

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

ECALTA 100 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 100 mg anidulafungin.

Den färdigberedda lösningen innehåller anidulafungin 3,33 mg/ml, och den spädda lösningen innehåller anidulafungin 0,77 mg/ml.

Hjälpämnen med känd effekt: 102,5 mg fruktos per injektionsflaska

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Vitt till benvitt pulver.

Den beredda lösningen har ett pH-värde 3,5 till 5,5.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av invasiv candidiasis hos vuxna och pediatrika patienter i åldern 1 månad till < 18 år (se avsnitt 4.4 och 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med ECALTA bör sättas in av en läkare med erfarenhet från behandling av invasiva svampinfektioner.

Dosering

Prov för svampodling bör tas före behandling. Behandlingen kan påbörjas innan odlingsresultaten är kända. Doseringen kan justeras senare då odlingsresultaten finns tillgängliga.

Vuxen population (dosering och behandlingstid)

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

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

Det finns otillräckligt med data för att stödja behandling med 100 mg/dag längre än 35 dagar.

Patienter med nedsatt njur- och leverfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt, måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion. Ingen dosjustering krävs för patienter med njurinsufficiens, oavsett grad, vilket inkluderar dem som står på dialys. ECALTA kan ges utan hänsyn till tidpunkten för hemodialys (se avsnitt 5.2).

Andra speciella patientgrupper

Ingen dosjustering krävs för vuxna patienter med hänsyn till kön, vikt, etnicitet, HIV-positivitet eller äldre (se avsnitt 5.2).

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

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

Behandlingstiden bör baseras på patientens kliniska respons.

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

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

Administreringssätt

Endast för intravenös användning.

ECALTA ska beredas med vatten för injektionsvätskor till en koncentration av 3,33 mg/ml och därefter före användning spädas till en koncentration av 0,77 mg/ml för den slutliga infusionslösningen. För en pediatrik patient varierar volymen infusionsvätska som krävs för att leverera dosen beroende på barnets vikt. Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

Det rekommenderas att ECALTA administreras med en infusionshastighet som inte överstiger 1,1 mg/minut (motsvarande 1,4 ml/minut vid beredning och spädning enligt instruktioner). Infusionsassocierade reaktioner är sällsynta när infusionshastigheten för anidulafungin inte överstiger 1,1 mg/minut (se avsnitt 4.4).

ECALTA får inte ges som en bolusinjektion.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Överkänslighet mot andra läkemedel i echinocandinklassen.

4.4 Varningar och försiktighet

ECALTA har inte studerats på patienter med *Candida* endocarditis, osteomyelit eller meningit.

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

Pediatrik population

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

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

Effekter på levern

Förhöjda nivåer av leverenzymerna har setts hos friska individer och patienter behandlade med anidulafungin. Hos vissa patienter med allvarliga bakomliggande sjukdomstillstånd vilka fått

behandling med flera andra läkemedel samtidigt med anidulafungin, har kliniskt signifikanta leveravvikelser uppträtt. Under kliniska prövningar var fall av betydande leverdysfunktion, hepatit eller leversvikt ovanliga. Patienter med förhöjda nivåer av leverenzymen vid behandling med anidulafungin ska övervakas avseende tecken på försämrad leverfunktion och bedömas avseende risk/nytta för fortsatt behandling med anidulafungin.

Anafylaktiska reaktioner

Anafylaktiska reaktioner, inklusive chock, har rapporterats vid behandling med anidulafungin. Om dessa reaktioner inträffar, ska behandlingen med anidulafungin avslutas och lämplig terapiåtgärd sättas in.

Infusionsrelaterade reaktioner

Infusionsrelaterade biverkningar har rapporterats vid behandling med anidulafungin, inklusive utslag, urtikaria, rodnad, pruritus, dyspné, bronkospasm och hypotoni. Infusionsrelaterade biverkningar är ovanliga när infusionshastigheten för anidulafungin inte överstiger 1,1 mg/minut (se avsnitt 4.8).

