

Fiyat ve Detaylar: <https://www.ilacprospektusu.com/ilac/140/eraxis-100-mg-inf-coz-icin-toz-iceren-1-flakon-ve>

ATC Kodu: <https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/J02AX06>

## **KISA ÜRÜN BİLGİSİ**

## 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ERAXIS 100 mg infüzyonluk çözelti için toz içeren flakon

## 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

### Etkin madde:

Anidulafungin 100 mg

Çözündürülerek hazırlanan çözelti 3.33 mg/ml anidulafungin, seyreltilmiş çözelti ise 0.36 mg/ml anidulafungin içerir.

### Yardımcı maddeler:

Fruktoz 102.5 mg

Etanol 6,081 mg

Yardımcı maddeler için, bkz. Bölüm 6.1.

## 3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyonluk çözelti için toz ve çözücü

Toz: Beyaz ile kirli beyaz arası liyofilize katı. Çözücü: Berrak renksiz çözelti.

## 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

### 4.1 Terapötik endikasyonlar

Yetişkin hastalarda kandidemi dahil invaziv kandidiyazis tedavisinde endikedir.

### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

#### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

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.

#### Uygulama şekli:

Anidulafungin Bölüm 6.6'da verilen talimatlar uyarınca kullanım öncesinde yanındaki çözücü ile 3.33 mg/ml'lik bir konsantrasyonda çözündürülmeli, ardından da 0.36 mg/ml'lik bir konsantrasyonda seyreltilmelidir. Sulandırılan çözelti berrak olmalı ve gözle görülür partikül madde içermemelidir. Uygulama öncesinde ürünün seyreltilmesine ilişkin talimatlar için bkz. bölüm 6.6.

Anidulafunginin dakikada 1.1 mg'ı geçmeyen bir maksimum infüzyon hızında uygulanması önerilmektedir (Bkz. Bölüm 6.6).

### 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. Kalıtsal olarak nadiren fruktoz intoleransı sorunu olan hastalar bu ilacı kullanmamalıdır. Ekinokandin sınıfı diğer tıbbi ilaçlara (örn. kaspofungin) aşırı duyarlılık.

### **4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

İnfüzyon hızı önerilen 1.1 mg/dakika'lık infüzyon hızını geçmemelidir. Anidulafunginin infüzyon hızı 1.1 mg/dakika'yı geçmediğinde infüzyonla bağlantılı olaylar sık görülmez. Bu tıbbi ürün 102.5 mg fruktoz içermektedir. Nadir kalıtsal intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir. Bu tıbbi ürünün çözücüsü 6,081 g etanol içermektedir. Alkol bağımlılığı olanlar için zararlı olabilir. Hamile ve emziren kadınlar, çocuklar ve karaciğer hastalığı ya da epilepsi gibi yüksek risk gurbundaki hastalar için dikkate alınmalıdır.

#### **Hepatik etkiler**

Karaciğer fonksiyon testlerinde sağlıklı deneklerde ve anidulafungin ile tedavi edilen hastalarda laboratuvar anormallikleri saptanmıştır. Anidulafungin ile eşzamanlı olarak birden fazla ilaçla tedavi gören, alтта yatan ciddi tıbbi rahatsızlıkları olan bazı hastalarda klinik açıdan anlamlı hepatik anormallikler ortaya çıkmıştır. Anlamlı karaciğer fonksiyon bozukluğu, hepatit ya da kötüleşen karaciğer yetmezliği olan izole vakalar bildirilmiştir; anidulafungin ile nedensel bir bağlantı kurulamamıştır. Anidulafungin tedavisi sırasında karaciğer fonksiyon testleri anormal çıkan hastalar, kötüleşen hepatik fonksiyon bulgusu açısından takip edilmeli ve anidulafungin tedavisine devam etmenin riskleri/faydalarını saptamak üzere değerlendirilmelidir.

