экскреции с желчью.

*Выведение*

Клиренс анидулафунгина составляет около 1 л/час. Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет около 24 часов, а терминальное время полувыведения составляет 40-50 часов.

В клиническом исследовании на здоровых добровольцах с использованием одной 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 продукта составляла менее 10 %. Менее 1 % введенного меченого препарата выводилось почками. Через 6 дней после приема препарата концентрации анидулафунгина снижались ниже предела определения. Через 8 недель после приема препарата его концентрации в крови, моче и кале определялись в следовых количествах.

*Особые группы пациентов*

*Пациенты с грибковыми инфекциями*

По данным популяционного 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 приблизительно на 22 % ускорен по сравнению с женщинами.

*Пожилые пациенты*

У пожилых людей (пациенты в возрасте > 65 лет, средний клиренс 1,07 л/час) по данным популяционного анализа средний клиренс анидулафунгина несколько отличается от

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.04.2024 № 6923
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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.

*Недостаточность функции печени*

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

*Недостаточность функции почек*

Анидулафунгин практически не выводится почками (клиренс < 1 %). В клинических исследованиях у пациентов с легкой, средней, тяжелой или терминальной стадией почечной недостаточности фармакокинетика анидулафунгина была сходной с таковой у пациентов с нормальной функцией почек. Анидулафунгин не выводится 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 нейтропенией. 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 препарата 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 препарата в дозах 50 мг/сут и 100 мг/сут, соответственно.

Фармакокинетика анидулафунгина изучалась в проспективном, открытом, несравнительном клиническом 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/сут. 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/сут. Клиренс анидулафунгина, скорректированного по массе тела (л/ч/кг), и объем распределения в равновесном состоянии (л/кг) были

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.04.2024 № 6923
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

аналогичны во всех возрастных группах.

**Показания к применению**

Инвазивный кандидоз, включая кандидемию, у взрослых и детей в возрасте 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 тяжелой печеночной недостаточности, гепатит или обострение течения печеночной недостаточности, однако связь этих нарушений с приемом 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**

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.

На экспериментальных моделях показано, что анидулафунгин выделяется с грудным 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 следует получить материал для посева и других лабораторных исследований (включая гистологическое исследование) для выделения и идентификации

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.04.2024 № 6923
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

возбудителя заболевания. Лечение можно начать до получения результатов лабораторных исследований. Однако после получения этих результатов необходимо скорректировать противогрибковую терапию.

Препарат Анидулафунгин-Тева 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**

*Инвазивный кандидоз, включая кандидемию*

В первые сутки препарат Анидулафунгин-Тева 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-Тева 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 детского возраста младше 2 лет см. в разделе «Особые указания».

*Инвазивный кандидоз, включая кандидемию*

В первые сутки препарат Анидулафунгин-Тева вводят однократно в дозе 3.0 мг/кг (не превышая дозу 200 мг), далее в дозе 1.5 мг/кг/сут (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»).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.04.2024 № 6923
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

*Инструкция по приготовлению раствора для инфузий*

Препарат Анидулафунгин-Тева выпускается во флаконах для однократного применения.

Препарат Анидулафунгин-Тева следует восстанавливать водой для инъекций и затем развести **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 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 не выше 25 °C 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 ёмкость. 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 инфузий следует хранить при температуре 15-25 °C и использовать в течение 48 часов.**

*Приготовление раствора для инфузий*

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

[A] 0,9 % раствор натрия хлорида для инфузий или 5 % раствор декстрозы для инфузий

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.04.2024 № 6923
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

[B] 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 дозы» 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 хлорида натрия 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.

*Недостаточность функции печени*

У пациентов с легкой, средней и тяжелой степенью печеночной недостаточности (классы А, В и С по классификации Чайлд-Пью) коррекция дозы препарата Анидулафунгин-Тева не требуется.

*Недостаточность функции почек*

У пациентов с любой степенью почечной недостаточности, включая пациентов, получающих гемодиализ, коррекция дозы препарата Анидулафунгин-Тева не требуется. Препарат может применяться независимо от времени проведения гемодиализа.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.04.2024 № 6923
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

*Особые группы пациентов*

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

**Побочное действие**

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

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

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), частота побочных эффектов распределяется следующим образом: очень часто (≥1/10), часто (от ≥1/100 до <1/10), нечасто (от ≥1/1000 до <1/100), редко (от ≥1/10000 до <1/1000), очень редко (от <1/10000), частота неизвестна (по имеющимся данным установить частоту возникновения не представляется возможным).

*Инфекции и инвазии*

Нечасто: фунгемия, колит, ассоциированный с *Clostridium difficile*, кандидоз, кандидоз ротовой полости.

*Нарушения метаболизма и питания*

Часто: гиперкалиемия, гипокалиемия, гипомагниемия.

Нечасто: гипергликемия, гиперкальциемия, гипернатриемия.

*Нарушения со стороны сосудов*

Часто: «приливы» крови к коже лица.

Нечасто: ощущение жара, тромбоз, артериальная гипертензия.

*Нарушения со стороны сердца*

Нечасто: фибрилляция предсердий, синусовая аритмия, желудочковая экстрасистолия, блокада правой ножки пучка Гиса.

*Желудочно-кишечные нарушения*

Часто: диарея, повышение концентрации билирубина, повышение активности гамма-глутамилтрансферазы, щелочной фосфатазы, аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы.

Нечасто: боль в верхней части живота, рвота, непроизвольная дефекация, тошнота, запор, холестаз.