Förvärrande av de infusionsrelaterade reaktionerna vid samtidig administrering av anestetika har setts i en icke-klinisk (råtta) studie (se avsnitt 5.3). Den kliniska relevansen av detta är okänd. Försiktighet ska ändå iakttagas vid samtidig administrering av anidulafungin och anestetika.

Fruktosinnehåll

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

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Interaktionsstudier har utförts med anidulafungin och andra läkemedel som skulle kunna administreras samtidigt. Ingen dosjustering rekommenderas för något av läkemedlen när anidulafungin ges samtidigt med ciklosporin, vorikonazol eller takrolimus. Ingen justering av anidulafungindosen rekommenderas när anidulafungin ges samtidigt med amfotericin B eller rifampicin.

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data från användningen av anidulafungin i gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Ecalta rekommenderas inte under graviditet såvida inte nyttan för modern klart överväger den potentiella risken för fostret.

Amning

Det är okänt om anidulafungin utsöndras i bröstmjolk. Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska djurdata har visat att anidulafungin utsöndras i mjölk.

En risk för barnet som ammas kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med ECALTA efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

För anidulafungin har ingen påverkan på fertiliteten setts i studier utförda på han- och honråttor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

Infusionsrelaterade biverkningar har rapporterats med anidulafungin i kliniska studier, inkluderande hudutslag, pruritus, dyspné, bronkospasm, hypotoni (vanliga händelser), blod-/värmvallningar och urtikaria (mindre vanliga händelser). Dessa biverkningar sammanfattas i Tabell 1 (se avsnitt 4.4).

Tabulerad lista på biverkningar

Tabellen nedan redovisar biverkningar av alla kausaliteter (enligt MedDRA) från 840 patienter som fått 100 mg anidulafungin med frekvenserna mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och från spontana rapporter med okänd frekvens (frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp anges biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1. Tabell över biverkningar

Klassificering av organsystem	Mycket vanliga $\geq 1/10$	Vanliga $\geq 1/100$, $< 1/10$	Mindre vanliga $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$	Sällsynta $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$	Mycket sällsynta $< 1/10\ 000$	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet			Koagulopati			
Immunsystemet						Anafylaktisk chock, anafylaktisk reaktion*
Metabolism och nutrition	Hypokalemi	Hyperglykemi				
Centrala och perifera nervsystemet		Konvulsion, huvudvärk				
Blodkärl		Hypotoni, hypertoni	Rodnad, värmvallningar			

Tabell 1. Tabell över biverkningar

Klassificering av organsystem	Mycket vanliga ≥ 1/10	Vanliga ≥ 1/100, < 1/10	Mindre vanliga ≥ 1/1 000, <1/100	Sällsynta ≥ 1/10 000, <1/1 000	Mycket sällsynta < 1/10 000	Ingen känd frekvens
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Bronkospasm, dyspné				
Magtarmkanalen	Diarré, illamående	Kräkningar	Smärta i den övre delen av buken			
Lever och gallvägar		Förhöjt alaninaminotransferas, förhöjt alkalinfosfat i blodet, förhöjt aspartataminotransferas, förhöjt bilirubin i blodet, kolestas	Förhöjt gammaglutamyltransferas			
Hud och subkutan vävnad		Utslag, pruritus	Urtikaria			
Njurar och urinvägar		Förhöjt kreatinin i blodet				
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			Smärta vid infusionsstället			

* Se avsnitt 4.4.

Pediatrisk population

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

4.9 Överdoser

Liksom vid all överdosering bör allmänna, stödjande åtgärder vidtas vid behov. Vid överdosering kan biverkningar uppträda, se avsnitt 4.8.

Under klinisk prövning gavs av misstag en engångsdos om 400 mg anidulafungin som startdos. Inga kliniska oönskade reaktioner rapporterades. Ingen dosbegränsande toxicitet observerades i en studie på 10 friska försökspersoner som fick en startdos om 260 mg följt av 130 mg per dag; 3 av de 10 försökspersonerna fick övergående, asymtomatiskt förhöjda transaminasvärden (≤ 3 x högre än övre normalvärdet (Upper Limit of Normal – ULN)).

