

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DULAGİN 100 mg İnfüzyonluk Çözelti Hazırlamada Kullanılacak Konsantre İçin Toz
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Anidulafungin 100 mg

Çözündürülerek hazırlanan çözelti 3,33 mg/ml anidulafungin, seyreltilmiş çözelti ise 0,77 mg/ml anidulafungin içerir.

Yardımcı maddeler:

Fruktoz 102,5 mg
Sodyum hidroksit y.m.

Yardımcı maddeler için, bkz. Bölüm 6.1.

3.FARMASÖTİK FORM

İnfüzyonluk çözelti için toz

Toz: Beyaz beyazımsı renkte liyofilize toz ya da kek.

Çözündürülen çözeltinin pH'sı 3,5-5,5 arasındadır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Yetişkin hastalarda kandidemi dahil invazif kandidiyazis tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

DULAGİN tedavisi invazif fungal enfeksiyonlarının tedavisinde daha önceden deneyimli bir hekim tarafından başlatılmalıdır.

Neden olan organizmaları izole etmek ve saptamak amacıyla tedavi öncesinde mantar kültürü örnekleri ve diğer ilgili laboratuvar çalışmalarının (histopatoloji dahil) yapılması gerekir. Tedavi, kültürlerin ve diğer laboratuvar çalışmalarının sonuçları bilinmeden başlatılabilir. Ancak, sonuçlar alındığında antifungal tedavinin sonuçlara göre düzenlenmesi gerekir.

Birinci gün tek bir 200 mg yükleme dozu, ardından da günde 100 mg doz uygulanmalıdır. Tedavi süresi hastanın klinik yanıtına bağlı olmalıdır. Genelde, antifungal tedavi son pozitif kültürden sonra en az 14 gün süreyle devam ettirilmelidir. 35 günden fazla süren tedaviler için 100 mg dozu destekleyen yeterli veri yoktur.

Uygulama şekli:

DULAGİN enjeksiyonluk su ile ilk önce 3,33 mg/ml konsantrasyona sulandırılmalı ve ardından kullanılmadan önce 0,77 mg/ml'ye seyreltilmelidir. DULAGİN sulandırılarak hazırlanmalı, ardından infüzyon amacıyla SADECE 9 mg/ml (%0,9) sodyum klorür ya da infüzyon amaçlı 50 mg/ml (%5) glukoz ile seyreltilmelidir. Sulandırılarak hazırlanan anidulafunginin infüzyon amaçlı 9 mg/ml (%0,9) sodyum klorür veya infüzyon amaçlı 50 mg/ml (%5) glukozdan farklı ilaçlarla, intravenöz maddelerle veya katkı maddeleriyle geçimliliği saptanmamıştır.

DULAGİN kesinlikle bolus enjeksiyon olarak uygulanmamalıdır.

Sulandırılarak hazırlama

Her bir flakonu 3,33 mg/ml'lik bir konsantrasyon sağlayacak şekilde 30 ml enjeksiyonluk su ile aseptik bir şekilde sulandırınız. Sulandırma işlemi en fazla 5 dakika sürmelidir. Sulandırılan çözelti berrak olmalı ve gözle görülür partikül madde içermemelidir. Ardından yapılan seyrelti sonrasında, eğer partikül ya da renk değişimi saptanırsa çözeltinin atılması gerekir.

Derhal seyreltilerek kullanılması gerekmiyorsa, sulandırılan çözelti 2-25°C arasında saklanmalıdır. 1 saat içerisinde seyreltilmelidir.

Seyreltme ve infüzyon

Sulandırılarak hazırlanan flakonun içeriğini infüzyon amaçlı 9 mg/ml (%0,9) sodyum klorür veya infüzyon amaçlı 50 mg/ml (%5) glukoz içeren bir IV torbasına (veya şişesine) aseptik bir şekilde aktararak, 0,77 mg/ml'lik bir anidulafungin konsantrasyonu elde ediniz. Aşağıdaki tablo her doz için gereken hacimleri göstermektedir.

DULAGİN kullanımı için seyreltme gereklilikleri

| Doz | Flakon Sayısı | Sulandırılarak Oluşturulan Hacim | İnfüzyon Hacmi ^A | Toplam İnfüzyon Hacmi ^B | İnfüzyon Hızı | Minimum İnfüzyon Süresi |
|--------|---------------|----------------------------------|-----------------------------|------------------------------------|---------------|-------------------------|
| 100 mg | 1 | 30 ml | 100 ml | 130 ml | 1,4 ml/dk | 90 dk |
| 200 mg | 2 | 60 ml | 200 ml | 260 ml | 1,4 ml/dk | 180 dk |

^A İnfüzyon amaçlı 9 mg/ml (%0,9) sodyum klorür veya infüzyon amaçlı 50 mg/ml (%5) glukoz.

^B İnfüzyon çözeltisinin konsantrasyonu 0,77 mg/ml'dir.

Çözelti ve kabın imkan verdiği ölçüde parenteral ilaçlar kullanım öncesi görsel olarak partikül madde ve renk değişimi için kontrol edilmelidir. Partikül madde ya da renk değişimi varsa, çözeltiyi atınız.

İnfüzyon hızı 1,1 mg/dakikayı (talimatlara göre çözündürüldüğünde ve seyreltiğinde 1,4 ml/dk'ya eşdeğer) geçmemelidir. İnfüzyon ile ilgili reaksiyonlar infüzyon hızı 1,1 mg/dakikayı geçmediği sürece seyrekler.

Seyreltilmiş infüzyon çözeltisi derhal kullanılmayacak ise 2-8°C’de saklanmalıdır. 24 saat içerisinde kullanılmalıdır.

