

 29. august 2022

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Anidulafungin "Sandoz", pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning**

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

30570

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Anidulafungin "Sandoz"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hvert hætteglas med pulver indeholder 100 mg anidulafungin. Det rekonstituerede koncentrat til opløsning til infusion indeholder 3,33 mg/ml anidulafungin, og den fortyndede opløsning til infusion indeholder 0,77 mg/ml anidulafungin.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på:

Hvert hætteglas indeholder 100 mg fruktose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Hvid til råhvid kage eller pulver.

Den rekonstituerede opløsning har en pH på 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 indgivelsesmåde**

Behandling med Anidulafungin "Sandoz" bør initieres af en læge med erfaring i behandling af invasive svampeinfektioner. 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.

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 "Sandoz" 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 ”Sandoz’s sikkerhed og virkning er ikke klarlagt hos nyfødte (< 1 måned gamle) (se pkt. 4.4).

Administration

Kun til intravenøs anvendelse.

Anidulafungin "Sandoz" skal rekonstitueres med vand til injektionsvæske 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 "Sandoz" 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 "Sandoz" 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 "Sandoz" er ikke blevet undersøgt hos patienter med *Candida endocarditis*, osteomyelitis eller menigitis.

Effekten af Anidulafungin "Sandoz" 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 "Sandoz". Behandling af nyfødte kræver overvejelse til dækning af dissemineret candidiasis, herunder centralnervesystemet. Nonkliniske infektionsmodeller angiver, at højere anidulafungin-doser er nødvendige for at opnå tilstrækkelig penetration af centralnervesystemet (se pkt. 5.3), hvilket medfører højere polysorbat 80-

doser, 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, ansigtsrødme, pruritus, dyspnø, bronkospasmer og hypotension. Infusionsrelaterede bivirkninger er sjældne, hvis infusionshastigheden ikke overstiger 1,1 mg/minut.

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.

Fruktoseindhold

Denne medicin bør ikke anvendes til patienter med hereditær fruktoseintolerans medmindre det er absolut nødvendigt.

Babyer og småbørn (under 2 år) kan have hereditær fruktoseintolerans (HFI) uden at være

diagnosticeret med det. Lægemidler (indeholdende fruktose) 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.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. hætteglas, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**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 Graviditet og amning**

Graviditet

Der foreligger ingen data fra brug af anidulafungin hos gravide kvinder. Studier i dyr har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Anidulafungin bør ikke anvendes under graviditet medmindre fordelene for moderen opvejer de potentielle risici for fosteret.

Amning

Det vides ikke, om anidulafungin udskilles i human mælk. De tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyrestudier viser, at anidulafungin udskilles i mælk. En risiko for det ammede barn kan ikke udelukkes.

Der skal tages beslutning om fortsættelse eller afbrydelse af amning eller behandling med anidulafungin på baggrund af fordelen ved amning for barnet og fordelen ved anidulafunginbehandling for moderen.

Fertilitet

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

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning

Ikke relevant.

**4.8 Bivirkninger**

Sikkerhedsprofil

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

Skema over bivirkninger

Skemaet nedenfor omfatter alle bivirkninger uanset årsag hos 840 forsøgspersoner med candidaemi/invasiv candidiasis, 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 |  |  |  |  |  | Anafylaktiskshock,anafylaktiskreaktion\* |
| Metabolisme og ernæring | Hypokaliæmi | Hyperglykæmi |  |  |  |  |
| Nervesystemet |  | Kramper,hovedpine |  |  |  |  |
| Vaskulære sygdomme |  | Hypotension,hypertension | Ansigts-rødme, hedeture |  |  |  |
| Luftveje, thorax og mediastinum |  | Bronkospasme,dyspnø |  |  |  |  |
| Mave-tarm-kanalen | Diarré,Kvalme | Opkastning | Øvre abdominal-smerter |  |  |  |
| Lever og galdeveje |  | Forhøjet alaninamino-transferase,forhøjet serumalkalisk fosfatase,forhøjet aspartatamino-transferase,forhøjet serumbilirubin,kolestase | Forhøjetgamma-glutamyl-transferase |  |  |  |
| Hud og subkutane væv |  | Udslæt, pruritus | Urticaria |  |  |  |
| Nyrer og urinveje |  | Forhøjet serumkreatinin |  |  |  |  |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet |  |  | Smerter på infusions-stedet |  |  |  |

\* Se pkt. 4.4.