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

ECALTA är inte dialyserbart.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antimykotika för systemiskt bruk, övriga antimykotika för systemiskt bruk, ATC-kod: JO2AX06

Verkningsmekanism

Anidulafungin är en semisyntetisk echinocandin, en lipopeptid syntetiserad ur en fermentationsprodukt av *Aspergillus nidulans*.

Anidulafungin hämmar selektivt 1,3- β -D-glukansyntetas, ett enzym som finns i svamp, men inte i däggdjursceller. Detta leder till att bildningen av 1,3- β -D-glukan hämmas, en essentiell komponent i svamparnas cellväg. Anidulafungin har visat fungicid effekt mot arter av *Candida* och aktivitet mot områden med aktiv celltillväxt hos hyfer av *Aspergillus fumigatus*.

Aktivitet *in vitro*

Anidulafungin har visat aktivitet *in-vitro* mot *C.albicans*, *C.glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* och *C. tropicalis*. Angående den kliniska relevansen av dessa fynd se ”Klinisk effekt och säkerhet”.

Isolat med mutationer i områdena av intresse i målgenen har förknippats med kliniska misslyckanden och genombruttsinfektioner. De flesta kliniska fall involverar behandling med caspofungin. I djurförsök ger dessa mutationer emellertid korsresistens mot alla tre echinocandiner, och därför klassificeras sådana isolat som echinocandinresistenta tills vidare klinisk erfarenhet erhållits för anidulafungin.

Anidulafungins aktivitet *in vitro* mot *Candida*-arter är inte enhetlig. Specifikt är MIC hos anidulafungin mot *C. parapsilosis* högre än mot andra *Candida*-arter. En standardiserad teknik för att testa känsligheten av anidulafungin hos *Candida*-arter så väl som de förklarande brytpunkterna har fastställts av European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (Europeiska kommittén för svampdödande resistensbestämning, EUCAST).

Tabell 2. Brytpunkter enligt EUCAST		
<u>Candida-art</u>	<u>MIC-brytpunkt (mg/l)</u>	
	<u>≤S (känslighet)</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>	4	4
Övriga <i>Candida spp.</i> ¹	Otilräckliga belägg	
¹ Icke artrelaterade brytpunkter har fastställts huvudsakligen baserat på farmakokinetiska/farmakodynamiska data och är oberoende av MIC-värden för specifika <i>Candida</i> -arter. De är avsedda för användning endast för organismer som inte har specifika brytpunkter.		

Aktivitet *in vivo*

Parenteralt administrerad anidulafungin var effektiv mot *Candida*-arter i mus- och råttmodeller till både immunkompetenta och immunkomprometterade djur. Behandling med anidulafungin förlängde överlevnaden och minskade också mängden *Candida*-arter i organen när mätningar gjordes i intervaller från 24 till 96 timmar efter sista behandlingen.

Experimentella infektioner har inkluderat disseminerade infektioner av *C. albicans* hos neutropena kaniner, oesofagus- och orofaryngeala infektioner hos neutropena råttor med flukonazolresistent *C. albicans* och disseminerade infektioner hos neutropena möss med flukonazolresistent *C. glabrata*.

