

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ECALTA 100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas indeholder 100 mg anidulafungin (pulver til koncentrat). Den rekonstituerede opløsning indeholder 3,33 mg/ml anidulafungin, og den fortyndede opløsning indeholder 0,77 mg/ml anidulafungin.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på: Fructose 102,5 mg pr. hætteglas

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.
Hvidt til rødt pulver.
pH i den rekonstituerede opløsning er 3,5-5,5.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af invasiv candidiasis hos voksne patienter (se pkt. 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Behandling med ECALTA bør initieres af en læge med erfaring i behandling af invasive svampeinfektioner.

Dosering

Før behandling initieres, bør der tages prøver med henblik på svampedyrkning. Behandlingen kan initieres før dyrkningsresultat foreligger, og behandlingen kan herefter justeres, når resultaterne foreligger.

En enkelt initialdosis på 200 mg bør administreres på dag 1. Herefter gives 100 mg dagligt. Behandlingens varighed afhænger af patientens kliniske respons.

Behandlingsvarighed

Svampebehandling bør sædvanligvis fortsættes i mindst 14 dage efter sidste positive dyrkning.

Data for anvendelse af doser på 100 mg i mere end 35 dage er utilstrækkelige.

Patienter med nedsat nyre- og leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let, moderat eller svært nedsat leverfunktion. Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med alle grader af nedsat nyrefunktion, herunder patienter i dialyse. ECALTA kan gives uden hensyntagen til tidspunkt for dialyse (se pkt. 5.2).

Andre særlige populationer

Dosisjustering på grund af køn, vægt, race, hiv-status og alder er ikke nødvendig hos voksne patienter (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

ECALTA's sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering..

Administration

Kun til intravenøs anvendelse.

ECALTA skal rekonstitueres med vand til injektionsvæsker til en koncentration på 3,33 mg/ml, og derefter fortyndes til en koncentration på 0,77 mg/ml. For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

Det anbefales, at ECALTA administreres med en infusionshastighed, der ikke overstiger 1,1 mg/minut (svarende til 1,4 ml/minut efter rekonstitution og fortynding jvf. instruktionerne). Infusionsrelaterede reaktioner er sjældne, når infusionshastigheden ikke overstiger 1,1 mg/minut (se pkt. 4.4).

ECALTA må ikke administreres som bolusinjektion.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1. Overfølsomhed over for andre lægemidler af echinocandin-klassen.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

ECALTA er ikke blevet undersøgt hos patienter med *Candida endocarditis*, osteomyelitis eller meningitis.

Effekten af ECALTA er kun blevet vurderet hos et begrænset antal neutropene patienter (se pkt. 5.1).

Leverpåvirkning

Hos raske forsøgspersoner og patienter, der er behandlet med anidulafungin, er der set en stigning i leverenzymmer. Hos visse patienter med alvorligt tilgrundliggende sygdom, som samtidigt fik flere slags medicin sammen med anidulafungin, forekom klinisk signifikant leverpåvirkning. Tilfælde af signifikant leverdysfunktion, hepatitis og leversvigt var ikke almindelige i kliniske studier. Patienter med stigning i leverenzymmer under behandling med anidulafungin skal monitoreres for tegn på forværring af leverfunktionen og risk/benefit-forholdet ved fortsat anidulafungin-behandling vurderes.

Anafylaktiske reaktioner

Anafylaktiske reaktioner, herunder shock, er rapporteret efter brug af anidulafungin. Hvis disse reaktioner opstår, skal anidulafungin seponeres og passende behandling iværksættes.

Infusionsrelaterede reaktioner

Der er rapporteret infusionsrelaterede reaktioner efter brug af anidulafungin, herunder udslæt, urticaria, *flushing*, pruritus, dyspnø, bronkospasmer og hypotension. Infusionsrelaterede bivirkninger er sjældne, hvis infusionshastigheden ikke overstiger 1,1 mg/minut (se pkt. 4.8).

I et præ-klinisk dyreforsøg med rotter er der set eksacerbation af infusionsrelaterede reaktioner ved samtidig anvendelse af anæstetika (se pkt. 5.3). Den kliniske betydning heraf kendes ikke. Alligevel tilrådes forsigtighed, når anidulafungin anvendes sammen med anæstetika.

Fructoseindhold

Denne medicin bør ikke anvendes til patienter med arvelig fructoseintolerans.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Anidulafungin er ikke et klinisk betydende substrat, en induktor eller hæmmer af cytochrom P450-isoenzymene (1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A). *In vitro*-forsøg udelukker ikke fuldt ud mulige *in vivo*-interaktioner.