### **4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Yapılan klinik öncesi *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar ile klinik çalışmalar anidulafunginin klinik açıdan sitokrom P450 izoenzimleriyle ilgili bir substrat, indükleyici ya da inhibitör olmadığını göstermiştir. Etkileşim çalışmaları sadece yetişkinler üzerinde yapılmıştır. Anidulafunginin ihmal edilebilir bir böbrek klerensi vardır (<%1). Aynı anda kullanılan ilaçlarla minimum etkileşim beklenmektedir.

Yapılan *in vitro* çalışmalar anidulafunginin insan sitokromu P450 tarafından ya da izole insan hepatositleri tarafından metabolize edilmediğini ve insan CYP izoformlarının (1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A) aktivitelerini ilgili klinik konsantrasyonlarda engellemediğini

göstermiştir. Kayda değer bir nokta da bu *in vitro* çalışmaların olası *in vivo* etkileşimleri tamamen gözardı etmediğidir.

Aşağıda belirtilen, anidulafungin ile birlikte kullanılma olasılığı olan ilaçlarla klinik açıdan önemli herhangi bir ilaç etkileşimi gözlenmemiştir.

**Siklosporin** (CYP3A4 substratı): Tek başına ve günde iki kez 1.25 mg/kg oral siklosporin ile birlikte 100 mg/gün anidulafungin (200 mg'lık yükleme dozunu takiben) alan 12 sağlıklı yetişkin ile yapılan bir çalışmada, anidulafunginin kararlı durum plazma doruk konsantrasyonu ( $C_{maks}$ ) siklosporin ile anlamlı oranda değişmemiş, ancak konsantrasyon zaman eğrisi altında kalan kararlı durum alanı (EAA) %22 oranında artış göstermiştir. Yapılan bir *in vitro* çalışmada anidulafunginin siklosporinin metabolizması üzerinde bir etkisi olmadığı gösterilmiştir. Bu çalışmada gözlenen advers etkiler, sadece anidulafunginin kullanıldığı başka çalışmalarda gözlenenlerle tutarlılık göstermektedir. Birlikte kullanıldıklarında her iki ilaç için de doz ayarlaması gerekmemektedir.

**Vorikonazol** (CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4 inhibitör ve substratı): 200 mg'lık bir yükleme dozunu takiben tek başına günde 100 mg anidulafungin, yükleme dozu olarak birinci gün iki kez 400 mg'ın ardından günde iki kez tek başına 200 mg oral vorikonazol ve her ikisini birlikte alan 17 sağlıklı denekle yapılan bir çalışmada, anidulafungin ve vorikonazolün kararlı durum  $C_{maks}$  ve EAA değerleri, birlikte alındıklarında anlamlı oranda değişmemiştir. Birlikte kullanıldıklarında her iki ilaç için de doz ayarlaması gerekmemektedir.

**Takrolimus** (CYP3A4 substratı): Tek başına 5 mg oral takrolimus dozu, 200 mg yükleme dozunu takiben tek başına günde 100 mg anidulafungin ve her ikisini birlikte alan 35 sağlıklı denekle yapılan bir çalışmada, anidulafungin ve takrolimusun kararlı durum  $C_{maks}$  ve EAA değerleri birlikte alındıklarında anlamlı oranda değişmemiştir. Birlikte kullanıldıklarında her iki ilaç için de doz ayarlaması gerekmemektedir.

**Amfoterisin B:** Anidulafunginin farmakokinetiği lipozomal amfoterisin B (günde 5 mg/kg'a kadar) ile birlikte 100 mg/gün anidulafungin alan 27 hastada incelenmiştir. Popülasyon farmakokinetik analizi amfoterisin B ile birlikte kullanımın anidulafunginin farmakokinetiğini, amfoterisin B almayan hastalardan elde edilen verilerle karşılaştırıldığında anlamlı oranda değiştirmediyi göstermiştir. Anidulafungin için doz ayarlaması gerekmemektedir.

