

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Anidulafungina Teva 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 100 mg di anidulafungina.

La soluzione ricostituita contiene 3,33 mg/ml di anidulafungina e la soluzione diluita contiene 0,77 mg/ml di anidulafungina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per concentrato per soluzione per infusione.

Polvere di colore variabile da bianco a biancastro priva di tracce visibili di contaminazione.

La soluzione ricostituita ha un pH da 3,5 a 5,5.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento delle candidiasi invasive in pazienti adulti (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia con Anidulafungina Teva deve essere avviata da un medico con esperienza nel trattamento delle infezioni micotiche invasive.

Posologia

Prima dell'avvio della terapia devono essere prelevati i campioni delle colture micotiche. La terapia può essere iniziata prima che siano noti i risultati dei test colturali e può essere adattata di conseguenza quando questi risultati saranno disponibili.

Il 1° giorno di trattamento deve essere somministrata una singola dose di carico da 200 mg, successivamente seguita da 100 mg al giorno. La durata del trattamento si deve basare sulla risposta clinica del paziente.

Durata del trattamento

In generale, la terapia con gli antimicotici deve proseguire per almeno 14 giorni dopo l'ultima coltura positiva.

I dati disponibili non sono sufficienti per supportare l'impiego della dose da 100 mg per un periodo di trattamento superiore a 35 giorni.

Pazienti con compromissione epatica e danno renale

Non sono necessari aggiustamenti della posologia in pazienti con compromissione epatica lieve, moderata o grave. Non sono necessari aggiustamenti della posologia in pazienti con insufficienza renale di qualsiasi grado, inclusi i pazienti sottoposti a dialisi. Anidulafungina Teva può essere somministrato indipendentemente da quando viene effettuata la dialisi (vedere paragrafo 5.2).

Altre popolazioni speciali

Non sono necessari aggiustamenti della posologia in pazienti adulti in relazione a sesso di appartenenza, peso, etnia, positività per l'HIV o nei pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia dell'anidulafungina nei bambini e negli adolescenti con meno di 18 anni non sono state stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nel paragrafo 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Modo di somministrazione

Solo per uso endovenoso.

Anidulafungina Teva deve essere ricostituito con acqua per preparazioni iniettabili alla concentrazione di 3,33 mg/ml e successivamente diluito ad una concentrazione di 0,77 mg/ml. Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6. Il prodotto ricostituito si presenta come una soluzione chiara, da incolore a gialla.

Si raccomanda di somministrare Anidulafungina Teva ad una velocità di infusione che non superi 1,1 mg/min (equivalente a 1,4 ml/min quando la polvere viene ricostituita e diluita come da istruzioni). Le reazioni associate all'infusione non sono frequenti quando la velocità di infusione di anidulafungina non supera 1,1 mg/min (vedere paragrafo 4.4).

Anidulafungina Teva non deve essere somministrato in bolo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
Ipersensibilità ad altri medicinali della classe delle echinocandine.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

L'anidulafungina non è stata studiata in pazienti con endocardite, osteomielite o meningite da *Candida*.

L'efficacia di anidulafungina è stata valutata soltanto in un numero limitato di pazienti neutropenici (vedere paragrafo 5.1).

Effetti epatici

Un aumento dei livelli degli enzimi epatici è stato osservato in soggetti sani e in pazienti trattati con anidulafungina. In alcuni pazienti con gravi condizioni cliniche di base in trattamento con diversi medicinali concomitanti insieme a anidulafungina, si sono verificate alterazioni epatiche clinicamente significative. Episodi di significativa disfunzione epatica, epatite e insufficienza epatica sono stati non comuni negli studi clinici. I pazienti con aumento degli enzimi epatici in corso di trattamento con anidulafungina devono essere monitorati per rilevare un possibile peggioramento della funzionalità epatica e valutare il rapporto rischio-beneficio derivante dal proseguimento della terapia con anidulafungina.

Reazioni anafilattiche

Sono state riportate reazioni anafilattiche, compreso lo shock, durante l'uso di anidulafungina. Se si presentassero tali reazioni, deve essere interrotta la somministrazione di anidulafungina e devono essere applicate le opportune terapie.

Reazioni correlate all'infusione

In corso di trattamento con anidulafungina sono state segnalate reazioni avverse correlate all'infusione, compresi eruzione cutanea, orticaria, arrossamento, prurito, dispnea, broncospasmo e ipotensione. Le reazioni avverse correlate all'infusione non sono frequenti quando la velocità di infusione non supera 1,1 mg/min (vedere paragrafo 4.8).

Nel corso di uno studio non clinico (nel ratto) è stato osservato un peggioramento delle reazioni correlate all'infusione a seguito della somministrazione concomitante di anestetici (vedere paragrafo 5.3). Non si conosce la rilevanza clinica di questo effetto. Tuttavia, è necessario fare attenzione quando anidulafungina viene somministrata insieme a agenti anestetici.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

L'anidulafungina non è un substrato, induttore o inibitore clinicamente rilevante degli isoenzimi del citocromo P450 (1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A). È importante sottolineare che gli studi *in vitro* non escludono completamente la possibilità di interazioni *in vivo*.