Pædiatrisk population

Anidulafungins sikkerhed blev undersøgt hos 68 pædiatriske patienter (1 måned til < 18 år) 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. Læger og sundhedspersonale 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 (≤3 gange den øvre referenceværdi).

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

Anidulafungin "Sandoz" er ikke dialyserbart.

**4.10 Udlevering**

BEGR - kun til sygehuse

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: J02AX06 - Echinocandiner (systemiske svampeinfektioner)

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Virkningsmekanisme

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

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

*In vitro*-aktivitet

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

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

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

**Skema 2. EUCAST-grænseværdier**

|  |  |
| --- | --- |
| **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 |
| *Candida guilliermondii2* | Utilstrækkelig evidens | Utilstrækkelig evidens |
| *Other Candida* spp*.1* | Utilstrækkelig evidensns |
| 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, dobbeltblindet, 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 oral medicin, 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 studiemedicin, 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 præspecifik statistisk sammenligning i 2 trin (non-inferioritet efterfulgt af superioritet). Et succesfuldt globalt respons krævede klinisk bedring og mikrobiologisk eradikation. Patienterne blev fulgt i 6 uger efter afslutning af al behandling.

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

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

|  |
| --- |
| **Skema 3. Global succes i MITT-populationen: primære og sekundære endemål** |
|  | Anidulafungin | Fluconazol | Forskelle mellemgruppera(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 skema 4 nedenfor.

|  |
| --- |
| **Skema 4. Mortalitet** |
|  | Anidulafungin | Fluconazol |
| **Samlet mortalitet i studiet** | **29/127 (22,8%)** | **37/118 (31,4%)** |
| Mortalitet under forsøgsbehandling | 10/127 (7,9%) | 17/118 (14,4%) |
| Mortalitet tilskrevet *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, dobbeltblindet, randomiseret, kontrolleret studie. Egnede patienter fik enten anidulafungin (200 mg intravenøs initialdosis efterfulgt af 100 mg intravenøst dagligt) eller caspofungin (70 mg intravenøs initialdosis efterfulgt af 50 mg intravenøst dagligt) (2:1 randomisering). Patienterne blev behandlet i mindst 14 dage. Hos klinisk stabile patienter var det tilladt at skifte til oral azolbehandling efter mindst 10 dages forsøgsbehandling. I alt 14 neutropene patienter med mikrobiologisk bekræftet invasiv candidiasis (MITT-population) blev inkluderet i studiet (11 anidulafungin, 3 caspofungin). De fleste af patienterne havde kun candidæmi. De hyppigst isolerede patogener ved baseline var *C. tropicalis* (4 anidulafungin, 0 caspofungin), *C. parapsilosis* (2 anidulafungin, 1 caspofungin), *C. krusei* (2 anidulafungin, 1 caspofungin) og *C. ciferrii* (2 anidulafungin, 0 caspofungin). Den succesfulde globale responsrate ved afslutningen af intravenøs behandling (primært endemål) var 8/11 (72,7 %) for anidulafungin og 3/3 (100,0 %) for caspofungin (difference -27,3; 95 % CI -80,9; 40,3). Den succesfulde globale responsrate ved afslutningen af al behandling var 8/11 (72,7 %) for anidulafungin og 3/3 (100,0 %) for caspofungin (difference -27,3, 95 % CI -80,9; 40,3). Mortalitet uanset årsag frem til 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 skema 5.