Der er udført interaktionsundersøgelser med anidulafungin og andre lægemidler, som det sandsynligvis vil blive anvendt sammen med. Dosisjustering er ikke nødvendig for hverken anidulafungin eller ciclosporin, voriconazol eller tacrolimus, når disse anvendes samtidig. Dosisjustering er ikke nødvendig for anidulafungin, når det anvendes samtidigt med amphotericin B eller rifampicin.

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af anidulafungin til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

ECALTA bør ikke anvendes under graviditeten medmindre fordelene for moderen er større end den potentielle risiko for fostret.

Amning

Det er ukendt, om anidulafungin udskilles i human mælk. De tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyreforsøg viser, at anidulafungin udskilles i mælk.

En risiko for det ammede barn kan ikke udelukkes. Det skal besluttes, om amning skal ophøre, eller behandling med ECALTA seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der blev ikke set påvirkning af han- og hunrotters fertilitet i studier med anidulafungin (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ikke relevant.

4.8 Bivirkninger

Sikkerhedsprofil

Der er rapporteret infusionsrelaterede bivirkninger med anidulafungin i kliniske studier, herunder udslæt, pruritus (almindelig bivirkning), ansigtsrødme, hedeture, og urticaria (ikke almindelig bivirkning), som anført i skema 1 (se pkt. 4.4).

Skema over bivirkninger

Skemaet nedenfor omfatter alle bivirkninger uanset årsag hos 840 forsøgspersoner, som fik 100 mg anidulafungin. Bivirkningerne er opført i henhold til MedDRA og opdelt i henhold til følgende frekvens: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjældent ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjældent ($< 1/10.000$) samt fra spontan rapportering angivet med frekvensen ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver

frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Skema 1. Skema over bivirkninger

Organklasse	Meget almindelig g ≥ 1/10	Almindelig ≥ 1/100 til < 1/10	Ikke almindelig ≥ 1/1.000 til <1/100	Sjælden ≥ 1/10.000 0 til <1/1.000 0	Meget sjælden < 1/10.000 0	Ikke kendt
Blod og lymfesystem			Koagulopati			
Immunsystemet						Anafylaktisk shock, anafylaktisk reaktion*
Metabolisme og ernæring	Hypokaliæmi	Hyperglykæmi				
Nervesystemet		Kramper, hovedpine				
Vaskulære sygdomme		Hypotension, hypertension	Ansigtsrødme, hedeture			
Luftveje, thorax og mediastinum		Bronkospasme, dyspnø				
Mave-tarmkanalen	Diarré, kvalme	Opkastning	Øvre abdominalsmerter			
Lever og galdeveje		Forhøjet alaninaminotransferase, forhøjet serum alkalisk fosfatase, forhøjet aspartataminotransferase, forhøjet serum-bilirubin, kolestase	Forhøjet gammaglutamyl-transferase			
Hud og subkutane væv		Udslæt, pruritus	Urticaria			
Nyrer og urinveje		Forhøjet serumkreatinin				
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet			Smerter på infusionsstedet			

* Se pkt. 4.4.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Som for enhver overdosering er behandling generelt understøttende efter behov. I tilfælde af overdosering kan de bivirkninger, som er anført i pkt. 4.8, forekomme.

I kliniske studier er en enkelt dosis på 400 mg ved en fejltagelse blevet givet som initialdosis. Der blev ikke rapporteret om bivirkninger. I et studie med 10 raske forsøgspersoner, der fik en initialdosis på 260 mg dagligt og derefter 130 mg dagligt, sås ikke dosisbegrænsende toksicitet. 3 af de 10 forsøgspersoner oplevede forbigående, asymptomatisk transaminasestigning (≤ 3 gange den øvre referenceværdi).

ECALTA er ikke dialyserbart.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Echinocandiner (systemiske svampeinfektioner), ATC-kode: J02AX06.

Virkningsmekanisme

Anidulafungin er et semisyntetisk echinocandin, et lipopeptid syntetiseret fra et fermenteringsprodukt af *Aspergillus nidulans*.

Anidulafungin hæmmer selektivt 1,3- β -D-glucan-syntase, et enzym, der findes i svamp, men ikke i pattedyrceller. Dette fører til hæmning af dannelsen af 1,3- β -D-glucan, der er en essentiel bestanddel af svampens cellevæg. Anidulafungin virker fungicidt over for *Candida*, mens det for *Aspergillus*' vedkommende hæmmer væksten af hyphae.

In vitro-aktivitet

Anidulafungin udviser *in vitro*-aktivitet over for *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* og *C. tropicalis*. Den kliniske relevans af disse fund kan ses under "Klinisk virkning og sikkerhed".

