1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Anidulafungine Teva 100 mg, poeder voor concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 100 mg anidulafungine.
De gereconstitueerde oplossing bevat 3,33 mg/ml anidulafungine en de verdunde oplossing bevat 0,77 mg/ml anidulafungine.

Hulpstof(fen) met een bekend effect:
Elke injectieflacon bevat 250 mg polysorbaat 80 (E433), wat overeenkomt met 3,6 mg/kg voor een volwassen populatie (bijv. lichaamsgewicht van 70 kg).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie.
Witte tot gebroken witte poeder, vrij van zichtbare deeltjes die wijzen op contaminatie.
De gereconstitueerde oplossing heeft een pH van 3,5 tot 5,5.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van invasieve candidiasis bij volwassen patiënten en kinderen in de leeftijd van 1 maand tot <18 jaar (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met Anidulafungine Teva dient te worden gestart door een arts die ervaring heeft met de behandeling van invasieve schimmelinfecties.

Dosering
Vóór het begin van de behandeling dienen monsters voor schimmelkweek te worden afgenomen. Behandeling mag worden gestart voordat de resultaten van de kweek bekend zijn en kan aan de resultaten worden aangepast zodra deze beschikbaar zijn.

Volwassenen (dosering en behandelduur)
Een eenmalige aanvangsdosis van 200 mg dient op dag 1 te worden toegediend, daarna gevolgd door dagelijks 100 mg. De duur van de behandeling dient te worden gebaseerd op de klinische reactie van de patiënt.

In het algemeen dient een antischimmelbehandeling tot ten minste 14 dagen na de laatste positieve kweek te worden voortgezet.

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om een behandeling van langer dan 35 dagen met de 100 mg dosis te onderbouwen.

Patiënten met nier- en leverinsufficiëntie
Bij patiënten met lichte, matige of ernstige leverinsufficiëntie hoeft de dosis niet te worden aangepast. Bij patiënten met een zekere mate van nierinsufficiëntie hoeft de dosis niet te worden aangepast, ook niet bij patiënten die worden gedialyseerd. Anidulafungine Teva kan worden gegeven ongeacht het moment waarop de hemodialyse plaatsvindt (zie rubriek 5.2).

Andere speciale populaties
Bij volwassen patiënten hoeft de dosis niet te worden aangepast op grond van geslacht, gewicht, etnische afkomst, hiv-besmetting of ouderen (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten (1 maand tot <18 jaar) (dosering en behandelduur)
Op dag 1 dient een eenmalige aanvangsdosis van 3,0 mg/kg (niet hoger dan 200 mg) te worden toegediend, daarna gevolgd door een dagelijkse onderhoudsdosis van 1,5 mg/kg (niet hoger dan 100 mg).

De duur van de behandeling dient te worden gebaseerd op de klinische reactie van de patiënt.

In het algemeen dient de antischimmelbehandeling tot ten minste 14 dagen na de laatste positieve kweek te worden voortgezet.

De veiligheid en werkzaamheid van anidulafungine zijn niet vastgesteld bij pasgeborenen (<1 maand oud) (zie rubriek 4.4).

<u>Wijze van toediening</u>
Alleen voor intraveneus gebruik.

Anidulafungine Teva dient te worden gereconstitueerd met water voor injecties tot een concentratie van 3,33 mg/ml en vervolgens te worden verdund tot een concentratie van 0,77 mg/ml voor de uiteindelijke oplossing voor infusie. Bij kinderen zal het volume van de oplossing voor infusie dat nodig is om de dosis toe te dienen, variëren afhankelijk van het gewicht van het kind. Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voor toediening, zie rubriek 6.6. Na reconstitutie is het een heldere, kleurloze tot gele oplossing.

Het wordt aanbevolen om Anidulafungine Teva toe te dienen met een infusiesnelheid die niet hoger is dan 1,1 mg/minuut (overeenkomend met 1,4 ml/minuut wanneer gereconstitueerd en verdund conform instructies). Infusiegerelateerde reacties komen weinig voor wanneer de snelheid waarmee anidulafungine wordt geïnfundeerd niet hoger is dan 1,1 mg/minuut (zie rubriek 4.4).

Anidulafungine Teva mag niet worden toegediend als een bolusinjectie.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
Overgevoeligheid voor andere geneesmiddelen uit de groep van echinocandinen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Anidulafungine is niet onderzocht bij patiënten met *Candida-endocarditis*, osteomyelitis of meningitis.

De werkzaamheid van anidulafungine is alleen geëvalueerd in een beperkt aantal neutropene patiënten (zie rubriek 5.1).

Pediatrische patiënten
Behandeling met anidulafungine van pasgeborenen (<1 maand) wordt niet aanbevolen. Bij het behandelen van pasgeborenen dient aandacht te worden besteed aan het spreidingsgebied van de gedissemineerde candidiasis, met inbegrip van het centrale zenuwstelsel (CZS); niet-klinische infectiemodellen wijzen erop dat hogere doses anidulafungine nodig zijn om voldoende doordringing in het CZS te verkrijgen (zie rubriek 5.3), wat leidt tot hogere doses polysorbaat 80, een hulpstof van de formulering. Hoge doses polysorbaten zijn in verband gebracht met potentieel levensbedreigende toxiciteiten bij pasgeborenen, zoals gemeld in de literatuur.

Er zijn geen klinische gegevens die de werkzaamheid en veiligheid ondersteunen van hogere doses anidulafungine dan de doses die worden aanbevolen in rubriek 4.2.

Effecten op de lever
Verhoogde waarden van leverenzymen zijn waargenomen bij gezonde personen en patiënten die met anidulafungine werden behandeld. Bij een aantal patiënten met een ernstige onderliggende medische aandoening die gelijktijdig meerdere geneesmiddelen kregen naast anidulafungine, zijn klinisch significante leverafwijkingen opgetreden. Gevallen van significante leverstoornis, hepatitis en leverfalen kwamen soms voor tijdens klinische onderzoeken. Bij patiënten met verhoogde leverenzymen tijdens behandeling met anidulafungine dient te worden gecontroleerd op tekenen van verslechterende leverfunctie en dient het risico/voordeel van voortzetting van behandeling met anidulafungine geëvalueerd te worden.

Anafylactische reacties
Anafylactische reacties, waaronder shock, zijn gemeld bij het gebruik van anidulafungine. Indien deze reacties voorkomen, dient de behandeling met anidulafungine te worden stopgezet en dient passende behandeling te worden gegeven.

