

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Anidulafungin Fresenius Kabi 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 100 mg anidulafungiinia.

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

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Fruktoosi 100 mg/injektiopullo.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.

Valkoinen tai luonnonvalkoinen kuiva-aine.

Käyttökuntoon saatetun liuoksen pH on 3,5–5,5.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Invasiivisen kandidiaasin hoitoon aikuisille ja pediatrialle potilaille (iältään 1 kuukaudesta < 18 vuoteen) (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Anidulafungin Fresenius Kabi -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.

Aikuispotilaat (annostus ja hoidon kesto)

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

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 dialyysihoitoa saaville potilaille. Anidulafungin Fresenius Kabi -valmisteen voi antaa hemodialyysin ajoituksesta riippumatta (ks. kohta 5.2).

Muut erityisryhmät

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

Pediatriset potilaat (iältään 1 kuukaudesta < 18 vuoteen) (annostus ja hoidon kesto)

Ensimmäisenä päivänä annetaan yksi 3,0 mg/kg (enintään 200 mg) kyllästysannos ja sen jälkeen ylläpitoannos 1,5 mg/kg (enintään 100 mg) päivittäin.

Hoidon kesto riippuu potilaan kliinisestä vasteesta.

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

Anidulafungin Fresenius Kabi -valmisteen turvallisuutta ja tehoa vastasyntyneiden vauvojen (< 1 kuukauden ikäisten) hoidossa ei ole varmistettu (ks. kohta 4.4).

Antotapa

Vain laskimoon.

Anidulafungin Fresenius Kabi saatetaan käyttövalmiiksi liuottamalla kuiva-aine injektionesteisiin käytettävällä vedellä pitoisuuteen 3,33 mg/ml ja saatu välikonsentraattiliuos laimennetaan vielä lopulliseksi infuusioliuokseksi pitoisuuteen 0,77 mg/ml. Pediatrisille potilaille annoksen antamiseksi tarvittava infuusioliuostilavuus riippuu lapsen painosta. Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa. Käyttökuntoon saatettu valmiste on kirkas, väritön tai vaaleankeltainen liuos.

Anidulafungin Fresenius Kabi -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 Fresenius Kabi -valmistetta 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

Anidulafungiinin käyttöä ei ole tutkittu potilailla, joilla on kandidaendokardiitti, osteomyeliitti tai meningiitti.

Anidulafungiinin teho on arvioitu vain pienellä määrällä neutropeniapotilaita (ks. kohta 5.1).

Pediatriset potilaat

Anidulafungin Fresenius Kabi -hoitoa ei suositella vastasyntyneille vauvoille (< 1 kuukauden ikäisille). Vastasyntyneiden vauvojen hoito edellyttää, että se kattaa disseminoituneen kandidiaasin, myös keskushermoston kandidiaasin; ei-kliiniset infektiomallit osoittavat, että riittävä keskushermostoon

penetroituminen edellyttää suurempia anidulafungiiniannoksia (ks. kohta 5.3), jolloin valmisteen apuaineena sisältämän polysorbaatti 80:n annos on suurempi. Kirjallisuudessa on raportoitu, että suuriin polysorbaattiannoksiin on vastasyntyneillä liittynyt mahdollisesti hengenvaarallista toksisuutta.

Kohdan 4.2 suosituksia suurempien anidulafungiiniannosten tehon ja turvallisuuden tueksi ei ole kliinisiä tietoja.

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.

Anafylaktiset reaktiot

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

Infuusioon liittyvät reaktiot

Anidulafungiinihoidon yhteydessä on raportoitu infuusioon liittyviä reaktioita, 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).

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

Fruktosisisältö

Potilaille, joilla on perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (HFI) ei saa antaa tätä lääkevalmistetta, ellei se ole ehdottoman välttämätöntä.

Vauvoilla ja pienillä lapsilla (alle 2-vuotiaat) ei vielä välttämättä ole diagnosoitu perinnöllistä fruktoosi-intoleranssia (HFI). Laskimoon annettavat lääkevalmisteet (fruktoosia sisältävät) saattavat olla hengenvaarallisia, eikä niitä pidä antaa tälle väestöryhmälle, paitsi tilanteissa, joissa lääkevalmisteen käytölle on ehdoton kliininen tarve eikä muita hoitovaihtoehtoja ole saatavilla. Kunkin potilaan yksityiskohtaiset HFI-oireisiin liittyvät esitiedot on selvitettävä ennen tämän lääkevalmisteen antoa.

Natriumsisältö

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per injektio-pullo eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

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).

Anidulafungiinin käyttöä ei suositella raskauden aikana, ellei lääkkeestä mahdollisesti saatava hyöty äidille ole suurempi kuin sikiölle mahdollisesti koituva haitta.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö anidulafungiini ihmisen rintamaitoon. Olemassa olevat farmakodynaamiset/toksikologiset tiedot eläimistä ovat osoittaneet anidulafungiinin erittyvän maitoon.

Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko anidulafungiinihoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Anidulafungiinilla uros- ja naarasrotilla tehdyissä tutkimuksissa ei todettu vaikutuksia hedelmällisyyteen (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 100 mg:n annoksen anidulafungiinia saaneilla 840 tutkittavalla esiintyneet lääkkeeseen liittyvät, kaikista syistä johtuvat haittavaikutukset (MedDRA-termit) yleisyysluokkien hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) tai hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) mukaisesti, sekä spontaaniraporteissa ilmoitetut haittavaikutukset, joiden yleisyysluokka on tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutusten vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1. Haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen ≥ 1/10	Yleinen ≥ 1/100, < 1/10	Melko harvinainen ≥ 1/1 000, < 1/100	Harvinainen ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Hyvin harvinainen < 1/10 000	Tuntematon
Veri ja imukudos			Hyytymis- häiriöt			
Immuunijärjestelmä						Anafylaktinen sokki, anafylaktinen reaktio*
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hypokalemia	Hyper- glykemia				
Hermosto		Kouristus, päänsärky				
Verisuonisto		Matala verenpaine, kohonnut verenpaine	Kasvojen punoitus ja kuumotus, kuumat aallot			
Hengityselimet, rintakehä ja välrikarsina		Bronko- spasmi, hengen- ahdistus				
Ruoansulatuselimistö	Ripuli, pahoinvointi	Oksentelu	Ylävatskipu			
Maksa ja sappi		Kohonnut alaniini- amino- transferaasi, kohonnut veren alkalinen fosfataasi, kohonnut aspartaatti- amino- transferaasi, kohonnut veren bilirubiini, kolestaasi	Kohonnut gamma- glutamyyli- transferaasi			
Iho ja ihonalainen kudos		Ihottuma, kutina	Nokkos- ihottuma			
Munuaiset ja virtsatiet		Kohonnut veren kreatiniini				

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			Kipu infuusio- kohdassa			
---	--	--	----------------------------	--	--	--

*ks. kohta 4.4.

Pediatriset potilaat

Anidulafungiinin turvallisuutta tutkittiin prospektiivisessa, avoimessa, vertailemattomassa pediatrisessa tutkimuksessa 68 pediatrisella potilaalla (iältään 1 kuukaudesta < 18 vuoteen), joilla oli invasiivinen kandidiaasi, kandidemia mukaan lukien (ks. kohta 5.1). Tiettyjen maksan ja sapen haittavaikutusten, mukaan lukien suurentuneen alaniiniaminotransferaasipitoisuuden (ALAT) ja suurentuneen aspartaattiaminotransferaasipitoisuuden (ASAT), esiintyvyyden havaittiin suurentuneen yleisemmin näillä pediatrisilla potilailla (7–10 %) kuin aikuisilla (2 %). Perussairausten vaikeusasteen mahdollisuus tai erot ovat saattaneet osaltaan vaikuttaa tähän, mutta sitä ei voida sulkea pois, että maksan ja sapen haittavaikutuksia esiintyy pediatrisilla potilailla paljon useammin kuin aikuisilla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: 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 (≤ 3 x normaalin vaihteluvälin yläraja-arvo) ohimenevästi ja oireettomasti.

Pediatrisilla potilailla tehdyn kliinisen tutkimuksen aikana yksi tutkittava sai kaksi anidulafungiiniannosta, jotka olivat 143 % tarkoitetusta annoksesta. Kliinisiä haittavaikutuksia ei raportoitu.

Anidulafungin Fresenius Kabi 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-glukaanisyntaasientsyymiä, 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 anidulafungiiniherkkyyden testaukseen sekä vastaavat antibioottien herkkyysraja-arvot.

Taulukko 2. EUCAST-raja-arvot

<u>Candida-laji</u>	MIC-raja-arvo (mg/l)	
	< S (Herkkä)	> R (Resistentti)
<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>	4	4
<i>Muut Candida-lajit¹</i>	Ei riittävää näyttöä	
¹ Lajeista riippumattomia raja-arvoja on määritetty lähinnä farmakokineettisten ja farmakodynaamisten tietojen perusteella, ja ne ovat riippumattomia tietyille <i>Candida</i> -lajeille annetuista MIC-jakaumista. Ne on tarkoitettu vain organismeille, joilla ei ole määritettyjä raja-arvoja.		

Aktiivisuus in vivo

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

Koetarkoituksessa aiheutettuja infektoita 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 ei ollut neutropeniaa. Valtaosalla potilaista oli kandidemia, 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. krusein* 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 (≤ 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 ≤ 20 , ja vain muutamalla oli neutropenia.

Taulukossa 3 jäljempänä on esitetty tehotiedot sekä yhdistettyinä että alaryhmittäin.

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

^a Laskettu: anidulafungiini miinus flukonatsoli

^b Joko samanaikainen kandidemia tai ei kandidemiaa

^c Intra-abdominaalinen

^d Tiedot potilaista, joilla oli lähtötilanteessa vain yksi taudinaiheuttaja.

^e 98,3 %:n luottamusväli, sovitettu *post hoc* toissijaisten aikapisteiden toistuvia vertailuja varten.

Taulukossa 4 on kuolleisuusluvut sekä anidulafungiini- että flukonatsoliryhmässä.