**Rifampisin** (güçlü CYP450 indükleyici): Anidulafunginin farmakokinetiği rifampisin (günde 600 mg'a kadar) ile birlikte 50 mg/gün veya 75 mg/gün anidulafungin alan 27 hastada incelenmiştir. Popülasyon farmakokinetik analizi rifampisin ile birlikte kullanımın anidulafunginin farmakokinetiğini, rifampisin almayan hastalardan elde edilen verilerle karşılaştırıldığında anlamlı oranda değiştirmediyi göstermiştir. Anidulafungin için doz ayarlaması gerekmemektedir.

#### **Yiyecek ve içecek ile kullanılması**

ERAXIS parenteral bir ilaç olduğundan yiyecek ve içecek ile etkileşimi yoktur.

#### **4.6 Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi C'dir.

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımına dair yeterli veri mevcut değildir.

##### **Gebelik dönemi**

Anidulafunginin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Bu nedenle, anidulafungin gebelikte ancak eğer anneye sağlayacağı potansiyel fayda fetus için oluşturduğu potansiyel riskten ağır basıyorsa kullanılmalıdır.

### **Laktasyon dönemi**

Hayvanlarla yapılan çalışmalar anidulanfunginin anne sütüne geçtiğini göstermiştir. Anidulanfunginin insanlarda anne sütüne geçip geçmediği ise bilinmemektedir. 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**

Hayvanlarla yapılan çalışmalar seçici üreme toksisitesi olmadığını göstermiştir (Bkz. Bölüm 5.3).

### **4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkilere ilişkin herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

### **4.8 İstenmeyen etkiler**

Klinik çalışmalarda dokuz yüz yirmi dokuz (929) hasta intravenöz anidulafungin kullanmıştır (Faz 2/3 çalışmalarda 672 ve Faz 1 çalışmalarda 257). Güvenilirlik verileri mevcut olan 669 Faz 2/3 hastasından, beş yüz beş (505) tanesi  $\geq 14$  gün süreyle anidulafungin kullanmıştır.

Üç çalışmada (bir tanesi flukonazol ile karşılaştırmalı, ikisi karşılaştırmaz) kandidemi ve diğer derin doku *Candida* enfeksiyonu olan hastalarda anidulafunginin (100 mg) etkinliği değerlendirilmiştir. Bu üç çalışmada, toplam 204 hasta, 119 tanesi  $\geq 14$  gün süreyle anidulafungin almıştır. Advers olaylar genelde hafif ile orta şiddette olup, nadiren tedavinin bırakılmasına neden olmuştur. Aşağıda listelenmiş ilaçla bağlantılı advers olaylar (MedDRA), yaygın ( $\geq 1/100$ ,  $\leq 1/10$ ); yaygın olmayana ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ) karşı gelen sıklıklarda bildirilmiştir. Her sıklık grubunda, istenmeyen etkiler azalan şiddet sırasıyla sunulmaktadır.

Anidulafungin ile döküntü, ürtiker, yüz kızarması, kaşıntı, dispne ve hipotansiyon dahil infüzyonla bağlantılı advers olaylar bildirilmiştir. Bu olaylar, anidulafunginin infüzyonu 1.1 mg/dakika'yı geçmeyen bir hızda yapılarak minimuma indirgenebilir.