Sadece tek kullanımlıktır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Hafif, orta veya ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. Diyalize girenler de dahil herhangi bir derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. Anidulafungin hemodiyaliz zamanına bakılmaksızın verilebilir (Bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklar üzerinde kullanımı ile ilgili deneyimler sınırlıdır (Bkz. Bölüm 5.2). Olası faydanın riskinden daha fazla olduğu öngörülmediği sürece, daha ayrıntılı bilgi edilene kadar 18 yaşın altındaki hastalarda kullanılması tavsiye edilmemektedir.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlılarda doz ayarlaması gerekli değildir.

Diğer:

Hastanın cinsiyeti, kilosu, ırkı, HIV pozitif olması durumuna bağlı doz ayarlaması gerekli değildir.

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye ya da yardımcı maddelerin herhangi birine aşırı duyarlılık.

Ekinokandin sınıfı diğer tıbbi ilaçlara (örn. kaspofungin) aşırı duyarlılık.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

DULAGİN, *Candida* endokardit, osteomyelit ya da menenjitli olan hastalarda çalışılmamıştır. Nötropenik hastalarda DULAGİN’ in etkililiği limitli sayıda hastada çalışılmıştır. (bkz. Bölüm 5.1)

Hepatik etkiler

Hepatik enzimlerde artış sağlıklı gönüllülerde ve anidulafungin ile tedavi edilen hastalarda görülmüştür. Anidulafungin ile eşzamanlı olarak birden fazla ilaçla tedavi gören, altta yatan ciddi tıbbi rahatsızlıkları olan bazı hastalarda klinik açıdan anlamlı hepatik anormallikler ortaya çıkmıştır. Anlamlı karaciğer fonksiyon bozukluğu, hepatit ya da karaciğer yetmezliği gibi vakalar klinik çalışmalarda seyrek olarak görülmüştür. Anidulafungin tedavisi sırasında karaciğer enzimlerinde artış görülen hastalar, kötüleşen hepatik fonksiyon bulgusu açısından takip edilmeli ve anidulafungin tedavisine devam etmenin riskleri/faydalarını saptamak üzere değerlendirilmelidir.

Anafilaktik reaksiyonlar

Anidulafungin kullanımı ile anafilaktik reaksiyonlar (şok dahil) bildirilmiştir. Bu reaksiyonların görülmesi durumunda anidulafungin kullanımı durdurulmalı ve uygun tedavi uygulanmalıdır.

İnfüzyon ile ilişkili reaksiyonlar

Anidulafungin kullanımı ile kaşıntı, döküntü, kızarma, prurit, dispne, bronkospazm ve hipotansiyon gibi yan etkiler bildirilmiştir. İnfüzyon ile alakalı yan etkiler anidulafungin infüzyon hızının 1,1 mg/dakika' yı geçmediği durumlarda seyrek olur (Bkz. Bölüm 4.8).

Anestezikler ile birlikte uygulandığında klinik dışı çalışmalarda infüzyon ile ilişkili reaksiyonların şiddetlenmesi görülmüştür. Bunun klinik yansıması bilinmemektedir. Buna rağmen anidulafungin anestezik ajanlar ile birlikte kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

Bu tıbbi ürün 102,5 mg fruktoz içermektedir. Nadir kalıtsal intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Bu tıbbi ürün her “doz”unda 1 mmol (23 mg)’dan daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında “sodyum içermez”.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Anidulafungin sitokrom p450 izoenzimlerinin (1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A) klinik açıdan anlamlı bir substratı, indükleyicisi veya inhibitörü değildir. *In vitro* çalışmalar olası *in vivo* etkileşimleri tamamen gösteremeyebilir.

İlaç etkileşimi çalışmaları, anidulafungin ile birlikte uygulanması olası olan tıbbi ürünler ile gerçekleştirilmiştir. Anidulafungin siklosporin, vorikonazol veya takrolimus ile birlikte uygulandığında herhangi bir tıbbi ürün için doz ayarlaması önerilmemektedir. Anidulafungin için, amfoterisin B veya rifampisin ile birlikte uygulandığında doz ayarlaması önerilmemektedir.

Pediyatrik popülasyon

Etkileşim çalışmaları sadece yetişkinlerde gerçekleştirilmiştir.

Özel popülasyona ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon

Etkileşim çalışmaları sadece yetişkinlerde yapılmıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C’dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Doğurma potansiyeli olan kadınlarda etkili doğum kontrol yöntemleri kullanılmalıdır.

Gebelik dönemi

Anidulafunginin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda üreme toksisitesi gözlenmiştir (bkz. Bölüm 5.3). Anneye yararı fetusun potansiyel riskini açıkça aşmadığı sürece, hamilelik sırasında DULAGİN kullanımı önerilmemektedir.

Laktasyon dönemi

Anidulafunginin insanlarda anne sütüne geçip geçmediği ise bilinmemektedir. Hayvanlarda mevcut farmakodinamik/toksikolojik veriler sütte anidulafunginin atılımını göstermiştir.

Emzirilme dönemindeki bebek için risk göz ardı edilemez. Emzirmeye devam edip etmeme ya da anidulafungin ile tedaviye devam edip etmeme kararı, emzirmenin bebeğe sağladığı fayda ve anidulafunginin anneye sağladığı fayda göz önüne alınarak verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Dişi ve erkek sıçanlarda yapılan çalışmalarda fertilite üzerinde anidulafunginin bir etkisi gözlenmemiştir (Bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Geçerli değildir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Döküntü, prurit, dispne, bronkospazm, hipotansiyon (yaygın), kızarma, sıcak basması ve ürtiker (yaygın olmayan) gibi infüzyon ile alakalı yan etkiler anidulafunginin kullanıldığı klinik çalışmalarda bildirilmiş olup aşağıda özetlenmektedir (Bkz. Bölüm 4.4).