Sono stati effettuati studi di interazione con anidulafungina e altri medicinali per i quali è probabile una co-somministrazione. Non si raccomanda un aggiustamento della posologia di questi medicinali o di anidulafungina quando quest'ultima viene somministrata con ciclosporina, voriconazolo o tacrolimus e non si raccomanda un aggiustamento della dose di anidulafungina quando somministrata insieme a amfotericina B o rifampicina.

Popolazione pediatrica

Gli studi di interazione sono stati condotti soltanto negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati circa l'uso di anidulafungina nelle donne in gravidanza. Gli studi effettuati sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

L'uso di anidulafungina non è raccomandato durante la gravidanza a meno che il beneficio per la madre non superi il rischio potenziale per il feto.

Allattamento

Non è noto se l'anidulafungina venga escreta nel latte materno umano. I dati farmacodinamici /tossicologici disponibili negli animali hanno evidenziato che anidulafungina viene escreta nel latte materno.

Non si possono escludere rischi per i lattanti. Occorre quindi decidere se interrompere l'allattamento o interrompere/astenersi dalla terapia con anidulafungina tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Per l'anidulafungina non sono stati evidenziati effetti sulla fertilità negli studi condotti sui ratti maschi e femmine (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non pertinente.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Nell'ambito di studi clinici sono state riportate con anidulafungina reazioni avverse correlate

all'infusione, inclusi eruzione cutanea, prurito, dispnea, broncospasma, ipotensione (eventi comuni), rossore, vampate di calore e orticaria (eventi non comuni), riassunti nella Tabella 1 (vedere paragrafo 4.4).

Sintesi in forma di tabella delle reazioni avverse

La tabella sotto riportata include le reazioni avverse per qualsiasi causa (termini MedDRA) riscontrate in 840 soggetti trattati con 100 mg di anidulafungina con frequenza corrispondente a molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$) e da segnalazioni spontanee con frequenza non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Entro ciascun gruppo di frequenze, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1. Tabella delle reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune $\geq 1/10$	Comune da $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Non comune da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$	Raro da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$	Molto raro $< 1/10.000$	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico			Coagulopatia			
Disturbi del sistema immunitario						Shock anafilattico, reazione* anafilattica*
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipokaliemia	Iperglicemia				
Patologie del sistema nervoso		Convulsione, cefalea				
Patologie vascolari		Ipotensione, ipertensione	Rossore, vampate di calore			
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Broncospasma, dispnea				
Patologie gastrointestinali	Diarrea, nausea	Vomito	Dolore addominale superiore			
Patologie epatobiliari		Alanina aminotransferasi aumentata, fosfatasi alcalina ematica aumentata, aspartato aminotransferasi aumentata, bilirubina ematica aumentata,	Gamma-glutamilttransferasi aumentata			

		colestasi				
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea, Prurito	Orticaria			
Patologie renali e urinarie		Creatinina ematica aumentata				
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			Dolore in sede di infusione			

* Vedere paragrafo 4.4.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato all'indirizzo

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>

4.9 Sovradosaggio

Come per tutti i casi di sovradosaggio, è necessario avvalersi di misure generali di supporto. In caso di sovradosaggio, possono verificarsi le reazioni avverse riportate nel paragrafo 4.8.

Nell'ambito degli studi clinici, una singola dose da 400 mg di anidulafungina è stata inavvertitamente somministrata come dose di carico. Non sono state segnalate reazioni avverse. Non è stata osservata una tossicità dose-limitante nel corso di uno studio condotto su 10 volontari sani ai quali è stata somministrata una dose da carico da 260 mg, seguita da 130 mg al giorno; 3 dei 10 soggetti hanno riportato un aumento transitorio ed asintomatico delle transaminasi ($\leq 3 \times$ Limite Superiore della Norma (LSN)).

Anidulafungina Teva non è dializzabile.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antimicotici per uso sistemico, altri antimicotici per uso sistemico.
Codice ATC: J02AX06

Meccanismo d'azione

Anidulafungina è un'echinocandina semi-sintetica, un lipopeptide sintetizzato da un prodotto di fermentazione dell'*Aspergillus nidulans*.

Anidulafungina inibisce in modo selettivo la beta (1,3)-D-glucano-sintasi, un enzima presente nelle cellule dei funghi, ma non dei mammiferi. Questo comporta un'inibizione della formazione di beta (1,3)-D-glucano, un componente essenziale della parete delle cellule fungine.

Anidulafungina ha dimostrato un'attività fungicida nei confronti di *Candida* spp. ed un'attività nei confronti delle aree di crescita cellulare attiva delle ife di *Aspergillus fumigatus*.