Isolater med mutationer i hotspot-områderne i målgenet er blevet forbundet med klinisk svigt eller gennembrudsinfektion. De fleste kliniske tilfælde involverer behandling med caspofungin. Ved eksperimenter på dyr har disse mutationer imidlertid været forbundet med krydsresistens over for alle 3 echinocandiner, og derfor klassificeres sådanne isolater som echinocandin-resistente, indtil der er opnået mere klinisk erfaring med anidulafungin.

Anidulafungins *in vitro*-aktivitet over for forskellige *Candida*-arter er ikke ensartet. Specifikt gælder det for *C. parapsilosis*, at de mindste hæmmende koncentrationer (MIC) af anidulafungin er højere end for andre *Candida*-arter. En standardiseret teknik til test af *Candida*-arters følsomhed over for anidulafungin og af de respektive grænseværdier er blevet defineret af EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*).

Skema 2. EUCAST-grænseværdier

<u>Candida-art</u>	<u>MIC-breakpoint (mg/l)</u>	
	<u>≤S (følsom)</u>	<u>>R (resistent)</u>
<i>Candida albicans</i>	0,03	0,03
<i>Candida glabrata</i>	0,06	0,06
<i>Candida tropicalis</i>	0,06	0,06
<i>Candida krusei</i>	0,06	0,06
<i>Candida parapsilosis</i> ¹	0,002	4
<i>Andre Candida-arter</i> ²	Utilstrækkelig evidens	

¹*C. parapsilosis* har en iboende forandring i målgenet, som sandsynligvis er mekanismen bag de højere MIC-værdier sammenlignet med andre *Candida*-arter. I de kliniske studier var udfaldet for anidulafungin med *C. parapsilosis* ikke statistisk forskelligt fra andre arter, men echinocandiner bør ikke betragtes som førstevalg til behandling af candidæmi forårsaget af *C. parapsilosis*.

² EUCAST har ikke fastlagt ikke-artsrelaterede grænseværdier for anidulafungin.

In vivo-aktivitet

Parenteralt administreret anidulafungin var virksomt over for *Candida*-arter i immunkompetente og immunkompromitterede modeller med mus og kaniner. Behandling med anidulafungin forlængede overlevelsen og reducerede også organskaden af *Candida*-arter, når den blev målt ved intervaller fra 24-96 timer efter sidste behandling.

Ekperimentelle infektioner omfattede dissemineret *C. albicans*-infektion i neutropene kaniner, øsofageal/orofaryngeal-infektion af neutropene kaniner med fluconazol-resistente *C. albicans* og dissemineret infektion af neutropene mus med fluconazol-resistente *C. glabrata*.

Klinisk virkning og sikkerhed

Candidæmi og andre former for invasiv candidiasis

Sikkerhed og effekt af anidulafungin er vurderet i et pivotal fase 3, randomiseret, dobbeltblindt, multicenter, multinationalt studie hos primært non-neutropene patienter med candidæmi og et begrænset antal patienter med *Candida*-infektioner i dybtliggende væv eller med abscesdannende tilstande. Patienter med *Candida*-endocarditis, osteomyelitis eller meningitis eller patienter inficeret med *C. krusei* blev specifikt ekskluderet af studiet. Patienterne blev randomiseret til enten at få anidulafungin (200 mg intravenøs initialdosis efterfulgt af 100 mg intravenøst dagligt) eller fluconazol (800 mg intravenøs initialdosis efterfulgt af 400 mg intravenøst dagligt) og blev stratificeret ved APACHE II-score (≤20 og >20) og tilstedeværelse eller fravær af neutropeni. Behandlingen blev givet i mindst 14 dage og ikke mere end 42 dage. Patienter i begge behandlingsgrupper fik tilladelse til at skifte til oral fluconazol efter mindst 10 dages intravenøs behandling på betingelse af, at de kunne tåle orale lægemidler, og at de var afebrile i mindst 24 timer, samt at den seneste bloddyrkning var negativ for *Candida*-arter.

De patienter, der fik mindst én dosis af studielægemidlet, og som havde en positiv dyrkning for *Candida*-arter fra et normalt sterilt sted, før de indgik i studiet, blev inkluderet i den modificerede intent-to-treat (MITT)-population. I den primære effektanalyse, blev det globale respons for anidulafungin sammenlignet med fluconazol i MITT-populationer ved afslutning af intravenøs behandling i en præ-specifik statistisk sammenligning i 2 trin (non-inferioritet efterfulgt af superioritet). Et succesfuldt globalt respons krævede klinisk bedring og mikrobiologisk eradikation. Patienterne blev fulgt i 6 uger efter afslutning af al behandling.

