

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Anidulafungin Reig Jofre 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 100 mg anidulafungiinia.

Käyttövalmiiksi saatettu infuusiokonsentraattiliuos sisältää anidulafungiinia 3,33 mg/ml ja laimennettu liuos 0,77 mg/ml.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: Fruktoosi 102,5 mg / injektiopullo

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos Valkoinen tai lähes valkoinen kiinteä aine.

Käyttövalmiiksi saatetun infuusiokonsentraattiliuoksen pH on 3,5-5,5.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Invasiivisen kandidiaasin hoitoon aikuispotilaille (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

### 4.2 Annostus ja antotapa

Anidulafungin Reig Jofre-hoito on aloitettava sellaisen lääkärin toimesta, jolla on kokemusta invasiivisten sieni- infektioiden hoidosta.

#### Annostus

Näytteet sieniviljelyä varten on otettava ennen hoidon aloittamista. Hoidon voi aloittaa jo ennen viljelytuloksia, joiden valmistuttua hoitoa voi tarvittaessa muuttaa.

Ensimmäisenä päivänä annetaan yksi 200 mg:n kyllästysannos ja sen jälkeen 100 mg päivittäin. Hoidon kesto riippuu potilaan kliinisestä vasteesta.

#### *Hoidon kesto*

Sienilääkitystä annetaan yleensä vähintään 14 päivän ajan viimeisen positiivisen viljelytuloksen jälkeen.

Tiedot pidemmästä kuin 35 päivän hoidosta 100 mg:n annoksella ovat riittämättömiä.

#### *Potilaat, joilla on heikentynyt munuaisten ja maksan toiminta*

Annostusta ei tarvitse muuttaa potilaille, joiden maksan toiminta on heikentynyt lievästi, kohtalaisesti tai vaikeasti.

Annostusta ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoimintapotilaille vajaatoiminnan asteesta riippumatta, ei myöskään dialyysihoidoa saaville potilaille. Anidulafungin Reig Jofren voi antaa hemodialyysin ajoituksesta riippumatta (ks. 5.2).

### *Muut erityisryhmät*

Annostusta ei tarvitse muuttaa aikuispotilaille sukupuolen, ruumiinpainon, rodun, HIV-positiivisuuden tai korkean iän vuoksi (ks. 5.2).

### *Pediatriset potilaat*

Anidulafungin Reig Jofre turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Saatavissa olevat tiedot on kuvattu kohdassa 5.2, mutta niiden perusteella ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

### Antotapa

Vain laskimoon.

Anidulafungin Reig Jofre saatetaan käyttövalmiiksi liuottamalla kuiva-aine injektionesteisiin käytettävällä vedellä pitoisuuteen 3,33 mg/ml ja laimentamalla saatu liuos vielä pitoisuuteen 0,77 mg/ml. Ks.kohdasta 6.6. ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

Anidulafungin Reig Jofre-infuusion suositeltava enimmäisnopeus on 1,1 mg/min (vastaa 1,4 ml:aa/min kun kuiva-aine on liuotettu ja laimennettu ohjeen mukaan). Kun anidulafungiini-infuusion enimmäisnopeus on 1,1 mg/min, infuusion liittyviä reaktioita esiintyy harvemmin (ks. kohta 4.4).

Anidulafungin Reig Jofreä ei saa antaa bolusinjektiona.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Yliherkkyys muille ekinokandiiniryhmän lääkevalmisteille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Anidulafungin Reig Jofren käyttöä ei ole tutkittu potilailla, joilla on kandidaendokardiitti, osteomyeliitti tai meningiitti.

Anidulafungin Reig Jofren teho on arvioitu vain pienellä määrällä neutropeniapotilaita (ks. kohta 5.1).

### Maksavaikutukset

Anidulafungiinia saaneilla terveillä tutkimushenkilöillä ja potilailla on todettu kohonneita maksaentsyymitasoja. Joillakin potilailla, joilla oli jokin vakava lääketieteellinen perussairaus ja jotka saivat anidulafungiinin lisäksi monia lääkkeitä samanaikaisesti, on ilmennyt kliinisesti merkittäviä maksan poikkeavuuksia. Merkittävä maksan toimintahäiriö, maksatulehdus ja maksan vajaatoiminta olivat melko harvinaisia kliinisissä tutkimuksissa. Jos potilaan maksaentsyymitasot ovat koholla anidulafungiinihoidon aikana, on potilasta seurattava maksan toiminnan heikkenemisen varalta ja arvioitava anidulafungiinihoidon jatkamisen hyöty-/riskisuhde.

### Yliherkkyys-/anafylaktiset reaktiot

Anidulafungiinihoidon aikana on raportoitu ilmenneen anafylaktisia reaktioita, mukaan lukien anafylaktista sokkia. Jos näitä reaktioita ilmaantuu anidulafungiinihoito tulee lopettaa ja tarkoituksenmukainen hoito on aloitettava.

### Infuusioon liittyvät reaktiot

Anidulafungiinihoidon yhteydessä on havaittu infuusioon liittyviä reaktiota mukaan lukien ihottuma, urtikaria, punoitus, kutina, hengenahdistus, bronkospasmi ja hypotensio. Kun anidulafungiini-

infuusion enimmäisnopeus on 1,1 mg/min, infuusioon liittyviä reaktioita esiintyy harvemmin (ks. kohta 4.8).

Ei-klinisessä (rotta)tutkimuksessa on todettu, että anesteettien samanaikainen anto pahentaa infuusioon liittyviä reaktioita (ks. 5.3). Tämän klinistä merkitystä ei tiedetä. Varovaisuutta on kuitenkin noudatettava anidulafungiinin ja anesteettien samanaikaisessa annossa.

#### Fruktoosisäältä

Tämä lääke ei sovi potilaille, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Anidulafungiini ei ole sytokromi P450 -isoentsyymien (1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A) kliinisesti merkittävä substraatti, induktori tai estäjä. On kuitenkin huomattava, että *in vitro* -tutkimukset eivät poissulje kokonaan yhteisvaikutuksia *in vivo*.

Lääkeyhteisvaikutustutkimukset on tehty anidulafungiinilla ja sellaisilla muilla lääkevalmisteilla, joita todennäköisesti käytetään anidulafungiinin kanssa samanaikaisesti. Sen paremmin anidulafungiinin kuin sen kanssa samanaikaisesti annettavan siklosporiinin, vorikonatsolin tai takrolimuusin annostusta ei suositella muutettavaksi. Anidulafungiiniannostuksen muuttamista ei suositella myöskään silloin, kun potilas saa samanaikaisesti amfoterisiini B:tä tai rifampisiinia.

#### Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Raskaus

Ei ole olemassa tietoja anidulafungiinin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Anidulafungiin Reig Jofren käyttöä ei suositella raskauden aikana, ellei lääkkeestä mahdollisesti saatava hyöty äidille ole suurempi kuin mahdollinen sikiölle koituva haitta.

#### Imetys

Ei tiedetä, erittyykö anidulafungiini ihmisen rintamaitoon. Olemassa olevat farmakodynaamiset/toksikologiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet anidulafungiinin erittyvän rintamaitoon.

Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Anidulafungiin Reig Jofre-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

#### Hedelmällisyys

Anidulafungiinilla uros- ja naarasrotilla tehdyissä tutkimuksissa ei todettu vaikutuksia fertiiliteettiin (ks. kohta 5.3).

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Ei oleellinen.

## 4.8 Haittavaikutukset

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Anidulafungiinilla on ilmoitettu infuusioon liittyviä haittavaikutuksia kliinisissä tutkimuksissa: tällaisia vaikutuksia olivat mm. ihottuma, kutina, dyspnea, bronkospasmi, hypotensio (yleisiä tapahtumia), punoitus, kuumat aallot ja nokkosihottuma (melko harvinaisia tapahtumia). Yhteenveto näistä haittavaikutuksista on esitetty taulukossa 1 (ks. kohta 4.4).

### Haittavaikutustaulukko

Seuraavassa taulukossa on esitetty lääkkeeseen liittyvät, kaikista syistä johtuvat haittavaikutukset (MedDRA termit) 840 tutkittavalla, jotka saivat 100 mg:n annoksen anidulafungiinia yleisyysluokissa hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ) tai hyvin harvinainen ( $< 10\ 000$ ), sekä yleisyysluokassa tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin) spontaaniraporteissa ilmoitetut haittavaikutukset.

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

### **Taulukko 1. Haittavaikutukset**

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleinen <math>\geq 1/10</math></b>	<b>Yleinen <math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math></b>	<b>Melko harvinainen <math>\geq 1/1\ 000</math>, <math>&lt; 1/100</math></b>	<b>Harvinainen <math>\geq 1/10\ 000</math>, <math>&lt; 1/1\ 000</math></b>	<b>Hyvin harvinainen <math>n &lt; 1/10\ 000</math></b>	<b>Tuntematon</b>
Veri ja imukudos			Hyytymishäiriöt			
Immuunijärjestelmä						Anafylaktinen sokki, anafylaktinen reaktio*
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hypokalemia	Hyperglykemia				
Hermosto		Kouristus, päänsärky				
Verisuonisto		Hypotensio, hypertensio	Kasvojen punoitus ja kuumotus, kuumat aallot			
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Bronkospasmi, hengenahdistus				
Ruoansulatuselimistö	Ripuli, pahoinvointi	Oksentelu	Ylävatsakipu			

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen ≥ 1/10	Yleinen ≥ 1/100, < 1/10	Melko harvinainen ≥ 1/1 000, < 1/100	Harvinainen n ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Hyvin harvinainen n < 1/10 000	Tuntematon
Maksa ja sappi		Kohonnut alaniiniamino-transferaasi, kohonnut veren alkalinen fosfataasi, kohonnut aspartaatti-aminotransferasi, kohonnut veren bilirubiini, kolestaasi	Kohonnut gammaglutamyltransferaasi			
Iho ja ihonalainen kudos		Ihottuma, kutina	Nokkosihottuma			
Munuaiset ja virtsatiet		Kohonnut veren kreatiniini				
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			Kipu infuusiokohdassa			

\*ks. kohta 4.4.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

#### **4.9 Yliannostus**

Kuten aina yliannostuksessa, elintoimintoja tukevaa hoitoa on annettava tarpeen mukaan. Yliannostuksen sattuessa voi ilmetä kohdassa 4.8 mainittuja haittavaikutuksia.