*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы*

Часто: тромбоцитопения, коагулопатия.

Нечасто: тромбоцитоз.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.04.2024 № 6923
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

*Нарушения со стороны нервной системы*

Часто: судороги, головная боль.

*Нарушения со стороны мышечной, скелетной 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 нарушения и реакции 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 (II и III фаза, 669 пациентов) описаны следующие нежелательные явления (все из них нечастые, ≥ 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.04.2024 № 6923
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Дети

Безопасность анидулафунгина исследовали в проспективном, открытом, несравнительном исследовании у 68 пациентов детского возраста (от 1 месяца до 18 лет) с инвазивным кандидозом, включая кандидемию (см. раздел «Фармакодинамика»). 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 тому, 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 препарат переносился хорошо. Дозозависимой токсичности не выявлено. У 3 из 10 испытуемых 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 составляло 143 % от ожидаемой дозы. Клинически значимых нежелательных реакций зарегистрировано не было.

Анидулафунгин не выводится при гемодиализе.

**Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Доклинические испытания *in vitro* и *in vivo*, а также клинические исследования показали, что анидулафунгин не является клинически важным субстратом, индуктором или ингибитором изоферментов цитохрома $P_{450}$. 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 $P_{450}$ человека или изолированными гепатоцитами человека, и что в клинически значимых концентрациях анидулафунгин только незначительно ингибирует активность

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.04.2024 № 6923
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

изоферментов цитохромом $P_{450}$ человека (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A).

*При совместном применении с анидулафунгином не наблюдалось клинически значимых лекарственных взаимодействий со следующими лекарственными средствами.*

*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, в которых изучался только анидулафунгин. При совместном применении ни для одного из препаратов коррекция 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 оба препарата. При этом равновесные $C_{max}$ и AUC при совместном применении препаратов изменялись незначительно. При совместном применении не требуется коррекция дозы ни для одного из препаратов.

*Такролимус (субстрат изофермента цитохрома CYP3A4)*

В исследовании 35 здоровых добровольцев принимали такролимус однократно перорально в дозе 5 мг, затем получали внутривенно анидулафунгин в дозе 100 мг/сут после ударной дозы 200 мг; затем - оба препарата. Равновесные $C_{max}$ и AUC анидулафунгина и такролимуса при совместном применении препаратов изменялись незначительно. При совместном применении не требуется коррекция дозы ни для одного из препаратов.

*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 анализ показал, что комбинированный прием липосомального амфотерицина В незначительно влиял на фармакокинетику анидулафунгина. Коррекция дозы анидулафунгина не требуется.

*Рифампицин (мощный индуктор цитохрома $P_{450}$)*

Фармакокинетику анидулафунгина изучали у 27 пациентов, получавших анидулафунгин в

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.04.2024 № 6923
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

дозе 50 мг/сут или 75 мг/сут, которым также вводили рифампицин в дозе до 600 мг/сут. Комбинированный прием рифампицина незначительно влиял на фармакокинетику анидулафунгина. Коррекция дозы анидулафунгина не требуется.

**Особые указания**

Данные о применении анидулафунгина у пациентов с нейтропенией ограничены.

Связанные с инфузией препарата Анидулафунгин-Тева 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.

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 показывают, 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 °C, затем его можно снова поместить в холодильник.

*Восстановленный раствор*

Восстановленный раствор можно хранить в течение 24 часов при температуре не выше 25 °C. Химическая и физическая стабильность восстановленного раствора составляет 24 часа при температуре не выше 25 °C.

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

*Раствор для инфузий*

Раствор для инфузий можно хранить в течение 48 часов при температуре от 15 до 25 °C. Химическая и физическая стабильность инфузионного раствора составляет 48 часов при температуре 25 °C.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.04.2024 № 6923
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

*Фармацевтическая несовместимость*

Раствор препарата Анидулафунгин-Тева не следует смешивать или вводить совместно 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). Раствор для инфузий нельзя замораживать.

**Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами**

Данных о влиянии анидулафунгина на способность к вождению автотранспорта и управление механизмами нет. В связи с опасностью развития неврологических нарушений (головокружение, судороги, нарушение зрительного восприятия), Анидулафунгин-Тева следует с осторожностью назначать лицам, управляющим транспортом и занимающимся видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстрой двигательной реакции.

**Форма выпуска**

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

По 100 мг действующего вещества в бесцветный стеклянный флакон (Ph. Eur. боросиликатное стекло, тип I), герметично укупоренный пробкой из бутилкаучука (Ph. Eur., тип I) и обкатанный алюминиевым колпачком с полипропиленовым диском.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в картонную пачку, на которую дополнительно могут быть нанесены защитные наклейки.

**Срок годности**

Лиофилизат - 3 года.

Восстановленный раствор - не более 24 часов.

Раствор для инфузий - не более 48 часов.

Не применять по истечении срока годности.

**Условия хранения**

Лиофилизат хранить при температуре от 2 до 8 °С.

Восстановленный раствор - при температуре не выше 25 °С.

Раствор для инфузий - при температуре 15-25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

**Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

**Владелец регистрационного удостоверения**

Тева Фармацевтические Предприятия Лтд., Израиль.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.04.2024 № 6923
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

**Производитель**

Актавис Италия С.П.А., Виа Пастор 10, 20014 Нервиано (Милан), Италия

**Организация, принимающая претензии потребителей**

Российская Федерация

ООО «Тева»

115054, Москва, ул. Валовая, 35,

Тел. +7 (495) 644 22 34,

Факс +7 (495) 644 22 35

info@teva.ru