

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ECALTA 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 100 mg anidulafungiinia.

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

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

ECALTA sisältää 119 mg fruktoosia per injektiopullo.

ECALTA sisältää 250 mg polysorbaattia 80 per 100 mg:n injektiopullon annos, mikä vastaa 8,33 mg:aa/ml polysorbaattia 80 käyttökuntoon saatetussa liuoksessa ja 1,92 mg:aa/ml polysorbaattia 80 laimennetussa liuoksessa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.

Valkoinen tai lähes valkoinen kiinteä aine.

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

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

4.2 Annostus ja antotapa

ECALTA-hoito on aloitettava sellaisen lääkärin toimesta, jolla on kokemusta invasiivisten sieni-infektioiden hoidosta.

Annostus

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

Aikuispotilaat (annostus ja hoidon kesto)

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

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

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

Potilaat, joilla on heikentynyt munuaisten ja maksan toiminta

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

tai vaikeasti.

Annostusta ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoimintapotilaille vajaatoiminnan asteesta riippumatta, ei myöskään dialyysihoitoa saaville potilaille. ECALTAN voi antaa hemodialyysin ajoituksesta riippumatta (ks. 5.2).

Muut erityisryhmät

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

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

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

Hoidon kesto riippuu potilaan kliinisestä vasteesta.

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

ECALTAN turvallisuutta ja tehoa vastasyntyneiden vauvojen (< 1 kuukauden ikäisten) hoidossa ei ole varmistettu (ks. kohta 4.4).

Antotapa

Vain laskimoon.

ECALTA saatetaan käyttövalmiiksi liuottamalla kuiva-aine injektionesteisiin käytettävällä vedellä pitoisuuteen 3,33 mg/ml ja saatu välikonsentraattiliuos laimennetaan vielä lopulliseksi infuusioliuokseksi pitoisuuteen 0,77 mg/ml. Pediatrisille potilaille annoksen antamiseksi tarvittava infuusioliuostilavuus riippuu lapsen painosta. Ks.kohdasta 6.6. ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

ECALTA-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, infuusioon liittyviä reaktioita esiintyy harvemmin (ks. kohta 4.4).

ECALTAA 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

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

ECALTAn teho on arvioitu vain pienellä määrällä neutropenipotilaita (ks. kohta 5.1).

Pediatriset potilaat

ECALTA-hoitoa ei suositella vastasyntyneille vauvoille (< 1 kuukauden ikäisille). Vastasyntyneiden vauvojen hoito edellyttää, että se kattaa disseminoituneen kandidiaasin, myös keskushermoston kandidiaasin; ei-kliiniset infektiomallit osoittavat, että riittävä keskushermostoon penetroituminen edellyttää suurempia anidulafungiiniannoksia (ks. kohta 5.3), jolloin valmisteen apuaineena sisältämän polysorbaatti 80:n annos on suurempi. Kirjallisuudessa on raportoitu, että suuriin polysorbaattiannoksiin on vastasyntyneillä liittynyt mahdollisesti hengenvaarallista toksisuutta.

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

Maksavaikutukset

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

Yliherkkyys-/anafylaktiset reaktiot

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

Infuusioon liittyvät reaktiot

Anidulafungiinihoidon yhteydessä on havaittu infuusioon liittyviä reaktiota mukaan lukien ihottuma, urtikaria, punoitus, kutina, hengenahdistus, bronkospasmi ja hypotensio. Kun anidulafungiini-infuusion enimmäisnopeus on 1,1 mg/min, infuusioon liittyviä reaktioita esiintyy harvemmin (ks. kohta 4.8).

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

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Fruktoosi

ECALTA sisältää fruktoosia.

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

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

Kunkin potilaan yksityiskohtaiset HFI-oireisiin liittyvät esitiedot on selvitettävä ennen tämän lääkevalmisteen antoa.

Natrium

ECALTA sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per injeksiopullo. Potilaille, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, voidaan sanoa, että tämä lääkevalmiste on ”natriumiton”.

ECALTA voidaan laimentaa natriumia sisältäviin liuoksiin (ks. kohta 6.6), mikä pitää ottaa huomioon potilaan kaikista lähteistä saamassa natriumin kokonaismäärässä.

