ЛП-N=(005140)-(РГ-RU) от 10.04.2024
СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.04.2024 № 6923
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Анидулафунгин-Тева, 100 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: анидулафунгин.

Каждый флакон содержит 100 мг анидулафунгина.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

Лиофилизированный порошок белого или почти белого цвета без видимых агломератов.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Инвазивный кандидоз, включая кандидемию, у взрослых и детей в возрасте от 1 месяца и старше.

Кандидоз пищевода у взрослых.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

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.

Особые группы пациентов

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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.04.2024 № 6923
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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.

Другие 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.

Дети

Дети (от 1 месяца и старше)

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 4.4.).

По показанию «Инвазивный кандидоз, включая кандидемию» препарат Анидулафунгин-Тева у детей в возрасте от 0 до 1 месяца не применяется. По показанию «Кандидоз пищевода» препарат Анидулафунгин-Тева у детей в возрасте от 0 до 18 лет не применяется.

Способ применения

Инструкцию по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

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.

4.3. Противопоказания

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.04.2024 № 6923
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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.

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.

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.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.04.2024 № 6923
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

концентрациях анидулафунгин только незначительно ингибирует активность 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.04.2024 № 6923
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Рифампицин (мощный индуктор цитохрома P_{450})

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. Комбинированный прием рифампицина незначительно влиял на фармакокинетику анидулафунгина. Коррекция дозы анидулафунгина не требуется.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

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.

Лактация

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.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с 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.

4.8. Нежелательные реакции

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),

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.04.2024 № 6923
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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.

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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.04.2024 № 6923
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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.

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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.04.2024 № 6923
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация.

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения.

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.

Телефон: +7 800-550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет» https://www.roszdravnadzor.gov.ru/

4.9. 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.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: J02AX06

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.04.2024 № 6923
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 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.

5.2. Фармакокинетические свойства

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.04.2024 № 6923
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.04.2024 № 6923
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.04.2024 № 6923
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 аналогичны во всех возрастных группах.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

винная кислота

сахароза

полисорбат-80

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами или электролитами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Лиофилизат

3 года.

Восстановленный раствор

Восстановленный раствор можно хранить не более 24 часов при температуре не выше 25 °С.

Раствор для инфузий

Раствор для инфузий можно хранить не более 48 часов при температуре 15-25 °С.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Лиофилизат хранить при температуре от 2 до 8 °С.

Условия хранения после восстановления и разбавления лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 100 мг действующего вещества в бесцветный стеклянный флакон, герметично укупоренный пробкой из бутилкаучука и обкатанный алюминиевым колпачком с

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.04.2024 № 6923
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

полипропиленовым диском.

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

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

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.

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.

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 «4.2. Режим дозирования и способ применения» и «4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении»).

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 «4.2. Режим дозирования и способ применения» и «4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении»).
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.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Тева Фармацевтические Предприятия Лтд.

124 Двора А-Невиа Ст., Тель-Авив 6944020, Израиль

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.04.2024 № 6923
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Тева»

115054, Москва, ул. Валовая, 35,

Тел. +7 (495) 644 22 34,

Факс +7 (495) 644 22 35

info@teva.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Анидулафунгин-Тева доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» http://eec.eaeunioh.org/.