Kliinisissä tutkimuksissa annettiin tahattomasti yksi 400 mg:n kerta-annos anidulafungiinia kyllästysannoksena: mitään kliinisiä haittareaktioita ei ilmoitettu. Tutkimuksessa, jossa 10 terveelle tutkimushenkilölle annettiin 260 mg:n kyllästysannos ja sen jälkeen 130 mg päivittäin, ei ilmoitettu annosta rajoittavaa toksisuutta. Näistä kymmenestä tutkimushenkilöstä kolmella transaminaasiarvot kohosivat ( $\leq 3 \times$  normaalin vaihteluvälin yläraja-arvo) ohimenevästi ja oireettomasti.

Anidulafungin Reig Jofre ei ole dialysoitavissa.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset sienilääkkeet, muut systemiset sienilääkkeet, ATC-koodi: J02AX06

#### Vaikutusmekanismi

Anidulafungiini on semisynteettinen ekinokandiini, lipopeptidi, joka on syntetisoitu *Aspergillus nidulans* -homesienen käymistuotteesta.

Anidulafungiini estää selektiivisesti 1,3-β-D-glukaanisyntaasi-entsyymiä, jota on sienisoluisissa mutta ei nisäkässoluissa. Tämän seurauksena sienen soluseinämälle oleellisen aineosan, 1,3-β-D-glukaanin, muodostuminen estyy. Anidulafungiinilla on osoitettu fungisidista aktiivisuutta *Candida*-lajeja vastaan ja *Aspergillus fumigatus* -sienirihmojen kasvukohdissa.

#### Aktiivisuus in vitro

Anidulafungiinilla on osoitettu tehoa *in vitro* *C. albicans*-, *C. glabrata*-, *C. parapsilosis*-, *C. krusei*- ja *C. tropicalis* -lajeihin. Näiden löydösten kliinistä merkitystä on käsitelty kohdassa ”Kliininen teho ja turvallisuus”.

Kohdegeenin tietyillä alueilla esiintyvät mutaatioita sisältävät isolaatit on yhdistetty kliinisiin epäonnistumisiin tai infektioiden uusiutumisiin. Suurin osa kliinisistä tapauksista on koskenut kaspofungiinihoitoa. Eläinkokeissa nämä mutaatiot ilmentävät kuitenkin ristiresistenssiä kaikille kolmelle ekinokandiinille, minkä vuoksi nämä isolaatit luokitellaan ekinokandiineille resistentteiksi, kunnes saadaan anidulafungiinia koskevia kliinisiä lisäkokemuksia.

Anidulafungiinilla osoitettu teho *in vitro* *Candida*-lajeihin ei ole yhtenäistä. Erityisesti *C. parapsilosis* -lajia estävät anidulafungiinin pienimmät pitoisuudet (MIC) ovat korkeampia kuin muiden *Candida*-lajien kohdalla. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) -komitea on määrittänyt standardoidun tekniikan *Candida*-lajien anidulafungiini -herkkyyden testaukseen sekä vastaavat antibioottien herkkyyksiraja-arvot.

#### **Taulukko 2. EUCAST-raja-arvot**

<b><u>Candida-laji</u></b>	<b>MIC-raja-arvo (mg/l)</b>	
	<b>≤ S (Herkkä)</b>	<b>&gt; R (Resistentti)</b>
<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> <sup>1</sup>	0,002	4
<i>Muut Candida-lajit</i> <sup>2</sup>	Ei riittävää näyttöä	

<sup>1</sup>*C. parapsilosis* -lajin kohdegeenissä ylläpitämä muunnos on todennäköisesti se mekanismi, minkä vuoksi tällä lajilla on muita *Candida*-lajeja korkeampi MIC-raja-arvo. Kliinisissä lääketutkimuksissa anidulafungiinilla saavutetut tulokset *C. parapsilosis* -lajin kohdalla eivät olleet tilastollisesti merkitsevästi erilaisia verrattuna muihin lajeihin. Ekinokandiinien käyttöä kandidemioiden hoidossa ei silti pidetä ensisijaisena hoitovaihtoehtona *C. parapsilosis* -lajin vuoksi.

<sup>2</sup> EUCAST ei ole määrittänyt lajeista riippumattomia raja-arvoja anidulafungiinille.

#### Aktiivisuus in vivo

Parenteraalisesti annettu anidulafungiini tehoi *Candida*-lajeihin hiiri- ja rottamalleissa, joissa osalla koe-eläimistä vastustuskyky oli normaali ja osalla heikennetty. Anidulafungiinihoito pidensi elossaoloaikaa ja myös vähensi elimen *Candida*-kuormaa määrittelyksissä, jotka tehtiin 24–96 tunnin kuluttua viimeisen hoitokerran jälkeen.

Koetarkoituksessa aiheutettuja infektioita olivat mm. disseminoitunut *C. albicans* -infektio neutropeenisille kaniineille, esofageaalinen/orofaryngeaalinen infektio neutropeenisille kaniineille, joilla oli flukonatsolille vastustuskykyinen *C. albicans*, ja disseminoitunut infektio neutropeenisille hiirille, joilla oli flukonatsolille vastustuskykyinen *C. glabrata*.

### Kliininen teho ja turvallisuus

#### *Kandidemia ja muut invasiivisen kandidiaasin muodot*

Anidulafungiinin turvallisuutta ja tehoa on arvioitu kolmannen vaiheen keskeisessä monikansallisessa monikeskustutkimuksessa, joka oli satunnaistettu ja kaksoissokkoutettu. Suurimmalla osalla tutkimukseen osallistuneista potilaista oli kandidemia, johon ei liittynyt neutropeniaa, ja pienellä osalla potilaista oli jokin syvän kudoksen *Candida*-infektio tai märkäpesäkkeitä muodostava sairaus. Tutkimuksesta poissuljettiin erityisesti sellaiset potilaat, joilla oli *Candidan* aiheuttama endokardiitti, osteomyeliitti tai meningiitti, tai joilla oli *C. krusei* aiheuttama infektio. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko anidulafungiinia (200 mg:n kyllästysannos laskimoon ja sen jälkeen 100 mg laskimoon päivittäin) tai flukonatsolia (800 mg:n kyllästysannos laskimoon ja sen jälkeen 400 mg laskimoon päivittäin). Potilaat ositettiin APACHE II -pisteiden ( $\leq 20$  ja  $> 20$ ) ja neutropenian esiintymisen tai esiintymättömyyden mukaan. Hoitoa annettiin vähintään 14 päivää ja enintään 42 päivää. Molempien tutkimusryhmien potilaat saivat vaihtaa suun kautta annettavaan flukonatsoliin aikaisintaan 10 päivän laskimonsisäisen hoidon jälkeen edellyttäen, että he sietivät suun kautta annettuja lääkevalmisteita, olivat olleet kuumeettomia vähintään 24 tunnin ajan ja että viimeisimmät veriviljelyt olivat negatiivisia *Candida*-lajien suhteen.

Ne potilaat, jotka saivat vähintään yhden annoksen tutkimuslääkevalmisteita ja joilta oli ennen tutkimukseen ottamista saatu positiivinen *Candida*-viljelytulos normaalisti steriilistä kohdasta, otettiin mukaan modifioituun intent-to-treat (MITT) -populaatioon. MITT-populaatioiden ensisijaisessa tehoanalyysissä (kokonaisvaste laskimonsisäisen hoidon loputtua) anidulafungiinia verrattiin flukonatsoliin ennalta määritellyssä kaksivaiheisessa tilastollisessa vertailussa (sama teho ja parempi teho). Kokonaisvaste määriteltiin onnistuneeksi, silloin kun potilaan kliininen tila parani ja taudinaiheuttajan eradikaatio osoitettiin mikrobiologisesti. Potilaita seurattiin kuuden viikon ajan hoidon päättymisen jälkeen.

Hoitoryhmiin satunnaistettiin 256 iältään 16–91-vuotiasta potilasta, jotka saivat vähintään yhden annoksen tutkimuslääkettä. Lähtötilanteessa useimmiten eristetyt lajit olivat *C. albicans* (63,8 %:lla anidulafungiiniryhmässä, 59,3 %:lla flukonatsoliryhmässä) ja sitten *C. glabrata* (15,7 %, 25,4 %), *C. parapsilosis* (10,2 %, 13,6 %) ja *C. tropicalis* (11,8 %, 9,3 %) – anidulafungiiniryhmässä oli kolmea viimeksi mainittua lajia kutakin 20, 13 ja 15 isolaattia. Suurimmalla osalla potilaista APACHE II-pisteet olivat  $\leq 20$ , ja vain muutamalla oli neutropenia.



Taulukossa 3 on esitetty tehotiedot sekä yhdistettyinä että alaryhmittäin.

<b>Taulukko 3.</b> Hoidon kokonaisuunnistuminen MITT-populaatiossa: ensi- ja toissijaiset päätemuuttujat			
	Anidulafungiini	Flukonatsoli	Ryhmien välinen ero <sup>a</sup> (95 % CI)
<b>Laskimonsisäisen hoidon loputtua (ensisijainen pääte muuttuja)</b>	<b>96/127 (75,6 %)</b>	<b>71/118 (60,2 %)</b>	<b>15,42 (3,9, 27,0)</b>
Vain kandidemia	88/116 (75,9 %)	63/103 (61,2 %)	14,7 (2,5; 26,9)
Muut steriilit paikat <sup>b</sup>	8/11 (72,7 %)	8/15 (53,3 %)	-
Peritoneaalineeste/IA <sup>c</sup> -märkäpesäke	6/8	5/8	
Muu	2/3	3/7	
<i>C. albicans</i> <sup>d</sup>	60/74 (81,1 %)	38/61 (62,3 %)	-
Muu kuin <i>albicans</i> -laji <sup>d</sup>	32/45 (71,1 %)	27/45 (60,0 %)	-
APACHE II -pisteet ≤ 20	82/101 (81,2 %)	60/98 (61,2 %)	-
APACHE II -pisteet > 20	14/26 (53,8 %)	11/20 (55,0 %)	-
Ei neutropeniaa (ANC, soluja/mm <sup>3</sup> > 500)	94/124 (75,8 %)	69/114 (60,5 %)	-
Neutropenia (ANC, soluja/mm <sup>3</sup> ≤ 500)	2/3	2/4	-
<b>Toissijaiset pääte muuttujat</b>			
Hoidon loputtua	94/127 (74,0 %)	67/118 (56,8 %)	17,24 (2,9, 31,6) <sup>e</sup>
2 viikon seuranta	82/127 (64,6 %)	58/118 (49,2 %)	15,41 (0,4, 30,4) <sup>e</sup>
6 viikon seuranta	71/127 (55,9 %)	52/118 (44,1 %)	11,84 (-3,4, 27,0) <sup>e</sup>

<sup>a</sup> Laskettu: anidulafungiini miinus flukonatsoli

<sup>b</sup> Joko samanaikainen kandidemia tai ei kandidemiaa

<sup>c</sup> Intra-abdominaalinen

<sup>d</sup> Tiedot potilaista, joilla oli lähtötilanteessa vain yksi taudinaiheuttaja.

