

29. februar 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Anidulafungin "Reig Jofre", pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

31611

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Anidulafungin "Reig Jofre"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hvert hætteglas indeholder 100 mg anidulafungin.

Den rekonstituerede opløsning indeholder 3,33 mg/ml anidulafungin, og den fortyndede opløsning indeholder 0,77 mg/ml anidulafungin.

Hjælpestof, 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 råhvidt pulver.

pH i den rekonstituerede opløsning er 3,5-5,5.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Behandling af invasiv candidiasis hos voksne og pædiatriske patienter i alderen 1 måned til < 18 år (se pkt. 4.4 og 5.1).

**4.2 Dosering og administration**

Behandling med Anidulafungin "Reig Jofre" 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.

*Voksen population (dosering og behandlingsvarighed)*

En enkelt initialdosis på 200 mg bør administreres på dag 1. Herefter gives 100 mg dagligt.

Behandlingens varighed afhænger af patientens kliniske respons.

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. Anidulafungin "Reig Jofre" 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 (1 måned til < 18 år) (dosering og behandlingsvarighed)*

En enkelt støddosis på 3,0 mg/kg (må ikke overstige 200 mg) bør administreres på dag 1. Herefter gives en vedligeholdelsesdosis på 1,5 mg/kg (må ikke overstige 100 mg) dagligt.

Behandlingsvarigheden afhænger af patientens kliniske respons.

Antifungal behandling bør generelt fortsættes i mindst 14 dage efter sidste positive dyrkning.

Anidulafungin Reig Jofres sikkerhed og virkning er ikke klarlagt hos nyfødte (< 1 måned gamle) (se pkt. 4.4).

Administration

Kun til intravenøs anvendelse.

Anidulafungin "Reig Jofre" 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 den endelige infusionsvæske. Den mængde infusionsvæske, der er påkrævet til administration af dosen til en pædiatrisk patient varierer afhængigt af barnets vægt. For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

Det anbefales, at Anidulafungin "Reig Jofre" 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).

Anidulafungin "Reig Jofre" 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**

Anidulafungin "Reig Jofre" er ikke blevet undersøgt hos patienter med *Candida endocarditis*, osteomyelitis eller menigitis.

Effekten af Anidulafungin "Reig Jofre" er kun blevet vurderet hos et begrænset antal

neutropene patienter (se pkt. 5.1).

Pædiatrisk population

Det anbefales ikke at behandle nyfødte (< 1 måned gammel) med Anidulafungin Reig Jofre. Behandling af nyfødte kræver overvejelse til dækning af dissemineret candidiasis, herunder centralnervesystemet. Non-kliniske infektionsmodeller angiver, at højere anidulafungindoser er nødvendige for at opnå tiistrækkelig penetration af centralnervesystemet (se pkt. 5.3), hvilket medfører højere polysorbat 80doser, et formuleringshjælpestof. Højere polysorbatdoser er forbundet med potentielt livstruende toksicitet hos nyfødte, som rapporteret i litteraturen.

**Der foreligger ingen kliniske data, der understøtter virkningen og sikkerheden af højere anidulafungindoser end anbefalet i 4.2.**

Leverpåvirkning

Hos raske forsøgspersoner og patienter, der er behandlet med anidulafungin, er der set en stigning i leverenzymer. 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 leverenzymer 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

Anidulafungin Reig Jofre indeholder 102.5 mg fructose pr. hætteglas. Den additive virkning af samtidigt administrerede produkter indeholdende fructose (eller sorbitol) og diætindtagelse af fructose (eller sorbitol) bør tages i betragtning.

Denne medicin bør ikke anvendes til patienter med hereditær fructoseintolerans, medmindre det er strengt nødvendigt.

Babyer og småbørn (under 2 år) kan have hereditær fructoseintolerans (HFI) uden at være diagnosticeret med det. Lægemidler (indeholdende fructose) givet intravenøst kan være livstruende og bør ikke administreres i denne population, medmindre der er et overvældende klinisk behov, og der ikke findes nogen alternativer.

Detaljeret anamnese med henblik på symptomer på HFI skal foretages, før patienten kan anvende lægemidlet.

Natriumindhold

Anidulafungin Reig Jofre indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. hætteglas. Patienter, der er på en diæt med lavt natriumindhold, kan oplyses om, at dette lægemiddel i det væsentlige er natriumfrit.

Anidulafungin Reig Jofre kan fortyndes med opløsninger, der indeholder natrium (se pkt. 6.6), og der bør tages højde for dette, hvad angår den totale mængde natrium, som patienten får fra alle kilder.

**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-isoenzymerne (1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A). *In vitro-*forsøg udelukker ikke fuldt ud mulige *in vivo*-interaktioner.

Der er udført interaktionsundersøgelser med andulafungin 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).