Polysorbaatti

ECALTA sisältää polysorbaattia 80. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita ja vaikuttaa sydämeen ja verenkiertoon (esim. epäsäännöllinen tai poikkeava sydämensyke tai matala verenpaine). Sydämen minuuttitilavuuden pienenemisen ja hypotension riskin pienentämiseksi on harkittava tavanomaista hitaampaa infuusionopeutta.

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. Anidulafungiini-annostuksen muuttamista ei suositella myöskään silloin, kun potilas saa samanaikaisesti amfoterisiini B:tä tai rifampisiinia.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

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

Imetys

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

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ei oleellinen.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Anidulafungiinilla on ilmoitettu infuusioon liittyviä haittavaikutuksia kliinisissä tutkimuksissa: tällaisia vaikutuksia olivat mm. ihottuma, kutina, dyspnea, bronkospasmi, hypotensio (yleisiä

tapahtumia), punoitus, kuumat aallot ja nokkosihottuma (melko harvinaisia tapahtumia). Yhteenveto näistä haittavaikutuksista on esitetty taulukossa 1 (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutustaulukko

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

Taulukko 1. Haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen $\geq 1/10$	Yleinen $\geq 1/100$, $< 1/10$	Melko harvinainen $\geq 1/1\,000$, $< 1/100$	Harvinainen n $\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$	Hyvin harvinainen n $< 1/10\,000$	Tuntematon
Veri ja imukudos			Hyytymishäiriöt			
Immuunijärjestelmä						Anafylaktinen sokki, anafylaktinen reaktio*
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hypokalemia	Hyperglykemia				
Hermosto		Kouristus, päänsärky				
Verisuonisto		Hypotensio, hypertensio	Kasvojen punoitus ja kuumotus, kuumat aallot			
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Bronkospasmi, hengenahdistus				
Ruoansulatuselimistö	Ripuli, pahoinvointi	Oksentelu	Ylävatsakipu			
Maksa ja sappi		Kohonnut alaniiniaminotransferaasi, kohonnut veren alkalinen fosfataasi, kohonnut aspartaatti-aminotransferaasi, kohonnut veren bilirubiini, kolestaasi	Kohonnut gammaglutamylitransferaasi			
Iho ja ihonalainen kudos		Ihottuma, kutina	Nokkosihottuma			
Munuaiset ja virtsatiet		Kohonnut veren kreatiniini				

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen ≥ 1/10	Yleinen ≥ 1/100, < 1/10	Melko harvinainen ≥ 1/1 000, < 1/100	Harvinainen n ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Hyvin harvinainen n < 1/10 000	Tuntematon
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			Kipu infuusiokohdassa			

*ks. kohta 4.4.

Pediatriset potilaat

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

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

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

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

ECALTA ei ole dialysoitavissa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

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

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

Herkkyystestauksen raja-arvot

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) on vahvistanut mikrobilääkeherkkyyden testausta koskevat MIC-arvon (pienin bakteerin kasvun estävä pitoisuus) tulkintakriteerit anidulafungiinille, ja ne luetellaan täällä:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

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.

Aktiivisuus in vivo

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

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

Kliininen teho ja turvallisuus

Kandidemia ja muut invasiivisen kandidiaasin muodot

Anidulafungiinin turvallisuutta ja tehoa on arvioitu kolmannen vaiheen keskeisessä monikansallisessa monikeskustutkimuksessa, joka oli satunnaistettu ja kaksoissokkoutettu. Suurimmalla osalla tutkimukseen osallistuneista potilaista oli kandidemia, johon ei liittynyt neutropeniaa, ja pienellä osalla potilaista oli jokin syvän kudoksen *Candida*-infektio tai märkäpesäkkeitä muodostava sairaus. Tutkimuksesta poissuljettiin erityisesti sellaiset potilaat, joilla oli *Candidan* aiheuttama endokardiitti, osteomyeliitti tai meningiitti, tai joilla oli *C. krusei* aiheuttama infektio. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko anidulafungiinia (200 mg:n kyllästysannos laskimoon ja sen jälkeen 100 mg laskimoon