Klinisk effekt och säkerhet

Candidemi och andra former av invasiv candidiasis

Säkerhet och effekt för anidulafungin har utvärderats i en pivotal Fas 3, randomiserad, dubbelblind, multicenter, multinationell studie på primärt icke-neutropena patienter med candidemi och ett begränsat antal patienter med djupa *Candida*-infektioner eller infektioner som givit upphov till abscess. Patienter med *Candida*-endokardit, osteomyelit eller meningit, eller de som infekterats med *C. krusei*, exkluderades specifikt från studien. Patienterna randomiserades till att få antingen anidulafungin (en intravenös startdos om 200 mg följt av 100 mg intravenöst per dag) eller flukonazol (en intravenös startdos om 800 mg följt av 400 mg intravenöst per dag), och stratifierades genom APACHE II-poäng (≤ 20 och > 20) samt förekomst eller frånvaro av neutropeni. Behandlingen gavs i minst 14 och högst 42 dagar. Patienterna i båda studiearmarna tilläts byta till oralt flukonazol efter minst 10 dagars intravenös behandling, förutsatt att de tolererade oralt läkemedel och att de varit feberfria i minst 24 timmar, samt att de senaste blododlingarna varit negativa avseende *Candida*.

Patienter som fått minst en dos av studieläkemedlet och som haft positiv odling för *Candida* från en i normala fall steril lokal före inträde i studien inkluderades i den modifierade intent-to-treat (MITT)-gruppen. I den primära effektanalysen (globalt svar hos MITT-gruppen) i slutet av den intravenösa behandlingen, jämfördes anidulafungin med flukonazol med användande av en i förväg specificerad, statistisk jämförelseanalys i två steg (non-inferiority följt av superiority). För framgångsrikt, globalt svar krävdes klinisk förbättring och mikrobiologisk utläkning. Patienterna följdes under sex veckor efter att all behandling avslutats.

256 patienter i åldrarna 16 till 91 år randomiserades till behandling och fick minst en dos av studieläkemedlet. De mest frekventa arterna som isolerades vid baslinjen var *C. albicans* (63,8 % anidulafungin, 59,3 % flukonazol), följt av *C. glabrata* (15,7 %, 25,4 %), *C. parapsilosis* (10,2 %, 13,6 %) and *C. tropicalis* (11,8 %, 9,3 %) – med 20, 13, respektive 15 isolat från de tre sista arterna i anidulafungingruppen. Majoriteten av patienterna hade Apache II-poäng ≤ 20 , och mycket få hade neutropeni.

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

Tabell 3. Global framgång i MITT-gruppen: primära och sekundära endpoints			
	Anidulafungin	Flukonazol	Skillnad mellan grupperna ^a (95% CI)
Slutet av IV-behandlingen (1° endpoint)	96/127 (75,6 %)	71/118 (60,2 %)	15,42 (3,9, 27,0)
Endast candidemi	88/116 (75,9 %)	63/103 (61,2 %)	14,7 (2,5, 26,9)
Andra sterila lokaler ^b	8/11 (72,7 %)	8/15 (53,3 %)	-
Peritonealvätska/IA ^c -abscess	6/8	5/8	
Annat	2/3	3/7	
<i>C. albicans</i> ^d	60/74 (81,1 %)	38/61 (62,3 %)	-
Non- <i>albicans</i> -arter ^e	32/45 (71,1 %)	27/45 (60,0 %)	-
Apache II-poäng ≤20	82/101 (81,2 %)	60/98 (61,2 %)	-
Apache II-poäng >20	14/26 (53,8 %)	11/20 (55,0 %)	-
Icke-neutropena (ANC, cells/mm ³ >500)	94/124 (75,8 %)	69/114 (60,5 %)	-
Neutropena (ANC, cells/mm ³ <500)	2/3	2/4	-
Vid andra endpoints			
Vid slutet av hela behandlingen	94/127 (74,0 %)	67/118 (56,8 %)	17,24 (2,9, 31,6) ^e
2 veckors uppföljning	82/127 (64,6 %)	58/118 (49,2 %)	15,41 (0,4, 30,4) ^e
6 veckors uppföljning	71/127 (55,9 %)	52/118 (44,1%)	11,84 (-3,4, 27,0) ^e

^a Beräknad som anidulafungin minus flukonazol

^b Med eller utan samtidig candidemi.

^c Intraabdominell

^d Data redovisade för patienter med en enstaka patogen vid baslinjen.

^e 98,3 % konfidensintervall, justerat post hoc för multipla jämförelser av sekundära tidpunkter.