### **Enfeksiyon ve Enfestasyonlar**

Yaygın olmayan: Fungemi, kandidiyazis, Clostridium koliti, oral kandidiyazis

### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Yaygın: Trombositopeni, koagülopati

Yaygın olmayan: Trombositemi

### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Yaygın: Hiperkalemi, hipokalemi, hipomagnezemi

Yaygın olmayan: Hiperglisemi, hiperkalsemi, hipernatremi

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Konvülsiyon, baş ağrısı

### **Göz hastalıkları**

Yaygın olmayan: Göz ağrısı, görme bozukluğu, bulanık görme

### **Kardiyak hastalıklar**

Yaygın olmayan: Atriyal fibrilasyon, sinüs aritmisi, ventriküler ekstrasistoller, sağ dal bloğu

### **Vasküler hastalıklar**

Yaygın: Yüz kızarması  
Yaygın olmayan: Tromboz, hipertansiyon, sıcak basması

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Diyare  
Yaygın olmayan: Üst karın bölgesinde ağrı, kusma, gaita inkontinansı, mide bulantısı, konstipasyon

### **Hepatobiliyer hastalıklar**

Yaygın: Gama-glutamilttransferazda artış, kandaki alkalik fosfatazda artış, aspartat aminotransferazda artış, alanin aminotransferazda artış  
Yaygın olmayan: Karaciğer fonksiyon testinde anormallik, kolestaz, hepatik enzimlerde artış, transaminazlarda artış

### **Deri ve derialtı doku hastalıkları**

Yaygın: Döküntü, kaşıntı  
Yaygın olmayan: Ürtiker, yaygın kaşıntı

### **Kas-iskelet bozuklukları ve bağ dokusu hastalıkları**

Yaygın olmayan: Bel ağrısı

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Yaygın olmayan: İnfüzyon yerinde ağrı

### **Araştırmalar**

Yaygın: Kanda bilirubin artışı, trombosit sayısında azalma, kanda kreatinin artışı, elektrokardiyogramda QT uzaması  
Yaygın olmayan: Kanda amilaz artışı, kanda magnezyum azalması, kanda potasyum azalması, anormal elektrokardiyogram, lipazda artış, trombosit sayısında artış, kan üresinde artış

Tüm Faz 2/3 hasta popülasyonunun (N= 669) güvenilirlik değerlendirmesinde, aşağıda belirtilen yaygın olmayan ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ) ilave advers olaylar dikkate değer görülmüştür: nötropeni, lökopeni, anemi, hiperürisemi, hipokalsemi, hiponatremi, hipoalbuminemi, hipofosfatemi, anksiyete, deliryum, konfüzyon, işitsel halüsinasyon, baş dönmesi, parestezi, santral pontin miyelinoz, tad duyusunun bozukluğu, Guillain-Barré sendromu, tremor, görsel derinlik algılamasında değişim, tek taraflı sağırılık, flebit, yüzeysel tromboflebit, hipotansiyon, lenfanjit, dispepsi, ağız kuruluğu, özofageal ülser, hepatik nekroz, anjionörotik ödem, hiperhidroz, miyalji, monoartrit, böbrek yetmezliği, hematüri, pireksi, üşüme hissi, periferik ödem, enjeksiyon yeri reaksiyonu, kanda kreatin fosfokinaz artışı, kanda laktat dehidrojenaz artışı, lenfosit sayısında azalma.

## 4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Tüm doz aşımalarında olduğu gibi, gerektiğinde genel destekleyici önlemlerden faydalanılmalıdır.

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 ( $\leq 3$  x Normal Üst Sınır) görülmüştür.

Anidulafungin 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- $\beta$ -D glukon sentazı seçici olarak inhibe eder. Bu durum fungal hücre duvarının temel bileşeni olan 1,3- $\beta$ -D-glukanın oluşumunun inhibisyonu ile sonuçlanır. Anidulafungin *Candida* türlerine karşı fungisidal etkinlik ve *Aspergillus fumigatus* hiflerinin aktif hücre üreme bölgelerine karşı etkinlik göstermiştir.

#### İn vitro etkinlik

Anidulafungin *in vitro* ortamda *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, *C. lusitanae*, ve *C. guilliermondii* dahil *Candida* türlerine ve *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, ve *A. terreus* dahil *Aspergillus* türlerine karşı etkindir. Etkinliği diğer antifungal ajan sınıflarına özellikle flukonazole dirençten etkilenmemektedir.