päivittäin) tai flukonatsolia (800 mg:n kyllästysannos laskimoon ja sen jälkeen 400 mg laskimoon päivittäin). Potilaat ositettiin APACHE II -pisteiden (≤ 20 ja > 20) ja neutropenian esiintymisen tai esiintymättömyyden mukaan. Hoitoa annettiin vähintään 14 päivää ja enintään 42 päivää. Molempien tutkimusryhmien potilaat saivat vaihtaa suun kautta annettavaan flukonatsoliin aikaisintaan 10 päivän laskimonsisäisen hoidon jälkeen edellyttäen, että he sietivät suun kautta annettuja lääkevalmisteita, olivat olleet kuumeettomia vähintään 24 tunnin ajan ja että viimeisimmät veriviljelyt olivat negatiivisia *Candida*-lajien suhteen.

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

Hoitoryhmiin satunnaistettiin 256 iältään 16–91-vuotiaasta 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 2 on esitetty tehotiedot sekä yhdistettyinä että alaryhmittäin.

Taulukko 2. Hoidon kokonaisonnistuminen MITT-populaatiossa: ensi- ja toissijaiset päätemuuttujat			
	Anidulafungiini	Flukonatsoli	Ryhmien välinen ero ^a (95 % CI)
Laskimonsisäisen hoidon loputtua (ensisijainen päätemuuttuja)	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 päätemuuttujat			
Hoidon loputtua	94/127 (74,0 %)	67/118 (56,8 %)	17,24 (2,9, 31,6) ^e
2 viikon seuranta	82/127 (64,6 %)	58/118 (49,2 %)	15,41 (0,4, 30,4) ^e
6 viikon seuranta	71/127 (55,9 %)	52/118 (44,1 %)	11,84 (-3,4, 27,0) ^e

^a Laskettu: anidulafungiini miinus flukonatsoli

^b Joko samanaikainen kandidemia tai ei kandidemiaa

^c Intra-abdominaalinen

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

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

Taulukossa 3 on kuolleisuusluvut sekä anidulafungiini- että flukonatsoliryhmässä.

Taulukko 3. Kuolleisuus		
	Anidulafungiini	Flukonatsoli
Kokonaiskuolleisuus tutkimuksessa	29/127 (22,8 %)	37/118 (31,4 %)
Kuolleisuus hoidon aikana	10/127 (7,9 %)	17/118 (14,4 %)
<i>Candida</i> -infektiosta johtunut kuolleisuus	2/127 (1,6 %)	5/118 (4,2 %)

Neutropeenisiä potilaita koskevat lisätiedot

Anidulafungiinin tehoa (200 mg:n kyllästysannos laskimoon ja sen jälkeen 100 mg laskimoon päivittäin) aikuisilla neutropeenillä (neutrofiilimäärä $\leq 0,5 \times 10^9/l$, leukosyyttimäärä $\leq 0,5 \times 10^9/l$ tai tutkija on luokitellut potilaan neutropeeniseksi jo lähtötilanteessa) potilailla, joilla oli mikrobiologisesti varmistettu invasiivinen kandidiaasi, on arvioitu viidestä prospektiivisesta tutkimuksesta yhdistetyistä tiedoista (1 vertailututkimus vs. kaspofungiini ja 4 avointa ei-vertailevaa tutkimusta). Hoitoa annettiin vähintään 14 päivää. Kliinisesti stabiilit potilaat saivat vaihtaa suun kautta annettavaan atsolihoitoon aikaisintaan 5–10 päivän anidulafungiinihoidon jälkeen. Analyysissa oli mukana kaikkiaan 46 potilasta. Suurimmalla osalla potilaista oli ainoastaan kandidemia (84,8 %; 39/46). Lähtötilanteessa yleisimmin eristetyt patogeenit olivat *C. tropicalis* (34,8 %; 16/46), *C. krusei* (19,6 %; 9/46), *C. parapsilosis* (17,4 %; 8/46), *C. albicans* (15,2 %; 7/46) ja *C. glabrata* (15,2 %; 7/46). Onnistunut kokonaisvaste laskimonsisäisen hoidon loputtua (ensisijainen päätepiste) oli 26/46 (56,5 %) ja koko hoidon loputtua 24/46 (52,2 %). Kaikista syistä johtuva kuolleisuus tutkimuksen loppumiseen saakka (6 viikon seurantakäynti) oli 21/46 (45,7 %).