256 patienter i alderen 16-91 år blev randomiseret til behandling, og fik mindst én dosis af studiemedicinen. De hyppigste arter isoleret ved *baseline* var *C. albicans* (63,8 % anidulafungin, 59,3 % fluconazol) efterfulgt af *C. glabrata* (15,7 %, 25,4 %), *C. parapsilosis* (10,2 %, 13,6 %) og *C. tropicalis* (11,8 %, 9,3 %) med henholdsvis 20, 13 og 15 isolater af de 3 sidstnævnte arter i

anidulafungingruppen. Størstedelen af patienterne havde Apache II-score ≤ 20 , og meget få var neutropene.

Effektdata, både totalt og i forskellige undergrupper, ses i skema 3 nedenfor.

Skema 3. Global succes i MITT-populationen: primære og sekundære endemål			
	Anidulafungin	Fluconazol	Forskelle mellem grupper ^a (95% CI)
Afslutning af i.v.-behandling (primære endemål)	96/127 (75,6%)	71/118 (60,2%)	15,42 (3,9; 27,0)
Kun candidæmi	88/116 (75,9%)	63/103 (61,2%)	14,7 (2,5; 26,9)
Andre sterile steder ^b	8/11 (72,7%)	8/15 (53,3%)	-
Peritonealvæske/IA ^c absces	6/8	5/8	
Andre	2/3	3/7	
<i>C. albicans</i> ^d	60/74 (81,1%)	38/61 (62,3%)	-
Non- <i>albicans</i> arter ^d	32/45 (71,1%)	27/45 (60,0%)	-
Apache II score ≤ 20	82/101 (81,2%)	60/98 (61,2%)	-
Apache II score > 20	14/26 (53,8%)	11/20 (55,0%)	-
Non-neutropene (ANC, celler/mm ³ >500)	94/124 (75,8%)	69/114 (60,5%)	-
Neutropene (ANC, celler/mm ³ ≤ 500)	2/3	2/4	-
Ved andre endemål			
Afslutning af al behandling	94/127 (74,0%)	67/118 (56,8%)	17,24 (2,9; 31,6) ^e
2 ugers opfølgning	82/127 (64,6%)	58/118 (49,2%)	15,41 (0,4; 30,4) ^e
6 ugers opfølgning	71/127 (55,9%)	52/118 (44,1%)	11,84 (-3,4; 27,0) ^e

^a Kalkuleret som anidulafungin minus fluconazol

^b Med eller uden samtidig candidæmi

^c Intra-abdominal

^d Data for patienter med et enkelt patogen ved *baseline*.

^e 98.3% konfidensinterval, justeret post-hoc for gentagne sammenligninger ved sekundære tidspunkter.

Mortalitetsrater i både anidulafungingruppen og fluconazolgruppen er anført i skema 4 nedenfor.

Skema 4. Mortalitet		
	Anidulafungin	Fluconazol
Samlet mortalitet i studiet	29/127 (22,8 %)	37/118 (31,4 %)
Mortalitet under forsøgsbehandling	10/127 (7,9 %)	17/118 (14,4 %)
Mortalitet tilskrevet <i>Candida</i> -infektion	2/127 (1,6 %)	5/118 (4,2 %)

Yderligere data for neutropene patienter

Effekten af anidulafungin (200 mg intravenøs initialdosis efterfulgt af 100 mg intravenøst dagligt) hos voksne neutropene patienter (defineret som absolut neutrofil ≤ 500 celler/mm³, hvide blodceller ≤ 500 celler/mm³ eller klassificeret af investigator som neutropene ved *baseline*) med mikrobiologisk bekræftet invasiv candidiasis blev vurderet i en analyse af indsamlede data fra 5 prospektive studier (1 komparativt *versus* caspofungin og 4 åbne, non-komparative studier). Patienterne blev behandlet i mindst 14 dage. Hos klinisk stabile patienter var det tilladt at skifte til oral azolbehandling efter mindst 5-10 dages behandling med anidulafungin. I alt 46 patienter blev inkluderet i analysen. De fleste af patienterne havde kun candidæmi (84,8 %; 39/46). De hyppigst isolerede patogener ved *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) og *C. glabrata* (15,2 %; 7/46). Den succesfulde globale responsrate ved afslutning af intravenøs behandling (primært endemål) var 26/46 (56,5 %) og ved afslutning af al behandling 24/46

(52,2 %). Mortalitet uanset årsag frem til studiets afslutning (opfølgingsbesøg ved uge 6) var 21/46 (45,7 %).