Aşağıdaki listede, 100 mg anidulafungin alan 840 hastada ilaçla bağlantılı tüm advers olaylar (MedDRA terimleri), çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) karşılık gelen sıklıklarda bildirilmiştir. Her sıklık grubunda, istenmeyen etkiler azalan ciddiyet sırasıyla sunulmaktadır.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Koagülopati

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Anaflaktik şok, anaflaktik reaksiyonlar*

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın: Hipokalemi

Yaygın: Hiperglisemi

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Konvülsiyon, baş ağrısı

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Hipertansiyon, hipotansiyon

Yaygın olmayan: Yüz kızarması, sıcak basması

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın: Bronşiyal spazm, dispne

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Diyare, mide bulantısı

Yaygın: Kusma

Yaygın olmayan: Üst karın bölgesinde ağrı

Hepatobilyer hastalıklar

Yaygın: Kandaki alkalik fosforazda artış, aspartat aminotransferazda artış, alanin aminotransferazda artış, kandaki bilirubin artışı, kolestaz

Yaygın olmayan: Gama-glutamiltansferazda artış

Deri ve derialtı doku hastalıkları

Yaygın: Döküntü, kaşıntı

Yaygın olmayan: Ürtiker

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın: Kan kreatinin düzeyinde artış

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan: İnfüzyon yerinde ağrı

*Bkz. Bölüm 4.4

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi' ne (TUFAM) bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Tüm doz aşımalarında olduğu gibi, gerektiğinde genel destekleyici önlemlerden faydalanılmalıdır. Doz aşımı durumunda bölüm 4.8 istenmeyen etkiler bölümünde bahsedilen yan etkiler görülebilir.

Klinik çalışmalar sırasında, yükleme dozu olarak yanlılıkla bir kez 400 mg anidulafungin dozu kullanılmıştır. Klinik advers olay bildirilmemiştir. 260 mg'lık bir yükleme dozunun ardından günde 130 mg alan 10 sağlıklı denek üzerinde yapılan bir çalışmada, anidulafungin doz-sınırlayıcı toksisite olmaksızın iyi tolere edilmiş; 10 denekten üçünde geçici, asemptomatik transaminaz yükselmeleri (≤ 3 x Normal Üst Sınır) görülmüştür.

DULAGİN diyaliz edilemez.

5.FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Sistemik kullanılan antimikotikler, diğer antimikotikler
ATC kodu: J02AX06

Etki mekanizması

Anidulafungin yarı sentetik bir ekinokandin, *Aspergillus nidulans*'ın bir fermantasyon ürünüden sentezlenen bir lipopeptittir.

Anidulafungin memeli hücrelerinde bulunmayan, ama fungal hücrelerde bulunan bir enzim olan 1,3-β-D glukon sentazı seçici olarak inhibe eder. Bu durum fungal hücre duvarının temel bileşeni olan 1,3-β-D-glukanın oluşumunun inhibisyonu ile sonuçlanır. Anidulafungin *Candida* türlerine karşı fungisidal etkililik ve *Aspergillus fumigatus* hiflerinin aktif hücre üreme bölgelerine karşı etkinlik göstermiştir.

In vitro etkililik

Anidulafungin *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* ve *C. tropicalis*'a karşı *in vitro* aktivite sergilemiştir. Bu bulguların klinik anlamlılığı için bkz. "Klinik etkililik ve güvenlilik".

Hedef genin etkin noktalarındaki mutasyonlu izolatlar, klinik başarısızlık veya alevlenmiş enfeksiyonlar ile ilişkili bulunmuştur. Pek çok klinik olgu, kaspofungin tedavisini kapsamaktadır. Ancak hayvanlarla yapılan deneylerde bu mutasyonlar, tüm ekinokandinlere çapraz direnç göstermiş ve bu yüzden bu tip izolatlar, anidulafungin ile daha fazla klinik deneyim elde edilene kadar ekinokandine dirençli olarak sınıflandırılmıştır.

Anidulafunginin, *Kandida* türlerine karşı olan *in vitro* aktivitesi hepsinde aynı değildir. Özellikle *C. parapsilosis* için anidulafunginin minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) değeri diğer *Kandida* türlerindeki kadar yüksektir.

Kandida türlerinin anidulafungine karşı duyarlılığını ve ilgili açıklayıcı kırılma noktalarını test etmek için Avrupa Antimikrobik Duyarlılık Testleri Komitesi (EUCAST) tarafından standardize bir teknik belirlenmiştir.

Tablo 2. EUCAST Kırılma Noktaları

| <u>Kandida türleri</u> | <u>MİK kırılma noktası (mg/L)</u> | |
|---|--|-------------------------|
| | ≤S (Duyarlı) | >R (Dirençli) |
| <i>Candida albicans</i> | 0,03 | 0,03 |
| <i>Candida glabrata</i> | 0,06 | 0,06 |
| <i>Candida tropicalis</i> | 0,06 | 0,06 |
| <i>Candida krusei</i> | 0,06 | 0,06 |
| <i>Candida parapsilosis</i> ¹ | 0,002 | 4 |
| <i>Diğer Candida türleri</i> ² | Kanıtlar yetersiz | |

¹*C. parapsilosis*, hedef gende intrinsik olarak değişikliğe sahiptir ve bu muhtemelen yüksek MİK'lere sebep olan mekanizmadır. Klinik çalışmalarda anidulafunginin *C. parapsilosis* üzerindeki etkililiği diğer suşlardan istatistiksel olarak farklı olmamıştır, ancak *C. parapsilosis* türlerine bağlı kandidemilerde ekinokandinler ilk tercih olarak kabul edilmeyebilir.