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

Neutropeenisiiä potilaita koskevat lisätiedot

Anidulafungiinin tehoa (200 mg:n kyllästysannos laskimoon ja sen jälkeen 100 mg laskimoon päivittäin) aikuisilla neutropeenisillä (absoluuttinen neutrofiilimäärä < 0,5 x 10⁹/l, leukosyyttimäärä < 0,5 x 10⁹/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) tehdyllä analyysillä. Hoitoa annettiin vähintään 14 päivää. Kliinisesti stabiilit potilaat saivat vaihtaa suun kautta annettavaan atsolihoitoon 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 patogeeneit 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 neutrofiilimäärä ≤ 0,5 x 10⁹/l lähtötilanteessa) potilailla, joilla oli invasiivinen kandidiaasi, on arvioitu prospektiivisessä, 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 yhteensä 14 neutropeenistä potilasta (anidulafungiini 11; kaspofungiini 3), joilla oli mikrobiologisesti varmistettu invasiivinen kandidiaasi (MITT-populaatio). Suurimmalla osalla potilaista oli ainoastaan kandidemia. Lähtötilanteessa yleisimmin eristetyt patogeeneit 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 %) anidulafungiinin kohdalla ja 3/3 (100,0 %) kaspofungiinin kohdalla (ero -27,3, 95 %:n CI -80,9, 40,3) sekä vastaavasti koko hoidon loputtua 8/11 (72,7 %) anidulafungiinin kohdalla ja 3/3 (100,0 %) kaspofungiinin kohdalla (ero -27,3, 95 %:n CI -80,9, 40,3). Kaikista syistä johtuva kuolleisuus 6 viikon seurantakäyntiin

saakka oli 4/11 (36,4 %) anidulafungiinin kohdalla (MITT-populaatio) ja 2/3 (66,7 %) kaspofungiinin kohdalla.

Potilaat, joilla oli mikrobiologisesti vahvistettu invasiivinen kandidiaasi (MITT-populaatio) ja neutropenia, tunnistettiin neljästä samalla tavoin suunnitellusta prospektiivisesta, avoimesta, ei-vertailevasta tutkimuksesta yhdistetyistä tiedoista. Anidulafungiinin tehoa (200 mg:n kyllästysannos laskimoon ja sen jälkeen 100 mg laskimoon päivittäin) arvioitiin 35 aikuisella neutropeenillä potilaalla, joiden absoluuttinen neutrofiilimäärä 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 neutropeeniseksi jo lähtötilanteessa. Kaikkia potilaita hoidettiin vähintään 14 päivää. Kliinisesti stabiilit potilaat saivat vaihtaa suun kautta annettavaan atsolihoitoon aikaisintaan 5–10 päivän 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 neutropeeniseksi 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 prospektiivisesta (1 vertailevasta ja 4 avoimesta) tutkimuksesta yhdistetyistä tiedoista tehdyssä analyysissä. Hoitoa annettiin vähintään 14 päivää. Neljässä avoimessa tutkimuksessa mukana olleet potilaat saivat vaihtaa suun kautta annettavaan atsolihoitoon aikaisintaan 5–10 päivää kestäneen anidulafungiinihoidon jälkeen. Analyysissä oli mukana kaikkiaan 129 potilasta. 21 (16,3 %) potilaalla oli samanaikainen kandidemia. APACHE II -pisteiden keskiarvo oli 14,9 (vaihteluväli 2–44). Yleisimmin infektioita 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^a ja kaikista syistä johtuva kuolleisuus potilailla, joilla oli syvän kudoksen kandidiaasi - Yhdistetty analyysi	
MITT-Populaatio n/N (%)	
Onnistunut kokonaisvaste i.v.-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)

^a Onnistunut kokonaisvaste määriteltiin sekä kliinisenä että mikrobiologisena onnistumisena

Pediatriset potilaat

Prospektiivisessa, avoimessa, vertailemattomassa, monikansallisessa tutkimuksessa arvioitiin anidulafungiinin turvallisuutta ja tehoa 68 pediatrisella potilaalla (iältään 1 kuukaudesta < 18 vuoteen), joilla oli invasiivinen kandidiaasi, kandidemia mukaan lukien. Potilaat ositettiin iän mukaan (1 kuukaudesta < 2 vuoteen, 2 vuodesta < 5 vuoteen ja 5 vuodesta < 18 vuoteen), ja he saivat yhden anidulafungiiniannoksen laskimoon vuorokaudessa (ensimmäisenä päivänä yksi 3,0 mg/kg kyllästysannos ja sen jälkeen päivittäin ylläpitoannos 1,5 mg/kg) enintään 35 päivän ajan, minkä jälkeen heillä oli

mahdollisuus siirtyä suun kautta otettavaan flukonatsolihoitoon (6–12 mg/kg/vrk, enintään 800 mg/vrk). Potilaiden seuranta toteutettiin 2 viikkoa ja 6 viikkoa sen jälkeen, kun hoito oli päättynyt.

Niistä 68 potilaasta, jotka saivat anidulafungiinia, 64 potilaalla oli mikrobiologisesti varmistettu *Candida*-infektio, ja he olivat mukana modifoidun intent-to-treat (MITT) -populaation tehoarviossa. Kaikkiaan 61 potilaalta (92,2 %) oli eristetty *Candida* vain verestä. Yleisimmin eristettyjä taudinaiheuttajia olivat *Candida albicans* (25 [39,1 %] potilaalla), ja sen jälkeen *Candida parapsilosis* (17 [26,6 %] potilaalla) ja *Candida tropicalis* (9 [14,1 %] potilaalla). Onnistuneeksi kokonaisvasteeksi määriteltiin sekä onnistunut kliininen vaste (paraneminen tai infektion lieveneminen) että onnistunut mikrobiologinen vaste (eradikaatio tai oletettu eradikaatio). MITT-populaation onnistuneen kokonaisvasteen kokonaisosuudet esitetään taulukossa 6.

Taulukko 6. Yhteenveto onnistuneesta kokonaisvasteesta ikäryhmittäin, MITT-populaatio					
		Onnistunut kokonaisvaste, n (%)			
Ajankohta	Kokonaisvaste	1 kuukaudesta < 2 vuoteen (N=16) n (n/N, %)	2 vuodesta < 5 vuoteen (N=18) n (n/N, %)	5 vuodesta < 18 vuoteen (N=30) n (n/N, %)	Yhteensä (N=64) n (n/N, %)
IV-hoidon lopussa	Onnistunut	11 (68,8)	14 (77,8)	20 (66,7)	45 (70,3)
	95 % CI	(41,3, 89,0)	(52,4, 93,6)	(47,2, 82,7)	(57,6, 81,1)
Koko hoidon lopussa	Onnistunut	11 (68,8)	14 (77,8)	21 (70,0)	46 (71,9)
	95 % CI	(41,3, 89,0)	(52,4, 93,6)	(50,6, 85,3)	(59,2, 82,4)
2 viikon seuranta	Onnistunut	11 (68,8)	13 (72,2)	22 (73,3)	46 (71,9)
	95 % CI	(41,3, 89,0)	(46,5, 90,3)	(54,1, 87,7)	(59,2, 82,4)
6 viikon seuranta	Onnistunut	11 (68,8)	12 (66,7)	20 (66,7)	43 (67,2)
	95 % CI	(41,3, 89,0)	(41,0, 86,7)	(47,2, 82,7)	(54,3, 78,4)

95 % CI = binomiosuukien eksakti 95 %:n luottamusväli Clopper–Pearsonin menetelmällä;

MITT = modifioitu intent-to-treat -populaatio; N = tutkittavien lukumäärä populaatiossa; n = niiden tutkittavien lukumäärä, jotka saivat vasteen

5.2 Farmakokinetiikka

Yleiset farmakokineettiset ominaisuudet

Anidulafungiinin farmakokinetiikkaa on tutkittu 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 spesifisesti 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 (kuvastaa suurinta osaa plasman pitoisuus-aika-profiilista) ja terminaalinen puoliintumisaika on 40–50 tuntia (kuvastaa profiilin terminaalisen eliminaation vaihetta).

Terveille tutkimushenkilöille annettiin kliinisessä kerta-annostutkimuksessa radioaktiivisesti (^{14}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}) oli 3 mg/l. Vakaan tilan keskimääräinen AUC-arvo oli noin 110 mg·h/l.

Paino

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

Sukupuoli

Anidulafungiinin pitoisuudet terveiden miesten ja naisten plasmassa ovat samaa luokkaa. Toistuvan annon potilastutkimuksissa anidulafungiinin puhdistuma oli hieman nopeampi (noin 22 %) miehillä.

Ikäkkäät potilaat

Farmakokineettinen populaatioanalyysi osoitti, että mediaanipuhdistuma erosi hieman ikäkkäiden (potilaat ≥ 65 v, mediaani $\text{Cl} = 1,07$ l/h) ja muun ikäisten (potilaat < 65 v, mediaani $\text{Cl} = 1,22$ l/h) välillä. Puhdistuman vaihteluväli oli kuitenkin samaa luokkaa.

Etninen tausta

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 metaboloitu maksassa. Anidulafungiinin farmakokinetiikkaa on tutkittu tutkimushenkilöillä, joiden maksan vajaatoiminta oli Child–Pugh-asteikolla arvioituna luokkaa A, B tai C. Anidulafungiinipitoisuudet eivät suurene minkäänasteista maksan vajaatoimintaa sairastaneilla.

tutkimushenkilöillä. Vaikka AUC-arvon todettiin pienenevän hieman potilailla, joilla maksan vajaatoiminnan Child–Pugh-luokka oli C, arvon pienemmän pysyi vaihteluvälillä, joka on todettu terveiden tutkimushenkilöiden 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 immunteetiltään 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 suurensivat 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.

Anidulafungiinin farmakokinetiikkaa tutkittiin prospektiivisessä, avoimessa, vertailemattomassa, pediatrisessa tutkimuksessa 66 pediatrisella potilaalla (1 kuukaudesta < 18 vuoteen), joilla oli invasiivinen kandidiaasi, kandidemia mukaan lukien, ja jotka saivat kyllästysannoksen 3,0 mg/kg ja ylläpitoannoksen 1,5 mg/kg/vrk (ks. kohta 5.1). Invasiivista kandidiaasia, kandidemia mukaan lukien, sairastavien aikuisten ja pediatristen potilaiden yhdistettyjen tietojen populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella keskimääräistä altistusta vakaassa tilassa kuvaavat parametrit ($AUC_{0-24,ss}$ ja $C_{\min,ss}$) olivat pediatristen potilaiden kaikissa ikäryhmissä (1 kuukaudesta < 2 vuoteen, 2 vuodesta < 5 vuoteen ja 5 vuodesta < 18 vuoteen) kaikkiaan verrattavissa niihin aikuisiin nähden, jotka saivat kyllästysannoksen 200 mg ja ylläpitoannoksen 100 mg/vrk. Painon suhteen vakioitu puhdistuma ($l/h/kg$) ja jakautumistilavuus vakaassa tilassa (l/kg) olivat kaikissa ikäryhmissä samankaltaiset.

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 entsyymi- 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 istukkaeseen, ja sitä löytyi sikiöiden plasmasta.

Alkioiden ja sikiöiden kehitystutkimuksissa käytetyt annokset olivat 0,2 ja 2 kertaa (rotta) sekä 1 ja 4 kertaa (kaniinit) suurempia kuin hoidon ylläpitoannokseksi ehdotettu 100 mg/vrk.

Anidulafungiini ei aiheuttanut rotille lääkkeeseen liittyvää kehitystoksisuutta suurimmalla testatulla annoksella. Kaniineilla havaittuja kehitysvaihteluja (sikiöiden painon lievä aleneminen) ilmeni vain suurimmalla testatulla annoksella, joka oli myös toksinen emolle.

Terveillä aikuisilla ja vastasyntyneillä rotilla anidulafungiinipitoisuus aivoissa oli pieni (aivo-plasmasuhde noin 0,2) kerta-annoksen jälkeen. Pitoisuus aivoissa kuitenkin suureni terveillä vastasyntyneillä rotilla viiden päivittäisen annoksen jälkeen (aivo-plasmasuhde noin 0,7).

Anidulafungiini on osoitettu vähentävän aivojen sienikuormaa moniannostutkimuksissa, jotka tehtiin disseminoitunutta kandidaasia sairastavilla kaniineilla ja keskushermoston kandidaifektiota sairastavilla hiirillä. Disseminoituneen kandidiaasin ja hematogeenisen *Candida*-peräisen

meningoenkefaliitin farmakokineettis-farmakodynaamisten tutkimusten kaniinimallien tulokset osoittivat, että keskushermoston kudosten infektioiden optimaaliseen hoitoon tarvittiin suurempia annoksia muihin kudoksiin verrattuna (ks. kohta 4.4).

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 ilman anesteetteja saaneilla rotilla ei ilmennyt infuusion liittyneitä reaktioita.

Nuorilla rotilla tehdyt tutkimukset eivät osoittaneet aikuisiin eläimiin verrattuna suurempaa alttiutta anidulafungiinin maksatoksisuudelle.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Fruktoosi
Mannitoli
Polysorbaatti 80
Viinihappo
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)
Kloorivetyhappo (pH:n säätöön)

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kesto aika

24 kuukautta

Käyttökuntoon saatettu liuos

Käyttökuntoon saatetun liuoksen käytönaikaiseksi kemialliseksi ja fysikaaliseksi säilyvyydeksi on osoitettu 24 tuntia 25 °C:n lämpötilassa.

Infusioneste, liuos

Infuusioliuoksen käytönaikaiseksi kemialliseksi ja fysikaaliseksi säilyvyydeksi on osoitettu 48 tuntia 25 °C:n lämpötilassa. Ei saa jäätyä.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulisi käyttää heti käyttökuntoon saattamisen tai laimentamisen jälkeen. Jos valmistetta ei käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saisi tavallisesti ylittää 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa (jääkaapissa), ellei valmisteeseen käyttökuntoon saattamista ja laimentamista ole tehty valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytystä koskevat erityiset varotoimet

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C).

Poikkeamat enintään 25 °C:n lämpötilasta ovat sallittuja 96 tunnin ajan, ja kuiva-aine voidaan palauttaa jääkaappisäilytykseen.

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

30 ml:n tyyppi 1 väritön lasinen injektio-pullo, jossa fluoripolymeeripäällysteinen bromobutyylikumitulppa ja alumiinisetti sekä irti napsautettava korkki.

Pakkauskoost: 1 injektio-pullo.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Anidulafungin Fresenius Kabi on saatettava käyttökuntoon injektioneiteisiin käytettävällä vedellä ja laimennettava sen jälkeen VAIN joko 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusio-liuoksella tai 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infuusio-liuoksella. Käyttökuntoon saatetun Anidulafungin Fresenius Kabin yhteensopivuutta muiden laskimonsisäisesti annosteltavien aineiden, lisäaineiden tai lääkkeiden kanssa kuin 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusio-liuoksen tai 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infuusio-liuoksen kanssa ei ole vahvistettu.

Käyttökuntoon saattaminen

Saata jokainen injektio-pullo aseptisesti käyttökuntoon 30 ml:lla injektioneiteisiin käytettävää vettä, jolloin pitoisuudeksi tulee 3,33 mg/ml. Käyttökuntoon saattaminen voi kestää jopa 2 minuuttia. Jos käyttökuntoon saattamisen jälkeen tehtävän laimentamisen jälkeen on hiukkasia tai värjäntymistä nähtävissä, liuos on hävitettävä. Käyttökuntoon saatettu valmiste on kirkas, väritön tai vaaleankeltainen liuos.

Laimentaminen ja infuusio

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

Anidulafungin Fresenius Kabin laimentaminen annostelua varten

Annos	Kuiva- aine- injektio- pullojen lkm	Infuusio- konsentraatti- liuosta yhteensä	Laimen- time na käyte- tävää infuusio- liuosta ^A	Infusoitavaa liuosta yhteensä ^B	Infuusio- nopeus	Infusion minimikesto
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 Joko 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusio-liuosta tai 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infuusio-liuosta.

^B Infuusio-liuoksen pitoisuus on 0,77 mg/ml.

Käyttövalmiiksi saatettu infuusiokonsentraattiliuos pitää laimentaa edellä olevan taulukon mukaisesti, jotta infuusio-liuoksen lopulliseksi pitoisuudeksi saadaan 0,77 mg/ml. Pediatrien potilaiden (iältään 1 kuukaudesta alle 18 vuoteen) annokseen tarvittava infuusio-liuostilavuus vaihtelee potilaiden painon perusteella (ks. kohta 4.2).

Infusionopeus ei saa ylittää 1,1 mg/min (vastaa 1,4 ml/min, kun liuottaminen ja laimentaminen on tehty ohjeen mukaan) (ks. kohdat 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

Fresenius Kabi AB
751 74 Uppsala
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

36010

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 11.10.2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26.1.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Anidulafungin Fresenius Kabi 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: 100 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 och pediatrika patienter i åldern 1 månad till < 18 år (se avsnitt 4.4 och 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Anidulafungin Fresenius Kabi 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.

Vuxen population (dosering och behandlingstid)

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

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 Fresenius Kabi 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).

Pediatrik population (1 månad till < 18 år) (dosering och behandlingstid)

En startdos på 3,0 mg/kg (överskrid inte 200 mg) bör ges dag 1 följt av en daglig underhållsdos på 1,5 mg/kg (överskrid inte 100 mg).

Behandlingstiden bör baseras på patientens kliniska respons.

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

Säkerhet och effekt för Anidulafungin Fresenius Kabi har inte fastställts för nyfödda barn (< 1 månad gamla) (se avsnitt 4.4).

Administreringsätt

Endast för intravenös användning.

Anidulafungin Fresenius Kabi 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 för den slutliga infusionslösningen. För en pediatrik patient varierar volymen infusionsvätska som krävs för att leverera dosen beroende på barnets vikt. Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

Det rekommenderas att Anidulafungin Fresenius Kabi 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 Fresenius Kabi 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 Fresenius Kabi har inte studerats på patienter med *Candida endocarditis*, osteomyelit eller meningit.

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

Pediatrik population

Behandling med Anidulafungin Fresenius Kabi hos nyfödda (< 1 månad gamla) rekommenderas inte. Behandling av nyfödda kräver ett övervägande om skydd mot disseminerad candidiasis som omfattar det centrala nervsystemet (CNS). Icke-kliniska infektionsmodeller tyder på att högre doser av anidulafungin krävs för att uppnå adekvat CNS-penetration (se avsnitt 5.3), vilket resulterar i högre doser polysorbit 80, ett av beredningens hjälpämnen. Höga doser av polysorbater har associerats med potentiellt livshotande toxiciteter hos nyfödda enligt vad som rapporterats i litteraturen.

Det finns inga kliniska data som stödjer effekten och säkerheten för högre doser av anidulafungin än vad som rekommenderas i 4.2.

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).

Förvärrande 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 iaktas vid samtidig administrering av anidulafungin och anestetika.

Fruktosinnehåll

Patienter med arvetärfäruktosintolerans ska inte använda detta läkemedel om det inte är absolut nödvändigt.

Spädbarn och små barn (yngre än 2 år) kanske inte ännu har diagnostiserats med arvetärfäruktosintolerans. Läkemedel (som innehåller fruktos) som ges intravenöst kan vara livshotande och är kontraindicerat i denna population om det inte är livsnödvändigt och inga andra alternativ finns. Detaljerad anamnes med avseende på symtom på arvetärfäruktosintolerans ska tas upp för varje patient innan detta läkemedel ordineras.

Natrium innehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per injektionsflaska, det vill säga näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Pediatrik 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 Fresenius Kabi 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 Fresenius Kabi 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 ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1000$), 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 ≥ 1/10	Vanliga ≥ 1/100, < 1/10	Mindre vanliga ≥ 1/1000, <1/100	Sällsynta ≥ 1/10,000, <1/1 000	Mycket sällsynta < 1/10 000	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet			Koagulopati			
Immunsystemet						Anafylaktisk chock, anafylaktisk reaktion *
Metabolism och nutrition	Hypokalemi	Hyperglykemi				
Centrala och perifera nervsystemet		Konvulsion, huvudvärk				
Blodkärl		Hypotoni, hypertoni	Rodnad, värmvallningar			
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Bronkospasm, dyspné				
Magtarmkanalen	Diarré, illamående	Kräkningar	Smärta i den övre delen av buken			
Lever och gallvägar		Förhöjt alaninamino-transferas, förhöjt alkalinfosfatas i blodet, förhöjt aspartatamino-transferas, förhöjt bilirubin i blodet, kolestas	Förhöjt gamma-glutamyl-transferas			
Hud och subkutan vävnad		Utslag, pruritus	Urtikaria			
Njurar och urinvägar		Förhöjt kreatinin i blodet				
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället			Smärta vid infusionsstället			

* Se avsnitt 4.4.

Pediatriisk population

Säkerheten för anidulafungin undersöktes hos 68 pediatriiska patienter (1 månad till < 18 år) med invasiv candidiasis inklusive candidemi (ICC) i en prospektiv, öppen, icke-komparativ pediatriisk studie (se avsnitt 5.1). Frekvensen av vissa biverkningar i lever och gallvägar, såsom förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) och förhöjt aspartataminotransferas (ASAT) var högre (7-10 %) hos dessa pediatriiska patienter än hos vuxna (2 %). Även om slumpen eller olikheter i underliggande sjukdomars svårighetsgrad kan ha bidragit, kan det inte uteslutas att biverkningar i lever och gallvägar inträffar oftare hos pediatriiska patienter än hos vuxna.

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 via:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

FI-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 (≤ 3 x högre än övre normalvärdet (Upper Limit of Normal – ULN)).

Under en pediatriisk klinisk studie fick en försöksperson två doser anidulafungin som var 143 % av den förväntade dosen. Inga kliniska biverkningar rapporterades.

Anidulafungin Fresenius Kabi är inte dialyserbart.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: – Antimykotika för systemiskt bruk, övriga antimykotika för systemiskt bruk.
ATC-kod: J02AX06

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 cellvägg. 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

Candida-art	MIC brytpunkt (mg/l)	
	≤S (känslighet)	>R (resistent)
<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>	4	4
Övriga <i>Candida spp.</i> ¹	Otilräckliga belägg	

¹ Icke artrelaterade brytpunkter har fastställts huvudsakligen baserat på farmakokinetiska/farmakodynamiska data och är oberoende av MIC-värden för specifika *Candida*-arter. De är avsedda för användning endast för organismer som inte har specifika brytpunkter.

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 (≤ 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 %) och *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 ≤ 20 , och mycket få hade neutropeni.

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

Tabell 3. Global framgång i MITT-gruppen: primära och sekundära endpoints			
	Anidulafungin	Flukonazol	Skillnad mellan grupperna ^a (95% CI)
Slutet av IV-behandlingen (1° endpoint)	96/127 (75,6%)	71/118 (60,2%)	15,42 (3,9, 27,0)
Endast candidemi	88/116 (75,9%)	63/103 (61,2%)	14,7 (2,5, 26,9)
Andra sterila lokaler ^b	8/11 (72,7%)	8/15 (53,3%)	-
Peritonealvätska/IA ^c abscess	6/8	5/8	
Annat	2/3	3/7	
<i>C. albicans</i> ^d	60/74 (81,1%)	38/61 (62,3%)	-
Non- <i>albicans</i> -arter ^e	32/45 (71,1%)	27/45 (60,0%)	-
Apache II -poäng ≤ 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 ³ > 500)	94/124 (75,8%)	69/114 (60,5%)	-
Neutropena (ANC, cells/mm ³ < 500)	2/3	2/4	-
Vid andra endpoints			
Vid slutet av hela behandlingen	94/127 (74,0%)	67/118 (56,8%)	17,24 (2,9, 31,6) ^e
2 veckors uppföljning	82/127 (64,6%)	58/118 (49,2%)	15,41 (0,4, 30,4) ^e
6 veckors uppföljning	71/127 (55,9%)	52/118 (44,1%)	11,84 (-3,4, 27,0) ^e

^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.

Mortaliten i anidulafunginarmen och flukonazolarmen visas i Tabell 4.

Tabell 4. Mortalitet		
	Anidulafungin	Flukonazol
Total studie mortalitet	29/127 (22,8%)	37/118 (31,4%)
Mortalitet under studiebehandlingen behandling	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 < 500 celler/mm³, vita blodkroppar < 500 celler/mm³ 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 azol-behandling 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 < 500 celler/mm³ 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 < 500 celler/mm³ eller vita blodkroppar < 500 celler/mm³ (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 provaren 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 azol-behandling 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-poängen var 14,9 (spännvidd 2–44). De vanligaste infektionsställen 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 responsfrekvens^a samt mortalitet av alla orsaker hos patienter med candidiasis i djup vävnad – poolad analys	
MITT-population n/N (%)	
Global framgångsrik responsfrekvens EOIVT^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)
Global framgångsrik respons vid EOT^b	94/129 (72,9)
Mortalitet av alla orsaker	40/129 (31,0)

^a Global framgångsrik respons definierades som både klinisk och mikrobiologisk framgång

^b EOIVT, slutet på intravenös behandling (End of Intravenous Treatment); EOT, slut på all behandling (End of All Treatment)

Pediatrik population

I en prospektiv, öppen, icke-komparativ, multinationell studie bedömdes säkerheten och effekten för anidulafungin på 68 pediatrika patienter i åldern 1 månad till < 18 år med invasiv candidiasis inklusive candidemi (ICC). Patienterna stratifierades efter ålder (1 månad till < 2 år, 2 till < 5 år och 5 till < 18 år) och fick en gång dagligen intravenöst anidulafungin (startdos på 3,0 mg/kg dag 1 och därefter en daglig underhållsdos på 1,5 mg/kg) i upp till 35 dagar, följt av ett frivilligt byte till oralt flukonazol (6-12 mg/kg/dag, högst 800 mg/dag). Patienterna följdes upp vid 2 och 6 veckor efter EOT.

Av de 68 patienter som fick anidulafungin hade 64 en mikrobiologiskt bekräftad Candida-infektion och bedömdes avseende effekt i den modifierade intent-to-treat-populationen (MITT). Hos totalt 61 patienter (92,2 %) isolerades Candida endast från blod. De vanligaste isolerade patogenerna var Candida albicans (25 [39,1 %] patienter), följt av Candida parapsilosis (17 [26,6 %] patienter) och Candida tropicalis (9 [14,1 %] patienter). Global framgångsrik respons definierades som framgångsrik klinisk respons (i form av botad infektion eller förbättring) tillsammans med framgångsrik mikrobiologisk respons (i form av utläkning eller förmodad utläkning). Den totala frekvensen för global framgångsrik respons i MITT-populationen presenteras i tabell 6.