Anidulafungin "Reig Jofre" bør ikke anvendes under graviditeten medmindre fordelen 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 Anidulafungin "Reig Jofre" 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 og betjene maskiner**

Ikke relevant.

**4.8 Bivirkninger**

Sikkerhedsprofil

Der er rapporteret infusionsrelaterede bivirkninger med anidulafungin i kliniske studier, herunder udslæt, pruritus, dyspnø, bronkospasme, hypotension (almindelige bivirkninger), ansigtsrødme, hedeture, og urticaria (ikke almindelige bivirkninger), som anført i tabel 1 (se pkt. 4.4).

Tabel over bivirkninger

Tabellen 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 (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000), meget sjælden (<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**  **≥ 1/10** | **Almindelig**  **≥ 1/100 til < 1/10** | **Ikke almindelig**  **≥ 1/1.000**  **til**  **<1/100** | **Sjælden ≥1/10.000**  **til**  **<1/1.000** | **Meget**  **sjælden**  **<**  **1/10.000** | **Ikke kendt** |
| Blod og  lymfesystem |  |  | Koagulopati |  |  |  |
| Immunsystemet |  |  |  |  |  | Anafylaktisk shock,  anafylaktisk reaktion\* |
| Metabolisme  og ernæring | Hypokali-æmi | Hyperglykæmi |  |  |  |  |
| Nervesystemet |  | Kramper,  hovedpine |  |  |  |  |
| Vaskulære  sygdomme |  | Hypotension,  hypertension | Ansigtsrødme,  hedeture |  |  |  |
| Luftveje,  thorax og  mediastinum |  | Bronkospasme,  dyspnø |  |  |  |  |
| Mave-tarm-kanalen | Diarré,  kvalme | Opkastning | Øvre abdomi-nalsmerter |  |  |  |
| Lever og  galdeveje |  | Forhøjet alaninaminotrans­ferase,  forhøjet serum  alkalisk fosfatase,  forhøjet aspartataminotrans­ferase,  forhøjet serumbilirubin,  kolestase | Forhøjet  gammagluta-myltransferase |  |  |  |
| Hud og subkutane væv |  | Udslæt, pruritus | Urticaria |  |  |  |
| Nyrer og  urinveje |  | Forhøjet  serumkreatinin |  |  |  |  |
| Almene  symptomer og  reaktioner på  administration  sstedet |  |  | Smerter på  infusionsstedet |  |  |  |

\* Se pkt. 4.4.

Pædiatrisk population

Anidulafungins sikkerhed blev undersøgt hos 68 pædiatriske patienter (1måned til <18år) med ICC i et prospektivt, åbent, ikke-komparativt pædiatrisk studie (se pkt.5.1). Frekvensen for visse hepatobiliære bivirkninger, herunder forøget alaninaminotransferase (ALAT) og forøget aspartataminotransferase (ASAT), optrådte med en højere frekvens (7-10 %) hos disse pædiatriske patienter end observeret hos voksne (2 %). Selvom risikoen for eller forskellene i sværhedsgraden af en underliggende sygdom kan have bidraget, kan det ikke udelukkes, at hepatobiliære bivirkninger forekommer oftere hos pædiatriske patienter sammenlignet med voksne.

Indberetning af formodede bivirkninger

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

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://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 enkeltdosis 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 (≤ 3gange den øvre referenceværdi).

Under et pædiatrisk, klinisk studie fik en patient to doser anidulafungin, der var 143 % af den forventede dosis. Der blev ikke indberettet nogen kliniske bivirkninger.

Anidulafungin "Reig Jofre" 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*-arter, mens det for *Aspergillus fumigatus*’ 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** |  | |
| **Candida-art** | **MIC-breakpoint (mg/l)** | |
| **≤S (følsom)** | **>R (resistent)** |
| *Candida albicans* | 0,03 | 0,03 |
| *Candida glabrata* | 0,06 | 0,06 |
| *Candida tropicalis* | 0,06 | 0,06 |
| *Candida krusei* | 0,06 | 0,06 |
| *Candida parapsilosis* | 4 | 4 |
| *Andre Candida-arter1* | Utilstrækkelig evidens | |
| 1 Ikke-artsrelaterede grænseværdier er bestemt primært på basis af PK/PD-data og er uafhængige af MIC-fordelingerne for specifikke *Candida*-arter. De bruges udelukkende for organismer, der ikke selv har specifikke grænseværdier. | | |

*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.

Eksperimentelle 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 tabel 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 stederb | 8/11 (72,7 %) | 8/15 (53,3 %) | - |
| Peritonealvæske/IAc absces | 6/8 | 5/8 |  |
| Andre | 2/3 | 3/7 |  |
|  |  |  |  |
| *C. albicans*d | 60/74 (81,1 %) | 38/61 (62,3 %) | - |
| Non-*albicans* arterd | 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/mm3>500) | 94/124 (75,8 %) | 69/114 (60,5 %) | - |
| Neutropene (ANC, celler/mm3≤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 tabel 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 *Candida-*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 neutrofiltal ≤ 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 (opfølgningsbesøg ved uge 6) var 21/46 (45,7 %).