²EUCAST, anidulafungin için türle ilgili olmayan kırılma noktaları tespit etmemiştir.

In vivo etkililik

Parenteral olarak uygulanan anidulafungin immünkompetan ve immünokompromize olan fare ve tavşan modellerinde *Candida* türlerine karşı etkin olmuştur. Anidulafungin son tedavi alındıktan 24-96 saat aralığında belirlenen bir zamanda hayatta kalmayı arttırmanın yanısıra *Candida* türlerinin organ yükünü azaltmıştır.

Deneysel enfeksiyonlar arasında nütropenik tavşanlarda yaygın *C. albicans* enfeksiyonu, flukonazole dirençli *C.albicans*'lı nütropenik tavşanların özofageal/orofaringeal enfeksiyonu ile flukonazole dirençli *C. glabrata*'lı nütropenik farelerde yaygın enfeksiyon bulunmaktadır.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Kandidemi ve diğer invazif kandidiyazis formları

Anidulafunginin güvenilirlik ve etkinliği kandidemisi olan nütropenik olmayan hastalarda ve derin doku kandida enfeksiyonu veya apse oluşturan bir hastalığı (*Candida* endokardit, osteomyelit ya da menenjit) olan hastalar veya *C. krusei* nedeniyle enfeksiyonu olanlar çalışmaya dahil edilmemiştir.) olan sınırlı sayıdaki hastalarda yapılan pivotal Faz 3, randomize, çift-kör, çok-merkezli, çok-uluslu bir çalışmada değerlendirilmiştir. Hastalar günde bir kez IV anidulafungin (200 mg'lık yükleme dozunun ardından 100 mg idame dozu) veya IV flukonazol (800 mg'lık yükleme dozunun ardından 400 mg idame dozu) alacak şekilde randomize edilmiştir. Hastalar APACHE II puanı (≤ 20 ve >20) ve nütropenin varlığı ya da yokluğuna göre sınıflandırılmıştır. Tedavi en az 14, en fazla 42 gün süreyle uygulanmıştır. Her iki çalışma grubunda yer alan hastaların oral ilacı tolere edebilmeleri, en az 24 saat süreyle ateşlerinin olmaması ve en son kan kültürlerinin *Candida* türleri için negatif olması koşuluyla en az 10 günlük intravenöz tedavi sonrasında oral flukonazole geçmesine izin verilmiştir.

Çalışma ilacından en az bir doz alan ve çalışmaya girmeden önce normalde steril bir yerden *Candida* türleri için kültürü pozitif çıkmış olan hastalar (modifiye edilmiş tedavi-amaçlı [MITT] popülasyon) IV tedavisinin sonunda primer genel yanıt analizine dahil edilmiştir. Genel yanıtın başarılı olması için klinik iyileşme ve mikrobiyolojik eradikasyon gerekmektedir. Hastalar tüm tedavi sona erdikten sonra da altı hafta süreyle takip edilmiştir.

İki yüz elli altı (16 ile 91 yaşları arasında) hasta tedavi göreceğ şekilde randomize edilmiş ve en az bir doz çalışma ilacı almıştır. Anidulafungin grupta, başlangıçta en çok izole edilen tür *C. albicans* (%63,8 anidulafungin, %59,3 flukonazol), onu takiben *C. glabrata* (%15,7, %25,4), *C. parapsilosis* (%10,2, %13,6) ve *C. tropicalis* (%11,8, %9,3) (son üç türün izolatları sırasıyla 20, 13 ve 15) olmuştur. Hastaların çoğunda APACHE II puanları 20'ye eşit ya da 20'den azdır ve çok azı nütropeniktir.

Genel ve çeşitli alt grupları kapsayan aşağıda Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3. MITT popülasyonunda genel başarı: primer ve sekonder sonlanım noktaları

| | Anidulafungin | Flukonazol | Grup farkı a (95% CI) |
|--|---------------------------|---------------------------|-----------------------------------|
| IV Tedavi sonu (1° sonlanım noktası) | 96/127 (%75,6) | 71/118 (%60,2) | 15,42 (3,9 27,0) |
| Sadece Kandidemi | 88/116 (%75,9) | 63/103 (% 61,2) | 14,7 (2,5 26,9) |
| Diğer steril alanlar ^b | 8/11 (% 72,7) | 8/15 (% 53,3) | - |
| Peritonal sıvı /IA ^c apseler | 6/8 | 5/8 | |
| Diğer | 2/3 | 3/7 | |
| <i>C. albicans</i> ^d | 60/74 (% 81,1) | 38/61 (% 62,3) | - |
| Albicans olmayan türler ^d | 32/45 (% 71,1) | 27/45 (% 60) | - |
| Apache II skoru ≤ 20 | 82/101 (%81,2) | 60/98 (% 61,2) | - |
| Apache II skoru > 20 | 14/26 (% 53,8) | 11/20 (% 55) | - |
| Nötropenik olmayan (ANC, hücre/mm ³ > 500) | 94/124 (%75,8) | 69/114 (%60,5) | - |
| Nötropenik (ANC, hücre/mm ³ ≤ 500) | 2/3 | 2/4 | - |
| Diğer sonlanım noktalarında | | | |
| Tüm tedavilerin sonunda | 94/127 (%74,0) | 67/118 (%56,8) | 17,24 (2,9 31,6) ^e |
| 2 haftalık takip | 82/127 (%64,6) | 58/118 (%49,2) | 15,41 (0,4 30,4) ^e |
| 6 haftalık takip | 71/127 (%55,9) | 52/118 (%44,1) | 11,84 (-3,4 27,0) ^e |

^aAnidulafungin eksi flukonazol olarak hesaplanmıştır.