Tabell 6. Översikt över global framgångsrik respons efter åldersgrupp, MITT-population					
		Global framgångsrik respons, n (%)			
Tidpunkt	Global respons	1 månad till < 2 år (N=16) n (n/N, %)	2 till < 5 år (N=18) n (n/N, %)	5 till < 18 år (N=30) n (n/N, %)	Totalt (N=64) n (n/N, %)
EOIVT	Framgång	11 (68,8)	14 (77,8)	20 (66,7)	45 (70,3)
	95 % KI	(41,3; 89,0)	(52,4; 93,6)	(47,2; 82,7)	(57,6; 81,1)
EOT	Framgång	11 (68,8)	14 (77,8)	21 (70,0)	46 (71,9)
	95 % KI	(41,3; 89,0)	(52,4; 93,6)	(50,6; 85,3)	(59,2; 82,4)
FU efter 2 veckor	Framgång	11 (68,8)	13 (72,2)	22 (73,3)	46 (71,9)
	95 % KI	(41,3; 89,0)	(46,5; 90,3)	(54,1; 87,7)	(59,2; 82,4)
FU efter 6 veckor	Framgång	11 (68,8)	12 (66,7)	20 (66,7)	43 (67,2)
	95 % CI	(41,3; 89,0)	(41,0; 86,7)	(47,2; 82,7)	(54,3; 78,4)

95 % KI = exakt 95 % konfidensintervall för binomialfördelning med Clopper-Pearsons metod, EOIVT = slutet av den intravenösa behandlingen, EOT = slutet av all behandling, FU = uppföljning, MITT = modifierad intent-to-treat, N = antal personer i populationen, n = antal personer med respons.

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 blod-hjärnbarriären.

Biotransformering

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

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 koncentration- tidprofilen 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 (^{14}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 ≥ 65 år, median-CL = 1,07 liter/timme) och den något yngre gruppen (patienter < 65 år, median-CL = 1,22 liter/timme), medan spännvidden 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.

Pediatrik population

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.

Farmakokinetiken för anidulafungin undersöktes hos 66 pediatrika patienter (1 månad till < 18 år) med ICC i en prospektiv, öppen, icke-komparativ pediatrik studie efter administrering av en startdos på 3,0 mg/kg och en underhållsdos på 1,5 mg/kg/dag (se avsnitt 5.1). Baserat på den populationsfarmakokinetiska analysen av kombinerade data från vuxna och pediatrika patienter med ICC var parametrarna för genomsnittlig exponering ($AUC_{0-24,ss}$ och $C_{min,ss}$) vid steady state för alla pediatrika patienter i samtliga åldersgrupper (1 månad till < 2 år, 2 till < 5 år och 5 till < 18 år) jämförbara med dem för vuxna som får en startdos på 200 mg och en underhållsdos på 100 mg/dag. CL korrigerad för kroppsvikt (l/h/kg) och distributionsvolym vid steady state (l/kg) var likartade i alla åldersgrupper.

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 ökade 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 centrala nervsystemet (CNS) har anidulafungin visats minska svampmängden i hjärnan. Resultaten från farmakokinetisk-farmakodynamiska studier på kaninmodeller av disseminerad candidiasis och hematogen Candida-meningoencefalit tydde på att högre doser av anidulafungin krävdes för att på bästa sätt behandla infektioner i CNS-vävnader i förhållande till icke-CNS-vävnader (se avsnitt 4.4).

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.

Studier utförda på juvenila råttor tydde inte på större känslighet för hepatotoxicitet orsakad av anidulafungin än hos vuxna djur.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Fruktos
Mannitol
Polysorbat 80
Vinsyra
Natriumhydroxid (för justering av pH-värdet)
Saltsyra (för justering av pH-värdet)

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

2 år

Beredd lösning

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

Infusionslösning

Kemisk och fysikalisk stabilitet för infusionslösningen har visats under 48 timmar vid 25 °C. Får ej frysas.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska läkemedlet användas omedelbart efter beredning eller spädning. Om det inte används omedelbart är förvaringstider och förvaringsvillkor före användning användarens ansvar och ska normalt inte överstiga 24 timmar vid 2 till 8 °C (i kylskåp), om inte beredning och spädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

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

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

6.5 Förpackningstyp och innehåll

30 ml färglös injektionsflaska av typ I-glas med en propp av brombutylgummi täckt med fluoropolymer och aluminiumförslutning med avdragbart lock.

Förpackning innehållande 1 injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Det finns inga särskilda anvisningar gällande destruktion.

Anidulafungin Fresenius Kabi 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 Fresenius Kabi med intravenösa substanser, tillsatser eller andra läkemedel 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 2 minuter. Om partiklar eller missfärgning upptäcks vid efterföljande spädning, ska lösningen kasseras. Beredd lösning är en klar, färglös till ljus gul lösning.

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 Fresenius Kabi

Dos	Antal flaskor med pulver	Total färdigberedd volym	Infusionsvolym ^A	Total infusionsvolym ^B	Infusionshastighet	Minsta durationstid för infusion
100 mg	1	30 ml	100 ml	130 ml	1,4 ml/minut	90 min
200 mg	2	60 ml	200 ml	260 ml	1,4 ml/minut	180 min

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

^B Infusionslösningens koncentration är 0,77 mg/ml

Innehållet i en färdigberedd flaska ska spädas enligt tabellen ovan för att en infusionslösning med en slutlig koncentration på 0,77 mg/ml ska erhållas. För pediatrika patienter i åldern 1 månad till < 18 år varierar volymen infusionslösning som krävs för att leverera dosen beroende på patientens vikt (se avsnitt 4.2).

Infusionshastigheten ska ej överstiga 1,1 mg/min (likvärdigt med 1,4 ml/min vid beredning och spädning 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

Fresenius Kabi AB
751 74 Uppsala
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

36010

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 11.10.2019

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

26.1.2021