Effekten af anidulafungin hos voksne neutropene patienter (defineret som absolut neutrofiltal ≤ 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. parapsilosi*s (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 opfølgningsbesøget 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 neutrofiltal ≤ 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 investigatorerne 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 opfølgningsbesøget ved uge 6 fremgår af tabel 5.

|  |  |
| --- | --- |
| **Tabel 5. Succesfuld global responsratea og mortalitet uanset årsag hos patienter med candidiasis i dybtliggende væv – samlet analyse** | |
|  | **MITT-population n/N (%)**  **Succesfuldt globalt respons ved EOIVTb** |
| 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 EOTb** | 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. | |

Pædiatrisk population

Et prospektivt, åbent, ikke-komparativt, multinationalt studie vurderede sikkerheden og virkningen af anidulafungin hos 68 pædiatriske patienter i alderen 1måned til <18år med invasiv candidiasis, herunder candidæmi (ICC). Patienterne blev stratificeret efter alder (1måned til <2år, 2til <5år og 5 til <18år) og fik intravenøs anidulafungin én gang dagligt (støddosispå 3,0mg/kg på dag1 derefter vedligeholdelsesdosis på 1,5mg/kg dagligt) i op til 35 dage, efterfulgt af et valgfrit skift til oral fluconazol (6-12mg/kg/dag, maks. 800mg/dag). Patienterneblev fulgt ved uge2 og 6 efter EOT.

Blandt 68 patienter, der fik anidulafugin, havde 64 mikrobiologisk bekræftet *Candida*-infektion og blev vurderet for virkning i den modificerede intent-to-treat (MITT)-population. Samlet havde 61 patienter (92,2%) *Candida* kun isolereret fra blod. De mest almindelige isolerede patogener var *Candida albicans* (25 [39,1%] patienter, efterfulgt af *Candida parapsilosis* (17 [26,6%] patienter) og *Candida tropicalis* (9 [14,1%] patienter). Et succesfuldt globalt respons blev defineret som havende både succesfuldt klinisk respons (helbredelse eller forbedring) og mikrobiologisk succesfuldt respons (eradikation eller formodet eradikation). De samlede succesfulde globale responsrater i MITTpopulationen vises i tabel 6.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Skema 6. Oversigt over succesfuldt globalt respons efter aldersgruppe, MITT-population** | | | | | |
|  | | **Succesfuldt globalt respons, n (%)** | | | |
| **Tidpunkt** | **Global respons** | **1 måned til <2 år (N=16) n (n/N, %)** | **2 til <5 år (N=18) n (n/N, %)** | **5 til <18 år (N=30) n (n/N, %)** | **Samlet (N=64) n (n/N, %)** |
| **EOIVT** | Succes | 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) |
| **EOT** | Succes | 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 ugers FU** | Succes | 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 ugers FU** | Succes | 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 = nøjagtigt 95% konfidensinterval for binomialfordelinger med Clopper-Pearson-metoden;

EOIVT *(End of Intravenous Treatment)* = afslutning af intravenøs behandling; EOT *(End of All Treatment)* = afslutning af al behandling; FU *(follow-up)* = opfølgning; MITT (modified intent-totreat) = modificeret intent-to-treat; N=antal patienter i populationen; n=antal patienter med respons

**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 (dobbelt daglig 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, induktor eller hæmmer af cytochrom P450-isoenzymer. Det er ikke sandsynligt, at anidulafungin vil have klinisk betydende effekt på metabolismen af lægemidler, der metaboliseres via cytochrom P450-isoenzymer.

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 petid-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 lægemiddelderivat 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 Cmax på ca. 7 mg/l og en Cmin 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.

*Pædiatrisk population*

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 Cmax og AUCss 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.

Anidulafungins farmakokinetik blev undersøgt hos 66 pædiatriske patienter (1 måned til < 18 år) med ICC i et prospektivt, åbent, ikke-komparativt pædiatrisk studie efter administration af en støddosis på 3,0 mg/kg og en vedligeholdelsesdosis på 1,5 mg/kg/dag (se pkt. 5.1). Baseret på populationsfarmakokinetisk analyse af samlede data fra voksne og pædiatriske patienter med ICC var de gennemsnitlige eksponeringsparametre (AUC0-24,ss og Cmin,ss) ved steady state hos de samlede pædiatriske patienter på tværs af aldersgrupper (1 måned til < 2 år, 2 til < 5 år og 5 til < 18 år) sammenlignelig med dem hos voksne, der fik en støddosis på 200 mg og en vedligeholdelsesdosis på 100 mg/dag. Legemsvægtjusteret CL (l/t/kg) og distributionsvolumen ved steady state (l/kg) var ensartet på tværs af aldersgrupper.