|  |
| --- |
| **Tabel 5** **Succesfuld global responsratea og mortalitet uanset årsag hos patienter med** c**andidiasis 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 1 måned til < 18 år med invasiv candidiasis,

herunder candidæmi (ICC). Patienterne blev stratificeret efter alder (1 måned til < 2 år, 2 til < 5 år og 5 til < 18 år) og fik intravenøs anidulafungin én gang dagligt (støddosis på 3,0 mg/kg på dag 1 derefter vedligeholdelsesdosis på 1,5 mg/kg dagligt) i op til 35 dage, efterfulgt af et valgfrit skift til oral fluconazol (6-12 mg/kg/dag, maks. 800 mg/dag). Patienterne blev fulgt ved uge 2 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 skema 6.

|  |
| --- |
| **Skema 6. Oversigt over succesfuldt globalt respons efter aldersgruppe, MITT-population** |
|  | **Succesfuldt globalt respons, n (%)** |
| **Tidspunkt** | **Globalt 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-to- treat) = 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, en 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 (C14) 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 Prækliniske sikkerhedsdata**

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

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

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

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

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

Mælkesyre

Natriumhydroxid (til pH-justering)

Saltsyre, koncentreret (til pHjustering)

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

Rekonstitueret koncentrat til infusion, opløsning

Det rekonstituerede koncentrat til infusion, opløsning er dokumenteret kemisk og fysisk stabil i 24 timer ved 25 ºC.

Fortyndet infusionsopløsning

Infusionsopløsning kan opbevares ved 25°C i 48 timer.

Må ikke nedfryses.

Den fortyndede infusionsopløsning er dokumenteret kemisk og fysisk stabil i 48 timer ved 25 ºC.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt, bør produktet anvendes straks. Hvis ikke produktet anvendes straks, er holdbarhedstid ved brug og betingelserne indtil brug anvenderens ansvar og dette vil normalt ikke overstige 24 timer ved 2 °C – 8 °C, medmindre rekonstitution/fortynding er foregået under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Opbevaringsbetingelser efter rekonstitution og fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

30 ml farveløst, type I glas, hætteglas med fluoropolymer-ovetrukket brombutyl-gummiprop og aluminium flip-off hætte med plastknap.

Pakningsstørrelse:1 hætteglas.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Anidulafungin "Sandoz" 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. Den rekonstituerede opløsning er klar, farveløs og fri for partikler. Hvis der ses partikler eller misfarvning efter yderligere fortynding, skal opløsningen kasseres.

Fortynding og infusion

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

Krav til fortynding ved Anidulafungin "Sandoz"-administration

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Dosis** | **Antal hætteglas****med****pulver** | **Total****rekonstitueret****volumen** | **Infusionsfortyndings-volumenA** | **Total infusions-volumenB** | **Infusions-hastighed** | **Mindste****varighed af****infusionen** |
| 100 mg | 1 | 30 ml | 100 ml | 130 ml | 1.4 ml/min | 90 min |
| 200 mg | 2 | 60 ml | 200 ml | 260 ml | 1.4 ml/min | 180 min |

A Enten 9 mg/ml (0,9%) natriumchloridinfusionsvæske eller 50 mg/ml (5%) glucoseinfusionsvæske.

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

Indholdet af et rekonstitueret hætteglas skal fortyndes i henhold til ovenstående skema for at opnå en endelig koncentration af infusionsopløsningen på 0,77 mg/ml. Hos pædiatriske patienter i alderen 1 måned < 18 år varierer mængden af infusionsopløsning, der er påkrævet for at administrere dosen, afhængigt af patientens vægt (se pkt. 4.2).

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

Parenterale lægemidler bør kontrolleres visuelt for partikler og misfarvning før administration, når opløsning og beholder tillader det. Opløsningen skal smides væk, hvis der ses partikler eller misfarvning.

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sandoz A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 København S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

58780

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

19. december 2018

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

29. august 2022