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

Potilaat, joilla oli mikrobiologisesti vahvistettu invasiivinen kandidiaasi (MITT-populaatio) ja neutropenia, tunnistettiin neljästä samalla tavoin suunnitellusta prospektiivisestä, avoimesta, ei vertailevasta tutkimuksesta yhdistetyistä tiedoista. Anidulafungiinin tehoa (200 mg:n kyllästysannos laskimoon ja sen jälkeen 100 mg laskimoon päivittäin) arvioitiin 35 aikuisella neutropeenillä potilaalla, joiden neutrofiilimäärä oli $\leq 0,5 \times 10^9/l$ tai 22 potilaalla, joiden leukosyyttimäärä oli $\leq 0,5 \times 10^9/l$ tai 13 potilaalla, jotka tutkija oli luokitellut neutropeeniseksi jo lähtötilanteessa. Kaikkia potilaita hoidettiin vähintään 14 päivää. Kliinisesti stabiilit potilaat saivat vaihtaa suun kautta annettavaan atsolihoitoon aikaisintaan 5–10 päivää kestäneen anidulafungiinihoidon jälkeen. Suurimmalla osalla (85,7 %:lla) potilaista oli ainoastaan kandidemia. Lähtötilanteessa yleisimmin eristetyt patogeenit olivat *C. tropicalis* (12 potilasta), *C. albicans* (7 potilasta), *C. glabrata* (7 potilasta), *C. krusei* (7 potilasta) ja *C. parapsilosis* (6 potilasta). Onnistunut kokonaisvaste

laskimonsisäisen hoidon loputtua (ensisijainen päätepiste) oli 18/35 (51,4 %) ja koko hoidon loputtua 16/35 (45,7 %). Kaikista syistä johtuva kuolleisuus päivään 28 mennessä oli 10/35 (28,6 %). Tutkijoiden lähtötilanteessa 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. Hoitoa annettiin vähintään 14 päivää. Neljässä avoimessa tutkimuksessa mukana olleet potilaat saivat vaihtaa suun kautta annettavaan atsolihoidon aikaisintaan 5–10 päivää kestäneen anidulafungiinihoidon jälkeen. Analyysissa oli mukana kaikkiaan 129 potilasta. 21 (16,3 %) potilaalla oli samanaikainen kandidemia. APACHE II -pisteiden keskiarvo oli 14,9 (vaihteluväli 2–44). Yleisimmin infektoita esiintyi vatsakalvonontelossa (54,3 %; 70/129), maksa-sappiteissä (7,0 %; 9/129), keuhkopussinontelossa (5,4 %; 7/129) ja munuaisissa (3,1 %; 4/129). Lähtötilanteessa yleisimmin eristetyt patogeenit olivat *C. albicans* (64,3 %; 83/129), *C. glabrata* (31,0 %; 40/129), *C. tropicalis* (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 4.

Taulukko 4. Onnistunut kokonaisvaste^a ja kaikista syistä johtuva kuolleisuus potilailla, joilla oli syvän kudoksen kandidiaasi – Yhdistetty analyysi

	MITT-Populaatio n/N (%)
Onnistunut kokonaisvaste IV-hoidon loputtua	
Kaikkiaan	102/129 (79,1)
Vatsakalvonontelo	51/70 (72,9)
Maksa-sappitiet	7/9 (77,8)
Keuhkopussinontelo	6/7 (85,7)
Munuainen	3/4 (75,0)
Onnistunut kokonaisvaste koko hoidon loputtua	94/129 (72,9)
Kaikista syistä johtuva kuolleisuus	40/129 (31,0)

^a Onnistunut kokonaisvaste määriteltiin sekä kliinisenä että mikrobiologisenä onnistumisena