Infusiegerelateerde reacties
Infusiegerelateerde bijwerkingen zijn gemeld bij het gebruik van anidulafungine, waaronder huiduitslag, urticaria, blozen, pruritus, dyspneu, bronchospasmen en hypotensie. Infusiegerelateerde bijwerkingen komen weinig voor wanneer de snelheid waarmee anidulafungine wordt geïnfundeerd niet hoger is dan 1,1 mg/minuut (zie rubriek 4.8).

Bij een niet-klinisch onderzoek bij ratten (zie rubriek 5.3) is een verergering van infusiegerelateerde reacties door gelijktijdige behandeling met anesthetica waargenomen. De klinische relevantie hiervan is onbekend. Niettemin dient men voorzichtig te zijn bij het gelijktijdig toedienen van anidulafungine en anesthetica.

Hulpstof(f)en:
Natrium
Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Dit middel kan worden verdund met oplossingen die natrium bevatten (zie rubriek 6.6) en hiermee dient rekening te worden gehouden in verband met de totale hoeveelheid natrium van alle bronnen die aan de patiënt zullen worden toegediend.

Polysorbaat
Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken.
Polysorbaten kunnen een effect hebben op het hart en de bloedsomloop (bijv. onregelmatige of abnormale hartslag, of lage bloeddruk). Risicominimalisatie door het verlagen van de infusiesnelheid moet worden overwogen.
Vanwege een potentieel voor QT-verlenging en torsades de pointes van polysorbaten bij mensen, is er een risico bij gelijktijdig gebruik van medicijnen die het QT/QTc-interval verlengen en bij patiënten met een aangeboren syndroom.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Anidulafungine is geen klinisch relevant substraat, inductor of remmer van cytochroom P450 iso-enzymen (1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A). Het is van belang om op te merken dat *in vitro*-onderzoeken mogelijke *in vivo*-interacties niet volledig uitsluiten.

Er zijn onderzoeken naar geneesmiddelinteracties uitgevoerd met anidulafungine en andere geneesmiddelen waarvan waarschijnlijk is dat ze gelijktijdig toegediend zullen worden. Er wordt geen dosisaanpassing van één van beide geneesmiddelen aanbevolen wanneer anidulafungine gelijktijdig wordt toegediend met ciclosporine, voriconazol of tacrolimus en er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen voor anidulafungine wanneer dit gelijktijdig wordt gebruikt met amfotericine B of rifampicine.

Pediatrische patiënten
Interactieonderzoeken zijn alleen uitgevoerd bij volwassenen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Er zijn geen gegevens over het gebruik van anidulafungine bij zwangere vrouwen. Onderzoek bij dieren toont reproductietoxiciteit aan (zie rubriek 5.3).

Het gebruik van anidulafungine tijdens de zwangerschap wordt afgeraden, behalve als het voordeel voor de moeder duidelijk opweegt tegen het mogelijk risico voor de foetus.

Borstvoeding
Het is niet bekend of anidulafungine bij de mens wordt uitgescheiden in de moedermelk.
Beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren tonen aan dat anidulafungine in

de moedermelk wordt uitgescheiden.

Een risico voor de zuigeling kan niet worden uitgesloten. Een beslissing moet worden gemaakt om óf te stoppen met het geven van borstvoeding óf stoppen met/zich onthouden van de behandeling met anidulafungine, waarbij rekening moet worden gehouden met het voordeel van het geven van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de behandeling voor de moeder.

Vruchtbaarheid
Voor anidulafungine waren geen effecten op de vruchtbaarheid waargenomen bij onderzoeken uitgevoerd op mannelijke en vrouwelijke ratten (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Niet van toepassing

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel
Er zijn infusiegerelateerde bijwerkingen gemeld bij het gebruik van anidulafungine in klinische onderzoeken, waaronder huiduitslag, pruritus, dyspneu, bronchospasme, hypotensie (vaak voorkomend), blozen, opvliegers en urticaria (soms voorkomend) (zie rubriek 4.4), samengevat in tabel 1.

Getabelleerde lijst van bijwerkingen
De volgende tabel vermeldt de bijwerkingen (volgens MedDRA), ongeacht de oorzaak, van 840 proefpersonen die 100 mg anidulafungine ontvingen, met een frequentie die overeenkomt met zeer vaak (≥1/10), vaak (≥1/100, <1/10), soms (≥1/1.000, <1/100), zelden (≥1/10.000, <1/1.000), zeer zelden (<1/10.000) en van spontane meldingen met frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1. Tabel van bijwerkingen

Systeem/orgaanklassen	**Zeer vaak (≥1/10)**	**Vaak (≥1/100, <1/10)**	**Soms (≥1/1.000, <1/100)**	**Zelden (≥1/10.000, <1/1.000)**	**Zeer Zelden (<1/10.000)**	**Niet bekend**
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen			Coagulo-pathie			
Immuunsysteem-aandoeningen						Anafylactische shock, anafylactische reactie*
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypo-kaliëmie	Hyper-glykemie				
Zenuwstelsel-aandoeningen		Convulsie, hoofdpijn				

Bloedvataandoeningen		Hypotensie, hypertensie	Blozen, opvliegers			
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		Broncho-spasme, dyspneu				
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Diarree, misselijk-heid	Braken	Pijn in de bovenbuik			
Lever- en galaandoeningen		Verhoogde alanine-amino-transferase, verhoogde alkalische fosfatase in het bloed, verhoogde aspartaat-amino-transferase, verhoogde bilirubine in het bloed, cholestase	Verhoogde gamma-glutamyl-transferase			
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Huiduitslag, pruritus	Urticaria			
Nier- en urinewegaandoeningen		Verhoogd creatinine-gehalte in het bloed				
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen			Pijn op de infusie-plaats			

* Zie rubriek 4.4

Pediatrische patiënten
De veiligheid van anidulafungine is onderzocht bij 68 kinderen (1 maand tot <18 jaar) met ICC in een prospectief, open-label, niet-vergelijkend pediatrisch onderzoek (zie rubriek 5.1). De frequenties van bepaalde lever- en galbijwerkingen, waaronder verhoogde alanineaminotransferase (ALAT) en verhoogde aspartaataminotransferase (ASAT), lagen bij deze kinderen hoger (7-10%) dan werd waargenomen bij volwassenen (2%). Hoewel toeval of verschillen in ernst van onderliggende ziekten hieraan hebben kunnen bijgedragen, kan niet worden uitgesloten dat lever- en galbijwerkingen bij kinderen vaker voorkomen dan bij volwassenen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Zoals bij elke overdosering dienen, voor zover nodig, algemene ondersteunende maatregelen te worden getroffen. In geval van een overdosering kunnen bijwerkingen optreden zoals vermeld in rubriek 4.8.