Mortaliten i anidulafunginarmen och flukonazolarmen visas i Tabell 4.

Tabell 4. Mortalitet		
	Anidulafungin	Flukonazol
Total studiemortalitet	29/127 (22,8 %)	37/118 (31,4 %)
Mortalitet under studiebehandlingen	10/127 (7,9 %)	17/118 (14,4 %)
Mortalitet som hänförs till <i>Candida</i> -infektion	2/127 (1,6 %)	5/118 (4,2 %)

Ytterligare data för patienter med neutropeni

Effektiviteten hos anidulafungin (200 mg intravenös startdos följt av 100 mg intravenöst dagligen) på vuxna patienter med neutropeni (definierat som ett absolut antal neutrofiler ≤ 500 celler/mm³, vita blodkroppar ≤ 500 celler/mm³ eller klassificerat av prövaren som neutropeni vid baslinjen) med mikrobiologiskt bekräftad invasiv candidiasis utvärderades i en analys av poolade data från 5 prospektiva studier (1 jämförande mot caspofungin och 4 icke jämförande med öppen etikett). Patienterna behandlades i minst 14 dagar. För kliniskt stabila patienter tilläts övergång till oral azol-behandling efter minst 5 till 10 dagars behandling med anidulafungin. Sammanlagt 46 patienter ingick i analysen. De flesta av patienterna hade endast candidemi (84,8 %; 39/46). De vanligaste patogener som isolerades vid baslinjen var *C. tropicalis* (34,8 %; 16/46), *C. krusei* (19,6 %; 9/46), *C. parapsilosis* (17,4%; 8/46), *C. albicans* (15,2%; 7/46) och *C. glabrata* (15,2%; 7/46). Den globala framgångsrika responsfrekvensen vid slutet av den intravenösa behandlingen (primärt effektmått) och

vid slutet av all behandling var 24/46 (56,5%) respektive 24/46 (52,2%). Mortalitet av alla orsaker fram till studiens slut (uppföljningsbesök efter 6 veckor) var 21/46 (45,7%).

Effektiviteten hos anidulafungin hos vuxna patienter med neutropeni (definierat som ett absolut antal neutrofiler ≤ 500 celler/mm³ vid baslinjen) med invasiv candidiasis utvärderades i en prospektiv, dubbelblind randomiserad kontrollerad prövning. Lämpliga patienter fick antingen anidulafungin (200 mg intravenös startdos följt av 100 mg intravenöst dagligen) eller caspofungin (70 mg intravenös startdos följt av 50 mg intravenöst dagligen) (randomisering 2:1). Patienterna behandlades i minst 14 dagar. För kliniskt stabila patienter tilläts övergång till oral azol-behandling efter minst 10 dagars studiebehandling. Sammanlagt 14 patienter med neutropeni med mikrobiologiskt bekräftad invasiv candidiasis (MITT-population) skrevs in i studien (11 anidulafungin; 3 caspofungin). De flesta patienterna hade endast candidemi. De vanligaste patogener som isolerades vid baslinjen var *C. tropicalis* (4 anidulafungin, 0 caspofungin), *C. parapsilosis* (2 anidulafungin, 1 caspofungin), *C. krusei* (2 anidulafungin, 1 caspofungin) och *C. ciferrii* (2 anidulafungin, 0 caspofungin). Den globala framgångsrika responsfrekvensen vid slutet av den intravenösa behandlingen (primärt effektmått) var 8/11 (72,7 %) för anidulafungin och 3/3 (100,0 %) för caspofungin (differens -27,3, 95 % KI -80,9, 40,3); den globala framgångsrika responsfrekvensen vid slutet av all behandling var 8/11 (72,7 %) för anidulafungin och 3/3 (100,0 %) för caspofungin (differens -27,3, 95 % KI -80,9, 40,3). Mortalitet av alla orsaker fram till uppföljningsbesöket efter 6 veckor (MITT-population) var 4/11 (36,4 %) för anidulafungin och 2/3 (66,7 %) för caspofungin.