MİK'ler mayalar için Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI) onaylı standart referans yöntemi M27'ye göre saptanmıştır.

Anidulafunginin sınır noktaları tanımlanmamıştır. Klinik cevap ile *in vitro* etkinlik arasındaki ilişkinin ortaya çıkarılması gerekmektedir.

#### İn vivo etkinlik

Parenteral olarak uygulanan anidulafungin immünkompetan ve immünokompromize olan fare ve tavşan modellerinde *Candida* türlerine karşı etkin olmuştur. Anidulafungin tedavisi hayatta kalmayı arttırmanın yanısıra *Candida* türlerinin organ yükünü azaltmıştır.

DeneySEL enfeksiyonlar arasında nötropenik tavşanlarda yaygın *C. albicans* enfeksiyonu, flukonazol dirençli *C. albicans*'lı nötropenik tavşanların özofageal/orofaringeal enfeksiyonu ile flukonazol-dirençli *C. glabrata*'lı nötropenik farelerde yaygın enfeksiyon bulunmaktadır.

Anidulafungin ayrıca fare ve tavşan enfeksiyon modellerinde *Aspergillus fumigatus* 'a karşı da etkinlik göstermiştir.

#### Diğer antifungal ajanlarla birlikte kullanımı

Anidulafunginin flukonazol, itrakonazol ve amfoterisin B ile birlikte yapılan *in vitro* çalışmaları *Candida* türlerine karşı herhangi bir antifungal etkinlik antagonizmi ortaya koymamıştır. Bu sonuçların klinik açıdan anlamı bilinmemektedir. Yapılan *in vitro*

çalışmalarda anidulafunginin itrakonazol, vorikonazol ve amfoterisin B ile birlikte Aspergillus türlerine karşı etkinliği değerlendirilmiştir. Anidulafungin ile amfoterisin B kombinasyonu 26 izolatın 16'sında fark göstermezken, anidulafunginin itrakonazol ya da vorikonazol ile kombinasyonu 26 izolatın 18'sine karşı sinerji göstermiştir. Bu sonuçların klinik anlamı bilinmemektedir.

#### Direnç mekanizması

Hiçbir ekinokandin için sınır noktası tanımlanmadığından, bir izolatta MİK'lerde anlamlı bir artış varsa potansiyel bir dirençten söz edilebilir. Klinik çalışmalarda elde edilen izolatlarda anidulafungin MİK'lerinde artış görülmemiştir. Bunun yanısıra, *in vitro* veya hayvanlarla yapılan çalışmalarda direnç görülmemiştir. Ekinokandin MİK'leri yükselmiş pek çok izolat arasında sadece hedef enzim 1,3-beta-D glukoz sentazının gen kodlamasında mutasyon olan tek bir izolatın anidulafungin MİK'lerinde artışı olduğu bildirilmiştir, bu da ekinokandinler arasında tam bir çapraz direnç olmadığını ortaya koymaktadır.

#### **Klinik farmakoloji**

##### Kandidemi ve diğer invaziv kandidiyazis formları

Anidulafunginin güvenilirlik ve etkinliği kandidemi ve/veya klinik enfeksiyon belirtileriyle bağlantılı diğer invaziv kandidiyazis formları görülen hastalarla 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 ( $\leq 20$  ve  $> 20$ ) ve nötropeninin varlığı ya da yokluğuna göre sınıflandırılmıştır. *Candida* endokardit, osteomyelit ya da menenjitli olan hastalar veya *C. krusei* nedeniyle enfeksiyonu olanlar çalışmaya dahil edilmemiştir. 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 göreceği şekilde randomize edilmiş ve en az bir doz çalışma ilacı almıştır. İki yüz kırk beş hasta (127 anidulafungin, 118 flukonazol) MITT popülasyonuna dahil edilme kriterlerini karşılamıştır. Bunlardan, 219 hastada (116 anidulafungin (%91.3), 103 flukonazol (%87.3)) sadece kandidemi vardı; anidulafungin grubunda %5.5 hastada ve flukonazol grubunda %9.3 hastada normalde steril olan diğer yerlerde enfeksiyon vardı; son olarak, anidulafungin grubunda %3.1 hasta ve flukonazol grubunda %3.4 hastada her ikisi de (kandidemi ve normalde steril diğer yerlerde enfeksiyon) vardı. 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) olmuştur. Hastaların büyük bir çoğunluğu (%97) nötropenik değildir (Mutlak Nötrofil Sayısı  $> 500$ ) ve %81'inin APACHE II puanları 20'ye eşit ya da 20'den azdır.

