

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Анидулафунгин ПСК, 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.

Каждый мл восстановленного раствора содержит 3,33 мг анидулафунгина.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

Белая или почти белая цельная или раскрошенная лиофилизированная масса.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Анидулафунгин ПСК показан к применению у взрослых и у детей в возрасте от 1 месяца до 18 лет:

- Инвазивный кандидоз, включая кандидемию.

Препарат Анидулафунгин ПСК показан к применению у взрослых:

- Кандидоз пищевода.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом Анидулафунгин ПСК должен назначать врач, имеющий опыт лечения инвазивных грибковых инфекций.

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

Режим дозирования

Взрослые

Инвазивный кандидоз, включая кандидемию

В первые сутки препарат Анидулафунгин ПСК 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 ПСК 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

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек любой степени тяжести, включая пациентов, получающих гемодиализ, коррекция дозы препарата Анидулафунгин ПСК не требуется. Препарат может применяться независимо от времени проведения гемодиализа.

Пациенты с нарушением 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 ПСК не требуется.

Пол, возраст, раса, наличие ВИЧ-инфекции

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

Дети (от 1 месяца и старше)

Инвазивный кандидоз, включая кандидемию

В первые сутки препарат Анидулафунгин ПСК 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 ч, 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 ПСК у детей в возрасте от 0 до 1 месяца не применяется.

По показанию «Кандидоз пищевода» препарат Анидулафунгин ПСК у детей в возрасте от 0 до 18 лет не применяется.

Способ применения

Препарат Анидулафунгин ПСК вводят внутривенно.

Скорость инфузии не должна превышать 1,1 мг/мин, что эквивалентно 1,4 мл/мин или 84 мл/ч для дозировки 100 мг.

Минимальная продолжительность инфузии – 90 мин.

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

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к анидулафунгину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Гиперчувствительность к другим препаратам класса эхинокандинов (например, каспофунгину).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Данные о применении анидулафунгина у пациентов с нейтропенией ограничены.

Связанные с инфузией препарата Анидулафунгин ПСК 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 редко встречающейся наследственной непереносимостью фруктозы не следует применять препарат Анидулафунгин ПСК, за исключением случаев крайней необходимости.

До назначения препарата Анидулафунгин ПСК 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.

Действие на печень

Лабораторные признаки нарушения функции печени наблюдали у здоровых лиц и пациентов, применявших 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.

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.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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 P450. 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 P450 человека или изолированными гепатоцитами человека, и что в клинически значимых концентрациях анидулафунгин только незначительно ингибирует активность

изоферментов цитохрома P450 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 р/сут циклоспорин лишь незначительно влиял на равновесные максимальные плазменные концентрации ($C_{\max}$) анидулафунгина, однако площадь под фармакокинетической кривой «плазменная концентрация – время» (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 р/сут перорально после насыщающей дозы 400 мг 2 р/сут 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 (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.

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 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.

Фертильность

Данные по фертильности отсутствуют.

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

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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.

Резюме нежелательных реакций

Перечисленные ниже нежелательные явления, связанные с применением анидулафунгина, были классифицированы в соответствии с частотой: очень часто ($\geq 1/10$); часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$); очень редко (от $< 1/10\ 000$); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

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 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.

Желудочно-кишечные нарушения: часто – диарея; нечасто – боль в верхней части живота, рвота, непроизвольная дефекация, тошнота, запор.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: часто – увеличение 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 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 – уменьшение числа тромбоцитов, увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови, удлинение интервала QT на ЭКГ;

нечасто – уменьшение концентрации магния и калия в сыворотке крови, увеличение количества тромбоцитов, увеличение концентрации мочевины в сыворотке крови, повышение активности амилазы, липазы в сыворотке крови, изменения на ЭКГ.

Описание отдельных нежелательных реакций

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, т.е. $\geq 1/1000$, но $< 1/100$): нейтропения, лейкопения, анемия, гиперурикемия, гипокальциемия, гипонатриемия, гипоальбуминемия, гипофосфатемия, возбуждение, делирий, спутанность сознания, слуховые галлюцинации, головокружение, парестезия, демиелинизация центральных отделов варолиевого 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, уменьшение 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 (см. раздел 5.2). Профиль нежелательных явлений у этих 68 пациентов детского возраста был аналогичен профилю, наблюдаемому у взрослых с инвазивным кандидозом, включая кандидемию, но нежелательные реакции со стороны печени и желчевыводящих путей, в частности повышение активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы 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.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза–риск» лекарственного препарата. Если у Вас возникают какие-либо нежелательные реакции, проконсультируйтесь с врачом или медицинской сестрой. Медицинским работникам

рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

109012, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: <https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

Телефон отдела фармаконадзора: + 375 (17) 242 00 29

Факс: + 375 (17) 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

Сайт: <http://www.rceth.by>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

010000, район Байконур, г. Астана, ул. А. Иманова, д. 13, БЦ «Нурсаулет 2»

Телефон: +7 (7172) 235-135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт: <http://www.ndda.kz>

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве Здравоохранения Кыргызской Республики

720044, Чуйская область, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Телефон: +996 (312) 21-92-86

Электронная почта: dlsmi@pharm.kg

Сайт: <http://www.pharm.kg>

Республика Армения

АОЗТ «Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. Академика Э. Габриеляна»

0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/4

Телефон: +374 (10) 23-16-82; +374 (10) 23-08-96; +374 (60) 83-00-73

Горячая линия отдела мониторинга безопасности лекарств:

+374 (10) 20 05 05, +374 (96) 22 05 05

Электронная почта: vigilance@pharm.am

Сайт: <http://www.pharm.am>

4.9. Передозировка

Симптомы

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).

Лечение

При передозировке анидулафунгина необходимо применять симптоматическую терапию. Анидулафунгин не выводится при гемодиализе.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: J02AX06.

Механизм действия

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*.

Фармакодинамические эффекты

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 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.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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

Коэффициент вариабельности AUC для здоровых добровольцев, пациентов 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 ч). 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 составляет > 99 %).

Биотрансформация

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 ч. *In vivo* пептид с открытым кольцом последовательно расщепляется на другие пептиды и элиминируется, в основном, путем экскреции с желчью.

Элиминация

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

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.

Почечная недостаточность

Анидулафунгин практически не выводится почками (клиренс составляет < 1 %). В клинических исследованиях у пациентов с почечной недостаточностью 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.

Печеночная недостаточность

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.

Лица пожилого возраста

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

Другие 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 $C_{\max}$ и минимальная концентрация ($C_{\min}$) составляют около 7 мг/л и 3 мг/л, соответственно, а средняя равновесная AUC – около 110 мг $\times$ ч/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 %).

ВИЧ-инфицированные пациенты

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

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/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, скорректированный 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

Фруктоза

Маннитол

Полисорбат-80

Винная кислота

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

2 года.

Восстановленный раствор

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

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре от 2 °С до 8 °С. Не замораживать.

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 100,0 мг лиофилизата во флакон прозрачного бесцветного стекла I гидролитического класса, укупоренный пробкой из бромбутилкаучука и герметичным алюминиевым колпачком с пластиковой крышкой типа «флип-офф». На флакон наклеивают этикетку.

По 1 флакону вместе с листком-вкладышем в картонную пачку. Картонная пачка может быть снабжена этикеткой контроля первого вскрытия.

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 ПСК выпускается во флаконах для однократного применения. Препарат Анидулафунгин ПСК 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 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 до 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.

Таблица 1. Приготовление раствора для инфузий

Дозировка	Необходимый объем восстановленного раствора	Необходимый объем растворителя ^А	Полный объем инфузионно гораствора ^В	Скорость инфузии	Минимальная продолжительность инфузии
100 мг	30 мл	100 мл	130 мл	1,4 мл/мин или 84 мл/ч	90 мин

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

^В Концентрация раствора для инфузий составляет около 0,77 мг/мл.

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

Применение у детей

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, 4.4).

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, 4.4).
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 г/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.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальными законодательными требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ПСК Фарма»

141983, Московская обл., г.о. Дубна, г. Дубна, ул. Программистов, д. 5, стр. 1

Телефон: 8 (499) 400 16 99; 8 (496) 218 19 19

Электронная почта: office1@rusbiopharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза.

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ПСК Фарма»

141983, Московская обл., г.о. Дубна, г. Дубна, ул. Программистов, д. 5, стр. 1

Телефон: 8 (800) 234 16 99

Электронная почта: pv@rusbiopharm.ru

Республика Беларусь

ООО «ФармАссистенс»

220131, г. Минск, пер. Кольцова, 4-ый, д. 51, 4 этаж, оф. 54

Телефон: +375 29 640 42 86

Электронная почта: pv@pharmassistance.by

Республика Казахстан

ТОО «АЛДИМЕД»

050051, г. Алматы, микрорайон Самал 1, дом 1

Телефон: +7-727-263-27-34

Электронная почта: aldimed@mail.ru

Кыргызская Республика

ОсОО «Медсервис.KG»

720051, г. Бишкек, ул. Курманжан Датка, д. 131-133

Телефон: +996 312 36-90-39

Электронная почта: medservice.kg@mail.ru

Республика Армения

ООО «Рудиум Традинг»

г. Ереван, ул. Кочарян, д. 18/52

Телефон: +3 749 566 36 68

Электронная почта: rudiumtrading@gmail.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Анидулафунгин ПСК доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>.