Pediatriset potilaat

Prospektiivisessa, avoimessa, vertailemattomassa, monikansallisessa tutkimuksessa arvioitiin anidulafungiinin turvallisuutta ja tehoa 68 pediatrisella potilaalla (iältään 1 kuukaudesta < 18 vuoteen). Potilaat ositettiin iän mukaan (1 kuukaudesta < 2 vuoteen, 2 vuodesta < 5 vuoteen ja 5 vuodesta < 18 vuoteen), ja he saivat yhden anidulafungiiniannoksen laskimoon vuorokaudessa (ensimmäisenä päivänä yksi 3,0 mg/kg kyllästysannos ja sen jälkeen päivittäin ylläpitoannos 1,5 mg/kg) enintään 35 päivän ajan, minkä jälkeen heillä oli mahdollisuus siirtyä suun kautta otettavaan flukonatsolihoitoon (6–12 mg/kg/vrk, enintään 800 mg/vrk). Potilaiden seuranta toteutettiin 2 viikkoa ja 6 viikkoa sen jälkeen, kun hoito oli päättynyt.

Niistä 68 potilaasta, jotka saivat anidulafungiinia, 64 potilaalla oli mikrobiologisesti varmistettu *Candida*-infektio, ja he olivat mukana modifioidun intent-to-treat (MITT) -populaation tehoarviossa. Kaikkiaan 61 potilaalta (92,2 %) oli eristetty *Candida* vain verestä. Yleisimmin eristettyjä taudinaiheuttajia olivat *Candida albicans* (25 [39,1 %] potilaalla), ja sen jälkeen *Candida parapsilosis* (17 [26,6 %] potilaalla) ja *Candida tropicalis* (9 [14,1 %] potilaalla). Onnistuneeksi kokonaisvasteeksi määriteltiin sekä onnistunut kliininen vaste (paraneminen tai infektion lieveneminen) että onnistunut mikrobiologinen vaste (eradikaatio tai oletettu eradikaatio). MITT-populaation onnistuneen kokonaisvasteen kokonaisosuudet esitetään taulukossa 5.

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

95 % CI = binomiosuoksien eksakti 95 %:n luottamusväli Clopper–Pearsonin menetelmällä; MITT = modifioitu intent-to-treat -populaatio; N = tutkittavien lukumäärä populaatiossa; n = niiden tutkittavien lukumäärä, jotka saivat vasteen

5.2 Farmakokinetiikka

Yleiset farmakokineettiset ominaisuudet

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

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

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

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

Eliminaatio

Anidulafungiinin puhdistuma on noin 1 l/h. Anidulafungiinin eliminaation puoliintumisaika on noin 24 tuntia (karakterisoi suurinta osaa plasman pitoisuus-aika-profiilista) ja terminaalinen puoliintumisaika 40–50 tuntia (karakterisoi profiilin terminaalisen eliminaation vaihetta).

Terveille tutkimushenkilöille annettiin kliinisessä kerta-annostutkimuksessa radioaktiivisesti (^{14}C) merkittyä anidulafungiinia (~88 mg). Tästä radioaktiivisesta annoksesta eliminoitui 9 päivän kuluessa

ulosteeseen noin 30 %, josta alle 10 % muuttumattomana lääkeaineena. Annetusta radioaktiivisesta annoksesta erittyi virtsaan alle 1 %, mikä viittaa häviävän pieneen munuaispuhdistumaan. Anidulafungiinipitoisuudet pienenivät alle alimpien mittausrajojen 6 päivän kuluttua annostelusta. Lääkeperäistä radioaktiivisuutta löytyi häviävän pieniä määriä verestä, virtsasta ja ulosteesta 8 viikon kuluttua annostelusta.

