

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Anidulafungin Accord 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektioampulli sisältää 100 mg anidulafungiinia.
Käyttövalmiiksi saatettu infuusiokonsentraattiliuos sisältää anidulafungiinia 3,33 mg/ml ja laimennettu liuos 0,77 mg/ml.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:
Fruktoosi 102,5 mg / injektioampulli

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Valkoinen tai lähes valkoinen kiinteä aine tai jauhe.
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 Accord -hoito on aloitettava sellaisen lääkärin toimesta, jolla on kokemusta invasiivisten sieni-infektioiden hoidosta.

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

Annostus

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.

Hoidon kesto

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 Accordin voi antaa hemodialyysin ajoituksesta riippumatta (ks. kohta 5.2).

Muut erityisryhmät

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

Pediatriset potilaat

Anidulafungin Accordin 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 Accord 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 lääkevalmisteeseen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

Anidulafungin Accord -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 Accordia 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 Accordin käyttöä ei ole tutkittu potilailla, joilla on kandidaendokardiitti, osteomyeliitti tai meningiitti.

Anidulafungin Accordin 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.

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.

Ei-kliinisessä (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.

Fruktoosisisältö

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 siklosporiniin, vorikonatsolin tai takrolimuusin annostusta ei suositella muutettavaksi. Anidulafungiini-annostuksen 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

Anidulafungiinin käyttöä raskaana oleville naisille ei ole tutkittu. Lieviä kehitysvaikutuksia havaittiin, kun anidulafungiinia annettiin kaniineille tiineysaikana emolle toksinen annos (ks. kohta 5.3). Mahdollista vaaraa ihmiselle ei tiedetä. Siksi anidulafungiinin käyttöä raskausaikana ei suositella.

Imetys

Eläintutkimukset ovat osoittaneet anidulafungiinin erittyvän maitoon. Sen erittymisestä äidinmaitoon ei ole tietoa. Harkittaessa imetyksen tai anidulafungiinihoidon jatkamista tai lopettamista, on otettava huomioon imetyksen hyöty lapselle ja anidulafungiinin hyöty äidille.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Anidulafungiinia on annettu kliinisissä tutkimuksissa laskimoon joko kerta-annoksina tai toistuvina annoksina 1 565 tutkimushenkilölle: 2 ja 3 vaiheen tutkimuksissa 1 308 potilaalle (923 potilaalle, joilla oli kandidemia / invasiivinen kandidiaasi; 355 potilaalle, joilla oli kandidiaasi suussa/ruokatorvessa; 30 potilaalle, joilla oli invasiivinen aspergilloosi) ja ensimmäisen vaiheen tutkimuksissa 257 potilaalle.

Anidulafungiinin turvallisuusprofiili perustuu 840 potilaaseen, joilla oli kandidemia / invasiivinen kandidiaasi ja jotka saivat suositellun 100 mg vuorokausiannoksen yhdeksässä tutkimuksessa. Alun perin kolmessa tutkimuksessa (yhdessä vertailututkimuksessa vs. flukonatsoli ja kahdessa ei-vertailevassa tutkimuksessa) tutkittiin 204 potilasta. Näiden potilaiden laskimonsisäinen hoito kesti keskimäärin 13,5 päivää (vaihteluväli 1-38 vrk), ja 119 potilasta sai anidulafungiinia ≥ 14 päivää. Lisäksi kuudessa tutkimuksessa (kahdessa vertailututkimuksessa vs. kaspofungiini ja neljässä ei-vertailevassa tutkimuksessa) tutkittiin 636 potilasta, mukaan lukien 53 neutropeenistä potilasta ja 131 potilasta, joilla oli jokin syvän kudoksen infektiio; infuusioiden kesto oli keskimäärin 10,0 päivää (vaihteluväli 1-42 vrk) neutropeenisillä potilailla ja vastaavasti 14,0 päivää (vaihteluväli 1-42 vrk) potilailla, joilla oli jokin syvän kudoksen infektiio. Haittavaikutukset olivat tyypillisesti lieviä tai kohtalaisia ja johtivat vain harvoin hoidon lopettamiseen.

Anidulafungiinilla on ilmoitettu infuusioon liittyviä haittavaikutuksia kliinisissä tutkimuksissa: tällaisia vaikutuksia olivat punoitus, kuumat aallot, kutina, ihottuma ja nokkosihottuma. Yhteenveto näistä haittavaikutuksista on esitetty taulukossa 1.

Haittavaikutustaulukko

Seuraavassa taulukossa on esitetty lääkkeeseen liittyvät, kaikista syistä johtuvat haittavaikutukset (MedDRA termit) 840 tutkittavalla, jotka saivat 100 mg:n annoksen anidulafungiinia yleisyysluokassa 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

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen $\geq 1/10$	Yleinen $\geq 1/100$, $< 1/10$	Melko harvinainen $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$	Harvinainen $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$	Hyvin harvinainen $< 1/10\ 000$	Tuntematon
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			
Maksa ja sappi		Kohonnut Alaniiniaminotransferaasi, Kohonnut veren alkalinen	Kohonnut Gammaglutamyltransferaasi			

		fosfataasi, kohonnut aspartaatti- aminotransferaasi, kohonnut veren bilirubiini, kolestaasi				
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.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Tämä mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia 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 terveille 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.

Anidulafungin Accord 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 sienien 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 lisäkokeuksia.

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 -herkkyiden testaukseen sekä vastaavat antibioottien herkkyysraja-arvot.

Taulukko 2. EUCAST-raja-arvot

<i>Candida</i> -laji	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> ¹	0,002	4
Muut <i>Candida</i> -lajit ²	Ei riittävää näyttöä	

¹ *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 merkittävästi erilaisia verrattuna muihin lajeihin. Ekinokandiinien käyttöä kandidemioiden hoidossa ei silti pidetä ensisijaisena hoitovaihtoehtona *C. parapsilosis* -lajin vuoksi.

² EUCAST ei ole määrittänyt lajeista riippumattomia raja-arvoja anidulafungiinille.

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 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. 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 on esitetty tehotiedot sekä yhdistettyinä että alaryhmittäin.

Taulukko 3. Hoidon kokonaisonnistuminen MITT-populaatiossa: ensi- ja toissijaiset pääte muuttajat

	Anidulafungiini	Flukonatsoli	Ryhmiä välinen ero ^a (95 % CI)
Laskimonsisäisen hoidon loputtua (ensisijainen pääte muuttaja)	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> -laji ^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 pääteuuttajat			
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) ^c
6 viikon seuranta	71/127 (55.9 %)	52/118 (44.1 %)	11.84 (-3.4, 27.0) ^c

^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 pääteuuttajien 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 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 $\leq 0,5 \times 10^9/l$, leukosyyttimäärä $\leq 0,5 \times 10^9/l$ 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. Analyysissa 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 neutropeenillä (absoluuttinen neutrofiilimäärä $\leq 0,5 \times 10^9/l$ 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 atsolihoidon 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 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 %) anidulafungiin kohdalla ja 3/3 (100,0 %) kaspofungiinin 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 %) 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 prospektiivisestä, 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 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 atsolihoidon 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 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 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 atsolihoidon 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* (1,6 %; 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 ja kaikista syistä johtuva kuolleisuus potilailla, joilla oli syvän kudoksen kandidiaasi – Yhdistetty analyysi

	MITT Populaatio n/N (%)
Onnistunut kokonaisvaste IV-hoidon loputtua^b	
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^b	94/129 (72.9)
Kaikista syistä johtuva kuolleisuus	40/129 (31.0)
^a Onnistunut kokonaisvaste määriteltiin sekä kliinisenä että mikrobiologisena onnistumisena	
^b EOIVT, IV-hoidon loputtua; EOT, Koko hoidon loputtua.	

5.2 Farmakokineetikka

Yleiset farmakokineettiset ominaisuudet

Anidulafungiinin farmakokineetikka 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 farmakokineetikalle 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 (¹⁴C) 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).

Erytisyryhmät

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 farmakokineettisissä 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.