Tijdens klinische onderzoeken is onbedoeld een enkele dosis van 400 mg anidulafungine toegediend als een aanvangsdosis. Er werden geen klinische reacties gerapporteerd. Er werd geen dosislimiterende toxiciteit waargenomen bij een onderzoek met 10 gezonde personen die een aanvangsdosis van 260 mg kregen toegediend, gevolgd door dagelijks 130 mg; 3 van de 10 personen ondervonden voorbijgaande, asymptomatische transaminaseverhogingen (≤3 x bovengrens van de normaalwaarde (ULN)).

Tijdens een pediatrisch klinisch onderzoek kreeg één proefpersoon twee doses anidulafungine die 143% van de verwachte dosis vormden. Er werden geen klinische reacties gerapporteerd.

Anidulafungine Teva is niet dialyseerbaar.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antimycotica voor systemisch gebruik, andere antimycotica voor systemisch gebruik. ATC-code: J02AX06

Werkingsmechanisme
Anidulafungine is een semi-synthetische echinocandine, een lipopeptide dat gesynthetiseerd wordt uit een fermentatieproduct van *Aspergillus nidulans*.

Anidulafungine remt selectief de 1,3-β-D-glucaan synthase, een enzym dat wel aanwezig is in schimmel-, maar niet in zoogdiercellen. Hierdoor wordt de aanmaak van 1,3-β-D-glucaan geremd, een essentieel bestanddeel van de schimmelcelwand. Het is aangetoond dat anidulafungine een fungicide werking tegen *Candida*-soorten heeft en een werking tegen gebieden van actieve hyfen-celgroei bij *Aspergillus fumigatus*.

Activiteit *in vitro*
Anidulafungine vertoonde *in vitro*-activiteit tegen *C. albicans, C. glabrata, C. parapsilosis*, *C. krusei* en *C. tropicalis.* Voor de klinische relevantie van deze bevindingen zie "Klinische werkzaamheid en veiligheid".

Isolaten met mutaties in de kritieke gebieden van het doelgen zijn in verband gebracht met klinisch falen of doorbraakinfecties. In de meeste klinische gevallen was er sprake van behandeling met

caspofungine. Bij dierproeven zorgen dergelijke mutaties echter voor kruisresistentie tegen alle drie de echinocandinen en daarom worden dit soort isolaten geclassificeerd als echinocandine-resistent totdat er meer klinische ervaring is met betrekking tot anidulafungine.

De *in vitro*-activiteit van anidulafungine tegen *Candida*-soorten is niet uniform. Voor *C. parapsilosis* zijn de MIC's van anidulafungine met name hoger dan die van andere *Candida*-soorten. Een gestandaardiseerde techniek voor het testen van de gevoeligheid van Candida-soorten voor anidulafungine evenals van de respectievelijk geïnterpreteerde breekpunten is vastgesteld door het Europees Comité voor het testen op antimicrobiële gevoeligheid (EUCAST).

Gevoeligheidstestbreekpunten
Het *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) heeft voor anidulafungine interpretatiecriteria voor gevoeligheidstests vastgesteld met betrekking tot de MRC (minimale remmende concentratie). U kunt die criteria raadplegen via de volgende link: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Activiteit *in vivo*
Parenteraal toegediend anidulafungine was werkzaam tegen *Candida*-soorten in immunocompetente en immunogecompromitteerde muis- en konijnmodellen. Behandeling met anidulafungine verlengde de overleving en verminderde ook de orgaanbelasting van *Candida*-soorten, bepaald met intervallen van 24 tot 96 uur na de laatste behandeling.

Experimentele infecties behelsden gedissemineerde *C. albicans*-infectie bij neutropene konijnen, oesofageale/orofaryngeale infectie bij neutropene konijnen met fluconazol-resistente *C. albicans* en gedissemineerde infectie bij neutropene muizen met fluconazol-resistente *C. glabrata.*

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Candidemie en andere vormen van invasieve candidiasis
De veiligheid en werkzaamheid van anidulafungine zijn onderzocht in een centraal fase 3, gerandomiseerd, dubbelblind, multicenter, multinationaal onderzoek bij in de eerste plaats niet-neutropene patiënten met candidemie en een beperkt aantal patiënten met diepgelegen *Candida*-infecties of met abcesvorming. Patiënten met *Candida*-endocarditis, -osteomyelitis of -meningitis, of patiënten met een infectie veroorzaakt door *C. krusei* werden specifiek niet toegelaten tot de studie. Patiënten kregen willekeurig anidulafungine (200 mg intraveneuze aanvangsdosis gevolgd door dagelijks 100 mg intraveneus) of fluconazol (800 mg intraveneuze aanvangsdosis gevolgd door dagelijks 400 mg intraveneus) en werden gestratificeerd naar APACHE-II-score (≤20 en >20) en aan- of afwezigheid van neutropenie. De behandeling duurde ten minste 14 maar niet langer dan 42 dagen. Patiënten in beide onderzoeksarmen werd toegestaan om over te stappen op orale fluconazol na ten minste 10 dagen intraveneuze behandeling, onder voorwaarde dat ze orale medicatie konden verdragen, ten minste 24 uur koortsvrij waren en de meeste recente bloedkweken negatief voor *Candida*-soorten waren.

Patiënten die ten minste één dosis onderzoeksmedicatie kregen en die vóór het begin van het onderzoek een positieve kweek voor *Candida*-soorten hadden, afkomstig van een normaal gesproken steriele plaats, werden opgenomen in de gemodificeerde intent-to-treat (MITT)-populatie.

Bij de analyse van primaire werkzaamheid, algemene respons in de MITT-populaties aan het einde van intraveneuze behandeling, werd anidulafungine vergeleken met fluconazol in een vooraf gespecificeerde, tweestaps statistische vergelijking (non-inferioriteit gevolgd door superioriteit). Een succesvolle algemene respons vereiste klinische verbetering en microbiologische uitroeiing. Patiënten werden gedurende zes weken na het einde van de gehele behandeling gevolgd.