Attività *in vitro*

Anidulafungina ha evidenziato un'attività *in vitro* nei confronti di *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* e *C. tropicalis*. Per l'importanza clinica di questi dati, vedere "Efficacia e sicurezza clinica".

Isolati con mutazioni nelle regioni hot spot del gene bersaglio sono stati associati a insuccessi clinici o ad infezioni fungine di nuova insorgenza (*breakthrough*). Nella maggior parte dei casi clinici è coinvolto il trattamento con caspofungina. Tuttavia, negli esperimenti condotti su animali tali mutazioni conferiscono resistenza crociata a tutte le tre echinocandine, per cui fino a quando non si raccoglierà un'ulteriore esperienza clinica su anidulafungina questi isolati sono classificati come resistenti alle echinocandine.

L'attività *in vitro* di anidulafungina nei confronti delle specie di *Candida* non è uniforme. Nello specifico, per *C. parapsilosis* le MIC (Minime Concentrazioni Inibenti) di anidulafungina sono più elevate rispetto a quelle di altre specie di *Candida*. È stata definita dall'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) una tecnica standardizzata per i test di sensibilità all'anidulafungina delle specie di *Candida* così come i rispettivi criteri soglia (*breakpoints*) interpretativi.

Tabella 2. Breakpoints EUCAST

<u>Specie di Candida</u>	<u>Breakpoint delle MIC (mg/L)</u>	
	<u>≤S (Sensibile)</u>	<u>>R (Resistente)</u>
<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>Altre Candida spp.</i> ²	Evidenza insufficiente	

¹*C. parapsilosis* presenta un'alterazione intrinseca nel gene bersaglio, che è il probabile meccanismo responsabile delle MIC più elevate rispetto a altre specie di *Candida*. Negli studi clinici l'esito per anidulafungina con *C. parapsilosis* non è stato statisticamente diverso rispetto alle altre specie tuttavia, l'uso delle echinocandine nella candidemia da *C. parapsilosis* potrebbe non essere considerata come terapia di prima scelta.

² EUCAST non ha determinato breakpoints non specie-correlati per anidulafungina.

Attività *in vivo*

Anidulafungina somministrata per via parenterale è stata efficace nei confronti di specie di *Candida* in modelli di topo e coniglio immunocompetenti e immunocompromessi. Il trattamento con anidulafungina ha prolungato la sopravvivenza e ha anche ridotto la carica di *Candida spp.* nell'organo interessato, quando determinata a intervalli tra 24 e 96 ore dopo l'ultimo trattamento.

Le infezioni studiate negli animali di laboratorio hanno incluso l'infezione disseminata da *C. albicans* in conigli neutropenici, l'infezione esofagea/orofaringea in conigli neutropenici con *C. albicans* resistente al fluconazolo e l'infezione disseminata in topi neutropenici con infezioni da *C. glabrata* resistente al fluconazolo.

Efficacia e sicurezza clinica

Candidemia e altre forme di Candidiasi Invasiva

La sicurezza e l'efficacia di anidulafungina sono state valutate in uno studio clinico di Fase 3,

randomizzato, in doppio cieco, multicentrico, condotto in diversi paesi in pazienti principalmente non neutropenici, con candidemia e in un numero limitato di pazienti con infezioni profonde da *Candida* localizzate ai tessuti o associate alla formazione di ascessi. I pazienti con endocardite, osteomielite o meningite da *Candida*, o quelli con infezioni da *C. krusei*, sono stati appositamente esclusi dallo studio. I pazienti sono stati randomizzati per ricevere anidulafungina (200 mg come dose da carico per via endovenosa seguiti da 100 mg al giorno per via endovenosa) o fluconazolo (800 mg come dose da carico per via endovenosa seguiti da 400 mg al giorno per via endovenosa) e sono stati stratificati con la scala APACHE II (≤ 20 e > 20) e in base alla presenza o assenza di neutropenia. Il trattamento è stato somministrato per almeno 14 giorni e per non oltre 42 giorni. Ai pazienti di entrambi i bracci di trattamento è stato consentito di passare a fluconazolo per via orale dopo almeno 10 giorni di terapia endovenosa, a condizione che fossero in grado di tollerare il trattamento per via orale e che fossero afebrili per almeno 24 ore e che le emocolture più recenti fossero negative per *Candida* spp.

I pazienti che avevano ricevuto almeno una dose del medicinale in studio e che presentavano una coltura positiva per *Candida* spp. da un sito normalmente sterile prima dell'arruolamento nello studio sono stati inclusi nella popolazione Intent-To-Treat Modificata (MITT). Nell'analisi di efficacia primaria, risposta globale alla fine della terapia endovenosa nelle popolazioni MITT, anidulafungina è stata confrontata a fluconazolo in un confronto statistico pre-definito a due fasi (non inferiorità seguita da superiorità). Una risposta globale di successo richiedeva il miglioramento clinico e l'eradicazione microbiologica. I pazienti sono stati seguiti per sei settimane oltre il completamento di tutta la terapia.