Iäkkäät potilaat

Farmakokineettinen populaatioanalyysi osoitti, että mediaanipuhdistuma erosi hieman iäkkäiden (potilaat ≥ 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 suurene minkäänasteista maksan vajaatoimintaa sairastaneilla tutkimushenkilöillä. Vaikka AUC-arvon todettiin pienenevän hieman potilailla, joilla maksan vajaatoiminnan Child-Pugh-luokka oli C, arvon pienempi 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 neutropeenisellä immunitetiltään heikentyneellä lapsella (2-11 v) ja nuorella (12-17 v). Vakaan 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. Rotilla tehdyt eläinkokeet ovat osoittaneet, että anidulafungiini voi vaikuttaa sydämen toimintaan, vaikka näiden löydösten kliininen merkitys ei ole tiedossa.

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 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/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 infuusioon liittyneitä reaktioita, joita anestesia pahensi. Joillakin keskiuurta annosta saaneilla rotilla ilmeni samankaltaisia reaktioita mutta vasta anesteettien annon jälkeen. Pientä annosta saaneilla rotilla ei ilmennyt haittavaikutuksia anesteettien kanssa eikä ilman niitä. Keskiuurta annosta saaneilla rotilla ei ilmennyt infuusioon liittyneitä reaktioita ilman anesteetteja.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Fruktoosi
Mannitoli
Polysorbaatti 80
Maitohappo
Natriumhydroksidi (happamuuden säätöön)
Kloorivetyhappo (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

36 kuukautta

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

Käyttövalmiiksi saatettu liuos:

Käyttövalmiiksi saatettua liuosta voi säilyttää korkeintaan 25 °C:ssa enintään 24 tuntia.

Käyttövalmiiksi saatetun liuoksen kemiallinen ja fysikaalinen stabiilitetti käytön aikana on 24 tuntia 25°C:ssa.

Mikrobiologisesti kannalta katsoen valmiste tulisi käyttää välittömästi. Jos liuosta ei käytetä välittömästi, säilytysajat ja -olosuhteet ennen valmisteen antoa ovat käyttäjän vastuulla.

Infuusioliuos:

Infuusioliuosta voi säilyttää 25 °C:ssa 48 tuntia tai pakastettuna ainakin 72 tuntia.

Infuusioliuoksen kemiallinen ja fysikaalinen stabiilitetti käytön aikana on 48 tuntia 25 °C:ssa.

Mikrobiologisesti kannalta katsoen valmiste tulisi käyttää välittömästi. Jos liuosta ei käytetä välittömästi, säilytysajat ja -olosuhteet ennen valmisteen antoa ovat käyttäjän vastuulla eivätkä normaalisti saa ylittää 24 tuntia 2°C - 8°C:ssa, ellei laimentaminen ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäättyä.

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

Tyyppin 1 lasista tehty väritön injektiopullo (30 ml), jossa on bromobutyylikumisuljin ja alumiininen repäisyseinä ja muovinen kansi.

Pakkauskooko: 1 injektiopullo.

6.6 Erityiset varoitimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)

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

Käyttövalmiiksi saattaminen

Saata jokainen injektiopullo aseptisesti käyttövalmiiksi 30 ml:lla injektioneiteisiin käytettävää vettä ja ravista huolellisesti, 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 anidulafunginin pitoisuudeksi saadaan 0,77 mg/ml. Seuraavassa taulukossa on ilmoitettu kuhunkin annokseen tarvittavat nestemäärät.

Anidulafungin Accordin laimentaminen annostelua varten

Annos	Kuiva- ainepulloja	Infuusiokons- entraattiliuo- sta yhteensä	Laimenti- menakäytet- tävää infuusi- liuosta ^A	Infusoitava a liuosta yhteensä ^B	Infusiono- peus	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-infuusioliuosta tai 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infuusioliuosta.

^B Infuusioliuoksen pitoisuus on 0,77 mg/ml.

Infusionopeus 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).

Parenteraaliset lääkevalmisteet on tarkastettava silmämääräisesti ennen antoa hiukkasten ja värjäytymien varalta, jos liuos ja infuusiopakkaus sen mahdollistavat. Liuos on hävitettävä, jos siinä näkyy joko hiukkasia tai värjäytymiä.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526KV Utrecht,
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO

35056

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 07.03.2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

01.07.2019