<sup>e</sup> 98,3 %:n luottamusvälit, sovitettu *post hoc* toissijaisten päätemuuttujien toistuvia vertailuja varten.

Taulukossa 4 on kuolleisuusluvut sekä anidulafungiini- että flukonatsoliryhmässä.

<b>Taulukko 4.</b> Kuolleisuus		
	Anidulafungiini	Flukonatsoli
<b>Kokonaiskuolleisuus tutkimuksessa</b>	<b>29/127 (22,8 %)</b>	<b>37/118 (31,4 %)</b>
Kuolleisuus hoidon aikana	10/127 (7,9 %)	17/118 (14,4 %)
<i>Candida</i> -infektiosta johtunut kuolleisuus	2/127 (1,6 %)	5/118 (4,2 %)

### Neutropeenisiä potilaita koskevat lisätiedot

Anidulafungiinin tehoa (200 mg:n kyllästysannos laskimoon ja sen jälkeen 100 mg laskimoon päivittäin) aikuisilla neutropeenillä (neutrofiilimäärä ≤ 0,5x10<sup>9</sup>/l, leukosyyttimäärä ≤ 0,5x10<sup>9</sup>/l tai tutkija on luokitellut potilaan neutropeeniseksi jo lähtötilanteessa) potilailla, joilla oli mikrobiologisesti varmistettu invasiivinen kandidiaasi, on arvioitu viidestä prospektiivisestä tutkimuksesta yhdistetyistä tiedoista (1 vertailututkimus vs. kaspofungiini ja 4 avointa ei-vertailevaa tutkimusta). Hoitoa annettiin vähintään 14 päivää. Kliinisesti stabiilit potilaat saivat vaihtaa suun kautta annettavaan atsolihoidon aikaisintaan 5–10 päivän

anidulafungiinihoidon jälkeen. Analyysissä oli mukana kaikkiaan 46 potilasta. Suurimmalla osalla potilaista oli ainoastaan kandidemia (84,8 %; 39/46). Lähtötilanteessa yleisimmin eristetyt patogeenit olivat *C. tropicalis* (34,8 %; 16/46), *C. krusei* (19,6 %; 9/46), *C. parapsilosis* (17,4 %; 8/46), *C. albicans* (15,2 %; 7/46) ja *C. glabrata* (15,2 %; 7/46).

Onnistunut kokonaisvaste laskimonsisäisen hoidon loputtua (ensisijainen päätepiste) oli 26/46 (56,5 %) ja koko hoidon loputtua 24/46 (52,2 %). Kaikista syistä johtuva kuolleisuus tutkimuksen loppumiseen saakka (6 viikon seurantakäynti) oli 21/46 (45,7 %).

Anidulafungiinin tehoa aikuisilla neutropeenisillä (absoluuttinen neutrofilimäärä  $\leq 0,5 \times 10^9/l$  lähtötilanteessa) potilailla, joilla oli invasiivinen kandidiaasi, on arvioitu prospektiivisessa, kaksoissokkoutetussa ja satunnaistetussa kontrolloidussa tutkimuksessa. Soveltuvat potilaat saivat joko anidulafungiinia (200 mg:n kyllästysannos laskimoon ja sen jälkeen 100 mg laskimoon päivittäin) tai kaspofungiinia (70 mg:n kyllästysannos laskimoon ja sen jälkeen 50 mg laskimoon päivittäin) (2:1 satunnaistaminen). Hoitoa annettiin vähintään 14 päivää. Kliinisesti stabiilit potilaat saivat vaihtaa suun kautta annettavaan atsolihoitoon aikaisintaan 10 päivää kestäneen tutkimushoidon jälkeen. Tutkimuksessa oli mukana 14 neutropeenistä potilasta (anidulafungiini 11; kaspofungiini 3), joilla oli mikrobiologisesti varmistettu invasiivinen kandidiaasi (MITT-populaatio). Suurimmalla osalla potilaista oli ainoastaan kandidemia. Lähtötilanteessa yleisimmin eristetyt patogeenit olivat *C. Tropicalis* (anidulafungiini 4, kaspofungiini 0), *C. parapsilosis* (anidulafungiini 2, kaspofungiini 1), *C. krusei* (anidulafungiini 2, kaspofungiini 1), *C. ciferrii* (anidulafungiini 2, kaspofungiini 0). Onnistunut kokonaisvaste laskimonsisäisen hoidon loputtua (ensisijainen päätepiste) oli 8/11 (72,7 %) anidulafungiiniin kohdalla ja 3/3 (100,0 %) kaspofungiiniin kohdalla (ero -27,3, 95 %:n CI -80,9, 40,3) sekä vastaavasti koko hoidon loputtua. Kaikista syistä johtuva kuolleisuus 6 viikon seurantakäyntiin saakka oli 4/11 (36,4 %) anidulafungiiniin kohdalla (MITT populaatio) ja 2/3 (66,7 %) kaspofungiiniin kohdalla.

Potilaat, joilla oli mikrobiologisesti vahvistettu invasiivinen kandidiaasi (MITT-populaatio) ja neutropenia, tunnistettiin neljästä samalla tavoin suunnitellusta prospektiivisestä, avoimesta, ei vertailevasta tutkimuksesta yhdistetyistä tiedoista. Anidulafungiinin tehoa (200 mg:n kyllästysannos laskimoon ja sen jälkeen 100 mg laskimoon päivittäin) arvioitiin 35 aikuisella neutropeenisellä potilaalla, joiden neutrofilimäärä oli  $\leq 0,5 \times 10^9/l$  tai 22 potilaalla, joiden leukosyyttimäärä oli

$\leq 0,5 \times 10^9/l$  tai 13 potilaalla, jotka tutkija oli luokitellut neutropeenisiksi jo lähtötilanteessa. Kaikkia potilaita hoidettiin vähintään 14 päivää. Kliinisesti stabiilit potilaat saivat vaihtaa suun kautta annettavaan atsolihoitoon aikaisintaan 5–10 päivää kestäneen anidulafungiinihoidon jälkeen.

Suurimmalla osalla (85,7 %:lla) potilaista oli ainoastaan kandidemia. Lähtötilanteessa yleisimmin eristetyt patogeenit olivat *C. tropicalis* (12 potilasta), *C. albicans* (7 potilasta), *C. glabrata* (7 potilasta), *C. krusei* (7 potilasta) ja *C. parapsilosis* (6 potilasta). Onnistunut kokonaisvaste laskimonsisäisen hoidon loputtua (ensisijainen päätepiste) oli 18/35 (51,4 %) ja koko hoidon loputtua 16/35 (45,7 %). Kaikista syistä johtuva kuolleisuus päivään 28 mennessä oli 10/35 (28,6 %).

Tutkijoiden lähtötilanteessa neutropeenisiksi arvioimilla 13 potilaalla onnistunut kokonaisvaste laskimonsisäisen hoidon loputtua ja koko hoidon loputtua oli molemmissa tapauksissa 7/13 (53,8 %).

### **Lisätiedot potilaista, joilla oli syvän kudoksen infektio**

Anidulafungiinin tehoa (200 mg:n kyllästysannos laskimoon ja sen jälkeen 100 mg laskimoon päivittäin) aikuisilla potilailla, joilla on mikrobiologisesti varmistettu syvän kudoksen kandidiaasi, on arvioitu viidestä prospektiivisestä (1 vertailevasta ja 4 avoimesta) tutkimuksesta yhdistetyistä tiedoista. Hoitoa annettiin vähintään 14 päivää. Neljässä avoimessa tutkimuksessa mukana olleet potilaat saivat vaihtaa suun kautta annettavaan atsolihoitoon aikaisintaan 5–10 päivää kestäneen anidulafungiinihoidon jälkeen. Analyysissa oli mukana kaikkiaan 129 potilasta. 21 (16,3 %) potilaalla oli samanaikainen kandidemia. APACHE II -pisteiden keskiarvo oli 14,9 (vaihteluväli 2–44). Yleisimmin infektoita esiintyi vatsakalvonontelossa (54,3 %; 70/129), maksa-sappiteissä (7,0 %; 9/129), keuhkopussinontelossa (5,4 %; 7/129) ja munuaisissa (3,1 %; 4/129). Lähtötilanteessa yleisimmin eristetyt patogeenit olivat *C. albicans* (64,3 %; 83/129), *C. glabrata* (31,0 %; 40/129), *C. tropicalis* (11,6 %; 15/129) ja *C. krusei* (5,4 %; 7/129). Onnistunut kokonaisvaste laskimonsisäisen hoidon loputtua (ensisijainen päätepiste) ja koko hoidon loputtua sekä kaikista syistä johtuva kuolleisuus 6 viikon seurantakäyntiin saakka esitetään taulukossa 5.

---

**Taulukko 5. Onnistunut kokonaisvaste<sup>a</sup> ja kaikista syistä johtuva kuolleisuus potilailla, joilla oli syvän kudoksen kandidiaasi – Yhdistetty analyysi**

---

**MITT-Populaatio n/N (%)**

---

**Onnistunut kokonaisvaste IV-hoidon loputtua**

Kaikkiaan	102/129 (79,1)
Vatsakalvonontelo	51/70 (72,9)
Maksa-sappitiet	7/9 (77,8)
Keuhkopussinontelo	6/7 (85,7)
Munuainen	3/4 (75,0)

**Onnistunut kokonaisvaste koko hoidon loputtua** 94/129 (72,9)

**Kaikista syistä johtuva kuolleisuus** 40/129 (31,0)

---

<sup>a</sup> Onnistunut kokonaisvaste määriteltiin sekä kliinisenä että mikrobiologisena onnistumisena

---

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Yleiset farmakokineettiset ominaisuudet

Anidulafungiinin farmakokinetiikka on karakterisoitu terveillä tutkimushenkilöillä, erityisryhmillä ja potilailla. Systeemisen altistuksen (variaatiokerroin ~25 %) todettiin vaihtelevan yksilöiden välillä vain vähän. Vakaa tila saavutettiin kyllästysannoksen (2 x päivittäinen ylläpitoannos) annostelua seuraavana päivänä.