Duecentocinquantesi pazienti, di età compresa tra 16 e 91 anni, sono stati randomizzati al trattamento e hanno ricevuto almeno una dose del medicinale in studio. Le specie più frequentemente isolate alla visita basale sono state *C. albicans* (63,8 % anidulafungina, 59,3 % fluconazolo), seguita da *C. glabrata* (15,7 %, 25,4 %), *C. parapsilosis* (10,2 %, 13,6 %) e *C. tropicalis* (11,8 %, 9,3 %) -con rispettivamente 20, 13 e 15 isolati delle ultime 3 specie nel gruppo anidulafungina. La maggior parte dei pazienti ha riportato un punteggio ≤ 20 della scala APACHE II e un numero molto esiguo di pazienti era neutropenico.

I dati di efficacia, sia globali sia relativi ai vari sottogruppi, sono riportati di seguito nella Tabella 3.

Tabella 3. Percentuale di successo globale nella popolazione MITT: endpoint primari e secondari			
	Anidulafungina	Fluconazolo	Differenza tra i gruppi ^a (95% IC)
Fine terapia endovenosa (endpoint primario)	96/127 (75,6%)	71/118 (60,2%)	15,42 (3,9, 27,0)
Solo candidemia	88/116 (75,9%)	63/103 (61,2%)	14,7 (2,5, 26,9)
Altri siti sterili ^b	8/11 (72,7%)	8/15 (53,3%)	-
Liquido peritoneale/ascesso IA ^c	6/8	5/8	
Altro	2/3	3/7	
<i>C. albicans</i> ^d	60/74 (81,1%)	38/61 (62,3%)	-
Specie non- <i>albicans</i> ^d	32/45 (71,1%)	27/45 (60,0%)	-
Scala Apache II ≤ 20	82/101 (81,2%)	60/98 (61,2%)	-
Scala Apache II > 20	14/26 (53,8%)	11/20 (55,0%)	-

Non-neutropenici (Conta totale dei neutrofili, cellule/mm³ > 500)	94/124 (75,8%)	69/114 (60,5%)	-
Neutropenici (Conta totale dei neutrofili, cellule/mm³ ≤ 500)	2/3	2/4	-
Endpoint secondari			
Fine di tutta la terapia	94/127 (74,0%)	67/118 (56,8%)	17,24 (2,9, 31,6) ^e
Follow-up alla seconda settimana	82/127 (64,6%)	58/118 (49,2%)	15,41 (0,4, 30,4) ^e
Follow-up alla sesta settimana	71/127 (55,9%)	52/118 (44,1%)	11,84 (-3,4, 27, .0) ^e

^a Calcolata come anidulafungina meno fluconazolo

^b Con o senza candidemia concomitante

^c Intra-addominale

^d Dati presentati per i pazienti con un singolo patogeno al basale.

^e Intervalli di confidenza del 98,3 %, per confronti multipli effettuati in tempi successivi tramite analisi post-hoc.

I tassi di mortalità in entrambi i bracci di trattamento con anidulafungina e fluconazolo sono riportati di seguito nella Tabella 4:

	Anidulafungina	Fluconazolo
Mortalità globale nello studio	29/127 (22,8%)	37/118 (31,4%)
Mortalità durante la terapia in studio	10/127 (7,9%)	17/118 (14,4%)
Mortalità attribuita all'infezione da <i>Candida</i>	2/127 (1,6%)	5/118 (4,2%)

Dati aggiuntivi in pazienti neutropenici

L'efficacia di anidulafungina (dose da carico di 200 mg per via endovenosa seguita da 100 mg al giorno per via endovenosa) in pazienti adulti neutropenici (definiti con una conta assoluta dei neutrofili ≤ 500 cellule/mm³, GB ≤ 500 cellule/mm³ o classificati dallo sperimentatore come neutropenici al basale) con candidiasi invasiva confermata microbiologicamente è stata valutata in un'analisi di dati aggregati di 5 studi prospettici (1 comparativo versus caspofungina e 4 in aperto, non comparativi). I pazienti sono stati trattati per almeno 14 giorni. Nei pazienti clinicamente stabili, dopo almeno 5-10 giorni di trattamento con anidulafungina era consentito il passaggio alla terapia con azolici per via orale. Nell'analisi sono stati inclusi in totale 46 pazienti. La maggior parte dei pazienti presentava solo candidemia (84,8%; 39/46). I patogeni isolati con maggiore frequenza al basale sono stati *C. tropicalis* (34,8%; 16/46), *C. krusei* (19,6%; 9/46), *C. parapsilosis* (17,4%; 8/46), *C. albicans* (15,2%; 7/46), e *C. glabrata* (15,2%; 7/46). Il tasso di risposta globale di successo alla fine del trattamento per via endovenosa (endpoint primario) è stato di 26/46 (56,5%) e alla fine di tutti i trattamenti è stato di 24/46 (52,2%). La mortalità per tutte le cause fino alla fine dello studio (visita di follow-up a 6 settimane) è stata di 21/46 (45,7%).