Tweehonderdzesenvijftig patiënten, variërend in leeftijd van 16 tot 91 jaar, werden willekeurig in behandelgroepen ingedeeld en kregen ten minste één dosis van de onderzoeksmedicatie. De meest frequent geïsoleerde soorten aan het begin van de studie waren *C. albicans* (63,8% anidulafungine, 59,3% fluconazol), gevolgd door *C. glabrata* (15,7%, 25,4%), *C. parapsilosis* (10,2%, 13,6%) en *C. tropicalis* (11,8%, 9,3%) - met respectievelijk 20, 13 en 15 isolaten van de laatste 3 soorten in de anidulafungine-groep. Het grootste gedeelte van de patiënten had een APACHE-II-score van ≤ 20 en een zeer klein aantal was neutropeen.

In tabel 2 hieronder worden gegevens over werkzaamheid gegeven, zowel in totaal als voor verschillende subgroepen.

Tabel 2. Globaal succes in de MITT-populatie: primaire en secundaire eindpunten

	Anidulafungine	Fluconazol	Verschil tussen groepen[a] (95% BI)
Einde van IV-behandeling (1º eindpunt)	**96/127 (75,6%)**	**71/118 (60,2%)**	**15,42 (3,9; 27,0)**
Uitsluitend candidemie	88/116 (75,9%)	63/103 (61,2%)	14,7 (2,5; 26,9)
Andere steriele plaatsen[b]	8/11 (72,7%)	8/15 (53,3%)	-
Peritoneaal vocht/IA[c]-abces	6/8	5/8	
Overig	2/3	3/7	
C. albicans[d]	60/74 (81,1%)	38/61 (62,3%)	-
Niet-*albicans*-soorten[d]	32/45 (71,1%)	27/45 (60,0%)	-
APACHE-II-score ≤ 20	82/101 (81,2%)	60/98 (61,2%)	-
APACHE-II-score > 20	14/26 (53,8%)	11/20 (55,0%)	-
Niet-neutropeen **(ANC, cellen/mm^3 > 500)**	94/124 (75,8%)	69/114 (60,5%)	-
Neutropeen **(ANC, cellen/mm^3 ≤ 500)**	2/3	2/4	-
Bij andere eindpunten			
Einde van de gehele behandeling	94/127 (74,0%)	67/118 (56,8%)	17,24 (2,9; 31,6)[e]
Follow-up na 2 weken	82/127 (64,6%)	58/118 (49,2%)	15,41 (0,4; 30,4)[e]
Follow-up na 6 weken	71/127 (55,9%)	52/118 (44,1%)	11,84 (-3,4; 27,0)[e]

[a] Berekend als anidulafungine minus fluconazol
[b] Met of zonder gelijktijdige candidemie
[c] Intra-abdominaal
[d] Gegevens voor patiënten met één pathogeen bij studiestart
[e] 98,3% betrouwbaarheidsintervallen, post hoc aangepast voor meerdere vergelijkingen van secundaire tijdpunten

De mortaliteit in zowel de anidulafungine-arm als de fluconazol-arm is hieronder weergegeven in tabel 3.

Tabel 3. Mortaliteit		
	Anidulafungine	Fluconazol
Totale mortaliteit bij de studie	**29/127 (22,8%)**	**37/118 (31,4%)**
Mortaliteit tijdens onderzoeksbehandeling	10/127 (7,9%)	17/118 (14,4%)
Mortaliteit toegeschreven aan *Candida*-infectie	2/127 (1,6%)	5/118 (4,2%)

Aanvullende gegevens bij neutropene patiënten
De werkzaamheid van anidulafungine (200 mg intraveneuze oplaaddosis gevolgd door dagelijks 100 mg intraveneus) bij volwassen neutropene patiënten (gedefinieerd als absoluut neutrofielenaantal ≤ 500 cellen/mm^3, WBC ≤ 500 cellen/mm^3 of door de onderzoeker geclassificeerd als neutropeen bij studiestart) met microbiologisch bevestigde invasieve candidiasis werd beoordeeld bij een analyse van samengevoegde gegevens afkomstig van 5 prospectieve onderzoeken (1 vergelijkende versus caspofungine en 4 open-label, niet-vergelijkende). Patiënten werden ten minste 14 dagen behandeld. Bij klinisch stabiele patiënten was het overstappen naar de orale azoolbehandeling toegestaan na ten minste 5 tot 10 dagen behandeling met anidulafungine. Een totaal van 46 patiënten werd in de analyse geïncludeerd. De meerderheid van de patiënten had alleen candidemie (84,8%; 39/46). De meest voorkomende pathogenen die bij studiestart werden geïsoleerd waren *C. tropicalis* (34,8%; 16/46), *C. krusei* (19,6%; 9/46), *C. parapsilosis* (17,4%; 8/46), *C. albicans* (15,2%; 7/46), en *C. glabrata* (15,2%; 7/46). Het succesvolle globale responspercentage bij het einde van intraveneuze behandeling (primair eindpunt) was 26/46 (56,5%) en het einde van de gehele behandeling was 24/46 (52,2%). De mortaliteit ongeacht de oorzaak tot aan het einde van het onderzoek (6 weken follow-upbezoek) was 21/46 (45,7%).

De werkzaamheid van anidulafungine bij volwassen neutropene patiënten (gedefinieerd als absoluut neutrofielenaantal ≤ 500 cellen/mm^3 bij studiestart) met invasieve candidiasis werd beoordeeld in een prospectief, dubbelblind, gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek. Geschikte patiënten kregen hetzij anidulafungine (200 mg intraveneuze oplaaddosis gevolgd door 100 mg intraveneus dagelijks) of caspofungine (70 mg intraveneuze oplaaddosis gevolgd door 50 mg intraveneus dagelijks) (randomisatie 2:1). Patiënten werden ten minste 14 dagen behandeld. Bij klinisch stabiele patiënten was het overstappen naar de orale azoolbehandeling toegestaan na ten minste 10 dagen onderzoeksbehandeling. Een totaal van 14 neutropene patiënten met microbiologisch bevestigde invasieve candidiasis (MITT-populatie) werd ingeschreven voor het onderzoek (11 anidulafungine; 3 caspofungine). De meerderheid van de patiënten had alleen candidemie. De meest voorkomende pathogenen die bij studiestart werden geïsoleerd, waren *C. tropicalis* (4 anidulafungine, 0 caspofungine), *C. parapsilosis* (2 anidulafungine, 1 caspofungine), *C. krusei* (2 anidulafungine, 1 caspofungine) en *C. ciferrii* (2 anidulafungine, 0 caspofungine). Het succesvolle globale responspercentage bij het einde van intraveneuze behandeling (primair eindpunt) was 8/11 (72,7%) voor anidulafungine en 3/3 (100,0%) voor caspofungine (verschil -27,3; 95%-BI -80,9; 40,3); het succesvolle globale responspercentage bij het einde van de gehele behandeling was 8/11 (72,7%) voor anidulafungine en 3/3 (100,0%) voor caspofungine (verschil -27,3; 95% BI -80,9; 40,3). De mortaliteit ongeacht de oorzaak tot aan het 6 weken follow-upbezoek voor anidulafungine (MITT-populatie) was 4/11 (36,4%) en 2/3 (66,7%) voor caspofungine.