Lineaarisuus

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

Erityisryhmät

Potilaat, joilla on sieni-infektioita

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

Paino

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

Sukupuoli

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

Iäkkäät potilaat

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

Rotu

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

HIV-positiivisuus

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

Maksan vajaatoiminta

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Pediatriset potilaat

Anidulafungiinin farmakokinetiikkaa vähintään 5 vuorokausiannoksen jälkeen on tutkittu 24:llä neutropeenillä immuuniteitiltaan heikentyneellä lapsella (2–11 v) ja nuorella (12–17 v). Vakaa tila saavutettiin kyllästysannoksen (2 x ylläpitoannos) annostelua seuraavana päivänä, ja vakaan tilan $C_{\max}$ - ja AUC_{ss} -arvot suurensivat suhteessa annokseen. Päivittäisten ylläpitoannosten (0,75 mg/kg/vrk ja 1,5 mg/kg/vrk) tuottama systeeminen altistus oli tässä populaatiossa verrattavissa aikuisilla todettuun systeemiseen altistukseen annoksilla 50 mg/vrk ja 100 mg/vrk. Molemmat annokset olivat näillä potilailla hyvin siedettyjä.

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

Anidulafungiini läpäisi rottien istukan, ja sitä löytyi sikiöiden plasmasta.

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

Terveillä aikuisilla ja vastasyntyneillä rotilla anidulafungiinipitoisuus aivoissa oli pieni (aivo/plasma-suhde noin 0,2) kerta-annoksen jälkeen. Pitoisuus aivoissa kuitenkin suureni terveillä vastasyntyneillä rotilla viiden päivittäisen annoksen jälkeen (aivo/plasma-suhde noin 0,7). Anidulafungiinin on osoitettu vähentävän aivojen sienikuormaa moniannostutkimuksissa, jotka tehtiin disseminoitunutta kandidaasia sairastavilla kaniineilla ja keskushermoston kandidainfektiota sairastavilla hiirillä. Disseminoituneen kandidiaasin ja hematogeenisen *Candida*-peräisen meningoencefaliitin farmakokineettis-farmakodynaamisten tutkimusten kaniinimallien tulokset osoittivat, että keskushermoston kudosten infektioiden optimaaliseen hoitoon tarvittiin suurempia annoksia muihin kudoksiin verrattuna (ks. kohta 4.4).

Rotille annettiin kolmea erisuuruista anidulafungiiniannosta, ja ne nukutettiin ketamiinin ja ksylatsiinin yhdistelmällä yhden tunnin sisällä anidulafungiinin annostelusta. Suurta annosta saaneilla rotilla ilmeni 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 saaneilla rotilla ei ilmennyt infuusioon liittyneitä reaktioita ilman anesteetteja.

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Fruktoosi
Mannitoli
Polysorbaatti 80
Viinihappo
Natriumhydroksidi (happamuuden säätöön)
Vetykloridihappo (happamuuden säätöön)

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

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

Käyttövalmiiksi saatettu infuusiokonsentraattiliuos

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

Kun noudatetaan hyvää aseptista toimintatapaa, infuusiokonsentraattiliuos on mikrobiologiselta kannalta käyttökelpoista enintään 24 tuntia 25 °C:ssa säilytettynä.

Infuusioliuos

Ei saa jäätyä.

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

Kun noudatetaan hyvää aseptista toimintatapaa, infuusioliuos on mikrobiologiselta kannalta käyttökelpoista enintään 48 tuntia valmistuksesta 25 °C:ssa säilytettynä.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C).

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Tyyppin 1 lasista tehty injektiopullo (30 ml), jossa on elastomeerinen suljin (butyylikumisuljin, jonka sisäpinnalla on inertti polymeeripäälyste ja ulkopinnalla liukastusaine käsittelyn helpottamiseksi tai vaihtoehtoisesti bromobutyylikumisuljin ja liukastusaine) ja alumiininen repäisysinetti.

Pakkauskoko: 1 injektiopullo.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

ECALTA on liuotettava injektionesteisiin käytettävällä vedellä ja laimennettava sen jälkeen VAIN joko 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infusioliuoksella tai 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infusioliuoksella. Käyttövalmiiksi saatetun ECALTAN yhteensopivuutta muiden laskimonsisäisesti annosteltavien aineiden, infusioliuosten tai lääkkeiden kanssa kuin 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infusioliuoksen tai 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infusioliuoksen kanssa ei ole vahvistettu. Infusioliuos ei saa jäättyä.