### Jakautuminen

Anidulafungiinin farmakokinetiikalle on tyypillistä jakautumisen lyhyt puoliintumisaika (0,5–1 h) ja 30–50 litran jakautumistilavuus, joka on samaa luokkaa kuin elimistön koko nestetilavuus. Anidulafungiini sitoutuu suuressa määrin (> 99 %) ihmisen plasman proteiineihin. Anidulafungiinin kudoksiin jakautumista ei ole tutkittu ihmisellä. Siksi ei ole tietoa anidulafungiinin kulkeutumisesta aivo-selkäydinnesteeseen ja/tai veri-aivoesteen läpi.

### Biotransformaatio

Anidulafungiinilla ei ole todettu metaboliaa maksassa. Anidulafungiini ei ole kliinisesti merkittävä sytokromi P450 -isoentsyymien substraatti, induktori tai estäjä. Anidulafungiinilla ei todennäköisesti ole kliinisesti merkittäviä vaikutuksia sellaisten lääkkeiden metaboliaan, jotka metaboloituvat sytokromi P450 -isoentsyymien välityksellä.

Anidulafungiini hajoaa fysiologisessa lämpötilassa ja pH:ssa hitaasti ja kemiallisesti avorenkaiseksi peptidiksi, joka ei tehoa sieniin. Anidulafungiinin hajoamisen puoliintumisaika on fysiologisissa *in vitro* -olosuhteissa noin 24 tuntia. Avorenkainen yhdiste muuntuu *in vivo* peptidin hajoamistuotteiksi ja eliminoituu pääasiassa erittymällä sappeen.

### Eliminaatio

Anidulafungiinin puhdistuma on noin 1 l/h. Anidulafungiinin eliminaation puoliintumisaika on noin 24 tuntia (karakterisoi suurinta osaa plasman pitoisuus-aika-profiilista) ja terminaalinen puoliintumisaika 40–50 tuntia (karakterisoi profiilin terminaalisen eliminaation vaihetta). Terveille tutkimushenkilöille annettiin kliinisessä kerta-annostutkimuksessa radioaktiivisesti (<sup>14</sup>C) merkittyä anidulafungiinia (~88 mg). Tästä radioaktiivisesta annoksesta eliminoitui 9 päivän kuluessa ulosteeseen noin 30 %, josta alle 10 % muuttumattomana lääkeaineena. Annetusta

radioaktiivisesta annoksesta erittyi virtsaan alle 1 %, mikä viittaa häviävän pieneen munuaispuhdistumaan. Anidulafungiinipitoisuudet pienenevät alle alimpien mittausrajojen 6 päivän kuluttua annostelusta. Lääkeperäistä radioaktiivisuutta löytyi häviävän pieniä määriä verestä, virtsasta ja ulosteesta 8 viikon kuluttua annostelusta.

### Lineaarisuus

Anidulafungiinin farmakokinetiikka on lineaarinen kerran vuorokaudessa annettavien annosten laajalla vaihteluvälillä (15–130 mg).

### Erityisryhmät

#### *Potilaat, joilla on sieni-infektioita*

Farmakokineettisten populaatioanalyysien mukaan anidulafungiinin farmakokinetiikka on samankaltainen sieni-infektioita sairastavilla potilailla ja terveillä tutkimushenkilöillä. Kun vuorokausiannos oli 200/100 mg ja infuusionopeus oli 1,1 mg/min, vakaan tilan suurin pitoisuus ( $C_{max}$ ) oli noin 7 mg/l ja pienin pitoisuus ( $C_{min}$ ) 3 mg/l. Vakaan tilan keskimääräinen AUC-arvo oli 110 mg×h/l.

#### *Paino*

Vaikka farmakokineettisessä populaatioanalyysissä puhdistumavaihtelun lähteeksi tunnistettiin paino, tämän kliininen merkitys anidulafungiinin farmakokinetiikan kannalta on pieni.

#### *Sukupuoli*

Anidulafungiinin pitoisuudet terveiden miesten ja naisten plasmassa ovat samaa luokkaa. Toistuvan annon potilastutkimuksissa anidulafungiini puhdistui hieman nopeammin (noin 22 %) miehillä.

#### *Ikäkkäät potilaat*

Farmakokineettinen populaatioanalyysi osoitti, että mediaanipuhdistuma erosi hieman ikäkkäiden (potilaat  $\geq 65$  v, mediaani CL = 1,07 l/h) ja muunikäisten (potilaat  $< 65$  v, mediaani CL = 1,22 l/h) välillä. Puhdistuman vaihteluväli oli kuitenkin samaa luokkaa.

#### *Rotu*

Anidulafungiinin farmakokinetiikka oli samankaltainen valkoihoisilla, mustaihoisilla, aasialaisilla ja latinoilla.

#### *HIV-positiivisuus*

Annostusta ei tarvitse muuttaa potilaan HIV-positiivisuuden ja samanaikaisen antiretroviraalisen lääkehoidon perusteella.

#### *Maksan vajaatoiminta*

Anidulafungiini ei metaboloidu maksassa. Sen farmakokinetiikkaa on tutkittu tutkimushenkilöillä, joiden maksan vajaatoiminta oli Child-Pugh-asteikolla arvioituna luokkaa A, B tai C. Anidulafungiinipitoisuudet eivät suurentuneet minkäänasteista maksan vajaatoimintaa sairastaneilla tutkimushenkilöillä. Vaikka AUC-arvon todettiin pienenevän hieman potilailla, joilla maksan vajaatoiminnan Child-Pugh-luokka oli C, arvon pienemä pysyi vaihteluvälillä, joka on todettu terveitä tutkimushenkilöitä sisältäneissä populaatioarvioissa.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Anidulafungiinin munuaispuhdistuma on häviävän pieni ( $< 1$  %). Kliinisessä tutkimuksessa, jonka tutkimushenkilöillä oli lievä, kohtalainen, vaikea tai loppuvaiheen (dialyysihoitoa vaativa) munuaisten vajaatoiminta, anidulafungiinin farmakokinetiikka oli samankaltainen kuin tutkimushenkilöillä, joiden munuaiset toimivat normaalisti. Anidulafungiini ei ole dialysoitavissa, ja sen voi antaa hemodialyysin ajoituksesta riippumatta.

#### *Pediatriset potilaat*

Anidulafungiinin farmakokinetiikkaa vähintään 5 vuorokausiannoksen jälkeen on tutkittu 24:llä neutropeenillä immunitetiltaan heikentyneellä lapsella (2–11 v) ja nuorella (12–17 v). Vakaa tila saavutettiin kyllästysannoksen (2 x ylläpitoannos) annostelua seuraavana päivänä, ja vakaan tilan  $C_{\max}$ - ja  $AUC_{ss}$ -arvot suurenevät suhteessa annokseen. Päivittäisten ylläpitoannosten (0,75 mg/kg/vrk

ja 1,5 mg/kg/vrk) tuottama systeeminen altistus oli tässä populaatiossa verrattavissa aikuisilla todettuun systeemiseen altistukseen annoksilla 50 mg/vrk ja 100 mg/vrk. Molemmat annokset olivat näillä potilailla hyvin siedettyjä.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kolmen kuukauden tutkimuksissa, joissa rotille ja apinoille annetut annokset olivat 4–6 kertaa suurempia kuin odotettavissa oleva kliininen hoitoaltistus, saatiin näyttöä maksatoksisuudesta, johon kuului entsyymiarvojen suurenemista ja morfologisia muutoksia. Anidulafungiinin *in vitro*- ja *in vivo*-geenitoksisuustutkimuksista ei saatu näyttöä geenitoksisuudesta. Eläimillä ei ole tehty pitkäaikaistutkimuksia, joissa olisi arvioitu anidulafungiinin karsinogeenisuutta.

Anidulafungiinin anto rotille ei osoittanut vaikutuksia lisääntymiseen, ei myöskään urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen.

Anidulafungiini läpäisi rottien istukan, ja sitä löytyi sikiöiden plasmasta.

Alkioiden ja sikiöiden kehitystutkimuksissa käytetyt annokset olivat 0,2 ja 2 kertaa (rotta) sekä 1 ja 4 kertaa suurempia (kaniinit) kuin hoidon ylläpitoannokseksi ehdotettu 100 mg/vrk. Anidulafungiini ei aiheuttanut rotille lääkkeeseen liittyvää kehitystoksisuutta suurimmalla testatulla annoksella. Kaniineilla havaittuja kehitysvaikutuksia (sikiöiden painon lievä aleneminen) ilmeni vain suurimmalla testatulla annoksella, joka oli myös toksinen emolle.

Terveillä aikuisilla ja vastasyntyneillä rotilla anidulafungiinipitoisuus aivoissa oli pieni (aivo/plasma-suhde noin 0,2) kerta-annoksen jälkeen. Pitoisuus aivoissa kuitenkin suureni terveillä vastasyntyneillä rotilla viiden päivittäisen annoksen jälkeen (aivo/plasma-suhde noin 0,7). Anidulafungiinin on osoitettu vähentävän aivojen sienikuormaa moniannostutkimuksissa, jotka tehtiin disseminoitunutta kandidaasia sairastavilla kaniineilla ja keskushermoston kandidainfektiota sairastavilla hiirillä.

Rotille annettiin kolmea erisuuruista anidulafungiiniannosta, ja ne nukutettiin ketamiinin ja ksylatsiinin yhdistelmällä yhden tunnin sisällä anidulafungiinin annostelusta. Suurta annosta saaneilla rotilla ilmeni infuusion liittyneitä reaktioita, joita anestesia pahensi. Joillakin keskisuurta annosta saaneilla rotilla ilmeni samankaltaisia reaktioita mutta vasta anesteettien annon jälkeen. Pientä annosta saaneilla rotilla ei ilmennyt haittavaikutuksia anesteettien kanssa eikä ilman niitä. Keskisuurta annosta saaneilla rotilla ei ilmennyt infuusion liittyneitä reaktioita ilman anesteetteja.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Fruktoosi  
Mannitoli  
Polysorbaatti 80  
Viinihappo  
Natriumhydroksidi ja/tai Vetykloridihappo (happamuuden säätöön)

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa eikä antaa muiden lääkevalmisteiden tai elektrolyyttien kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

### 6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Säilytyslämpötilan ylittyminen voi olla 96 tuntia korkeintaan 25 °C:ssa, minkä jälkeen infuusiokuiva- aineen voi palauttaa jääkaappiin.

#### Käyttövalmiiksi saatettu infuusiokonsentraattiliuos

Käyttövalmiiksi saatetun liuoksen kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 24 tuntia 25 °C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta käyttökuntoon saatettua liuosta voidaan käyttää aseptisten käytäntöjen jälkeen enintään 24 tuntia, kun sitä säilytetään 25 °C:ssa.

#### Infuusioliuos

Infuusioliuoksen kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 48 tuntia 25 °C:ssa tai 72 tunnin ajan -20 °C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne yleensä saa olla yli 24 tuntia 2– 8 °C:ssa, ellei käyttövalmiiksi saattamista / laimentamista ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

### 6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C).

Käyttökuntoon saatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

30 ml tai 50 ml:n tyyppiin 1 lasinen injektio pullo, jossa elastomeeritulppa (klorobutyylilikumia) ja alumiinisineti, jossa on repäisykorkki.

Pakkaus koko: 1 tai 5 injektio pulloa.

Kaikkia pakkaus kokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### 6.6 Erityiset varotoimet hävittä miselle

Ei erityisvaatimuksia hävittä misen suhteen.

Anidulafungin Reig Jofre on liuotettava injektio nesteisiin käytettävällä vedellä ja laimennettava sen jälkeen VAIN joko 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusioliuoksella tai 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infuusioliuoksella. Käyttövalmiiksi saatetun Anidulafungin Reig Jofren yhteensopivuutta muiden laskimonsisäisesti annosteltavien aineiden, infuusioliuosten tai lääkkeiden kanssa kuin 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi- infuusioliuoksen tai 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infuusioliuoksen kanssa ei ole vahvistettu.

#### Käyttövalmiiksi saattaminen



Saata jokainen injektiopullo aseptisesti käyttövalmiiksi 30 ml:lla injektionesteisiin käytettävää vettä, jolloin pitoisuudeksi tulee 3,33 mg/ml. Käyttövalmiiksi saattaminen voi kestää jopa 5 minuuttia. Jos infuusiokonsentraattiliuoksessa näkyy hiukkasia tai värjäytymistä seuraavaksi tehtävän laimentamisen jälkeen, liuos on hävitettävä.

### Laimentaminen ja infuusio

Siirrä käyttövalmiiksi saatettu infuusiokonsentraattiliuos aseptisesti injektiopullosta/-pulloista infuusiopussiin (tai -pulloon), jossa on joko 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusioliuosta tai 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infuusioliuosta, jolloin anidulafungiinin pitoisuudeksi saadaan 0,77 mg/ml. Seuraavassa taulukossa on ilmoitettu kuhunkin annokseen tarvittavat nestemäärät.

### Anidulafungin Reig Jofren laimentaminen annostelua varten

Annos	Kuiva- ainepullo- ja	Infuusio- konsen- traattiliuosta yhteensä	Laimenti- mena käytettävä ä infuusio- liuosta <sup>A</sup>	Infusoitava a liuosta yhteensä <sup>B</sup>	Infuusio- nopeus	Infusio n minimi- kesto
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

<sup>A</sup> Joko 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusioliuosta tai 50 mg/ml (5%) glukoosi-infuusioliuosta.

<sup>B</sup> Infuusioliuoksen pitoisuus on 0,77 mg/ml.

Infuusionopeus ei saa ylittää 1,1 mg/min (vastaa 1,4 ml/min, kun liuottaminen ja laimentaminen on tehty ohjeen mukaan) (ks. kohta 4.2, 4.4 ja 4.8).

Liuos on tarkastettava silmämääräisesti ennen antoa hiukkasten ja värjäytymien varalta. Liuos on hävitettävä, jos siinä näkyy joko hiukkasia tai värjäytymiä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Bioglan AB  
P.O.Box 50310  
SE-202 13 Malmö  
Sweden

## 8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Mtnr: 37003

## 9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

<Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: {PP kuukausi VVVV}>

<Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: {PP kuukausi VVVV}>

<[täytetään kansallisesti]>

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

12.03.2020

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Anidulafungin Reig Jofre 100 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 100 mg anidulafungin.

Den färdigberedda lösningen innehåller anidulafungin 3,33 mg/ml, och den spädda lösningen innehåller anidulafungin 0,77 mg/ml.

Hjälpämnen med känd effekt: 102,5 mg fruktos per injektionsflaska

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Vitt till benvitt pulver.

Den beredda lösningen har ett pH-värde 3,5 till 5,5.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av invasiv candidiasis hos vuxna patienter (se avsnitt 4.4 och 5.1).

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Anidulafungin Reig Jofre bör sättas in av en läkare med erfarenhet från behandling av invasiva svampinfektioner.

#### Dosering

Prov för svampodling bör tas före behandling. Behandlingen kan påbörjas innan odlingsresultaten är kända. Doseringen kan justeras senare då odlingsresultaten finns tillgängliga.

En startdos på 200 mg bör ges dag 1 följt av 100 mg per dag därefter. Behandlingstiden bör baseras på patientens kliniska respons.

#### *Behandlingstid*

I allmänhet bör behandling mot svampinfektion pågå i minst 14 dagar efter den sista positiva odlingen.

Det finns otillräckligt med data för att stödja behandling med 100 mg/dag längre än 35 dagar.

#### *Patienter med nedsatt njur- och leverfunktion*

Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt, måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion. Ingen dosjustering krävs för patienter med njurinsufficiens, oavsett grad, vilket inkluderar dem som står på dialys. Anidulafungin Reig Jofre kan ges utan hänsyn till tidpunkten för hemodialys (se avsnitt 5.2).

### *Andra speciella patientgrupper*

Ingen dosjustering krävs för vuxna patienter med hänsyn till kön, vikt, etnicitet, HIV-positivitet eller äldre (se avsnitt 5.2).

### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för Anidulafungin Reig Jofre för barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 5.2 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

### Administreringssätt

Endast för intravenös användning.

Anidulafungin Reig Jofre ska beredas med vatten för injektionsvätskor till en koncentration av 3,33 mg/ml och därefter före användning spädas till en koncentration av 0,77 mg/ml. Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

Det rekommenderas att Anidulafungin Reig Jofre administreras med en infusionshastighet som inte överstiger 1,1 mg/minut (motsvarande 1,4 ml/minut vid beredning och spädning enligt instruktioner). Infusionsassocierade reaktioner är sällsynta när infusionshastigheten för anidulafungin inte överstiger 1,1 mg/minut (se avsnitt 4.4).

Anidulafungin Reig Jofre får inte ges som en bolusinjektion.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.  
Överkänslighet mot andra läkemedel i echinocandinklassen.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Anidulafungin Reig Jofre har inte studerats på patienter med *Candida endocarditis*, osteomyelit eller meningit.

Effekten av Anidulafungin Reig Jofre har endast utvärderats hos ett begränsat antal patienter med neutropeni (se avsnitt 5.1).

#### Effekter på levern

Förhöjda nivåer av leverenzymerna har setts hos friska individer och patienter behandlade med anidulafungin. Hos vissa patienter med allvarliga bakomliggande sjukdomstillstånd vilka fått behandling med flera andra läkemedel samtidigt med anidulafungin, har kliniskt signifikanta leveravvikelse uppträtt. Under kliniska prövningar var fall av betydande leverdysfunktion, hepatit eller leversvikt ovanliga. Patienter med förhöjda nivåer av leverenzymerna vid behandling med anidulafungin ska övervakas avseende tecken på försämrad leverfunktion och bedömas avseende risk/nytta för fortsatt behandling med anidulafungin.

#### Anafylaktiska reaktioner

Anafylaktiska reaktioner, inklusive chock, har rapporterats vid behandling med anidulafungin. Om dessa reaktioner inträffar, ska behandlingen med anidulafungin avslutas och lämplig terapiåtgärd sättas in.

#### Infusionsrelaterade reaktioner

Infusionsrelaterade biverkningar har rapporterats vid behandling med anidulafungin, inklusive utslag, urtikaria, rodnad, pruritus, dyspné, bronkospasm och hypotoni. Infusionsrelaterade biverkningar är ovanliga när infusionshastigheten för anidulafungin inte överstiger 1,1 mg/minut (se avsnitt 4.8).

Förrärande av de infusionsrelaterade reaktionerna vid samtidig administrering av anestetika har setts i en icke-klinisk (råtta) studie (se avsnitt 5.3). Den kliniska relevansen av detta är okänd. Försiktighet ska ändå iakttas vid samtidig administrering av anidulafungin och anestetika.

#### Fruktosinnehåll

Patienter med sällsynta, ärftliga problem med fruktosintolerans bör inte ta detta läkemedel.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Anidulafungin är inte ett kliniskt relevant substrat, inducerare eller hämmare av cytokrom P450-isozymer (1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A). Observera att *in vitro*-studier inte fullständig utesluter eventuella *in vivo*-interaktioner.

Interaktionsstudier har utförts med anidulafungin och andra läkemedel som skulle kunna administreras samtidigt. Ingen dosjustering rekommenderas för något av läkemedlen när anidulafungin ges samtidigt med ciklosporin, vorikonazol eller takrolimus. Ingen justering av anidulafungindosen rekommenderas när anidulafungin ges samtidigt med amfotericin B eller rifampicin.

#### Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Graviditet

Det finns inga data från användningen av anidulafungin i gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Anidulafungin Reig Jofre rekommenderas inte under graviditet såvida inte nyttan för modern klart överväger den potentiella risken för fostret.

#### Amning

Det är okänt om anidulafungin utsöndras i bröstmjolk. Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska djurdata har visat att anidulafungin utsöndras i mjölk.

En risk för barnet som ammas kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Anidulafungin Reig Jofre efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

#### Fertilitet

För anidulafungin har ingen påverkan på fertiliteten setts i studier utförda på han- och honråttor (se avsnitt 5.3).

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Ej relevant.

## 4.8 Biverkningar

### Summering av säkerhetsprofilen

Infusionsrelaterade biverkningar har rapporterats med anidulafungin i kliniska studier, inkluderande hudutslag, pruritus, dyspné, bronkospasm, hypotoni (vanliga händelser), blod-/värmevallningar och urtikaria (mindre vanliga händelser). Dessa biverkningar sammanfattas i Tabell 1 (se avsnitt 4.4).

### Tabulerad lista på biverkningar

Tabellen nedan redovisar biverkningar av alla kausaliteter (enligt MedDRA) från 840 patienter som fått 100 mg anidulafungin med frekvenserna mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ) och från spontana rapporter med okänd frekvens (frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp anges biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

**Tabell 1. Tabell över biverkningar**

Klassificering av organsystem	Mycket vanliga $\geq 1/10$	Vanliga $\geq 1/100$ , $< 1/10$	Mindre vanliga $\geq 1/1\ 000$ , $< 1/100$	Sällsynta $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1\ 000$	Mycket sällsynta $< 1/10\ 000$	Ingen känd frekvens
lodet och lymfsystemet			Koagulopati			
Immunsystemet						Anafylaktisk chock, anafylaktisk reaktion*
Metabolism och nutrition	Hypokalemi	Hyperglykemi				
Centrala och perifera nervsystemet		Konvulsion, huvudvärk				
Blodkärl		Hypotoni, hypertoni	Rodnad, värmevallningar			
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Bronkospasm, dyspné				
Magtarmkanalen	Diarré, illamående	Kräkningar	Smärta i den övre delen av buken			
Lever och gallvägar		Förhöjt alaninaminotransferas, förhöjt alkalinfosfatas i blodet, förhöjt aspartataminotransferas, förhöjt	Förhöjt gammaglutamyltransferas			

		bilirubin i blodet, kolestas				
Hud och subkutan vävnad		Utslag, pruritus	Urtikaria			
Njurar och urinvägar		Förhöjt kreatinin i blodet				
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			Smärta vid infusionsstället			

\* Se avsnitt 4.4.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Läkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Liksom vid all överdosering bör allmänna, stödjande åtgärder vidtas vid behov. Vid överdosering kan biverkningar uppträda, se avsnitt 4.8.

Under klinisk prövning gavs av misstag en engångsdos om 400 mg anidulafungin som startdos. Inga kliniska oönskade reaktioner rapporterades. Ingen dosbegränsande toxicitet observerades i en studie på 10 friska försökspersoner som fick en startdos om 260 mg följt av 130 mg per dag; 3 av de 10 försökspersonerna fick övergående, asymtomatiskt förhöjda transaminasvärden ( $\leq 3$  x högre än övre normalvärdet (Upper Limit of Normal – (ULN))).

Anidulafungin Reig Jofre är inte dialyserbart.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antimykotika för systemiskt bruk, övriga antimykotika för systemiskt bruk, ATC-kod: JO2AX06

#### Verkningsmekanism

Anidulafungin är en semisyntetisk echinocandin, en lipopeptid syntetiserad ur en fermentationsprodukt av *Aspergillus nidulans*.

Anidulafungin hämmar selektivt 1,3-β-D-glukansyntetas, ett enzym som finns i svamp, men inte i däggdjursceller. Detta leder till att bildningen av 1,3-β-D-glukan hämmas, en essentiell komponent i svamparnas cellväg. Anidulafungin har visat fungicid effekt mot arter av *Candida* och aktivitet mot områden med aktiv celltillväxt hos hyfer av *Aspergillus fumigatus*.

### Aktivitet *in vitro*

Anidulafungin har visat aktivitet *in-vitro* mot *C.albicans*, *C.glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* och *C. tropicalis*. Angående den kliniska relevansen av dessa fynd se ”Klinisk effekt och säkerhet”.

Isolat med mutationer i områdena av intresse i målgenen har förknippats med kliniska misslyckanden och genombrottsinfektioner. De flesta kliniska fall involverar behandling med caspofungin. I djurförsök ger dessa mutationer emellertid korsresistens mot alla tre echinocandiner, och därför klassificeras sådana isolat som echinocandinresistenta tills vidare klinisk erfarenhet erhållits för anidulafungin.

Anidulafungins aktivitet *in vitro* mot *Candida*-arter är inte enhetlig. Specifikt är MIC hos anidulafungin mot *C. parapsilosis* högre än mot andra *Candida*-arter. En standardiserad teknik för att testa känsligheten av anidulafungin hos *Candida*-arter så väl som de förklarande brytpunkterna har fastställts av European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (Europeiska kommittén för svampdödande resistensbestämning, EUCAST).

**Tabell 2. Brytpunkter enligt EUCAST**

<b>Candida-art</b>	<b>MIC-brytpunkt (mg/l)</b>	
	<b>≤S (känslighet)</b>	<b>&gt;R (resistent)</b>
<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> <sup>1</sup>	0.002	4
Övriga <i>Candida spp.</i> <sup>2</sup>	Otilräckliga belägg	

<sup>1</sup>*C. parapsilosis* har en inneboende förändring i målgenen som sannolikt är den mekanism som leder till högre MIC-värden än för andra *Candida*-arter. I de kliniska provningarna var resultatet för anidulafungin med *C. parapsilosis* inte statistiskt annorlunda än för övriga arter, dock bör användningen av echinocandiner inte ses som förstahandsval vid behandling av *C. parapsilosis*.

<sup>2</sup>EUCAST har inte fastställt icke artrelaterade brytpunkter för anidulafungin

### Aktivitet *in vivo*

Parenteralt administrerad anidulafungin var effektiv mot *Candida*-arter i mus-och råttmodeller till både immunkompetenta och immunkomprometterade djur. Behandling med anidulafungin förlängde överlevnaden och minskade också mängden *Candida*-arter i organen när mätningar gjordes i intervaller från 24 till 96 timmar efter sista behandlingen.

Experimentella infektioner har inkluderat disseminerade infektioner av *C. albicans* hos neutropena kaniner, oesofagus- och orofaryngeala infektioner hos neutropena råttor med flukonazolresistent *C. albicans* och disseminerade infektioner hos neutropena möss med flukonazolresistent *C. glabrata*.



## Klinisk effekt och säkerhet

### *Candidemi och andra former av invasiv candidiasis*

Säkerhet och effekt för anidulafungin har utvärderats i en pivotal Fas 3, randomiserad, dubbelblind, multicenter, multinationell studie på primärt icke-neutropena patienter med candidemi och ett begränsat antal patienter med djupa Candida-infektioner eller infektioner som givit upphov till abscess. Patienter med *Candida*-endokardit, osteomyelit eller meningit, eller de som infekterats med *C. krusei*, exkluderades specifikt från studien. Patienterna randomiserades till att få antingen anidulafungin (en intravenös startdos om 200 mg följt av 100 mg intravenöst per dag) eller flukonazol (en intravenös startdos om 800 mg följt av 400 mg intravenöst per dag), och stratifierades genom APACHE II-poäng ( $\leq 20$  och  $> 20$ ) samt förekomst eller frånvaro av neutropeni. Behandlingen gavs i minst 14 och högst 42 dagar. Patienterna i båda studiearmarna tilläts byta till oralt flukonazol efter minst 10 dagars intravenös behandling, förutsatt att de tolererade oralt läkemedel och att de varit feberfria i minst 24 timmar, samt att de senaste blododlingarna varit negativa avseende *Candida*.

Patienter som fått minst en dos av studieläkemedlet och som haft positiv odling för *Candida* från en i normala fall steril lokal före inträde i studien inkluderades i den modifierade intent-to-treat (MITT)-gruppen. I den primära effektanalysen (globalt svar hos MITT-gruppen) i slutet av den intravenösa behandlingen, jämfördes anidulafungin med flukonazol med användande av en i förväg specificerad, statistisk jämförelseanalys i två steg (non-inferiority följt av superiority). För framgångsrikt, globalt svar krävdes klinisk förbättring och mikrobiologisk utläkning. Patienterna följdes under sex veckor efter att all behandling avslutats.

256 patienter i åldrarna 16 till 91 år randomiserades till behandling och fick minst en dos av studieläkemedlet. De mest frekventa arterna som isolerades vid baslinjen var *C. albicans* (63,8 % anidulafungin, 59,3 % flukonazol), följt av *C. glabrata* (15,7 %, 25,4 %), *C. parapsilosis* (10,2 %, 13,6 %) and *C. tropicalis* (11,8 %, 9,3 %) – med 20, 13, respektive 15 isolat från de tre sista arterna i anidulafungingruppen. Majoriteten av patienterna hade Apache II-poäng  $\leq 20$ , och mycket få hade neutropeni.

Effektdata, både totalt sett och i olika subgrupper, framgår av Tabell 3 nedan.

<b>Table 3. Global success in the MITT population: primary and secondary endpoints</b>			
	Anidulafungin	Flukonazole	Skillnad mellan grupperna <sup>a</sup> ( 95% CI)
<b>Slutet av IV-behandlingen (1°)</b>	<b>96/127</b>	<b>71/118</b>	<b>15.42 (3.9, 27.0)</b>
Endast candidemi	88/116 (75.9%)	63/103 (61.2%)	14.7 (2.5, 26.9)
Andra sterila lokaler <sup>b</sup>	8/11 (72.7%)	8/15 (53.3%)	-
Peritonealvätska/IA- <sup>c</sup> abscess	6/8	5/8	
Annat	2/3	3/7	
<i>C. albicans</i> <sup>d</sup>	60/74 (81.1%)	38/61 (62.3%)	-
Non- <i>albicans</i> - arter <sup>e</sup>	32/45 (71.1%)	27/45 (60.0%)	-
Apache II-poäng $\leq 20$	82/101 (81.2%)	60/98 (61.2%)	-
Apache II-poäng $> 20$	14/26 (53.8%)	11/20 (55.0%)	-
Icke-neutropena (ANC, cells/mm <sup>3</sup> <b>&gt; 500</b> )	94/124 (75.8%)	69/114 (60.5%)	-
Neutropena (ANC, cells/mm <sup>3</sup> $\leq 500$ )	2/3	2/4	-
<b>Vid andra endpoints</b>			

Vid slutet av hela behandlingen	94/127 (74.0%)	67/118 (56.8%)	17.24 (2.9, 31.6) <sup>e</sup>
2 veckors uppföljning	82/127 (64.6%)	58/118 (49.2%)	15.41 (0.4, 30.4) <sup>e</sup>
6 veckors uppföljning	71/127 (55.9%)	52/118 (44.1%)	11.84 (-3.4, 27.0) <sup>e</sup>

a. Beräknad som anidulafungin minus flukonazol

b. Med eller utan samtidig candidemi.

c. Intraabdominell

d. Data redovisade för patienter med en enstaka patogen vid baslinjen.

e. 98,3 % konfidensintervall, justerat post hoc för multipla jämförelser av sekundära tidpunkter.