IV tedavisinin sonunda anidulafungin kandidemi ve/veya diğer invaziv kandidiyazis formu olan hastaların tedavisinde flukonazolden üstündür. Anidulafungin grubunda 96 hasta (%75.6) genel başarı oranına sahipken flukonazol grubunda 71 hasta (%60.2) sahiptir. Gruplar arasındaki genel başarı oranı farkı (anidulafungin genel başarı oranı eksi flukonazol genel başarı oranı) %15.4'dür (95% CI: 3.9, 27.0).



## 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.

### Biyotransformasyon:

Anidulafunginin hepatic 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 (<sup>14</sup>C) anidulafungin (~88 mg) uygulanmıştır. Uygulanan radyoaktif dozun yaklaşık %30’u 9 günde dışkıyla atılmış, %10’dan azı bozulmamış ilaçtır. Uygulanan radyoaktif dozun %1’den azı vücuttan idrarla atılmıştır. 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 yakındır. 1.1 mg/dk’lık bir infüzyon hızında günlük 200/100 mg’lık bir dozla, kararlı durum C<sub>maks</sub> ve çukur konsantrasyonları (C<sub>min</sub>) yaklaşık 110 mg·saat/l değerindeki ortalama kararlı durum EAA ile sırasıyla yaklaşık 7 ve 3 mg/l’ye ulaşabilir.

#### Vücut ağırlığı:

Her ne kadar ağırlık popülasyon farmakokinetik analizinde klerens açısından değişkenlik kaynağı olarak tanımlansa da, ağırlığın anidulafunginin farmakokinetiği üzerinde az da olsa klinik bir önemi vardır.

#### Cinsiyet:

Sağlıklı erkek ve kadınlarda anidulafunginin plazma konsantrasyonları benzer olmuştur. Çok-dozlu hasta çalışmalarında, ilaç klerensi erkeklerde biraz daha hızlı olmuştur (yaklaşık %22).

#### Yaşlılar:

Popülasyon farmakokinetik analizi medyan klerens değerinin yaşlı grubu (hastalar  $\geq 65$  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 klerens aralığının benzer olduğunu göstermiştir.

#### Köken:

Anidulafunginin farmakokinetiği beyaz, siyah, sarı 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 azalma sağlıklı denekler için gözlenen popülasyon aralığı tahminlerinin içerisindeydi.

#### Böbrek yetmezliği:

Anidulafunginin ihmal edilebilir bir renal klerensi vardır ( $<1\%$ ). 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 yakın 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  $EAA_{ss}$  doza 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**

Klinik-dışı veriler güvenlilik farmakolojisi, akut toksisite, tekrarlanan doz toksisitesi ve üreme toksisitesi çalışmalarına dayanarak insanlar açısından özel bir tehlike olmadığını ortaya koymuştur. 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* genotoksikite 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. İnsan fetusu açısından potansiyel risk bilinmemektedir.

Anidulafungin emziren sıçanların sütünde bulunmuştur. Anidulafunginin insanda anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir.

Anidulafungin, bağıl vücut yüzey alanı bazında 100 mg'lık önerilen terapötik idame dozunun iki katına eşdeğer bir doz olan, en yüksek 20 mg/kg/gün dozunda ilaçla bağlantılı gelişimsel toksisite göstermemiştir. Tavşanlarda gözlenen gelişimsel etkiler (fötüs kilolarında biraz azalma) yüksek doz grubunda oluşmuştur, bu doz aynı zamanda maternal toksisite de yaratmıştır.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Fruktoz  
Manitol (E421)  
Polisorbat 80 (E433)  
Tartarik asit (E334)  
Sodyum hidroksit (pH-düzenleme için)  
Hidroklorik asit (pH- ayarı için)  
Susuz etanol  
Enjeksiyonluk su

### **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**

36 ay

### **6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Dondurmayınız.

Sulandırarak hazırlanan ve seyreltilen tıbbi ürünün saklama koşulları için Bölüm 6.3'e bakınız.

### **6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği**

Her bir ticari kap kapak sistemi aşağıdaki bileşenlerden oluşur:

- 100 mg infüzyonluk çözelti için toz içeren, elastromerik tapa ve flip-off kapaklı 30 ml hacminde Tip I cam şişe
- 30 ml hacminde infüzyonluk çözelti için çözücü içeren, elastromerik tapa ve flip-off kapaklı 30 ml hacminde Tip I cam şişe

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

Anidulafungin yanında verilen çözücü (enjeksiyon amaçlı suda %20'lik (w/w) etanol anhidroz) ile 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.

#### *Sulandırarak hazırlama*

Her bir flakonu 3.33 mg/ml'lık bir konsantrasyon sağlayacak şekilde yanındaki çözücü (enjeksiyon amaçlı suda %20 (w/w) etanol anhidroz) ile aseptik bir şekilde sulandırın. Sulandırılan çözelti berrak olmalı ve gözle görülür partikül madde içermemelidir. Ardından yapılan seyrelti sonrasında, eğer partikül ya da renk değişimi saptanırsa çözeltinin atılması gerekir.

Sulandırılarak hazırlanan çözelti 25°C'de veya altında saklanmalıdır. Buzdolabına konmamalı ve dondurulmamalıdır. Sulandırılan çözelti seyreltilmeli ve 24 saat içinde kullanılmalıdır.

#### *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, 0.36 mg/ml'lik bir anidulafungin konsantrasyonu elde ediniz. Aşağıdaki tablo her doz için gereken hacimleri göstermektedir.

#### **Anidulafungin kullanımı için seyreltme gereklilikleri**

<b>Doz</b>	<b>Kit Sayısı</b>	<b>Sulandırılarak Oluşturulan Hacim</b>	<b>İnfüzyon Hacmi<sup>A</sup></b>	<b>Toplam İnfüzyon Hacmi</b>	<b>İnfüzyon Çözeltisinin Konsantrasyonu</b>	<b>İnfüzyon Hızı</b>
100 mg	1	30 ml (1 kit)	250 ml	280 ml	0.36 mg/ml	3.0 ml/dk
200 mg	2	60 ml (2 kit)	500 ml	560 ml	0.36 mg/ml	3.0 ml/dk

<sup>A</sup> İnfüzyon amaçlı 9 mg/ml (%0.9) sodyum klorür veya infüzyon amaçlı 50 mg/ml (%5) glukoz.

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 (3.0 ml/dakikaya eşdeğer) geçmemelidir.**

İnfüzyon çözeltisi 25°C'de veya altında saklanmalıdır. Buzdolabına konmamalı ve dondurulmamalıdır.

Sadece tek kullanımlıktır.

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

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Pfizer İlaçları Ltd. Şti.  
Muallim Naci Cad. No:55  
34347 Ortaköy/İSTANBUL  
Tel.: 0 212 310 70 00  
Fax.: 0 212 310 70 58

**8. RUHSAT NUMARASI(LARI)**

126 / 73

**9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

05.02.2009

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**