Patienter med mikrobiologiskt bekräftad invasiv candidiasis (MITT-population) och neutropeni var identifierade i en analys av poolade data från 4 liknande prospektiva, öppna, icke jämförande studier. Effektiviteten hos anidulafungin (200 mg intravenös startdos följt av 100 mg intravenöst dagligen) fastställdes hos 35 vuxna patienter med neutropeni definierat som ett absolut antal neutrofiler ≤ 500 celler/mm³ eller vita blodkroppar ≤ 500 celler/mm³ (22 patienter) eller klassificerat av prövaren som neutropeni vid baslinjen (13 patienter). Alla patienterna behandlades i minst 14 dagar. För kliniskt stabila patienter tilläts övergång till oral azol-behandling efter minst 5 till 10 dagars behandling med anidulafungin. De flesta patienterna hade endast candidemi (85,7 %). De vanligaste patogener som isolerades vid baslinjen var *C. tropicalis* (12 patienter), *C. albicans* (7 patienter), *C. glabrata* (7 patienter), *C. krusei* (7 patienter) och *C. parapsilosis* (6 patienter). Den globala framgångsrika responsfrekvensen vid slutet av den intravenösa behandlingen (primärt effektmått) var 18/35 (51,4 %) och 16/35 (45,7 %) vid slutet av all behandling. Mortalitet av alla orsaker dag 28 var 10/35 (28,6 %). Den globala framgångsrika responsfrekvensen vid slutet av den intravenösa behandlingen och vid slutet av all behandling var båda 7/13 (53,8%) hos de 13 patienter som klassificerats med neutropeni av 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 med öppen etikett). Patienterna behandlades i minst 14 dagar. I de 4 studierna med öppen etikett tilläts övergång till oral azol-behandling efter minst 5 till 10 dagars behandling med anidulafungin. Sammanlagt 129 patienter ingick i analysen. Tjugoen (16,3 %) hade samtidigt candidemi. Den genomsnittliga APACHE II-poängen var 14,9 (spännvidd 2 – 44). De vanligaste 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 responsfrekvens^a samt mortalitet av alla orsaker hos patienter med candidiasis i djup vävnad – poolad analys

	MITT-population n/N (%)
Global framgångsrik responsfrekvens EOIVT^b	
Totalt	102/129 (79,1)
Bukhinnehålan	51/70 (72,9)
Lever och gallvägar	7/9 (77,8)
Pleurahålan	6/7 (85,7)
Njurar	3/4 (75,0)
Global framgångsrik respons vid EOT^b	94/129 (72,9)
Mortalitet av alla orsaker	40/129 (31,0)

^a Global framgångsrik respons definierades som både klinisk och mikrobiologisk framgång
^b EOIVT, slutet på intravenös behandling (End of Intravenous Treatment); EOT, slut på all behandling (End of All Treatment)

Pediatrik population

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Allmänna farmakokinetiska egenskaper

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

Distribution

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

Biotransformering

Metabolism av anidulafungin i levern har inte iakttagits. Anidulafungin är inte något kliniskt relevant substrat, inducerare eller hämmare av cytokrom P450-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-tid-profilen 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 spannvidden för clearance var likartad.

Etnicitet

Farmakokinetiken för anidulafungin var likartad bland kaukasier, svarta, asiater och latinamerikaner.

HIV-positivitet

Dosjustering krävs inte på grund av HIV-positivitet, oavsett samtidig antiretroviral behandling.

Leverinsufficiens

Anidulafungin metaboliseras inte via levern. Farmakokinetiken för anidulafungin har undersökts på individer med leverinsufficiens Child-Pugh klass A, B eller C. Koncentrationerna av anidulafungin ökade inte hos individer med leverinsufficiens, oavsett grad. Även om en lätt minskning i AUC-värdet sågs hos patienter med leverinsufficiens Child-Pugh C, låg minskningen inom området för populationsskattningarna noterade för friska försökspersoner.

Njurinsufficiens

Anidulafungin har försumbart njurclearance (< 1 %). I en klinisk studie på individer med lätt, måttlig, grav eller terminal (dialysberoende) njurinsufficiens var farmakokinetiken för anidulafungin likartad den som setts hos individer med normal njurfunktion. Anidulafungin är inte dialyserbart och kan administreras utan hänsyn till tidpunkten för hemodialys.

Pediatrik population

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

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

Anidulafungin passerade placentabariären hos råttor och spårades i fosterplasma.

Embryofoetala utvecklingsstudier utfördes med doser på mellan 0,2 och 2 gånger (råttor) och mellan 1 och 4 gånger (kanin) den föreslagna terapeutiska underhållsdosen på 100 mg/dag. Anidulafungin orsakade inte någon läkemedelsrelaterad utvecklingstoxicitet hos råttor vid den högsta testade dosen. Utvecklingseffekter hos kanin (något minskad fostervikt) uppträdde endast vid den högsta testade dosen, en dos som också förorsakade toxicitet hos moderdjuret.

Koncentrationen av anidulafungin i hjärnan var låg (hjärna/plasma-ratio om ungefär 0,2) hos icke-infekterade vuxna och neonatala råttor efter en engångsdos. Dock ökad 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 *Candida*-infektioner i centrala nervsystemet (CNS) har anidulafungin visats minska svampmängden i hjärnan. Resultaten från farmakokinetisk-farmakodynamiska studier på kaninmodeller av disseminerad candidiasis och hematogen *Candida*-meningoencefalit tydde på att högre doser av anidulafungin krävdes för att på bästa sätt behandla infektioner i CNS-vävnader i förhållande till icke-CNS-vävnader (se avsnitt 4.4)

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

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

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

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

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

3 år

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

Beredd lösning

Den beredda lösningen kan förvaras i upp till 25°C i upp till 24 timmar.

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

Ur mikrobiologisk synvinkel kan den beredda lösningen, efter god aseptisk tillverkning, användas i upp till 24 timmar vid förvaring vid 25°C.

Infusionslösning

Infusionslösningen kan förvaras vid 25°C i 48 timmar.

Får ej frysas.

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

Ur mikrobiologisk synvinkel kan infusionslösningen användas i upp till 48 timmar efter beredning i enlighet med god aspektisk tillverkning samt förvaring vid 25°C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C).

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

6.5 Förpackningstyp och innehåll

30 ml typ 1 glas, injektionsflaska, med en propp av elastomer (butylgummi med en inert polymerbeläggning på ytan mot produkten och smörjmedel på överdelen mot utsidan för förenklad tillverkning, alternativt bromobutylgummi med ett smörjmedel) och aluminiumförslutning med avdragbart lock.

Förpackning innehållande 1 injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Det finns inga särskilda anvisningar gällande destruktion.

ECALTA 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 ECALTA 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. Infusionslösningen får ej frysas.

Beredning

Bered varje injektionsflaska aseptiskt med 30 ml vatten för injektionsvätskor till en koncentration av 3,33 mg/ml. Beredningstiden kan ta upp till 5 minuter. Om partiklar eller missfärgning upptäcks vid efterföljande spädning, ska lösningen kasseras.

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 ECALTA

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

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

^B Infusionslösningens koncentration är 0,77 mg/ml

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

Infusionshastigheten ska ej överstiga 1,1 mg/min (likvärdigt med 1,4 ml/min vid beredning och spädning enligt instruktion) (se avsnitt 4.2, 4.4 och 4.8).

Lösningen ska inspekteras visuellt före administrering för att upptäcka eventuella partiklar eller missfärgning. Om partiklar eller missfärgning upptäcks ska lösningen kasseras.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/07/416/002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 20 september 2007

Datum för den senaste förnyelsen: 28 augusti 2017

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

03.06.2020

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.