L'efficacia di anidulafungina in pazienti adulti neutropenici (definiti con una conta assoluta dei neutrofili ≤ 500 cellule/mm³ al basale) con candidiasi invasiva è stata valutata in uno studio prospettico controllato, in doppio cieco, randomizzato. I pazienti idonei sono stati trattati con anidulafungina (dose da carico di 200 mg per via endovenosa seguita da 100 mg al giorno per via endovenosa) o con caspofungina (dose da carico di 70 mg per via endovenosa seguita da 50 mg al giorno per via endovenosa) (randomizzazione 2:1). I pazienti sono stati trattati per almeno 14 giorni. Nei pazienti clinicamente stabili, dopo almeno 10 giorni di trattamento dello studio era consentito il passaggio alla terapia con azolici per via orale. Nello studio sono stati arruolati complessivamente 14

pazienti neutropenici con candidiasi invasiva confermata microbiologicamente (popolazione MITT) (11 anidulafungina, 3 caspofungina). La maggior parte dei pazienti presentava solo candidemia. I patogeni isolati con maggiore frequenza al basale sono stati *C. tropicalis* (4 anidulafungina, 0 caspofungina), *C. parapsilosis* (2 anidulafungina, 1 caspofungina), *C. krusei* (2 anidulafungina, 1 caspofungina) e *C. ciferrii* (2 anidulafungina, 0 caspofungina). Il tasso di risposta globale di successo alla fine del trattamento per via endovenosa (endpoint primario) è stato di 8/11 (72,7%) per anidulafungina e di 3/3 (100%) per caspofungina (differenza -27,3, IC al 95%: -80,9, 40,3); il tasso di risposta globale di successo alla fine di tutti i trattamenti (endpoint primario) è stato di 8/11 (72,7%) per anidulafungina e di 3/3 (100%) per caspofungina (differenza -27,3, IC al 95%: -80,9, 40,3). La mortalità per tutte le cause fino alla visita di follow-up a 6 settimane per anidulafungina (popolazione MITT) è stata di 4/11 (36,4%), e di 2/3 (66,7%) per caspofungina.

I pazienti con candidiasi invasiva confermata microbiologicamente (popolazione MITT) e neutropenia sono stati identificati in un'analisi di dati aggregati di 4 studi prospettici dal disegno simile, in aperto, non comparativi. L'efficacia di anidulafungina (dose da carico di 200 mg per via endovenosa seguita da 100 mg al giorno per via endovenosa) è stata valutata in 35 pazienti adulti neutropenici definiti con una conta assoluta dei neutrofili ≤ 500 cellule/mm³ o in 22 pazienti con GB ≤ 500 cellule/mm³ o in 13 pazienti classificati dallo sperimentatore come neutropenici al basale. Tutti i pazienti sono stati trattati per almeno 14 giorni. Nei pazienti clinicamente stabili, dopo almeno 5-10 giorni di trattamento con anidulafungina era consentito il passaggio alla terapia con azolici per via orale. La maggior parte dei pazienti presentava solo candidemia (85,7%). I patogeni isolati con maggiore frequenza al basale sono stati *C. tropicalis* (12 pazienti), *C. albicans* (7 pazienti), *C. glabrata* (7 pazienti), *C. krusei* (7 pazienti) e *C. parapsilosis* (6 pazienti). Il tasso di risposta globale di successo alla fine del trattamento per via endovenosa (endpoint primario) è stato di 18/35 (51,4%), e di 16/35 (45,7%) alla fine di tutti i trattamenti. La mortalità per tutte le cause al 28° giorno è stata di 10/35 (28,6%). Il tasso di risposta globale di successo alla fine del trattamento per via endovenosa e alla fine di tutti i trattamenti è stato per entrambe di 7/13 (53,8%) nei 13 pazienti classificati dallo sperimentatore come neutropenici al basale.

Dati aggiuntivi in pazienti con infezioni dei tessuti profondi

L'efficacia di anidulafungina (dose da carico di 200 mg per via endovenosa seguita da 100 mg al giorno per via endovenosa) in pazienti adulti con candidiasi dei tessuti profondi confermata microbiologicamente è stata valutata in un'analisi di dati aggregati di 5 studi prospettici (1 comparativo e 4 in aperto). I pazienti sono stati trattati per almeno 14 giorni. Nei 4 studi in aperto, dopo almeno 5-10 giorni di trattamento con anidulafungina era consentito il passaggio alla terapia con azolici per via orale. Nell'analisi sono stati inclusi in totale 129 pazienti. Ventuno pazienti (16,3%) presentavano candidemia concomitante. Il punteggio APACHE II medio è stato di 14,9 (range 2-44). Le sedi di infezione più frequenti sono risultate la cavità peritoneale (54,3%, 70/129), il tratto epatobiliare (7,0%, 9/129), la cavità pleurica (5,4%, 7/129) e il rene (3,1%, 4/129). I patogeni isolati con maggiore frequenza da un tessuto profondo al basale sono stati *C. albicans* (64,3; 83/129), *C. glabrata* (31,0%; 40/129), *C. tropicalis* (11,6%; 15/129) e *C. krusei* (5,4%; 7/129). La Tabella 5 riporta il tasso di risposta globale di successo alla fine del trattamento per via endovenosa (endpoint primario) e alla fine di tutti i trattamenti, oltre alla mortalità per tutte le cause fino alla visita di follow-up a 6 settimane.