Patiënten met microbiologisch bevestigde invasieve candidiasis (MITT-populatie) en neutropenie waren geïdentificeerd in een analyse van samengevoegde gegevens afkomstig van 4 op vergelijkbare wijze opgezette prospectieve, open-label, niet-vergelijkende onderzoeken. De werkzaamheid van anidulafungine (200 mg intraveneuze oplaaddosis gevolgd door 100 mg intraveneus dagelijks) was beoordeeld bij 35 volwassen neutropene patiënten, gedefinieerd als absoluut neutrofielenaantal ≤ 500 cellen/mm^3 of WBC ≤ 500 cellen/mm^3, bij 22 patiënten of door de onderzoeker geclassificeerd als neutropeen bij studiestart bij 13 patiënten. Alle patiënten werden ten minste 14 dagen behandeld. Bij klinisch stabiele patiënten was het overstappen naar de orale azoolbehandeling toegestaan na ten minste 5 tot 10 dagen behandeling met anidulafungine. De meerderheid van de patiënten had alleen candidemie (85,7%). De meest voorkomende pathogenen die bij studiestart werden geïsoleerd, waren *C. tropicalis* (12 patiënten), *C. albicans* (7 patiënten), *C. glabrata* (7 patiënten), *C. krusei* (7 patiënten) en *C. parapsilosis* (6 patiënten). Het succesvolle globale responspercentage bij het einde van intraveneuze behandeling (primair eindpunt) was 18/35 (51,4%) en 16/35 (45,7%) bij het einde van de gehele behandeling. De mortaliteit ongeacht de oorzaak op dag 28 was 10/35 (28,6%). Het succesvolle globale responspercentage aan het einde van intraveneuze behandeling en einde van de gehele behandeling waren beide 7/13 (53,8%) bij de 13 patiënten met neutropenie onderzocht door de onderzoeker bij studiestart.

Aanvullende gegevens bij patiënten met diepe weefselinfecties
De werkzaamheid van anidulafungine (200 mg intraveneuze oplaaddosis gevolgd door 100 mg intraveneus dagelijks) bij volwassen patiënten met microbiologisch bevestigde diepe weefselcandidiasis werd beoordeeld in een analyse van samengevoegde gegevens afkomstig van 5 prospectieve onderzoeken (1 vergelijkend en 4 open-label). Patiënten werden ten minste 14 dagen behandeld. In de 4 open-label onderzoeken was het overstappen naar de orale azoolbehandeling toegestaan na ten minste 5 tot 10 dagen behandeling met anidulafungine. Een totaal van 129 patiënten werd geïncludeerd in de analyse. Eenentwintig (16,3%) hadden gelijktijdig candidemie. De gemiddelde APACHE-II-score was 14,9 (bereik, 2 - 44). De meest voorkomende infectieplaatsen waren de buikholte (54,3%; 70 van 129), lever- en galwegen (7,0%; 9 van 129), pleuraholte (5,4%; 7 van 129) en nieren (3,1%; 4 van 129). De meest voorkomende pathogenen die bij studiestart uit een diepe weefselplaats werden geïsoleerd, waren *C. albicans* (64,3%; 83 van 129), *C. glabrata* (31,0%; 40 van 129), *C. tropicalis* (11,6%; 15 van 129) en *C. krusei* (5,4%; 7 van 129). Het succesvolle globale responspercentage aan het einde van intraveneuze behandeling (primair eindpunt) en einde van de gehele behandeling en de mortaliteit ongeacht de oorzaak tot aan het 6 weken follow-upbezoek is weergegeven in tabel 4.

Tabel 4. Percentage succesvolle globale respons[a] en mortaliteit ongeacht oorzaak bij patiënten met diepe weefselcandidiasis – Samengevoegde analyse

	MITT-populatie n/N (%)
Globale respons van succes bij EOIVT[b]	
Totaal	102/129 (79,1)
Buikholte	51/70 (72,9)
Lever en galwegen	7/9 (77,8)
Pleuraholte	6/7 (85,7)
Nieren	3/4 (75,0)
Globale respons van succes bij EOT[b]	94/129 (72,9)
Mortaliteit ongeacht oorzaak	40/129 (31,0)

[a] Een succesvolle globale respons was gedefinieerd als zowel klinisch als microbiologisch

succes
[b] EOIVT (End of Intravenous Treatment), einde van intraveneuze behandeling; EOT (End of All Treatment), einde van de gehele behandeling

Pediatrische patiënten
Een prospectief, open-label, niet-vergelijkend, multinationaal onderzoek beoordeelde de veiligheid en werkzaamheid van anidulafungine bij 68 kinderen in de leeftijd van 1 maand tot <18 jaar met invasieve candidiasis, waaronder candidemie (ICC). Patiënten werden gestratificeerd naar leeftijd (1 maand tot <2 jaar, 2 tot <5 jaar en 5 tot <18 jaar) en kregen eenmaal daags intraveneus anidulafungine (aanvangsdosis van 3,0 mg/kg op dag 1, en oplaaddosis van 1,5 mg/kg per dag daarna) gedurende maximaal 35 dagen, gevolgd door een optionele overschakeling naar oraal fluconazol (6-12 mg/kg/dag, maximaal 800 mg/dag). Er vond 2 en 6 weken na EOT een follow-up van de patiënten plaats.

Van de 68 patiënten die anidulafungine kregen, hadden er 64 een microbiologisch bevestigde *Candida*-infectie. Zij werden beoordeeld op werkzaamheid in de gemodificeerde intent-to-treat (MITT)-populatie. In totaal hadden 61 patiënten (92,2%) *Candida* geïsoleerd uit alleen bloed. De meest frequent geïsoleerde pathogenen waren *Candida albicans* (25 patiënten [39,1%]), gevolgd door *Candida parapsilosis* (17 patiënten [26,6%]), en *Candida tropicalis* (9 patiënten [14,1%]). Een succesvolle globale respons werd gedefinieerd als het hebben van zowel een klinische respons van succes (genezing of verbetering) als een microbiologische respons van succes (uitroeiing of veronderstelde uitroeiing). De totale succesvolle globale respons in de MITT-populatie staat weergegeven in tabel 5.

Tabel 5. Samenvatting van succesvolle globale respons per leeftijdsgroep, MITT-populatie

		Succesvolle globale respons, n (%)			
Tijdspunt	**Globale respons**	**1 maand tot <2 jaar (N=16) n (n/N, %)**	**2 tot <5 jaar (N=18) n (n/N, %)**	**5 tot <18 jaar (N=30) n (n/N, %)**	**Totaal (N=64) n (n/N, %)**
EOIVT	Succes	11 (68,8)	14 (77,8)	20 (66,7)	45 (70,3)
	95% BI	(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% BI	(41,3; 89,0)	(52,4; 93,6)	(50,6; 85,3)	(59,2; 82,4)
FU na 2 weken	Succes	11 (68,8)	13 (72,2)	22 (73,3)	46 (71,9)
	95% BI	(41,3; 89,0)	(46,5; 90,3)	(54,1; 87,7)	(59,2; 82,4)
FU na 6 weken	Succes	11 (68,8)	12 (66,7)	20 (66,7)	43 (67,2)
	95% BI	(41,3; 89,0)	(41,0; 86,7)	(47,2; 82,7)	(54,3; 78,4)

95% BI = exact 95% betrouwbaarheidsinterval voor binomiale verdelingen met behulp van de Clopper-Pearson-methode; EOIVT = (End of Intravenous Treatment) Einde van Intraveneuze Behandeling; EOT = (End of All Treatment) Einde van Alle Behandeling; FU = follow-up; MITT = gemodificeerde intent-to-treat; N = aantal proefpersonen in de populatie; n = aantal proefpersonen met een respons

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Algemene farmacokinetische eigenschappen
De farmacokinetiek van anidulafungine is gekarakteriseerd bij gezonde personen, speciale populaties en patiënten. Er werd een lage interpersoonlijke variabiliteit in systemische blootstelling (variatiecoëfficiënt ~25%) waargenomen. De steady state werd bereikt op de eerste dag na een aanvangsdosis (tweemaal de dagelijkse onderhoudsdosis).

Distributie
De farmacokinetiek van anidulafungine wordt gekarakteriseerd door een snelle distributiehalfwaardetijd (0,5-1 uur) en een distributievolume van 30-50 l, dat gelijk is aan het totale volume lichaamsvocht. Anidulafungine bindt in sterke mate (> 99%) aan menselijke plasma-eiwitten. Er zijn geen specifieke onderzoeken naar de weefseldistributie van anidulafungine bij de mens verricht. Er is daarom geen informatie beschikbaar over het doordringen van anidulafungine in de cerebrospinale vloeistof (CSV) en/of door de bloed-hersenbarrière.

Biotransformatie
Levermetabolisme van anidulafungine is niet waargenomen. Anidulafungine is geen klinisch relevant substraat, inductor of remmer van cytochroom P450 iso-enzymen. Het is niet waarschijnlijk dat anidulafungine klinisch relevante effecten heeft op het metabolisme van geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door cytochroom P450 iso-enzymen.

Anidulafungine ondergaat langzame chemische degradatie bij fysiologische temperatuur en pH tot een peptide met geopende ring dat geen antischimmelactiviteit vertoont. De *in vitro*-halfwaardetijd voor degradatie van anidulafungine onder fysiologische omstandigheden bedraagt ongeveer 24 uur. *In vivo* wordt het product met geopende ring vervolgens omgezet tot peptide-afbraakproducten en voornamelijk via biliaire excretie geëlimineerd.

Eliminatie
De klaring van anidulafungine bedraagt ongeveer 1 l/uur. Anidulafungine heeft een predominante eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer 24 uur die het grootste gedeelte van het plasmaconcentratie-tijdsprofiel karakteriseert, en een terminale halfwaardetijd van 40-50 uur die de terminale eliminatiefase van het profiel karakteriseert.

Bij een klinisch onderzoek werd een enkele dosis radioactief gemerkt (^{14}C) anidulafungine (~88 mg) toegediend aan gezonde personen. Ongeveer 30% van de toegediende radioactieve dosis werd in de loop van 9 dagen via de feces geëlimineerd; hiervan was minder dan 10% intact geneesmiddel. Minder dan 1% van de toegediende radioactieve dosis werd in de urine uitgescheiden, wat op verwaarloosbare renale klaring wijst. Zes dagen na het toedienen van de dosis daalden de anidulafungineconcentraties tot onder de ondergrens van kwantificering. Acht weken na het toedienen van de dosis werden verwaarloosbare hoeveelheden radioactiviteit die afkomstig waren van het geneesmiddel teruggevonden in bloed, urine en feces.

Lineariteit
Anidulafungine vertoont lineaire farmacokinetiek binnen een breed bereik van eenmalige dagelijkse doses (15-130 mg).

Speciale populaties

Patiënten met schimmelinfecties
De farmacokinetiek van anidulafungine bij patiënten met schimmelinfecties is vergelijkbaar met die waargenomen bij gezonde personen, zo blijkt uit farmacokinetische analyses van populaties. Met het dagelijkse doseringsschema van 200/100 mg bij een infusiesnelheid van 1,1 mg/min, kunnen de steady state C_{max} en de dalconcentraties (C_{min}) respectievelijk ongeveer 7 en 3 mg/l bereiken, met een gemiddelde steady state AUC van ongeveer 110 mg·uur/l.

Gewicht
Hoewel gewicht werd geïdentificeerd als een bron van variabiliteit in klaring bij farmacokinetische analyse van populaties, heeft gewicht weinig klinische relevantie voor de farmacokinetiek van anidulafungine.

Geslacht
De plasmaconcentraties van anidulafungine bij gezonde mannen en vrouwen waren vergelijkbaar. In onderzoeken waarbij patiënten meervoudige doses kregen, bleek de geneesmiddelklaring bij mannen iets sneller te verlopen (ongeveer 22%).

Ouderen
Farmacokinetische analyse van populaties liet zien dat de mediane klaring licht uiteenliep tussen de ouderengroep (patiënten ≥ 65 jaar, Cl mediaan = 1,07 l/uur) en de niet-ouderengroep (patiënten < 65 jaar, Cl mediaan = 1,22 l/uur). Het klaringsbereik was echter vergelijkbaar.