Mortaliteten i anidulafunginarmen och flukonazolarmen visas i Tabell 4.

<b>Table 4. Mortalitet</b>		
	Anidulafungin	Fluconazole
<b>Total studie mortalitet</b>	<b>29/127 (22.8%)</b>	<b>37/118 (31.4%)</b>
Mortalitet under studiebehandlingen	10/127 (7.9%)	17/118 (14.4%)
Mortalitet som hänför sig till <i>Candida</i> -infektion	2/127 (1.6%)	5/118 (4.2%)

### Ytterligare data för patienter med neutropeni

Effektiviteten hos anidulafungin (200 mg intravenös startdos följt av 100 mg intravenöst dagligen) på vuxna patienter med neutropeni (definierat som ett absolut antal neutrofiler  $\leq 500$  celler/mm<sup>3</sup>, vita blodkroppar  $\leq 500$  celler/mm<sup>3</sup> eller klassificerat av prövaren som neutropeni vid baslinjen) med mikrobiologiskt bekräftad invasiv candidiasis utvärderades i en analys av poolade data från 5 prospektiva studier (1 jämförande mot caspofungin och 4 icke jämförande med öppen etikett).

Patienterna behandlades i minst 14 dagar. För kliniskt stabila patienter tilläts övergång till oral azolbehandling efter minst 5 till 10 dagars behandling med anidulafungin. Sammanlagt 46 patienter ingick i analysen. De flesta av patienterna hade endast candidemi (84,8 %; 39/46). De vanligaste patogener som isolerades vid baslinjen var *C. tropicalis* (34,8 %; 16/46), *C. krusei* (19,6 %; 9/46), *C. parapsilosis* (17,4%; 8/46), *C. albicans* (15,2%; 7/46) och *C. glabrata* (15,2%; 7/46). Den globala framgångsrika responsfrekvensen vid slutet av den intravenösa behandlingen (primärt effektmått) och vid slutet av all behandling var 24/46 (56,5%) respektive 24/46 (52,2%). Mortalitet av alla orsaker fram till studiens slut (uppföljningsbesök efter 6 veckor) var 21/46 (45,7%).

Effektiviteten hos anidulafungin hos vuxna patienter med neutropeni (definierat som ett absolut antal neutrofiler  $\leq 500$  celler/mm<sup>3</sup> vid baslinjen) med invasiv candidiasis utvärderades i en prospektiv, dubbelblind randomiserad kontrollerad prövning. Lämpliga patienter fick antingen anidulafungin (200 mg intravenös startdos följt av 100 mg intravenöst dagligen) eller caspofungin (70 mg intravenös startdos följt av 50 mg intravenöst dagligen) (randomisering 2:1). Patienterna behandlades i minst 14 dagar. För kliniskt stabila patienter tilläts övergång till oral azol-behandling efter minst 10 dagars studiebehandling. Sammanlagt 14 patienter med neutropeni med mikrobiologiskt bekräftad invasiv candidiasis (MITT-population) skrevs in i studien (11 anidulafungin; 3 caspofungin). De flesta patienterna hade endast candidemi. De vanligaste patogener som isolerades vid baslinjen var *C. tropicalis* (4 anidulafungin, 0 caspofungin), *C. parapsilosis* (2 anidulafungin, 1 caspofungin), *C. Krusei* (2 anidulafungin, 1 caspofungin) och *C. ciferrii* (2 anidulafungin, 0 caspofungin). Den globala framgångsrika responsfrekvensen vid slutet av den intravenösa behandlingen (primärt effektmått) var 8/11 (72,7 %) för anidulafungin och 3/3 (100,0 %) för caspofungin (differens -27,3, 95 % KI -80,9, 40,3); den globala framgångsrika responsfrekvensen vid slutet av all behandling var 8/11 (72,7 %) för anidulafungin och 3/3 (100,0 %) för caspofungin (differens -27,3, 95 % KI -80,9, 40,3). Mortalitet av alla orsaker fram till

uppföljningsbesöket efter 6 veckor (MITT-population) var 4/11 (36,4 %) för anidulafungin och 2/3 (66,7 %) för caspofungin.

Patienter med mikrobiologiskt bekräftad invasiv candidiasis (MITT-population) och neutropeni var identifierade i en analys av poolade data från 4 liknande prospektiva, öppna, icke jämförande studier. Effektiviteten hos anidulafungin (200 mg intravenös startdos följt av 100 mg intravenöst dagligen) fastställdes hos 35 vuxna patienter med neutropeni definierat som ett absolut antal neutrofiler  $\leq 500$  celler/mm<sup>3</sup> eller vita blodkroppar  $\leq 500$  celler/mm<sup>3</sup> (22 patienter) eller klassificerat av prövaren som neutropeni vid baslinjen (13 patienter). Alla patienterna behandlades i minst 14 dagar. För kliniskt stabila patienter tilläts övergång till oral azol-behandling efter minst 5 till 10 dagars behandling med anidulafungin. De flesta patienterna hade endast candidemi (85,7 %). De vanligaste patogener som isolerades vid baslinjen var *C. tropicalis* (12 patienter), *C. albicans* (7 patienter), *C. glabrata* (7 patienter), *C. krusei* (7 patienter) och *C. parapsilosis* (6 patienter). Den globala framgångsrika responsfrekvensen vid slutet av den intravenösa behandlingen (primärt effektmått) var 18/35 (51,4 %) och 16/35 (45,7 %) vid slutet av all behandling. Mortalitet av alla orsaker dag 28 var 10/35 (28,6 %).

Den globala framgångsrika responsfrekvensen vid slutet av den intravenösa behandlingen och vid slutet av all behandling var båda 7/13 (53,8%) hos de 13 patienter som klassificerats med neutropeni av prövaren vid baslinjen.

### Ytterligare data för patienter med djupa vävnadsinfektioner

Effektiviteten hos anidulafungin (200 mg intravenös startdos följt av 100 mg intravenöst dagligen) hos vuxna patienter med mikrobiologiskt bekräftad candidiasis i djup vävnad utvärderades i en analys av poolade data från 5 prospektiva studier (1 jämförande och 4 med öppen etikett). Patienterna behandlades i minst 14 dagar. I de 4 studierna med öppen etikett tilläts övergång till oral azolbehandling efter minst 5 till 10 dagars behandling med anidulafungin. Sammanlagt 129 patienter ingick i analysen. Tjugoen (16,3 %) hade samtidigt candidemi. Den genomsnittliga APACHE II-poängensvar 14,9 (spännvidd 2 – 44). De vanligaste infektionsställena var bukhinnehålan (54,3 %; 70 av 129), lever och gallvägar (7,0 %; 9 av 129), pleurahålan (5,4 %; 7 av 129) och njurarna (3,1 %; 4 av 129). De vanligaste patogener som isolerades från djup vävnad vid baslinjen var *C. albicans* (64,3 %; 83 av 129), *C. glabrata* (31,0 %; 40 av 129), *C. tropicalis* (11,6 %; 15 av 129) och *C. krusei* (5,4 %; 7 av 129). Den globala framgångsrika responsfrekvensen vid slutet av den intravenösa behandlingen (primärt effektmått) och vid slutet av all behandling samt mortalitet av alla orsaker fram till 6-veckorsuppföljningen framgår av Tabell 5.

**Tabell 5. Global framgångsrik responsfrekvensa samt mortalitet av alla orsaker hos patienter med candidiasis i djup vävnad – poolad analys**

	MITT Population n/N (%)
<b>Global framgångsrik responsfrekvens EOIVT<sup>b</sup></b>	
Totalt	102/129 (79.1)
Bukhinnehålan	51/70 (72.9)
Lever och gallvägar	7/9 (77.8)
Pleurahålan	6/7 (85.7)
Njurar	3/4 (75.0)
<b>Global framgångsrik responsfrekvens vid</b>	<b>94/129 (72.9)</b>
<b>All-Cause Mortality</b>	<b>40/129 (31.0)</b>

<sup>a</sup> Global framgångsrik respons definierades som både klinisk och mikrobiologisk framgång

<sup>b</sup> EOIVT, slutet på intravenös behandling (End of Intravenous Treatment); EOT, slut på all behandling (End of All Treatment)

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

## Allmänna farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för anidulafungin har karakteriserats hos friska försökspersoner, speciella populationer och hos patienter. Låg variabilitet i den systemiska exponeringen mellan individerna (variationskoefficient ~25 %) observerades. Steady state uppnåddes första dagen efter startdos (dubbelt så hög som underhållsdosen).

## Distribution

Farmakokinetiken för anidulafungin karakteriseras av en snabb distributionshalveringstid (0,5- 1 timme) och en distributionsvolym om 30-50 liter, vilket liknar den totala kroppsvätskevolymen. Anidulafungin har en omfattande bindning (>99 %) till humana plasmaproteiner. Inga specifika vävnadsdistributionsstudier med anidulafungin har utförts på människa. Det finns därför ingen information om huruvida anidulafungin tränger in i cerebrospinalvätskan (CSF) och/eller genom blodhjärnbarriären.

## Biotransformering

Metabolism av anidulafungin i levern har inte iakttagits. Anidulafungin är inte något kliniskt relevant substrat, inducerare eller hämmare av cytokrom P450-isoenzym. Det är osannolikt att anidulafungin har några kliniskt relevanta effekter på metabolismen av läkemedel som metaboliseras av cytokrom P450-isoenzym.

Anidulafungin genomgår långsam kemisk nedbrytning vid fysiologisk temperatur och pH till en öppen ringpeptid som saknar svampdödande aktivitet. Nedbrytningshalveringstiden för anidulafungin *in vitro* under fysiologiska förhållanden är cirka 24 timmar. *In vivo* omvandlas därefter den öppnade ringprodukten till peptidliknande nedbrytningsprodukter och utsöndras huvudsakligen genom gallan.

## Eliminering

Clearance för anidulafungin är cirka 1 liter/timme. Anidulafungin har en dominerande elimineringshalveringstid om cirka 24 timmar vilket kännetecknar den största delen av koncentrationtidprofilen i plasma, samt en terminal halveringstid om 40-50 timmar vilket kännetecknar den terminala elimineringsfasen för profilen.

I en klinisk studie gavs en engångsdos radioaktivt märkt (<sup>14</sup>C) anidulafungin (~88 mg) till friska försökspersoner. Cirka 30 % av den administrerade radioaktiva dosen eliminerades i faeces under 9 dagar, varav mindre än 10 % som oförändrat läkemedel. Mindre än 1 % av den administrerade, radioaktiva dosen utsöndrades i urinen, vilket tydde på försumbart njurclearance.

Anidulafunginkoncentrationerna föll under de nedre kvantifieringsgränserna 6 dagar efter dosering. Försumbara mängder av läkemedelsrelaterad radioaktivitet återfanns i blod, urin och faeces 8 veckor efter dos.

## Linjäritet

Farmakokinetiken för anidulafungin är linjär över ett brett spann av dagliga doser (15-130 mg).

## Speciella patientgrupper

*Patienter med svampinfektioner*

Farmakokinetiken för anidulafungin hos patienter med svampinfektioner liknar den som ses hos friska försökspersoner, baserat på populationsfarmakokinetiska analyser. Med dygnsdosen 200/100 mg vid en infusionshastighet om 1,1 mg/minut, kan steady state  $C_{\max}$  och dalkoncentrationerna ( $C_{\min}$ ) uppnå cirka 7 respektive 3 mg/l med ett genomsnittligt steady state-AUC om cirka 110 mgtimme/liter.

#### *Vikt*

Även om vikten identifierades som en källa till variabilitet i clearance i den populationsfarmakokinetiska analysen, har vikten liten klinisk relevans på farmakokinetiken för anidulafungin.

#### *Kön*

Koncentrationerna av anidulafungin i plasma hos friska män och kvinnor var likartad. I flerdosstudier på patienter var läkemedlets clearance något snabbare (cirka 22 %) hos män.

#### *Äldre*

Den populationsfarmakokinetiska analysen visade att median-clearance skiljde sig något mellan den äldre gruppen (patienter  $\geq 65$  år, median-CL = 1,07 liter/timme) och den något yngre gruppen (patienter  $< 65$  år, median-CL = 1,22 liter/timme), medan spannvidden för clearance var likartad.

#### *Etnicitet*

Farmakokinetiken för anidulafungin var likartad bland kaukasier, svarta, asiater och latinamerikaner.

#### *HIV-positivitet*

Dosjustering krävs inte på grund av HIV-positivitet, oavsett samtidig antiretroviral behandling.

#### *Leverinsufficiens*

Anidulafungin metaboliseras inte via levern. Farmakokinetiken för anidulafungin har undersökts på individer med leverinsufficiens Child-Pugh klass A, B eller C. Koncentrationerna av anidulafungin ökade inte hos individer med leverinsufficiens, oavsett grad. Även om en lätt minskning i AUC-värdet sågs hos patienter med leverinsufficiens Child-Pugh C, låg minskningen inom området för populationsskattningarna noterade för friska försökspersoner.

#### *Njurinsufficiens*

Anidulafungin har försumbart njurclearance ( $< 1$  %). I en klinisk studie på individer med lätt, måttlig, grav eller terminal (dialysberoende) njurinsufficiens var farmakokinetiken för anidulafungin likartad den som setts hos individer med normal njurfunktion. Anidulafungin är inte dialyserbart och kan administreras utan hänsyn till tidpunkten för hemodialys.

#### *Barn*

Farmakokinetiken för anidulafungin efter minst 5 dagliga doser undersöktes på 24 immunsupprimerade barn (2 till 11 år) och ungdomar (12 till 17 år) med neutropeni. Steady state uppnåddes den första dagen efter en startdos (dubbel underhållsdos), och steady state  $C_{\max}$  och  $AUC_{ss}$  ökade dosproportionellt. Systemexponering, efter en daglig underhållsdos om 0,75 och 1,5 mg/kg/dag till denna grupp, var jämförbar med dem som observerades hos vuxna efter 50 respektive 100 mg/dag. Båda behandlingarna tolererades väl av dessa patienter.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

I 3-månadersstudier sågs tecken på levertoxicitet, inklusive förhöjda enzymvärden och morfologiska förändringar, hos både råttor och apa vid 4-6 gånger högre doser än förväntad klinisk, terapeutisk exponering. *In vitro* och *in vivo* gentoxicitetsstudier med anidulafungin visade inte några tecken på

gentoxicitet. Långtidsstudier på djur för att bedöma anidulafungins eventuella karcinogenicitet, har inte utförts.

Administrering av anidulafungin till råttor tydde inte på några effekter avseende reproduktionen, inklusive manlig och kvinnlig fertilitet.

Anidulafungin passerade placentabarriären hos råttor och spårades i fosterplasma.

Embryofoetala utvecklingsstudier utfördes med doser på mellan 0,2 och 2 gånger (råttor) och mellan 1 och 4 gånger (kanin) den föreslagna terapeutiska underhållsdosen på 100 mg/dag. Anidulafungin orsakade inte någon läkemedelsrelaterad utvecklingstoxicitet hos råttor vid den högsta testade dosen.

Utvecklingseffekter hos kanin (något minskad fostervikt) uppträdde endast vid den högsta testade dosen, en dos som också förorsakade toxicitet hos moderdjuret.

Koncentrationen av anidulafungin i hjärnan var låg (hjärna/plasma-ratio om ungefär 0,2) hos icke-infekterade vuxna och neonatala råttor efter en engångsdos. Dock ökad koncentrationerna i hjärnan hos icke-infekterade neonatala råttor efter fem dagliga doser (hjärna/plasma-ratio om ungefär 0,7). I studier med multipla doser hos kaniner med disseminerad candidiasis samt möss med candidainfektioner i CNS har anidulafungin visats minska svampmängden i hjärnan.

Råttor fick anidulafungin i tre dosnivåer samt anestesi inom en timme med en kombination av ketamin och xylazin. Råttorna i högdosgruppen upplevde infusionsrelaterade reaktioner, som förvärrades av anestesi. Vissa råttor i mellandosgruppen fick liknande reaktioner, men endast efter administrering av anestesi. Inga biverkningar sågs i lågdosgruppen vid närvaro eller frånvaro av anestesi och inga infusionsrelaterade reaktioner i mellandosgruppen i frånvaro av anestesi.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Fruktos

Mannitol

Polysorbat 80

Vinsyra

Natriumhydroxid och/eller Saltsyra (för justering av pH-värdet)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Detta läkemedel får inte blandas eller ges samtidigt med andra läkemedel eller elektrolyter förutom dem som nämns under avsnitt 6.6.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

Avvikelser under 96 timmar upp till 25°C är tillåtna och pulvret kan återföras till kylförvaring.

#### Beredd lösning

Den kemiska och fysikaliska stabiliteten för den beredda lösningen under användning är 24 timmar vid 25°C.

Ur mikrobiologisk synvinkel kan den beredda lösningen, efter god aseptisk tillverkning, användas i upp till 24 timmar vid förvaring vid 25°C.

#### Infusionslösning

Kemisk och fysikalisk stabilitet för infusionslösningen under användning har visats i 48 timmar vid 25 °C eller i 72 timmar vid -20 °C.

Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart, är förvaringstiden och förhållanden före användning, användarens ansvar och skulle normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 till 8 ° såvida inte beredning /utspädning ägt rum under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i kylskåp (2°C – 8°C).

Se avsnitt 6.3 för förvaringsanvisningar efter beredning och spädning av läkemedlet.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

30 ml eller 50 ml injektionsflaska typ 1 glas, med en propp av elastomer (klorobutylgummi) och aluminiumförslutning med avdragbart lock.

Förpackningsstorlek på 1 eller 5 injektionsflaskor.

Det är inte säkert att alla förpackningsstorlekar marknadsförs.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Det finns inga särskilda anvisningar gällande destruktion.

Anidulafungin Reig Jofre ska beredas med vatten för injektionsvätskor och därefter spädas med ENDAST natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning eller 50 mg/ml (5 %) glukos för infusion. Kompatibiliteten för färdigberett Anidulafungin Reig Jofre med intravenösa substanser, tillsatser eller andraläkemedel än 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid för infusion eller 50 mg/ml (5 %) glukos för infusion har inte fastställts.

#### Beredning

Bered varje injektionsflaska aseptiskt med 30 ml vatten för injektionsvätskor till en koncentration av 3,33 mg/ml. Beredningstiden kan ta upp till 5 minuter. Om partiklar eller missfärgning upptäcks vid efterföljande spädning, ska lösningen kasseras.

#### Spädning och infusion

Överför aseptiskt innehållet i den färdigberedda injektionsflaskan (flaskorna) till en påse (eller flaska) för intravenöst bruk, innehållande antingen 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid för infusion eller 50 mg/ml (5 %) glukos för infusion, för att uppnå en anidulafunginkoncentration av 0,77 mg/ml. Nedanstående tabell visar de volymer som krävs för varje dos.

## Spädningskrav för administrering av Anidulafungin Reig Jofre

<b>Dos</b>	<b>Antal flaskor med pulver</b>	<b>Total färdigberedd volym</b>	<b>Infusionsvolym<sup>A</sup></b>	<b>Total infusionsvolym<sup>B</sup></b>	<b>Infusionshastighet</b>	<b>Minsta durationstid för infusion</b>
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

<sup>A</sup> Antingen 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid för infusion eller 50 mg/ml (5 %) glukos för infusion.

<sup>B</sup> Infusionslösningens koncentration är 0,77 mg/ml

Infusionshastigheten ska ej överstiga 1,1 mg/min (likvärdigt med 1,4 ml/min vid beredning och spädnings enligt instruktion) (se avsnitt 4.2, 4.4 och 4.8).

Lösningen ska inspekteras visuellt före administrering för att upptäcka eventuella partiklar eller missfärgning. Om partiklar eller missfärgning upptäcks ska lösningen kasseras.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Bioglan AB  
P.O.Box 50310  
SE-202 13 Malmö  
Sweden

### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

37003

### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

<Datum för det första godkännandet: {DD månad ÅÅÅÅ}>

<Datum för den senaste förnyelsen: {DD månad ÅÅÅÅ}>

<[Kompletteras nationellt]>

### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

12.03.2020