Effekten af anidulafungin hos voksne neutropene patienter (defineret som absolut neutrofil ≤ 500 celler/mm³ ved *baseline*) med invasiv candidiasis blev vurderet i et prospektivt, dobbeltblindt, randomiseret, kontrolleret studie. Egnede patienter fik enten anidulafungin (200 mg intravenøs initialdosis efterfulgt af 100 mg intravenøst dagligt) eller caspofungin (70 mg intravenøs initialdosis efterfulgt af 50 mg intravenøst dagligt) (2:1 randomisering). Patienterne blev behandlet i mindst 14 dage. Hos klinisk stabile patienter var det tilladt at skifte til oral azolbehandling efter mindst 10 dages forsøgsbehandling. I alt 14 neutropene patienter med mikrobiologisk bekræftet invasiv candidiasis (MITT-population) blev inkluderet i studiet (11 anidulafungin, 3 caspofungin). De fleste af patienterne havde kun candidæmi. De hyppigst isolerede patogener ved *baseline* var *C. tropicalis* (4 anidulafungin, 0 caspofungin), *C. parapsilosis* (2 anidulafungin, 1 caspofungin), *C. krusei* (2 anidulafungin, 1 caspofungin) og *C. ciferrii* (2 anidulafungin, 0 caspofungin). Den succesfulde globale responsrate ved afslutningen af intravenøs behandling (primært endemål) var 8/11 (72,7 %) for anidulafungin og 3/3 (100,0 %) for caspofungin (difference -27,3; 95 % CI -80,9; 40,3). Den succesfulde globale responsrate ved afslutningen af al behandling var 8/11 (72,7 %) for anidulafungin og 3/3 (100,0 %) for caspofungin (difference -27,3, 95 % CI -80,9; 40,3). Mortalitet uanset årsag frem til opfølgingsbesøget ved uge 6 var 4/11 (36,4 %) for anidulafungin (MITT-population) og 2,3 (66,7 %) for caspofungin.

Patienter med mikrobiologisk bekræftet candidiasis (MITT-population) og neutropeni blev identificeret i en analyse af indsamlede data fra 4 prospektive, åbne, non-komparative studier med sammenligneligt design. Effekten af anidulafungin (200 mg intravenøs initialdosis efterfulgt af 100 mg intravenøst dagligt) blev vurderet hos 35 voksne neutropene patienter defineret som absolut neutrofil ≤ 500 celler/mm³ eller hvide blodceller ≤ 500 celler/mm³ hos 22 patienter eller klassificeret som neutropene ved *baseline* af investigator for 13 patienter. Alle patienter blev behandlet i mindst 14 dage. Hos klinisk stabile patienter var det tilladt at skifte til oral azolbehandling efter mindst 5-10 dages behandling med anidulafungin. De fleste af patienterne havde kun candidæmi (85,7 %). De hyppigst isolerede patogener ved *baseline* var *C. tropicalis* (12 patienter), *C. albicans* (7 patienter), *C. glabrata* (7 patienter), *C. krusei* (7 patienter) og *C. parapsilosis* (6 patienter). Den succesfulde globale responsrate ved afslutningen af intravenøs behandling (primære endemål) var 18/35 (51,4 %) og 16/35 (45,7 %) ved afslutningen af al behandling. Mortalitet uanset årsag frem til dag 28 var 10/35 (28,6 %). Den succesfulde globale responsrate var 7/13 (53,8 %) både ved afslutning af intravenøs behandling og ved afslutning af al behandling hos de 13 patienter med neutropeni, der blev vurderet af investigatorene ved *baseline*.

Yderligere data for patienter med infektioner i dybtliggende væv

Effekten af anidulafungin (200 mg intravenøs initialdosis efterfulgt af 100 mg intravenøst dagligt) hos voksne med mikrobiologisk bekræftet candidiasis i dybtliggende væv blev vurderet i en analyse af indsamlede data fra 5 prospektive studier (1 komparativt og 4 åbne studier). Patienterne blev behandlet i mindst 14 dage. I de 4 åbne studier var det tilladt at skifte til oral azolbehandling efter mindst 5-10 dage med anidulafungin. I alt 129 patienter blev inkluderet i analysen. 21 patienter (16,3 %) havde samtidig candidæmi. Den gennemsnitlige APACHE II-score var 14,9 (spredning 2-44). De hyppigste infektionssteder inkluderede peritonealhulen (54,3 %; 70 ud af 129), lever og galdeveje (7,0 %; 9 ud af 129), pleurahulen (5,4 %; 7 ud af 129) og nyre (3,1 %; 4 ud af 129). De hyppigst isolerede patogener fra dybtliggende vævssteder ved *baseline* var *C. albicans* (64,3 %; 83 ud af 129), *C. glabrata* (31,0 %; 40 ud af 129), *C. tropicalis* (11,6 %; 15 ud af 129) og *C. krusei* (5,4 %; 7 ud af 129). Den succesfulde globale responsrate ved afslutning af intravenøs behandling (primære endemål) og ved afslutning af al behandling, samt mortalitet uanset årsag frem til opfølgingsbesøget ved uge 6 fremgår af skema 5.

Skema 5. Succesfuld global responsrate^a og mortalitet uanset årsag hos patienter med candidiasis i dybtliggende væv – samlet analyse

	MITT-population n/N (%)
Succesfuldt globalt respons ved EOIVT^b	
I alt	102/129 (79,1)
Peritonealhule	51/70 (72,9)
Lever og galdeveje	7/9 (77,8)
Pleurahule	6/7 (85,7)
Nyre	3/4 (75,0)
Succesfuldt globalt respons ved EOT^b	94/129 (72,9)
Mortalitet uanset årsag	40/129 (31,0)

^a Et succesfuldt globalt respons blev defineret som både klinisk og mikrobiologisk succes.

^b EOIVT (*End of Intravenous Treatment*), afslutning af intravenøs behandling; EOT (*End of All Treatment*), afslutning af al behandling.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Generelle farmakokinetiske karakteristika

Anidulafungins farmakokinetik er beskrevet hos raske forsøgspersoner, i specielle populationer og hos patienter. Der blev observeret en lav interindividuel variation i systemisk eksponering (variationskoefficient på omtrent 25 %). Steady state blev opnået den første dag efter initialdosis (dobbeltdaglig vedligeholdelsesdosis).

Distribution

Anidulafungins farmakokinetik er karakteriseret ved en hurtig distributionshalveringstid (0,5-1 time) og et fordelingsvolumen på 30-50 l, svarende til kroppens totale væskevolumen. Anidulafungin er i udstrakt grad (>99 %) bundet til humane plasmaproteiner. Der er ikke udført specifikke vævsdistributionsstudier med anidulafungin på mennesker, hvorfor der ikke findes information vedrørende anidulafungins penetration af cerebrospinalvæsken og/eller over blod-hjernebarrieren.

Biotransformation

Der er ikke observeret hepatisk metabolisme af anidulafungin. Anidulafungin er ikke et klinisk betydende substrat, en induktor eller hæmmer af cytochrom P450-isoenzymet. Det er ikke sandsynligt, at anidulafungin vil have klinisk betydende effekt på metabolismen af lægemidler, der metaboliseres via cytochrom P450-isoenzymet.

Ved fysiologisk temperatur og pH undergår anidulafungin en langsom kemisk nedbrydning til et peptid med åben ring, som mangler fungicid aktivitet. Under fysiologiske betingelser er anidulafungins nedbrydningshalveringstid ca. 24 timer *in vitro*. *In vivo* omdannes det ring-åbnede peptid efterfølgende til peptid-nedbrydningsprodukter, og bliver hovedsageligt elimineret ved udskillelse gennem galden.

Elimination

Clearance af anidulafungin er ca 1 l/time. Anidulafungin har en overvejende eliminationshalveringstid på ca. 24 timer, som karakteriserer størstedelen af plasmakoncentrations-tidsprofilen, og har en halveringstid på 40-50 timer, som karakteriserer eliminationsfasen.

I et klinisk enkelt-dosisstudie blev radioaktivt mærket (¹⁴C) anidulafungin (~88 mg) givet til raske forsøgspersoner. Ca. 30 % af den indgivne radioaktive dosis blev udskilt i fæces over 9 dage, heraf mindre end 10 % som intakt lægemiddelstof. Mindre end 1 % af den indgivne radioaktive dosis blev udskilt i urinen, hvilket tyder på en ubetydelig renal clearance. Koncentrationen af anidulafungin faldt

til under den nedre detektionsgrænse 6 dage efter dosisindgift. Ubetydelige mængder af radioaktivt lægemiddeldervivat blev genfundet i blod, urin og fæces 8 uger efter dosisindgift.

Linearitet

Anidulafungin udviser lineær farmakokinetik over et bredt spektrum af doser givet 1 gang dagligt (15-130 mg).

Særlige populationer

Patienter med svampeinfektioner

Baseret på populationfarmakokinetiske analyser er anidulafungins farmakokinetik den samme hos patienter med svampeinfektioner som hos raske forsøgspersoner. Med et dagligt dosisregimen på 200/100 mg og en infusionshastighed på 1,1 mg/min kunne en steady state C_{\max} på ca. 7 mg/l og en C_{\min} på ca. 3 mg/ml opnås med en gennemsnitlig steady state AUC på ca. 110 mg time/l.

Vægt

Selvom det i en populationsfarmakokinetisk analyse blev fundet, at vægten var årsag til variabilitet i clearance, har vægten kun ringe klinisk betydning for anidulafungins farmakokinetik.

Køn

Plasmakoncentrationen af anidulafungin var den samme hos raske mænd og kvinder. I patientstudier med gentagne doser var lægemiddelclearance en anelse hurtigere hos mænd (ca. 22 %).

Ældre

I den populationsfarmakokinetiske analyse var forskellen i den mediane clearance mellem ældregruppen (patienter ≥ 65 år, median CL=1,07 l/time) og ikke-ældregruppen (patienter < 65 år, median CL=1,22 l/time) lille, mens spredningen af clearance var den samme.

Race

Anidulafungins farmakokinetik var ens blandt personer af europæisk, sort, asiatisk og latinamerikansk afstamning.

hiv-status

Dosisjustering er ikke nødvendig i tilfælde af hiv-infektion, uanset samtidig anti-retroviralbehandling.

Leverinsufficiens

Anidulafungin metaboliseres ikke hepatisk. Anidulafungins farmakokinetik blev undersøgt hos forsøgspersoner med nedsat leverfunktion, Child-Pugh-klasse A, B eller C. Hos forsøgspersoner med alle grader af nedsat leverfunktion ses ingen stigning i anidulafunginkoncentrationen. Skønt der ses et lille fald i AUC hos patienter med Child-Pugh C nedsat leverfunktion, er faldet inden for de grænser, der er estimeret hos raske forsøgspersoner.

Nyreinsufficiens

Anidulafungin har en ubetydelig renal clearance (< 1 %). I et klinisk studie med forsøgspersoner, der har let, moderat, svær eller end-stage (dialyseafhængig) nedsat nyrefunktion var anidulafungins farmakokinetik den samme som hos forsøgspersoner med normal nyrefunktion.

Anidulafungin er ikke dialyserbar, og kan gives uden hensyn til tidspunktet for hæmodialyse.

Børn

Farmakokinetikken af anidulafungin blev undersøgt efter mindst 5 daglige doser hos 24 immunkompromitterende børn (2-11 år) og unge (12-17 år) med neutropeni. Steady state blev opnået den første dag efter en initialdosis (2 gange vedligeholdelsesdosis), og steady state C_{\max} og AUC_{ss} steg dosisproportionalt. I denne population er systemisk eksponering efter daglig vedligeholdelsesdosis på 0,75 mg/kg/dag og 1,5 mg/kg/dag sammenlignelig med den, der ses hos voksne, der får henholdsvis 50 mg/dag og 100 mg/dag. Begge regimer er veltålte hos disse patienter.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Hos både rotter og aber, der fik 4-6 gange højere doser end den forventede kliniske terapeutiske dosis, sås tegn på levertoksicitet, herunder forhøjede enzymer og morfologisk ændring i studier af 3 måneders varighed. *In vitro*- og *in vivo*-genotoksicitetsstudie med anidulafungin viser ingen tegn på genotoksicitet. Der er ikke udført langtidsstudier med dyr til vurdering af anidulafungins karcinogenicitet.

Administration af anidulafungin til rotter tyder ikke på påvirkning af reproduktion, herunder fertilitet hos hanner og hunner.

Anidulafungin krydser placentabarrieren hos rotter, og det er målt i fosterplasma.

Studier af embryoets/fostrets udvikling blev udført med doser på 0,2-2 gange (rotter) og 1-4 gange (kaniner) den foreslåede terapeutiske vedligeholdelsesdosis på 100 mg/døgn. Anidulafungin producerede ikke nogen lægemiddelrelateret toksitet for udvikling hos rotter ved den højeste undersøgte dosis. Udviklingspåvirkning, der er set hos kaniner (let reduceret fødselsvægt), opstod kun ved den højeste undersøgte dosis, der også producerede materneltoksicitet.

Koncentrationen af anidulafungin i hjernen hos uinficerede voksne og nyfødte rotter efter en enkelt dosis var lav (hjerne:plasma-ratio på ca. 0,2). Koncentrationen i hjernen øgedes dog hos uinficerede nyfødte rotter efter 5 daglige doser (hjerne:plasma-ratio på ca. 0,7). I fler-dosisstudier med kaniner med dissemineret candidiasis samt hos mus med candidainfektion i centralnervesystemet er det vist, at anidulafungin kan reducere svampebelastningen i hjernen.