Etniciteit
De farmacokinetiek van anidulafungine was vergelijkbaar onder mensen van het blanke, zwarte, Aziatische en Latijns-Amerikaanse ras.

Hiv-positiviteit
Aanpassingen van de dosering zijn niet noodzakelijk op basis van Hiv-positiviteit, ongeacht of gelijktijdig een antiretrovirale behandeling wordt gevolgd.

Leverinsufficiëntie
Anidulafungine wordt niet gemetaboliseerd door de lever. De farmacokinetiek van anidulafungine is onderzocht bij patiënten met lichte tot ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse A, B of C). De anidulafungineconcentraties waren niet verhoogd bij patiënten met een zekere mate van leverinsufficiëntie. Hoewel een lichte afname in AUC werd waargenomen bij patiënten met leverinsufficiëntie (Child-Pugh C), bleef deze afname binnen de spreiding die gemeld is voor populatieschattingen bij gezonde personen.

Nierinsufficiëntie
Anidulafungine vertoont een verwaarloosbare renale klaring (<1%). In een klinisch onderzoek bij patiënten met lichte, matige, ernstige of terminale (dialyse-afhankelijke) nierinsufficiëntie, was de farmacokinetiek van anidulafungine vergelijkbaar met die waargenomen bij personen met een normale nierfunctie. Anidulafungine is niet dialyseerbaar en kan worden toegediend ongeacht het moment waarop hemodialyse plaatsvindt.

Pediatrische patiënten
De farmacokinetiek van anidulafungine na ten minste 5 dagelijkse doses werd onderzocht bij 24 immunogecompromitteerde kinderen (2 tot 11 jaar oud) en adolescenten (12 tot 17 jaar oud) met

neutropenie. Steady state werd bereikt op de eerste dag na een aanvangsdosis (twee keer de onderhoudsdosis) en steady state C_{max} en AUC_{ss} nemen evenredig met de dosis toe. Systemische blootstelling na dagelijkse onderhoudsdoses van 0,75 en 1,5 mg/kg/dag in deze populatie was vergelijkbaar met die waargenomen bij volwassenen na inname van respectievelijk 50 en 100 mg/dag. Beide schema's werden goed verdragen door deze patiënten.

De farmacokinetiek van anidulafungine werd onderzocht bij 66 kinderen (1 maand tot <18 jaar) met ICC in een prospectief, open-label, niet-vergelijkend pediatrisch onderzoek na toediening van een aanvangsdosis van 3,0 mg/kg en een oplaaddosis van 1,5 mg/kg/dag (zie rubriek 5.1). In een populatie-farmacokinetische analyse van gecombineerde gegevens van volwassenen en kinderen met ICC, waren de gemiddelde blootstellingsparameters ($AUC_{0-24,ss}$ en $C_{min,ss}$) in steady state bij alle kinderen in alle leeftijdsgroepen (1 maand tot <2 jaar, 2 tot <5 jaar en 5 tot <18 jaar) vergelijkbaar met die bij volwassenen die een aanvangsdosis van 200 mg en een oplaaddosis van 100 mg/dag kregen. De op basis van het lichaamsgewicht aangepaste CL (l/u/kg) en het distributievolume in steady state (l/kg) waren in alle leeftijdsgroepen vergelijkbaar.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In onderzoeken van 3 maanden werd bewijs waargenomen voor levertoxiciteit, waaronder verhoogde enzymen en morfologische veranderingen, bij zowel ratten als apen bij doses 4 tot 6 keer hoger dan de verwachte klinische therapeutische blootstelling. *In vitro* en *in vivo*-genotoxiciteitsonderzoeken met anidulafungine leverden geen bewijs op voor mogelijke genotoxiciteit. Er zijn geen langetermijnstudies bij dieren verricht om mogelijke carcinogeniciteit van anidulafungine te onderzoeken.

Toediening van anidulafungine aan ratten gaf geen aanwijzingen voor effecten op de reproductie, inclusief mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid.

Anidulafungine passeerde de placenta bij ratten en werd gedetecteerd in foetaal plasma.

Embryo-foetale ontwikkelingsstudies werden uitgevoerd met doses tussen 0,2- en 2-maal (ratten) en tussen 1- en 4-maal (konijnen) de voorgestelde therapeutische onderhoudsdosis van 100 mg/dag. Anidulafungine veroorzaakte geen enkele geneesmiddelgerelateerde toxiciteit tijdens de ontwikkeling bij de rat in de hoogste geteste dosis. Effecten op de ontwikkeling zoals waargenomen bij konijnen (iets lager gewicht van de foetus), traden alleen op in de hoogste geteste dosis, een dosis die ook maternale toxiciteit veroorzaakte.

Bij niet-geïnfecteerde volwassen en pasgeboren ratten, was de concentratie anidulafungine in de hersenen na een enkele dosis laag (hersenen-plasmaverhouding ongeveer 0,2), hoewel de concentraties in de hersenen van niet-geïnfecteerde pasgeboren ratten na vijf dagelijkse doseringen toenamen (hersenen-plasmaverhouding ongeveer 0,7). In onderzoeken met meervoudige doseringen bij konijnen met gedissemineerde candidiasis en bij muizen met een *Candida*-infectie aan het centrale zenuwstelsel (CZS), is aangetoond dat anidulafungine de schimmelbelasting in de hersenen vermindert. De resultaten van farmacokinetische-farmacodynamische onderzoeken in konijnmodellen met gedissemineerde candidiasis en door hematogene *Candida*-infectie veroorzaakte meningo-encefalitis duidden erop dat hogere doses anidulafungine nodig waren voor de optimale behandeling van infecties van CZS-weefsels in vergelijking met niet-CZS-weefsels (zie rubriek 4.4).

De ratten werden behandeld met anidulafungine op drie dosisniveaus en binnen één uur verdoofd met een combinatie van ketamine en xylazine. De ratten in de hooggedoseerde groep ondervonden infusiegerelateerde reacties die door anesthesie werden verergerd. Sommige ratten in de middelste dosisgroep ondervonden soortgelijke reacties, maar uitsluitend na anesthesie. Er waren geen bijwerkingen bij de laaggedoseerde dieren met of zonder anesthesie, en geen infusiegerelateerde reacties in de middelste dosisgroep zonder anesthesie.

Onderzoeken bij jonge ratten wezen niet op een grotere gevoeligheid voor door anidulafungine geïnduceerde hepatotoxiciteit dan bij volwassen dieren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Sucrose
Polysorbaat 80 (E433)
Wijnsteenzuur
Natriumhydroxide (E524) (voor pH-aanpassing)
Zoutzuur (E507) (voor pH-aanpassing)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen of elektrolyten dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Uitwijkingen bij temperaturen tot 25˚C gedurende maximaal 96 uur zijn toegestaan en het poeder kan dan opnieuw in de koelkast bewaard worden.

Gereconstitueerde oplossing:
De gereconstitueerde oplossing kan tot 25˚C tot 24 uur bewaard worden. Niet in de vriezer bewaren.

Chemische en fysische 'in-use'-stabiliteit van de gereconstitueerde oplossing gedurende 24 uur bij 25˚C zijn aangetoond.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet de oplossing meteen worden gebruikt. Als de oplossing niet meteen gebruikt wordt, zijn de ‘in-use’ bewaartijd en -condities de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

Oplossing voor infusie:
De oplossing voor infusie kan 48 uur bij 25˚C bewaard worden. Niet in de vriezer bewaren.

Chemische en fysische 'in-use'-stabiliteit van de infusieoplossing gedurende 48 uur bij 25˚C zijn

aangetoond.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet de oplossing meteen worden gebruikt. Als de oplossing niet meteen gebruikt wordt, zijn de 'in-use' bewaartijd en -condities de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie en verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Injectieflacon van type 1-glas met een type I-butylrubberen stop en een aluminium dop met polypropyleen schijf.

Verpakkingsgrootte: 1 injectieflacon

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering

Anidulafungine Teva dient te worden gereconstitueerd met water voor injecties en vervolgens UITSLUITEND te worden verdund met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor infusie of met 50 mg/ml (5%) glucose voor infusie. De verenigbaarheid van gereconstitueerde Anidulafungine Teva met intraveneuze stoffen, toevoegingen of geneesmiddelen anders dan 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride voor infusie of 50 mg/ml (5%) glucose voor infusie is niet vastgesteld. De infusieoplossing mag niet worden ingevroren.

<u>Reconstitutie</u>
Reconstitueer elke injectieflacon aseptisch met 30 ml water voor injecties om een concentratie van 3,33 mg/ml te krijgen. De reconstitutietijd is max. 5 minuten. De oplossing moet worden weggegooid als er na verdere verdunning deeltjes of verkleuring worden waargenomen. De oplossing na reconstitutie is een heldere, kleurloze tot gele oplossing.

<u>Verdunning en infusie</u>
Als de oplossing en verpakking dit mogelijk maken, dienen geneesmiddelen voor parenteraal gebruik altijd vóór toediening visueel gecontroleerd te worden op de aanwezigheid van deeltjes en verkleuring. Gooi de oplossing weg als er deeltjes of verkleuring waargenomen worden.

<u>Volwassen patiënten</u>
Breng de inhoud van de gereconstitueerde injectieflacon(s) aseptisch over in een infuuszak (of -fles) die of 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride voor infusie of 50 mg/ml (5%) glucose voor infusie bevat, door constant zacht te schudden, om de juiste anidulafungine-concentratie te verkrijgen. De onderstaande tabel geeft de verdunning tot een concentratie van 0,77 mg/ml weer voor de uiteindelijke oplossing voor infusie en instructies voor infusie voor elke dosis.

Verdunningsvoorschriften voor toedienen van Anidulafungine Teva

Dosis	Aantal injectie-flacons met poeder	Totaal gereconstitueerd volume	Volume infusie-verdunnings-middel[A]	Totaal infusie-volume[B]	Infusiesnelheid	Minimale infusieduur
100 mg	1	30 ml	100 ml	130 ml	1,4 ml/min of 84 ml/uur	90 min
200 mg	2	60 ml	200 ml	260 ml	1,4 ml/min of 84 ml/uur	180 min

[A] 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride voor infusie of 50 mg/ml (5%) glucose voor infusie
[B] Concentratie van de oplossing voor infusie is 0,77 mg/ml

De infusiesnelheid dient niet meer dan 1,1 mg/min (gelijk aan 1,4 ml/min of 84 ml/uur wanneer gereconstitueerd en verdund volgens de voorschriften) te bedragen (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 4.8).

Kinderen
Voor kinderen in de leeftijd van 1 maand tot <18 jaar zal het volume van de oplossing voor infusie dat nodig is om de dosis toe te dienen, variëren afhankelijk van het gewicht van de patiënt. De gereconstitueerde oplossing moet verder worden verdund tot een concentratie van 0,77 mg/ml voor de uiteindelijke oplossing voor infusie. Een programmeerbare spuit of infuuspomp wordt aanbevolen. **De infusiesnelheid dient niet meer dan 1,1 mg/minuut (gelijk aan 1,4 ml/min of 84 ml/uur wanneer gereconstitueerd en verdund volgens de voorschriften) te bedragen** (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

1. Bereken de dosis voor de patiënt en reconstitueer de benodigde injectieflacon(s) volgens de instructies voor reconstitutie om een concentratie van 3,33 mg/ml te verkrijgen (zie rubrieken 2 en 4.2)
2. Bereken het benodigde volume (ml) gereconstitueerde anidulafungine:
   - Volume anidulafungine (ml) = Dosis anidulafungine (mg) ÷ 3,33 mg/ml
3. Bereken het totaal benodigde volume van de doseeroplossing (ml) om een uiteindelijke concentratie van 0,77 mg/ml te verkrijgen:
   - Totaal volume van de doseeroplossing (ml) = Dosis anidulafungine (mg) ÷ 0,77 mg/ml
4. Bereken het benodigde volume van het verdunningsmiddel [9 mg/ml (0,9%) natriumchloride oplossing voor infusie of 50 mg/ml (5%) glucose voor infusie] om de doseeroplossing voor te bereiden:
   - Volume van het verdunningsmiddel (ml) = Totaal volume van de doseeroplossing (ml) – Volume anidulafungine (ml)
5. Breng de benodigde volumes (ml) anidulafungine en 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride oplossing voor infusie of 50 mg/ml (5%) glucose voor infusie aseptisch over in een infusiespuit of i.v. infusiezak die nodig is voor toediening

Voor eenmalig gebruik. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 120603

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 februari 2018
Datum van laatste verlenging: 17 januari 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 2, 4.4 en 5.1: 30 mei 2025

0325.8v.RH