Käyttövalmiiksi saattaminen

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

Laimentaminen ja infuusio

Parenteraalista lääkevalmistetta sisältävä liuos ja säiliö on mahdollisuuksien mukaan aina tarkastettava silmämääräisesti ennen antoa hiukkasten ja värjäytymien varalta. Liuos on hävitettävä, jos siinä näkyy hiukkasia tai värjäytymiä.

Aikuispotilaat

Siirrä käyttövalmiiksi saatettu infusiokonsentraattiliuos aseptisesti injektiopullosta/-pulloista infusiopussiin (tai -pulloon), jossa on joko 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infusioliuosta tai 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infusioliuosta saavuttaaksesi sopivan ECALTA-pitoisuuden. Seuraavassa taulukossa on esitetty laimentaminen siten, että infusioliuoksen lopullinen pitoisuus on 0,77 mg/ml, sekä kunkin annoksen infusio-ohjeet.

ECALTAN laimentaminen annostelua varten

Annos	Kuiva- ainepullo -ja	Infusio- konsen- traattiliuosta yhteensä	Laimenti- mena käytettävää infusio- liuosta ^A	Infusoitavaa liuosta yhteensä ^B	Infusio- nopeus	Infusion minimi- kesto
100 mg	1	30 ml	100 ml	130 ml	1,4 ml/min tai 84 ml/h	90 min
200 mg	2	60 ml	200 ml	260 ml	1,4 ml/min tai 84 ml/h	180 min

^A Joko 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infusioliuosta tai 50 mg/ml (5%) glukoosi-infusioliuosta.

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

Infusionopeus ei saa ylittää 1,1 mg/min (vastaa 1,4 ml/min tai 84 ml/h, kun liuottaminen ja laimentaminen on tehty ohjeen mukaan) (ks. kohta 4.2, 4.4 ja 4.8).

Pediatriset potilaat

Pediatristen potilaiden (iältään 1 kuukaudesta alle 18 vuoteen) annokseen tarvittava infusiotilavuus vaihtelee potilaiden painon perusteella. Käyttövalmiiksi saatettu liuos on laimennettava edelleen siten, että lopullisen infusioliuoksen pitoisuus on 0,77 mg/ml. Ohjelmoitavan ruisku- tai infusiopumpun käyttöä suositellaan. **Infusionopeus ei saa ylittää 1,1 mg:aa/min (vastaa 1,4 ml:aa/min tai 84 ml:aa/h, kun käyttövalmiiksi saattaminen ja laimentaminen on tehty ohjeiden mukaan)** (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

1. Laske potilaan annos ja saata tarvittava(t) injektiopullo(t) käyttövalmiiksi ohjeiden mukaan siten, että pitoisuus on 3,33 mg/ml (ks. kohdat 2 ja 4.2).
2. Laske tarvittava tilavuus (ml) käyttövalmiiksi saatettua anidulafungiinia:
 - anidulafungiinin tilavuus (ml) = anidulafungiiniannos (mg) ÷ 3.33 mg/ml
3. Laske annettavan liuoksen kokonaistilavuus (ml) siten, että lopullinen pitoisuus on 0,77 mg/ml:
 - annettavan liuoksen kokonaistilavuus (ml) = anidulafungiiniannos (mg) ÷ 0,77 mg/ml
4. Laske annettavaa liuosta varten tarvittavan laimentimen tilavuus [5 %:n dekstroosi-injektioliuos (USP) tai 0,9 %:n natriumkloridi-injektioliuos (USP, normaali keittosuolaliuos)]:
 - laimentimen tilavuus (ml) = annettavan liuoksen kokonaistilavuus (ml) – anidulafungiinin tilavuus (ml)
5. Siirrä tarvittava määrä (ml) anidulafungiinia ja 5 %:n dekstroosi-injektioliuosta (USP) tai 0,9 %:n natriumkloridi-injektioliuosta (USP, normaali keittosuolaliuos) aseptisesti antoa varten tarvittavaan infuusioruiskuun tai i.v. infuusiopussiin.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/416/002

9. MYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20.9.2007
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 28.8.2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

9.9.2025

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<https://www.ema.europa.euhttps://www.ema.europa.eu>.