Tabella 5. Tasso di risposta globale di successo^a e mortalità per tutte le cause in pazienti con Candidiasi dei tessuti profondi - Analisi aggregata

	Popolazione MITT n/N (%)
Risposta globale di successo all'EOIVT^b	

Complessiva	102/129 (79,1)
Cavità peritoneale	51/70 (72,9)
Tratto epatobiliare	7/9 (77,8)
Cavità pleurica	6/7 (85,7)
Reni	3/4 (75,0)
Risposta globale di successo all' EOT^b	94/129 (72,9)
Mortalità per tutte le cause	40/129 (31,0)

a La risposta globale di successo è stata definita come successo sia clinico sia microbiologico.

^bEOIVT, End of Intravenous Treatment (fine del trattamento per via endovenosa); EOT, End of All Treatment (fine di tutti i trattamenti)

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Caratteristiche generali di farmacocinetica

La farmacocinetica di anidulafungina è stata caratterizzata in soggetti sani, in popolazioni particolari e nei pazienti. È stata osservata una bassa variabilità inter-soggetto nell'esposizione sistemica (coefficiente di variazione ~25 %). Lo stato stazionario è stato raggiunto il primo giorno dopo una dose da carico (due volte la dose di mantenimento).

Distribuzione

La farmacocinetica di anidulafungina è caratterizzata da un'emivita di distribuzione rapida (0,5-1 ora) e da un volume di distribuzione di 30-50 l, che è simile al volume del liquido corporeo totale. Anidulafungina è ampiamente legata (> 99 %) alle proteine plasmatiche umane. Non sono stati effettuati nell'uomo studi specifici sulla distribuzione di anidulafungina nei tessuti. Pertanto, non sono disponibili informazioni sul passaggio di anidulafungina nel liquido cerebrospinale (CSF) e/o attraverso la barriera emato-encefalica.

Biotrasformazione

Non è stato osservato il metabolismo epatico di anidulafungina. Anidulafungina non è un substrato, un induttore o un inibitore clinicamente rilevante degli isoenzimi del citocromo P450. È improbabile che anidulafungina possa avere effetti clinicamente rilevanti sul metabolismo dei farmaci metabolizzati dagli isoenzimi del citocromo P450.

Anidulafungina viene trasformata attraverso una lenta degradazione chimica a temperatura e pH fisiologici ad un peptide ad anello aperto privo di attività antimicotica. L'emivita di degradazione *in vitro* di anidulafungina in condizioni fisiologiche è di circa 24 ore. Il prodotto ad anello aperto *in vivo* viene successivamente convertito in degradanti peptidici ed eliminato principalmente attraverso escrezione biliare.

Eliminazione

La clearance di anidulafungina è di circa 1 l/h. Anidulafungina ha un'emivita di eliminazione predominante di circa 24 ore che caratterizza la maggior parte del profilo di concentrazione plasmatica-tempo e un'emivita terminale di 40-50 ore che caratterizza la fase di eliminazione terminale del profilo.

In uno studio clinico con dose singola, anidulafungina (~88 mg) radiomarcata (¹⁴C) è stata somministrata a soggetti sani. Circa il 30% della dose radioattiva somministrata è stata eliminata nelle feci nell'arco di 9 giorni e meno del 10% della dose è stata rilevata sotto forma di medicinale immodificato. Meno dell'1% della dose radioattiva somministrata è stata escreta nelle urine, il che indica una clearance renale trascurabile. Le concentrazioni di anidulafungina sono scese al di sotto dei

limiti inferiori della quantificazione 6 giorni dopo la somministrazione. Quantità trascurabili di radioattività farmaco-derivata sono state rilevate nel sangue, nelle urine e nelle feci 8 settimane dopo la somministrazione.

Linearità

Anidulafungina presenta una farmacocinetica lineare attraverso un'ampia gamma di singole dosi giornaliere (15-130 mg).

Popolazioni speciali

Pazienti con infezioni micotiche

La farmacocinetica di anidulafungina in pazienti con infezioni micotiche è simile a quella osservata in soggetti sani sulla base di analisi di farmacocinetica di popolazione. Con il regime posologico di 200/100 mg al giorno ad una velocità di infusione di 1,1 mg/min, la C_{max} allo *steady-state* e le concentrazioni minime (C_{min}) hanno raggiunto rispettivamente 7 e 3 mg/l, con una AUC media allo *steady-state* di circa 110 mg·h/l.