**5.3** **Non-kliniske 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*-genotoksicitetsstudier 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 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 toksicitet 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 (CNS) er det vist, at anidulafungin kan reducere svampebelastningen i hjernen. Resultaterne fra farmakokinetiskefarmakodynamiske studier i kaninmodeller med dissemineret candidiasis og hæmatogen *Candida*-meningoencephalitis indikerede, at der var behov for højere anidulafungindoser til optimal behandling af infektioner i CNS-væv i forhold til ikke-CNS-væv (se pkt. 4.4).

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 anæstesien. 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.

Studier udført hos unge rotter indikerede ikke større modtagelighed for anidulafungin-hepatotoksicitet sammenlignet med voksne dyr.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Fructose

Mannitol

Polysorbat 80

Vinsyre

Natriumhydroxid og/eller saltsyre (til pH-justering)

**6.2 Uforligeligheder**

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 temperaturer på op til 25 ºC i op til 96 timer, og pulveret kan derefter sættes tilbage på køl.

Rekonstitueret opløsning

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

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 ºC.

Infusionsopløsning

Kemisk og fysisk stabilitet under anvendelse af infusionsopløsningen er påvist i 48 timer ved 25 °C eller i 72 timer ved -20 ºC.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt, skal produktet anvendes øjeblikkeligt. Hvis det ikke bruges øjeblikkeligt, er opbevaringstider og -betingelser inden brug brugerens ansvar og vil normalt ikke være længere end 24 timer ved 2 til 8 °C, medmindre rekonstituering/fortynding har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab (2 ºC - 8 ºC).

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

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

30 ml eller 50 ml hætteglas (type 1 glas) med elastomer-prop (chlorobutylgummi) og aluminiumsforsegling med flip-off hætte.

Pakningsstørrelse:1 eller 5 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler vedrørende bortskaffelse.

Anidulafungin "Reig Jofre" 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 forligelighedsundersøgelser 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

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

Voksne patienter

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 Anidulafungin "Reig Jofre"-administration

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Dosis | Antal hætte- glas  med pulver | Total rekonstitueret volumen | Infusions- volumenA | Total infusions-volumenB | Infusionshastig­hed | Mindste varighed af Infusionen |
| 100 mg | 1 | 30 ml | 100 ml | 130 ml | 1,4 ml/min  eller  84 ml/time | 90 min |
| 200 mg | 2 | 60 ml | 200 ml | 260 ml | 1,4 ml/min  eller  84 ml/time | 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. eller 84 ml/time efter rekonstitution og fortynding jvf. instruktionerne) (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.8).

Pædiatriske patienter

Hos pædiatriske patienter i alderen 1 måned < 18 år varierer mængden af infusionsopløsning, der er påkrævet for at administrere dosen, afhængigt af patientens vægt. Den rekonstituerede opløsning skal fortyndes yderligere til en koncentration på 0,77 mg/ml i den endelige infusionsopløsning. Det anbefales at anvende en indstillelig sprøjte eller infusionspumpe. **Infusionshastigheden bør ikke overskride 1,1 mg/min. (svarende til 1,4 ml/min. eller 84 ml/time efter rekonstitution og fortynding jvf. instruktionerne)** (se pkt. 4.2 og 4.4).

1. Beregn patientdosis, og rekonstituer de(t) nødvendige hætteglas i henhold til instruktionerne for rekonstituering, så der opnås en koncentration på 3,33 mg/ml (se pkt. 2 og 4.2).
2. Beregn det nødvendige volumen (ml) af den rekonstituerede anidulafungin:

* Volumen anidulafungin (ml) = Dosis anidulafungin ÷ 3,33 mg/ml

1. Beregn de samlede volumen af doseringsopløsningen (ml), der er nødvendig for at opnå en endelig koncentration på 0,77 mg/ml:

* Doseringsopløsning i alt (ml) = anidulafungin-dosis (mg) ÷ 0,77 mg/ml

1. Beregn det samlede volumen til fortynding [5 % dextrose til injektion, USP eller 0,9 % natriumchlorid til injektion, USP (normalt saltvand)], der er nødvendigt for at tilberede doseringsopløsningen:

* Volumen fortyndingsmiddel (ml) = Samlet volumen af doseringsopløsningen (ml) volumen af anidulafungin (ml)

1. Overfør de nødvendige volumener (ml) af anidulafungin og 5 % dextrose til injektion, USP eller 0,9 % natriumklorid til injektion, USP (normalt saltvand) til den infusionssprøjte eller intravenøse pose, der skal bruges til administrationen.

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Bioglan AB

P.O. Box 50310

SE-202 13 Malmø

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

62628

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

22. april 2020

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

29. februar 2024