^bEşzamanlı kandidemi ile birlikte veya ayrı

Intra-abdominal

^dTek temel patojenli hastaları gösteren veriler

^e%98.3 güven aralığı, ikincil zaman noktalarının çoklu karşılaştırılması için ayarlanmış post hoc

Hem anidulafungin hem de flukonazol kolları ile görülen ölüm oranları aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Tablo 4. Mortalite

| | Anidulafungin | Flukonazol |
|---------------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| Tüm çalışma mortalitesi | 29/127 (%22,8) | 37/118 (%31,4) |
| Çalışma tedavisi sırasında mortalite | 10/127 (%7,9) | 17/118 (%14,4) |
| Candida enfeksiyonuna bağlı mortalite | 2/127 (%1,6) | 5/118 (%4,2) |

Nötropenik Hastalarda Ek Veriler

Mikrobiyolojik olarak doğrulanmış invazif kandidiyazisi bulunan yetişkin nötropenik hastalarda (mutlak nötrofil sayısı ≤ 500 hücre/mm³ ve beyaz kan hücresi (BKH) ≤ 500 hücre/mm³ olarak tanımlanmış veya araştırmacı tarafından başlangıçta nötropenik olarak sınıflandırılmış) anidulafunginin (200 mg intravenöz yükleme dozu ve ardından intravenöz yoldan günde 100 mg) etkililiği, 5 prospektif çalışmadan (kaspofungin ile karşılaştırmalı bir çalışma ve karşılaştırmalı olmayan 4 açık etiketli çalışma) gelen birleştirilmiş verilerin bir analizinde değerlendirilmiştir.

Hastalar, en az 14 gün boyunca tedavi edilmiştir. Klinik açıdan stabil olan hastalarda, anidulafungin ile en az 5 ila 10 gün tedaviden sonra oral azol tedavisine geçişe izin verilmiştir. Analize toplam 46 hasta dahil edilmiştir. Hastaların birçoğunda sadece kandidemi görülmüştür (%84,8; 39/46). Başlangıçta izole edilen en yaygın patojenler *C. tropicalis* (%34,8; 16/46), *C. krusei* (%19,6; 9/46), *C. parapsilosis* (%17,4; 8/46), *C. albicans* (%15,2; 7/46) ve *C. glabrata* (%15,2; 7/46) olmuştur. Başarılı global yanıt oranı intravenöz tedavi sonunda (primer sonlanım noktası) 26/46 olurken (%56,5) tüm tedavilerin sonunda 24/46 olmuştur (%52,2). Çalışma sonuna kadar (6 haftalık takip viziti) tüm nedenlere bağlı mortalite 21/46 (%45,7) olarak saptanmıştır.

İnvazif kandidiyazisi görülen yetişkin nötropenik hastalarda (başlangıçta mutlak nötrofil sayısı ≤ 500 hücre/mm³ olarak tanımlanmıştır) anidulafunginin etkililiği prospektif, çift kör, randomize, kontrollü bir çalışmada değerlendirilmiştir. Uygun hastalara anidulafungin (200 mg intravenöz yükleme dozu ve ardından her gün intravenöz yoldan 100 mg) veya kaspofungin (70 mg intravenöz yükleme dozu ve ardından her gün intravenöz yoldan 50 mg) verilmiştir (2:1 randomizasyon). Hastalar, en az 14 gün boyunca tedavi edilmiştir.

Klinik açıdan stabil hastalarda, en az 10 gün çalışma tedavisinden sonra oral azol tedavisine geçişe izin verilmiştir. Çalışmaya, mikrobiyolojik olarak invazif kandidiyazisi (MITT popülasyonu) doğrulanmış toplam 14 nötropenik hasta kaydedilmiştir (11 hasta anidulafungin; 3 hasta kaspofungin). Hastaların çoğunda sadece kandidemi mevcuttur. Başlangıçta izole edilen en yaygın patojenler *C. tropicalis* (4 anidulafungin, 0 kaspofungin), *C. parapsilosis* (2 anidulafungin, 1 kaspofungin), *C. krusei* (2 anidulafungin, 1 kaspofungin) ve *C. ciferrii* (2 anidulafungin, 0 kaspofungin) olmuştur. İntravenöz tedavi sonunda başarılı global yanıt oranı (primer sonlanım noktası), anidulafungin için 8/11 (%72,7) ve kaspofungin için 3/3 (%100) olarak saptanmıştır (fark -27,3, %95 GA -80,9, 40,3). Tüm tedavilerin sonunda başarılı global yanıt oranı ise anidulafungin için 8/11 (%72,7) ve kaspofungin için 3/3 (%100) olmuştur (fark -27,3, %95 GA -80,9, 40,3). Tüm tedavilerin sonunda başarılı global yanıt oranı ise anidulafungin için 8/11 (%72,7) ve kaspofungin için 3/3 (%100) olmuştur (fark -27,3, %95 GA -80,9, 40,3). Altı haftalık takip vizitine kadar tüm nedenlere

bağlı mortalite anidulafungin için (MITT popülasyonu) 4/11 (%36,4) ve kaspofungin için 2/3 (%66,7) olarak saptanmıştır.

İnvazif kandidiyazisi (MITT popülasyonu) ve nötropenisi mikrobiyolojik olarak doğrulanmış hastalar 4 prospektif, açık etiketli, karşılaştırmalı olmayan çalışmadan elde edilen birleştirilmiş verilerin bir analizinde tanımlanmıştır. Anidulafunginin (200 mg intravenöz yükleme dozu ve ardından her gün intravenöz yoldan 100 mg) etkililiği, mutlak nötrofil sayısı ≤ 500 hücre/mm³ veya BKH ≤ 500 hücre/mm³ olarak tanımlanmış 22 hasta veya araştırmacı tarafından başlangıçta nötropenik olarak sınıflandırılmış 13 hasta olmak üzere 35 yetişkin nötropenik hastada değerlendirilmiştir. Tüm hastalar en az 14 gün tedavi edilmiştir. Klinik açıdan stabil hastalarda, anidulafungin ile en az 5 ila 10 gün tedaviden sonra oral azol tedavisine geçişe izin verilmiştir. Hastaların birçoğunda sadece kandidemi görülmüştür (%85,7). Başlangıçta izole edilen en yaygın patojenler *C. tropicalis* (12 hasta), *C. albicans* (7 hasta), *C. glabrata* (7 hasta), *C. krusei* (7 hasta) ve *C. parapsilosis* (6 hasta) olmuştur. Başarılı global yanıt oranı intravenöz tedavi sonunda (primer sonlanım noktası) 18/35 (%51,4) olurken tüm tedavilerin sonunda 16/35 (%45,7) olmuştur. 28. gün itibarıyla tüm nedenlere bağlı mortalite 10/35 (%28,6) olarak saptanmıştır. Hem intravenöz tedavi sonunda hem de tüm tedavilerin sonunda başarılı global yanıt oranı, başlangıçta araştırmacılar tarafından nötropenili olduğu değerlendirilmiş 13 hastada 7/13 (%53,8) olmuştur.

Derin Doku Enfeksiyonu Olan Hastalarda Ek Veriler

Anidulafungin'in (200 mg IV yükleme dozunun takip eden günlük 100 mg IV dozu) mikrobiyolojik olarak kesinleşmiş derin doku kandidiyazisi bulunan erişkin hastalardaki etkililiği, (1'i karşılaştırmalı, 4'ü ise açık etiketli olmak üzere) 5 prospektif çalışmadan elde edilen toplu verilerin analizinde değerlendirilmiştir. Hastalar, en az 14 gün süreyle tedavi edilmiştir. 4 açık etiketli çalışmada oral azol tedavisine geçişe, en az 5 ila 10 gün süreli anidulafungin tedavisinin ardından izin verilmiştir. Analize toplam 129 hasta dahil edilmiştir. Hastaların yirmi birinde (%16,3) eş zamanlı kandidemi mevcuttur. Ortalama APACHE II skoru 14,9'dur (aralık: 2 – 44). En yaygın enfeksiyon bölgeleri arasında peritoneal kavite (%54,3; 129'da 70), hepatobiliyer kanal (%7,0; 129'da 9), plevral kavite (%5,4; 129'da 7) ve böbrek (%3,1; 129'da 4) yer almaktadır. Derin doku bölgesinden izole edilen en yaygın patojenler temelde, *C. albicans* (%64,3; 129'da 83), *C. glabrata* (%31,0; 129'da 40), *C. tropicalis* (%11,6; 129'da 15) ve *C. krusei* (%5,4; 129'da 7)'dir. İntravenöz tedavinin bitimindeki başarılı global yanıt (birincil sonlanım noktası); 6 haftalık takip vizitine kadarki tüm tedavilerin sonu ve tüm nedenlere bağlı mortalite oranları Tablo 5'te sunulmuştur.

Tablo 5. Derin Doku Kandidiyazis Hastalarında Başarılı Global Yanıt^a ve Tüm Nedenlere Bağlı Mortalite Oranı – Toplu Analiz

| EOIVT ^b 'de Global Başarı Yanıtı | MITT Popülasyonu |
|---|------------------|
| Genel | 102/129 (%79,1) |
| Peritoneal kavite | 51/70 (%72,9) |
| Hepatobiliyer kanal | 7/9 (%77,8) |
| Plevral kavite | 6/7 (%85,7) |
| Böbrek | 3/4 (%75,0) |

| | |
|---|----------------|
| EOT ^b 'de Global Başarı Yanıtı | 94/129 (%72,9) |
| Tüm Nedenlere Bağlı Mortalite | 40/129 (%31,0) |

^aBaşarılı global yanıt, hem klinik, hem de mikrobiyolojik yanıt olarak tanımlanmıştır.

^bEOIVT, İntravenöz Tedavi Sonu; EOT, Tüm Tedavilerin Sonu

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Anidulafunginin farmakokinetiği sağlıklı denekler, özel popülasyonlar ve hastalarda tanımlanmıştır. Sistemik maruz kalmada denekler arasında düşük bir değişkenlik (varyasyon katsayısı ~%25) saptanmıştır. Kararlı duruma yükleme dozundan (günlük idame dozunun iki katı) sonra birinci günde ulaşılmıştır.

Emilim:

IV uygulanan bir preparat olduğundan farmakokinetik özellikleri arasında “emilim” bir inceleme konusu değildir.

Dağılım:

Anidulafunginin farmakokinetiği, hızlı bir dağılım yarı-ömrü (0,5-1 saat) ve total vücut sıvısı volümüne benzer bir şekilde 30-50 l'lik bir dağılım hacmi ile tanımlanır. Anidulafungin insan plazma proteinlerine büyük oranda (>99%) bağlanır. İnsanlarda anidulafunginin belirgin bir dokuya dağılımı ile ilgili çalışma yapılmamıştır. Bu yüzden anidulafunginin serebrosipinal sıvıya (CFS) penetrasyonu ve/veya kan-beyin bariyerini geçmesi konusunda bir bilgi yoktur.

Biyotransformasyon:

Anidulafunginin hepatik metabolizması gözlenmemiştir. Anidulafungin sitokrom P450 izoenzimleri ile klinik açıdan önemli bir substrat, indükleyici ya da inhibitör değildir. Anidulafunginin sitokrom P450 izoenzimleri tarafından metabolize edilen ilaçların metabolizması üzerinde klinik açıdan önemli etki yaratması olası değildir.

Anidulafungin fizyolojik ısıda ve pH'da, yavaş bir kimyasal bozunmaya uğrayarak antifungal etkinliği olmayan açık halkalı bir peptid haline gelir. Anidulafungin'in fizyolojik koşullar altında *in vitro* bozunma yarı-ömrü yaklaşık 24 saattir. *In vivo* ortamda açık-halkalı ürün daha sonra bozunmuş peptidik ürünlere dönüşür ve ağırlıklı olarak biliyer sistem yoluyla vücuttan dışarı atılır.

Eliminasyon:

Anidulafunginin klerensi yaklaşık 1 l/s'tir. Anidulafunginin plazma konsantrasyon-zaman profilinin büyük bir çoğunluğunu karakterize eden yaklaşık 24 saatlik baskın bir eliminasyon yarı ömrü ile profilin son eliminasyon aşamasını karakterize eden 40-50 saatlik bir son yarı-ömrü vardır.

Tek-dozlu bir klinik çalışmada, sağlıklı deneklere işaretlenmiş (¹⁴C) anidulafungin (~88 mg) uygulanmıştır. Uygulanan radyoaktif dozun yaklaşık %30'u 9 günde dışkıyla atılmış, bunun %10'dan azı bozulmamış ilaçtır. Uygulanan radyoaktif dozun %1'den azı vücuttan idrarla atılmış olup göz ardı edilir bir renal klirens göstermektedir. Anidulafungin konsantrasyonları

doz sonrası 6. günde miktarın alt sınırlarına düşmüştür. Doz sonrası 8. haftada, kan, idrar ve dışkıda ihmal edilebilir miktarlarda ilaç-kaynaklı radyoaktivite görülmüştür.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum

Anidulafungin geniş bir günlük doz aralığında (15-130 mg) doğrusal farmakokinetik göstermektedir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Mantar enfeksiyonu olan hastalar:

Mantar enfeksiyonu olan hastalarda anidulafunginin farmakokinetiği, popülasyon farmakokinetik analizlerine dayanarak sağlıklı deneklerde gözlenene benzerdir. 1,1 mg/dk'lık bir infüzyon hızında günlük 200/100 mg'lık bir dozla, kararlı durum tepe (C_{maks}) ve çukur konsantrasyonları (C_{min}) sırasıyla yaklaşık 7 ve 3 mg/l'ye ulaşabilir ve ortalama kararlı durum EAA değeri yaklaşık 110 mg.saat/l'dir.

Vücut ağırlığı:

Her ne kadar ağırlık popülasyon farmakokinetik analizinde klirens açısından değişkenlik kaynağı olarak tanımlansa da, ağırlığın anidulafunginin farmakokinetiği üzerinde düşük oranda klinik önemi vardır.

Cinsiyet:

Sağlıklı erkek ve kadınlarda anidulafunginin plazma konsantrasyonları benzerdir. Çoklu doz hasta çalışmalarında, ilaç klirensi erkeklerde biraz daha hızlı olmuştur (yaklaşık %22).

Yaşlılar:

Popülasyon farmakokinetik analizi medyan klirens değerinin yaşlı grubu (hastalar ≥ 65 yaş, medyan CL = 1,07 l/s) ile yaşlı-olmayan grup (hastalar < 65 yaş, medyan CL = 1,22 l/s) arasında biraz farklılık gösterdiğini, ama klirens aralığının benzer olduğunu göstermiştir.

Köken:

Anidulafunginin farmakokinetiği beyaz, siyah, Asyalı ve Hispanik ırkta birbirine yakındır.

HIV pozitiflik:

Eşzamanlı anti-retroviral tedaviye bakılmaksızın HIV pozitifliğe bağlı doz ayarlaması gerektirmez.

Karaciğer yetmezliği:

Anidulafungin karaciğerde metabolize edilmez. Anidulafunginin farmakokinetiği Child-Pugh sınıfı A, B ya da C karaciğer yetmezliği olan hastalarda incelenmiştir. Anidulafungin konsantrasyonları herhangi bir şiddette karaciğer yetmezliği olan deneklerde artış göstermemiştir. Her ne kadar Child-Pugh sınıfı C karaciğer yetmezliği olan hastalarda EAA değerinde hafif bir azalma gözlenmiş olsa da, bu azalmanın sağlıklı denekler için gözlenen popülasyon aralığı tahminlerinin içerisinde olduğu bildirilmiştir.

Böbrek yetmezliği:

Anidulafunginin ihmal edilebilir bir renal klirensi vardır (<0%1). Hafif, orta, şiddetli derecede ya da son dönem (diyalize-bağımlı) böbrek yetmezliği olan hastalarla yapılan klinik bir çalışmada, anidulafunginin farmakokinetiği böbrek fonksiyonları normal olan deneklerde gözlenene benzer olmuştur. Anidulafungin diyaliz edilebilir değildir ve hemodiyaliz zamanına bakılmaksızın kullanılabilir.

Pediyatrik:

Günlük dozlar sonrasında anidulafunginin farmakokinetiği nötropenisi olan 24 immünkompromize pediyatrik hastada (2 ile 11 yaş arası) ve adolesan (12 ile 17 yaş arası) hastada araştırılmıştır. Kararlı duruma yükleme dozundan (idame dozunun iki katı) sonraki birinci günde ulaşılmış ve kararlı durum C_{maks} ve EAA_{ss} dozla orantılı bir şekilde artış göstermiştir. 2 ile 17 yaş arası hastalarda 0,75 ve 1,5 mg/kg/gün'lük günlük idame dozlarının ardından sistemik maruz kalma, sırasıyla 50 ve 100 mg/gün sonrasında yetişkinlerde gözlenene benzer olmuştur.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Üç aylık çalışmalarda, sıçan ve maymunlarda öngörülen klinik terapötik maruz kalmanın 4 ila 6 katı yüksek dozlarda, enzimlerde yükselme ve morfolojik değişimler içeren karaciğer toksisitesi bulgusuna rastlanmıştır. Anidulafungin ile yapılan *in vitro* ve *in vivo* genotoksisite çalışmalarında genotoksik potansiyel bulgusu görülmemiştir. Hayvanlarda yapılan uzun dönemli çalışmalar anidulafunginin karsinojenik potansiyelini değerlendirmek amacıyla yapılmamıştır.

Sıçanlara anidulafungin verilmesi, erkek ve kadın fertilitesi dahil üreme üzerinde herhangi bir etki göstermemiştir.

Anidulafungin sıçanlarda plasenta duvarını aşmış ve fetal plazmada tespit edilmiştir.

Embriyo-fetus gelişim çalışması 100 mg/gün olarak önerilen terapötik idame dozunun 0,2-2 katı dozlarda sıçanlarda, 1-4 katı dozlarda da tavşanlarda gerçekleştirilmiştir. Test edilen en yüksek dozda anidulafungin sıçanlarda ilaç ile alakalı gelişimsel toksisiteye sebep olmamıştır. Tavşanlarda gözlenen gelişimsel etkiler (fetus kilolarında biraz azalma) yüksek doz grubunda oluşmuştur. Bu doz aynı zamanda maternal toksisite de yaratmıştır.

Enfekte olmamış yetişkinlerde ve yenidoğan sıçanlarda tek dozdan sonra anidulafunginin beyindeki konsantrasyonu düşüktür (beyin plazma oranı yaklaşık 0,2). Bunun yanında enfekte olmamış yenidoğan sıçanlarda 5 günlük dozdan sonra beyindeki konsantrasyon artmıştır (beyin plazma oranı yaklaşık 0,7). Yaygın kandidiyazisli tavşanlarda ve CNS kandida enfeksiyonu olan farelerde yapılan çoklu doz çalışmaları anidulafunginin beyindeki fungal yükü azalttığını göstermiştir.

Sıçanlara 3 doz seviyesinde anidulafungin verilmiş ve 1 saat içinde ketamin ve ksilizin kombinasyonu kullanılarak uyutulmuşlardır. En yüksek doz alan sıçan grubu anestezi ile şiddetlenmiş infüzyon ile ilişkili reaksiyonlar deneyimlemişlerdir. Orta doz alan sıçan grubunda da benzer reaksiyonlar görülmüş fakat sadece anestezi uygulanmasından sonra bu reaksiyonlar ortaya çıkmıştır. Anestezi varlığında veya yokluğunda en düşük doz alan grupta

herhangi bir yan etki görülmemiştir. Ayrıca orta doz alan grupta da anestezi yokluğunda infüzyon ile ilgili yan etkiler ortaya çıkmamıştır.

6.FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Fruktoz

Manitol (E421)

Polisorbat 80 (E433)

Tartarik asit (E334)

Sodyum hidroksit (pH-ayarı için)

Hidroklorik asit (pH- ayarı için)

6.2 Geçimsizlikler

Bu tıbbi ürün, Bölüm 6.6'da belirtilenler dışında diğer tıbbi ürünler ya da elektrolitler ile karıştırılmamalı ya da birlikte verilmemelidir.

6.3 Raf ömrü

24 aydır.

Sulandırılmış çözelti 1 saate kadar 2-25 °C'de saklanabilir.

Seyreltilmiş infüzyon çözeltisi 2-8°C'de buzdolabında saklanmalıdır ve 24 saat içinde kullanılmalıdır.

Dondurmayınız.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Açılmamış flakonu 2°C- 8°C'de buzdolabında saklayınız.

25°C'ye kadar sıcaklıklara 48 saat maruz kalabilir. Sıcaklık maruziyetinden sonra, toz hemen sulandırılmalı ve Bölüm 4.2.'de belirtilen açıklamalar doğrultusunda seyreltilmelidir. Eğer hemen sulandırılmayacaksa, sıcaklık maruziyetinden sonra toz atılmalıdır.

Mikrobiyolojik açıdan seyreltilmiş infüzyon çözeltisi hemen kullanılmalıdır. Eğer hemen kullanılmayacaksa, önerilen saklama koşulu 2-8°C'de en fazla 24 saattir.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Her bir ticari kap kapak sistemi aşağıdaki bileşenlerden oluşur: infüzyonluk çözelti için toz içeren, bromobütilliyofilize tıpa ve flip-off kapaklı 30 ml hacminde Tip I şeffaf cam flakon

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği" ne uygun olarak imha edilmelidir.

Son kullanma tarihi geçmiş veya kullanılmayan ilaçları çöpe atmayınız! Çevre ve Şehircilik Bakanlığınca belirlenen toplama sistemine veriniz.

7.RUHSAT SAHİBİ

MS PHARMA İLAÇ SAN.ve TİC. A.Ş.
Merkez Ofis Ulaş O.S.B. Mah.
D100 Cad. No:28/1 Ergene 2 O.S.B
Ergene / Tekirdağ TURKEY

8.RUHSAT NUMARASI(LARI)

2022/121

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi:19.03.2022

Ruhsat yenileme tarihi:

10.KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