Peso

Sebbene il peso sia stato identificato come fonte di variabilità nella clearance dell'analisi di farmacocinetica di popolazione, il peso ha un'importanza clinica minima sulla farmacocinetica di anidulafungina.

Sesso di appartenenza

Le concentrazioni plasmatiche di anidulafungina in volontari uomini e donne sono state simili. Negli studi effettuati in pazienti con dosi multiple, la clearance del farmaco è stata leggermente più veloce (circa 22 %) negli uomini.

Anziani

L'analisi di farmacocinetica di popolazione ha evidenziato che la clearance mediana differiva leggermente tra il gruppo di soggetti anziani (età ≥ 65 anni, CL mediana = 1,07 l/h) ed il gruppo di soggetti non anziani (età < 65 anni, CL mediana = 1,22 l/h); tuttavia il range della clearance era simile.

Etnia

La farmacocinetica di anidulafungina è risultata simile in soggetti caucasici, neri, asiatici e ispanici.

Positività HIV

Aggiustamenti della posologia non sono necessari in pazienti HIV-positivi, indipendentemente dalla terapia antiretrovirale concomitante.

Insufficienza epatica

Anidulafungina non viene metabolizzata a livello epatico. La farmacocinetica di anidulafungina è stata esaminata in soggetti con insufficienza epatica di grado Child-Pugh A, B o C. Le concentrazioni di anidulafungina non sono aumentate in soggetti con qualsiasi grado di insufficienza epatica. Sebbene sia stata osservata una lieve riduzione della AUC in pazienti con insufficienza epatica di grado Child-Pugh C, la riduzione è stata nel range delle stime di popolazione osservate per i soggetti sani.

Insufficienza renale

Anidulafungina presenta una clearance renale trascurabile ($< 1\%$). In uno studio clinico condotto in soggetti con insufficienza renale lieve, moderata, grave o in fase terminale (dialisi-dipendenti), la farmacocinetica di anidulafungina è risultata simile a quella osservata in soggetti con funzionalità renale normale. Anidulafungina non è dializzabile e può essere somministrata indipendentemente da quando viene effettuata la dialisi.

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di anidulafungina dopo almeno 5 dosi giornaliere è stata esaminata in 24 soggetti

immunocompromessi pediatrici (età 2-11 anni) e adolescenti (12-17 anni) con neutropenia. Lo *steady-state* è stato raggiunto il primo giorno dopo una dose da carico (due volte la dose di mantenimento) e la C_{max} e la AUC_{ss} allo *steady-state* sono aumentate in maniera proporzionale alla dose. L'esposizione sistemica dopo somministrazione della dose di mantenimento da 0,75 mg e 1,5 mg/kg/die in questa popolazione è stata paragonabile a quella osservata negli adulti rispettivamente dopo somministrazione di 50 e 100 mg/die. Entrambi i regimi posologici sono stati ben tollerati da questi pazienti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi della durata di 3 mesi, sono state osservate evidenze di tossicità epatica, inclusi un aumento degli enzimi e alterazioni morfologiche in entrambi i ratti e le scimmie trattati con dosi 4-6 volte superiori l'esposizione clinica terapeutica anticipata. Gli studi di genotossicità *in vitro* e *in vivo* con anidulafungina non hanno fornito evidenze di un potenziale genotossico. Non sono stati effettuati studi a lungo termine sugli animali per valutare il potenziale cancerogeno di anidulafungina.

La somministrazione di anidulafungina nei ratti non ha evidenziato effetti sulla riproduzione, inclusa la fertilità nei maschi e nelle femmine.

Anidulafungina ha attraversato la barriera placentare nei ratti ed è stata rilevata nel plasma del feto.

Gli studi sullo sviluppo embrio-fetale sono stati effettuati con dosi tra 0,2 e 2 volte (ratti) e tra 1 e 4 volte (conigli) la dose di mantenimento terapeutica proposta di 100 mg/die. Anidulafungina non ha prodotto alcun tipo di tossicità farmaco-correlata a carico dello sviluppo nei ratti testati alla dose massima. Gli effetti sullo sviluppo osservati nei conigli (pesi corporei leggermente ridotti) si sono verificati solo alla dose massima testata, una dose che ha prodotto anche tossicità materna.

La concentrazione di anidulafungina nel cervello era bassa (rapporto cervello/plasma pari a circa 0,2) in ratti adulti e neonati non infetti dopo una dose singola. Tuttavia, le concentrazioni encefaliche sono aumentate in ratti neonati non infetti dopo 5 dosi giornaliere (rapporto cervello/plasma pari a circa 0,7). In studi a dosi multiple nei conigli con candidiasi disseminata e nei topi con infezione del SNC causata da *Candida*, l'anidulafungina ha ridotto la carica fungina nel cervello.