Rotter fik anidulafungin-doser på tre dosisniveauer og anæstesi inden for 1 time. Som anæstesi blev der anvendt en kombination af ketamin og xylazin. Rotter i højdosis-gruppen oplevede infusionsrelaterede bivirkninger, der blev forværret af anæstesen. Nogle rotter i middeldosis-gruppen oplevede de samme reaktioner, men kun efter administration af anæstesi. Der var ingen bivirkninger i lavdosis-gruppen uanset om de fik anæstesi eller ej, og ingen infusionsrelaterede bivirkninger i middeldosis-gruppen, når anæstesi ikke blev givet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Fructose
Mannitol
Polysorbat 80
Vinsyre
Natriumhydroxid (til pH-justering)
Saltsyre (til pH-justering)

6.2 Uforlideligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler eller elektrolytter end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

3 år

Kan opbevares uden for køleskab ved 25 °C i op til 96 timer og pulveret kan derefter sættes tilbage på køl.

Rekonstitueret opløsning

Den rekonstituerede opløsning kan opbevares ved op til 25 °C i op til 24 timer.

Den rekonstituerede opløsning er dokumenteret kemisk og fysisk stabil i 24 timer ved 25 °C.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt, og hvis god aseptisk praksis følges, kan den rekonstituerede opløsning anvendes i op til 24 timer, ved opbevaring ved 25 °C.

Infusionsopløsning

Infusionsopløsningen kan opbevares ved 25 °C i 48 timer eller opbevares nedfrosset i mindst 72 timer.

Infusionsopløsningen er dokumenteret kemisk og fysisk stabil i 48 timer ved 25 °C.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt, og hvis god aseptisk praksis følges, kan infusionsopløsningen anvendes i op til 48 timer efter opblanding, når den opbevares ved 25 °C.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C).

Opbevaringsbetingelser efter rekonstitution og fortynding er anført i pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

30 ml hætteglas (type Iglas) med elastomer-prop (butylgummi med en inaktiv polymerfilm på kontakt fladen til præparatet og med lubrikant på den udvendige overflade for at lette maskinpåsætning af prop eller alternativt af bromobutylgummi med lubrikant) og aluminiumsforsegling med flip-off hætte.

Pakningsstørrelse: 1 hætteglas .

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler vedrørende destruktion.

ECALTA skal rekonstitueres med vand til injektionsvæsker, og derefter må det KUN fortyndes med 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinjektionsvæske eller 50 mg/ml (5 %) glucoseinfusionsvæske. Der er ikke foretaget forlidelighedsundersøgelser med andre intravenøse substanser, additiver eller lægemidler end 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinfusionsvæske eller 50 mg/ml (5 %) glucoseinfusionsvæske.

Rekonstituering

Hvert hætteglas rekonstitueres med 30 ml vand til injektionsvæsker for at opnå en koncentration på 3,33 mg/ml under aseptiske forhold. Rekonstitutionstiden kan være op til 5 minutter. Hvis der ses partikler eller misfarvning efter yderligere fortynding, skal opløsningen kasseres.

Fortynding og infusion

Indholdet af det (de) rekonstituerede hætteglas overføres aseptisk til den intravenøse pose (eller flaske), der indeholder enten 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinfusionsvæske eller 50 mg/ml (5%) glucoseinfusionsvæske. Herved opnås en koncentration af anidulafungin på 0,77 mg/ml. I tabellen nedenfor er angivet, hvor meget volumen der kræves til hver dosis.

Krav til fortynding ved ECALTA-administration

Dosis	Antal hætteglas med pulver	Total rekonstitueret volumen	Infusionsvolumen^A	Total infusionsvolumen^B	Infusionshastighed	Mindste varighed af Infusionen
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 Enten 9 mg/ml (0,9%) natriumchloridinfusionsvæske eller 50 mg/ml (5%) glucoseinfusionsvæske.

^B Koncentration af infusionsopløsning er 0,77 mg/ml.

Infusionshastigheden bør ikke overskride 1,1 mg/min. (svarende til 1,4 ml/min. efter rekonstitution og fortynding jvf. instruktionerne) (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.8).

Opløsningen bør kontrolleres visuelt for partikler og misfarvning før administration. Opløsningen skal smides væk, hvis der ses partikler eller misfarvning.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/416/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første tilladelse: 20. september 2007

Dato for seneste fornyelse: 28. august 2017

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

2. december 2019

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.