

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 aikuispotilaille (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.

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

Hoidon kesto

Sienilääkitystä annetaan yleensä vähintään 14 päivän ajan viimeisen positiivisen viljelytuloksen jälkeen. Tiedot pidemmästä kuin 35 päivän hoidosta 100 mg:n annoksella ovat riittämättömiä.

Potilaat, joilla on heikentynyt munuaisten ja maksan toiminta

Annostusta ei tarvitse muuttaa potilaille, joiden maksan toiminta on heikentynyt lievästi, kohtalaisesti tai vaikeasti. Annostusta ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoimintapotilaille vajaatoiminnan asteesta riippumatta, ei myöskään 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

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

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, infuusion 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.

Fruktoosisisältö

Tätä lääkettä ei saa antaa potilaille, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, paitsi jos se on aivan välttämätöntä.

Natriumsisältö

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per injektioampulli 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, erittyykö 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 $\geq 1/10$	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			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	Ylävatsakipu			

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 kudokset		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. Se 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 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.

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

<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
<i>Muut Candida-lajit</i> ²	Ei riittävää näyttöä	

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

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 elossaoloaika 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 neutropeenille kaniineille, esofageaalinen/orofaryngeaalinen infektio neutropeenille 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. krusei*n 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 modifioituu 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 %)	-
Peritoneaalineeste /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 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) ^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 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 %)

Neutropeenisia 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

5.2 Farmakokineetiikka

Yleiset farmakokineettiset ominaisuudet

Anidulafungiinin farmakokineetiikkaa 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 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 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 (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).

Erytisryhmät

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.

Iäkkäät potilaat

Farmakokineettinen populaatioanalyysi osoitti, että mediaanipuhdistuma erosi hieman iäkkäiden (potilaat ≥ 65 v, mediaani Cl = 1,07 l/h) ja muun ikäisten (potilaat < 65 v, mediaani 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 pienempi 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 immuuniteetiltään 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.

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 istukkaesteen, 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 kandidaainfektiota 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 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 infuusioon liittyneitä reaktioita.

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.

Infuusioneste, liuos

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

Mikrobiologisesti 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 pakkauskoot

30 ml:n tyyppin 1 väritön lasinen injektiopullo, jossa fluoripolymeeripäällysteinen bromobutyylilikumitulppa ja alumiinisinetti sekä irti napsautettava korkki.

Pakkauskoko: 1 injektiopullo.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

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

Käyttökuntoon saattaminen

Saata jokainen injektio-pullo aseptisesti käyttökuntoon 30 ml:lla injektioneesteisiin 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 värjäytymistä 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-infuusioliuosta tai 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infuusioliuosta, jolloin anidulafungiinin pitoisuudeksi saadaan 0,77 mg/ml. Seuraavassa taulukossa on ilmoitettu kuhunkin annokseen tarvittavat nestemäärät.

Anidulafungin Fresenius Kabin laimentaminen annostelua varten

Annos	Kuiva- aine- injektio- pullojen lkm	Infuusio- konsentraatti- liuosta yhteensä	Laimen- timena käytet- tävää infuusio- liuosta ^A	Infusoitavaa liuosta yhteensä ^B	Infuusio- nopeus	Infuusion 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.

Infuusionopeus 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 värjäytymää.

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:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

4.9.2019

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Anidulafungin Fresenius Kabi 100 mg pulver till koncentrat till infusionslösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ampull innehåller 100 mg anidulafungin.

Den koncentrerade lösning innehåller 3.33 mg/ml anidulafungin och den spädde lösning innehåller 0.77 mg/ml anidulafungin.

Hjälpämne med känd effekt: En ampull innehåller 100 mg Fruktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till koncentrat till infusionslösning.

Vit till benvit pulver.

Den koncentrerade lösningens pH är mellan 3.5 och 5.5.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Anidulafungin Fresenius Kabi bör initieras av en läkare som har erfarenhet av invasiva svampinfektioner.

Dosering

Prov till en svampkultur bör tas innan behandling. Behandlingen kan initieras innan provresultaten är kända och kan anpassas i efterhand.

En enda dosering på 200 mg bör ges på dag 1, följd av 100 mg dagligen därefter. Längden av behandlingen bör baseras på hur patienten svarar på den.

Längd av behandlingen

Vanligen bör svampdödande terapi pågå i åtminstone 14 dagar efter senast positiva provsvar. Det finns otillräckligt med data för att ge stöd till en 100 mg dosbehandling för mer än 35 dagar.

Patienter med nedsatt njur- och leverfunktion

Ingen doseringsändring är nödvändig för patienter med lätt, måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion.

Ingen doseringsändring är nödvändig för patienter med någon grad av njurinsufficiens, inklusive de som får dialys. Anidulafungin Fresenius Kabi kan ges utan hänsyn till tidpunkten för hemodialys (se avsnitt 5.2).

Andra särskilda patientgrupper

Ingen dosändring är nödvändig för vuxna patienter baserad på kön, vikt etnicitet, HIV, eller ålder (se avsnitt 5.2).

Barn

Säkerheten och effektivitet av Anidulafungin Fresenius Kabi i barn och ungdomar under 18 år har inte prövats än. Nuvarande tillgänglig data är beskriven i avsnitt 5.2, men ingen rekommendation för dosering kan ges.

Administreringssätt

Endast för intravenöst bruk.

Anidulafungin Fresenius Kabi lösas i sterilt vatten till en koncentration på 3.33 mg/ml och spädas därefter till en koncentration på 0.77 mg/mL. För instruktionen om hur man löser läkemedlet innan administration (se avsnitt 6.6). Utseendet efter beredning är en klar, färglös till ljusgul lösning.

Det rekommenderas att Anidulafungin Fresenius Kabi kan ges vid en infusionstakt som inte överskrider 1.1 mg/min (ekvivalent till 1.4 ml/min efter beredning och spädning enligt instruktionerna). Infusions associerade biverkningar är ovanliga när frekvensen av anidulafungin infusion inte överskrider 1.1 mg/min (se avsnitt 4.4).

Anidulafungin Fresenius Kabi skall inte ges som en bolus injektion.

4.3 Kontraindikationer

Hypersensitivitet mot den aktiva substansen eller mot ett av hjälpämnen är listade i avsnitt 6.1. Hypersensitivitet mot andra läkemedel som innehåller echinocandin kan förekomma.

4.4 Varningar och försiktighet

Anidulafungin har inte prövats i patienter med *Candida endocarditis*, osteomyelitis eller meningitis.

Effektiviteten av anidulafungin har bara prövats i en begränsad antal neutropena patienter (se avsnitt 5.1).

Effekter på levern

Förhöjda nivåer av leverenzymen har observerats ha been seen in friska försökspersoner och patienter som behandlats med anidulafungin. Hos vissa patienter med allvarliga bakomliggande sjukdomstillstånd, som använde flera läkemedel samtidigt tillsammans med anidulafungin, har kliniskt signifikanta leverabnormiteter inträffats. Fall av signifikant leverdysfunktion, hepatit och leversvikt var ovanliga i kliniska prövningar. Patienter med förhöjda leverenzymen under anidulafungin behandling ska övervakas med avseende på tecken på försämrad leverfunktion och utvärderas för risk/nytta av fortsatt behandling med anidulafungin.

Anafylaktiska reaktioner

Anafylaktiska reaktioner, inklusive chock, rapporterades vid användning av anidulafungin. Om dessa reaktioner uppträder, ska anidulafungin avbrytas och lämplig behandling ges.

Infusionsrelaterade reaktioner

Infusionsrelaterade biverkningar har rapporterats med anidulafungin, inklusive utslag, urtikaria, rodnad, klåda, dyspné, bronkospasm och hypotoni. Infusionsrelaterade biverkningar är ovanliga när frekvensen av anidulafungininfusion inte överstiger 1,1 mg/min (se avsnitt 4.8).

Exacerbation av infusionsrelaterade reaktioner genom samtidig administrering av anestetika har setts i en icke-klinisk (råtta) studie (se avsnitt 5.3). Den kliniska relevansen av detta är okänd. Ändå, försiktighet bör iaktas vid samtidig administrering av anidulafungin och anestetika.

Fruktos innehåll

Patienter med sällsynta ärftliga problem med fruktosintolerans bör inte ta detta läkemedel om det inte är absolut nödvändigt.

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 kliniskt relevant substrat, inducerare eller hämmare av cytokrom P450-isoenzym (1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A). Notera, in vitro-studier utesluter inte helt möjliga in vivo interaktioner.

Läkemedelsinteraktionsstudier utfördes med anidulafungin och andra läkemedel som sannolikt skulle administreras samtidigt. Ingen dosjustering av något av läkemedlen rekommenderas när anidulafungin administreras samtidigt med ciklosporin, vorikonazol eller takrolimus, och ingen dosjustering av anidulafungin rekommenderas vid samtidig administrering med amfotericin B eller Rifampicin.

Paediatric population

Interaction studies have only been performed in adults.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data från användningen av anidulafungin hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3).

Anidulafungin rekommenderas inte under graviditet om inte nyttan för modern klart överväger den potentiella risken för fostret.

Amning

Det är okänt om anidulafungin utsöndras i bröstmjölk. Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska djurdata har visat utsöndring av anidulafungin i mjölk.

En risk för det ammande barnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med anidulafungin med hänsyn till nyttan av amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

För anidulafungin sågs ingen påverkan på fertiliteten i studier utförda på manliga och honråttor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmåga att framföra fordon och använda maskiner

Inte relevant.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Infusionsrelaterade biverkningar har rapporterats med anidulafungin i kliniska studier, inklusive utslag, pruritus, dyspné, bronkospasm, hypotoni (vanliga händelser), rodnad, värmevallning och urtikaria (mindre vanliga händelser), sammanfattad i tabell 1 (se avsnitt 4.4).

Tabell över biverkningar

I nedanstående tabell ingår alla kausalitet biverkningar (MedDRA termer) från 840 patienter som fick 100 mg anidulafungin med en frekvens motsvarande mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$), sällsynt ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10000$) och från spontana rapporter med okänd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensgruppering efter fallande allvarlighetsgrad.

Table 1. Table of Adverse Reactions

Organ System Klass	Mycket Vanliga $\geq 1/10$	Vanliga $\geq 1/100$ to $< 1/10$	Mindre Vanliga $\geq 1/1000$ to $< 1/100$	Sällsynt $\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$	Mycket Sällsynta $< 1/10,000$	Okänt
Rubbningar i blodet och lymfsystemet			Koagulopati			
Rubbningar i immunsystemet						Anafylaktisk chock, anafylaktisk reaction *
Metabolism och nutrition rubbningar	Hypokalemi	Hyperglykemi				
Centrala och perifera nervsystemet		Krampanfall, huvudvärk				
Vaskulära sjukdomar		Hypotoni, hypertoni	Koagulopati			
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Bronkospasm, dyspné				
Gastrointestinala störningar	Diarré, illamående	Kräkningar	Övre bukmärta			
Lever och gallvägar		Förhöjt alaninaminotransferas, förhöjt alkaliskt fosfat i blodet, förhöjt aspartataminotransferas, förhöjt blodbilirubin, kolestas	Förhöjt gamma-glutamyltransferas			
Hud och subkutan vävnad		Utslag, pruritus	Urtikaria			
Njurar och urinvägar		Förhöjt blodkreatinin				

Organ System Klass	Mycket Vanliga ≥ 1/10	Vanliga ≥ 1/100 to < 1/10	Mindre Vanliga ≥ 1/1000 to < 1/100	Sällsynt ≥ 1/10,000 to < 1/1,000	Mycket Sällsynta < 1/10,000	Okänt
Allmänna symtom och kondition av administreringsstället			Smärta vid infusionsstället			

* Se avsnitt 4.4.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det möjliggör fortsatt övervakning av läkemedlets nytta-riskförhållandet. Hälso-och sjukvårdspersonal ombeds att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i Appendix V.

4.9 Överdoser

Som vid varje överdosering bör allmänna stödjande åtgärder ges vid behov. I händelse av överdosering kan biverkningar förekomma som nämns i avsnitt 4.8.

Under kliniska prövningar, administrerades en enda 400 mg dos av anidulafungin oavsiktligt som en start dos. Inga kliniska biverkningar rapporterades. Ingen dosbegränsande toxicitet observerades i en studie av 10 friska försökspersoner som blev administrerade en start dos på 260 mg följt av 130 mg dagligen; 3 av de 10 försökspersonerna upplevde övergående, asymtomatiska Transaminasförhöjningar ($\leq 3 \times$ övre normal gränsen (ULN)).

Anidulafungin Fresenius Kabi är inte dialyserbart.

5. PHARMACOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: – Antimykos medel för systemiskt bruk, andra antimykos medel för systemiskt bruk. ATC-kod: J02AX06

Verkningsmekanism

Anidulafungin är en semi-syntetisk echinocandin, en lipopeptid syntetiserad från en fermenteringsprodukt av *Aspergillus nidulans*.

Anidulafungin hämmar selektivt 1,3- β -D glukansyntas, ett enzym som finns i svamp, men inte däggdjursceller. Detta resulterar i hämning av bildandet av 1,3- β -D-glukan, en viktig del av svamp cellväggen. Anidulafungin har visat fungicid aktivitet mot *Candida* arter och aktivitet mot regioner av aktiv celltillväxt av hyfer av *Aspergillus fumigatus*.

Ativitet *in vitro*

Anidulafungin uppvisade *in vitro*-aktivitet mot *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. frän* och *C. tropicalis*. För den kliniska relevansen av dessa fynd se "klinisk effektivitet och säkerhet."

Isolat med mutationer i *hot spot* regioner i målgenen har förknippats med kliniska misslyckanden eller utbrott av infektioner. De flesta kliniska fall involverar behandling med kaspofungin. Men i djurförsök ger dessa mutationer korsresistens mot alla tre echinocandiner och sådana isolat klassificeras därför som echinocandin resistent till ytterligare klinisk erfarenhet erhålls om anidulafungin.

In vitro aktiviteten av anidulafungin mot *Candida* arter är inte enhetlig. Specifikt, för *C. parapsilosis*, är

MICs av anidulafungin högre än de andra *Candida* arter. En standardiserad teknik för att testa känsligheten av *Candida* arter mot anidulafungin samt respektive tolknings brytpunkter har fastställts av Europeiska kommittén för antimikrobiell resistensbestämning (EUCAST).

Tabell 2. EUCAST Brytpunkter

Candida Arter	MIC brytpunkt (mg/l)	
	≤S (Mottagliga)	>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> ¹	0.002	4
<i>Other Candida spp.</i> ²	Otilräckligt bevis	
¹ <i>C. parapsilosis</i> innehar en förändring i målgenen, som är den sannolika mekanismen för högre MIC's än med andra <i>Candida</i> -arter. I de kliniska prövningarna var utfallet för anidulafungin med <i>C. parapsilosis</i> inte statistiskt annorlunda än andra arter men användningen av echinocandiner i candidemi på grund av <i>C. parapsilosis</i> kan inte betraktas som behandling av förstahandsvalet.		

Activitet in vivo

Parenteralt administrerad anidulafungin var effektivt mot *Candida* arter i immunokompetenta och immunsupprimerade mus och kanin modeller. Anidulafungin behandling gav längre överlevnad och även minskat organ bördan av *Candida* arter, när fastställt i intervaller från 24 till 96 timmar efter den sista behandlingen.

Experimentella infektioner inkluderade disseminerad *C. albicans* infektion hos neutropena kaniner, esofagus/orofaryngeal infektion av neutropena kaniner med flukonazol-resistenta *C. albicans* och disseminerad infektion av neutropena möss med flukonazol-resistenta *C. glabrata*.

Klinisk effektivitet och säkerhet

Candidemi och andra former av invasiv candidiasis

Säkerhet och effektivitet av anidulafungin utvärderades i en pivotal, randomiserad, dubbelblind, fas 3 multicenterstudie. En multinationell studie med i första hand icke-neutropena patienter med candidemi och ett begränsat antal patienter med djupvävnad *Candida* infektioner eller med en abscess-bildande sjukdom.

Patienter med *Candida* endokardit, osteomyelit eller hjärnhinneinflammation, eller de med infektion på grund av *C. krusei*, exkluderades specifikt från studien. Patienterna randomiserades till att få antingen anidulafungin (200 mg intravenös laddningsdos följt av 100 mg intravenöst dagligen) eller flukonazol (800 mg intravenös startdos följt av 400 mg intravenöst dagligen) och stratifierades genom APACHE II score (≤ 20 och > 20) och förekomst eller frånvaro av neutropaenia. Behandling gavs under minst 14 och högst 42 dagar. Patienter i båda studiedelar tilläts byta till oralt flukonazol efter minst 10 dagars intravenös behandling, förutsatt att de kunde tolerera orala läkemedel och var febrila i minst 24 timmar, och att de senaste blod kulturerna var negativ för *Candida* arter.

Patienter som fick minst en dos studieläkemedel och som hade en positiv kultur för *Candida* arter från en normalt steril plats innan studiestart inkluderades i den modifierade intent-to-treat-populationen (MITT). I den primära effektanalysen, global respons i MITT-populationerna i slutet av intravenös behandling, jämfördes anidulafungin med flukonazol i en i förväg specificerad statistisk jämförelse för två steg (non-inferioritet följt av överlägsenhet). Ett framgångsrikt globalt svar krävde klinisk förbättring och

mikrobiologisk utrotning. Patienterna följdes i sex veckor efter avslutad behandling.

256 patienter, som varierade mellan 16 och 91 år i åldern, randomiserades till behandling och fick minst en dos studie medicin. De vanligaste arterna som isolerades vid baseline var *C. albicans* (63,8% anidulafungin, 59,3% flukonazol), följt av *C. Auktor* (15,7%, 25,4%), *C. parapsilosis* (10,2%, 13,6%) och *C. tropicalis* (11,8%, 9,3%)-med 20, 13 och 15 isolat av de 3 sista arterna, respektive, i anidulafungin gruppen. Majoriteten av patienterna hade Apache II Poäng ≤ 20 och mycket få var neutropena.

Effektivitetsdata, både övergripande och av olika undergrupper, presenteras nedan i tabell 3.

Tabell 3. Global framgång i MITT populationen: primära och sekundära brytpunkter			
	Anidulafungin	Fluconazole	Skillnad mellan gupper ^a (95% CI)
Slut av IV Terapi (1^o brytpunkt)	96/127 (75.6%)	71/118 (60.2%)	15.42 (3.9, 27.0)
Candidaemia endast	88/116 (75.9%)	63/103 (61.2%)	14.7 (2.5, 26.9)
Andra sterile platser ^b	8/11 (72.7%)	8/15 (53.3%)	-
Peritoneal fluid/IA ^c abscess	6/8	5/8	
Andra	2/3	3/7	
<i>C. albicans</i> ^d	60/74 (81.1%)	38/61 (62.3%)	-
Icke- <i>albicans</i> arter ^d	32/45 (71.1%)	27/45 (60.0%)	-
Apache II resultat ≤ 20	82/101 (81.2%)	60/98 (61.2%)	-
Apache II resultat > 20	14/26 (53.8%)	11/20 (55.0%)	-
Icke-neutropena (ANC, celler/mm ³ > 500)	94/124 (75.8%)	69/114 (60.5%)	-
Neutropena (ANC, celler/mm ³ ≤ 500)	2/3	2/4	-
Vid andra brytpunkter			
Slutet av all behandling	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 Beräknat som anidulafungin minus flukonazol

^b Med eller utan konkurrerande candidemi

^c Intraabdominell

^d Data presenterat för patienter med en enda patogen vid baseline.

^e 98.3% konfidensintervall, justerat post hoc för multipla jämförelser av sekundära tidspunkter.

Mortalitet i både anidulafungin och flukonazol armar presenteras nedan i Tabell 4:

Tabell 4. Mortalitet		
	Anidulafungin	Flukonazol
Total mortalitet under studien	29/127 (22.8%)	37/118 (31.4%)
Mortalitet under pågående behandling	10/127 (7.9%)	17/118 (14.4%)
Mortalitet som tillskrivs <i>Candida</i> infektion	2/127 (1.6%)	5/118 (4.2%)

Ytterligare data hos neutropena patienter

Effektiviteten av anidulafungin (200 mg intravenös startdos följt av 100 mg intravenös dagligen) hos vuxna neutropena patienter (definierat som absolut neutrofilantal ≤ 500 celler/mm³, WBC ≤ 500 celler/mm³ eller klassificerad av prövaren som neutropena vid baseline) med mikrobiologiskt bekräftad invasiv candidiasis utvärderades i en analys av poolade data från 5 prospektiva studier (1 jämförande kontra kaspofungin och 4 öppna, icke-komparativa). Patienterna behandlades i minst 14 dagar. Hos kliniskt stabila patienter var en switch till oral azolbehandling tillåten efter minst 5 till 10 dagars behandling med anidulafungin. Totalt

ingick 46 patienter i analysen. Majoriteten av patienterna hade endast candidemi (84,8%; 39/46). De vanligaste patogener som isolerades vid baseline 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 framgångsrika globala responsfrekvensen vid slutet av intravenös behandling (primärt effektmått) var 26/46 (56,5%) och vid slutet av all behandling 24/46 (52,2%). Mortalitet i alla orsaker fram till slutet av studien (6 veckors uppföljningsbesök) 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) (2:1 randomisering). 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 prövaren vid baslinjen.

Ytterligare data för patienter med djupa vävnadsinfektioner

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

Tabell 5. Global framgångsrik responsfrekvensa samt mortalitet av alla orsaker hos patienter med candidiasis i djup vävnad – poolad analys	
MITT-population n/N (%)	
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)

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Allmänna farmakokinetiska egenskaper

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

Distribution

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

Metabolism

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

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 (¹⁴C) 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 mg timme/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.

Barn

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I 3-månadersstudier sågs tecken på levertoxicitet, inklusive förhöjda enzymvärden och morfologiska förändringar, hos både råttor och apa vid 4-6 gånger högre doser än förväntad klinisk, terapeutisk exponering. *In vitro* och *in vivo* gentoxicitetsstudier med anidulafungin visade inte några tecken på gentoxicitet. Långtidsstudier på djur för att bedöma anidulafungins eventuella karcinogenicitet, har inte utförts.

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

Anidulafungin passerade placentabarriären hos råttor och spårades i fosterplasma.

Embryofetala 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 CNS har anidulafungin visats minska svampmängden i hjärnan.

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

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Fruktos

Mannitol

Polysorbat 80

Vinsyra

Natriumhydroxid (för pH-justering)

Saltsyra (för pH-justering)

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

24 månader

Beredd lösning

Kemisk och fysikalisk stabilitet 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 i 96 timmar upp till 25 °C är tillåtna och pulvret kan återföras till kylförvaring.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning och spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

Förpackningsstorlek: 1 injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar för 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 färdigberedd 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 tillsats av 30 ml vatten för injektionsvätskor till en koncentration om 3,33 mg/ml. Beredningen 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	Volym spädningsvätska för infusion^A	Total infusionsvolym^B	Infusionshastighet	Minsta durations-tid för infusion
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

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

^BInfusionslösningens koncentration är 0,77 mg/ml

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:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

4.9.2019