I ratti sono stati trattati con anidulafungina con tre dosi ed anestetizzati entro un'ora utilizzando una combinazione di ketamina e xylazina. I ratti nel gruppo trattato con la dose più elevata hanno riportato reazioni correlate all'infusione che sono state aggravate dall'anestesia. Alcuni ratti nel gruppo trattato con la dose intermedia hanno riportato reazioni simili, ma solo dopo somministrazione dell'anestesia. Non sono state segnalate reazioni avverse negli animali trattati con la dose più bassa in presenza o in assenza di anestesia e nel gruppo trattato con la dose intermedia, in assenza di anestesia, non si sono verificate reazioni correlate all'infusione.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Saccarosio
Polisorbato 80 (E 433)
Acido tartarico
Idrossido di sodio (E 524) (per l'aggiustamento del pH)
Acido cloridrico (E 507) (per l'aggiustamento del pH)

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali o elettroliti, ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

18 mesi

Sono consentite escursioni termiche per 96 ore fino a 25°C, e la polvere può essere riportata alle condizioni di conservazione refrigerate.

Soluzione ricostituita

La soluzione ricostituita può essere conservata fino a 25°C per un massimo di 24 ore. Non congelare.

La stabilità fisica e chimica durante l'uso della soluzione ricostituita è stata dimostrata per 24 ore a 25°C.

Dal punto di vista microbiologico il medicinale dovrebbe essere usato immediatamente. Se non usato immediatamente i tempi di conservazione in uso e le condizioni di conservazione prima dell'uso rientrano nelle responsabilità dell'utilizzatore.

Soluzione per infusione

La soluzione per infusione può essere conservata a 25°C per 48 ore. Non congelare.

La stabilità chimico-fisica della soluzione per infusione durante l'uso è stata dimostrata per 48 ore a 25°C.

Dal punto di vista microbiologico il prodotto dovrebbe essere usato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione in uso e le condizioni prima dell'utilizzo sono responsabilità dell'utilizzatore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Per le condizioni di conservazione del medicinale ricostituito e diluito, si rimanda al paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di vetro incolore (tipo I) con chiusura in gomma butilica di tipo 1 e cappuccio metallico (alluminio) con disco in polipropilene.

Confezione da 1 flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Non vi sono particolari richieste relativamente allo smaltimento.

Anidulafungina Teva deve essere ricostituito con acqua per preparazioni iniettabili e successivamente diluito SOLO con cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) per infusione o con glucosio 50 mg/ml (5%) per infusione. Non è stata stabilita la compatibilità di Anidulafungina Teva ricostituito con sostanze per uso endovenoso, additivi o medicinali diversi da cloruro di sodio per infusione 9 mg/ml (0,9%) o glucosio per infusione 50 mg/ml (5%).

Ricostituzione

Ogni flaconcino deve essere ricostituito in condizioni asettiche con 30 ml di acqua per preparazioni iniettabili per ottenere una concentrazione di 3,33 mg/ml. Il tempo della ricostituzione può durare fino a 5 minuti. Dopo una successiva diluizione, la soluzione deve essere eliminata se viene identificata la presenza di particelle o alterazione di colore. Il prodotto ricostituito si presenta come una soluzione chiara, da incolore a gialla.

Diluzione ed infusione

Il trasferimento del contenuto del/dei flaconcino/i ricostituito/i deve avvenire in condizioni asettiche, aggiungendo lentamente e con lieve agitazione, in una sacca (o flacone) per uso endovenoso contenente cloruro di sodio per infusione 9 mg/ml (0,9%) o glucosio per infusione 50 mg/ml (5%) in modo da ottenere una concentrazione di anidulafungina pari a 0,77 mg/ml. Nella tabella sottostante sono riportati i volumi necessari per ogni dose.

Requisiti di diluizione per la somministrazione di Anidulafungina Teva

Dose	Numero di flaconcini di polvere	Volume totale ricostituito	Volume di infusione diluente A	Volume totale di infusione ^B	Velocità di infusione	Durata minima di infusione
100 mg	1	30 ml	100 ml	130 ml	1,4 ml/min	90 min
200 mg	2	60 ml	200 ml	260 ml	1,4 ml/min	180 min

A Cloruro di sodio per infusione 9 mg/ml (0,9%) o glucosio per infusione 50 mg/ml (5%).

^B La concentrazione della soluzione per infusione è di 0,77 mg/ml.

La velocità di infusione non deve superare 1,1 mg/min (equivalente a 1,4 ml/min quando ricostituita e diluita come da istruzioni) (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.8).

Ogni volta che la soluzione e il contenitore lo consentono, i medicinali per uso parenterale devono essere ispezionati visivamente prima della somministrazione per individuare l'eventuale presenza di particelle o alterazioni di colore. Se viene identificata la presenza di particelle o un'alterazione di colore, la soluzione deve essere eliminata.

Il prodotto non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

TEVA B.V.
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem
Paesi Bassi

8. NUMERO/I DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

046259014 - "100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione" 1 Flaconcino in vetro

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione:
Data dell'ultimo rinnovo:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO