ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nilafustin 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 100 mg Anidulafungin.
Das rekonstituierte Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 3,33 mg/ml Anidulafungin und die verdünnte Infusionslösung enthält 0,77 mg/ml Anidulafungin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
102,5 mg Fructose (Ph.Eur.) pro Durchstechflasche.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Weißes bis cremefarbenes Pulver oder Kuchen.
Die rekonstituierte Lösung hat einen pH-Wert zwischen 3,5 und 5,5.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung von invasiver Candidiasis bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 Monat bis zu < 18 Jahren (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Nilafustin ist von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung invasiver Pilzinfektionen einzuleiten.

Dosierung
Vor der Therapie sollten Proben für eine Pilzkultur gewonnen werden. Die Behandlung kann begonnen werden, bevor die Kulturergebnisse vorliegen, und kann nach deren Verfügbarkeit entsprechend angepasst werden.

Erwachsene (Dosierung und Behandlungsdauer)
Am 1. Tag wird eine Initialdosis von 200 mg als Einzelgabe angewendet, anschließend folgen 100 mg täglich. Die Therapiedauer richtet sich nach dem klinischen Ansprechen des Patienten. Im Allgemeinen sollte eine antimykotische Therapie über mindestens 14 Tage nach dem letzten positiven Kulturergebnis fortgesetzt werden.

Für die 100 mg-Dosis liegen nur unzureichende Daten zu einer Behandlungsdauer über 35 Tage vor.

Patienten mit eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion

Bei Patienten mit leichten, mäßigen oder schweren Leberschäden ist keine Dosisanpassung nötig. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz aller Schweregrade, einschließlich Dialysepatienten, ist keine Dosisanpassung nötig. Nilafustin kann unabhängig vom Zeitpunkt einer Hämodialyse angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2).

Spezielle Patientenpopulationen
Bei erwachsenen Patienten ist die Dosierung unabhängig vom Geschlecht, Gewicht, der ethnischen Zugehörigkeit, dem HIV-Status oder dem Alter (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche (1 Monat bis < 18 Jahren) (Dosierung und Behandlungsdauer)
Am 1. Tag wird eine Initialdosis von 3,0 mg/kg (jedoch nicht mehr als 200 mg) als Einzelgabe angewendet, anschließend folgt eine Erhaltungsdosis von 1,5 mg/kg (jedoch nicht mehr als 100 mg) täglich.

Die Therapiedauer richtet sich nach dem klinischen Ansprechen des Patienten.

Im Allgemeinen sollte eine antimykotische Therapie über mindestens 14 Tage nach dem letzten positiven Kulturergebnis fortgesetzt werden.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Nilafustin bei Neugeborenen (im Alter von < 1 Monat) wurde nicht nachgewiesen (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung
Nur zur intravenösen Anwendung.

Nilafustin wird mit Wasser für Injektionszwecke zu einer Konzentration von 3,33 mg/ml rekonstituiert und anschließend auf eine Konzentration von 0,77 mg/ml für die gebrauchsfertige Infusionslösung verdünnt. Bei Kindern und Jugendlichen ist das benötigte Infusionslösungsvolumen zur Gabe der Dosis an das Körpergewicht des Kindes anzupassen. Anweisungen zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

Es wird empfohlen, Nilafustin mit einer maximalen Infusionsgeschwindigkeit von 1,1 mg/min (dies entspricht 1,4 ml/min bei ordnungsgemäßer Rekonstitution und Verdünnung entsprechend der Anweisung) zu applizieren. Solange die Infusionsgeschwindigkeit von Anidulafungin 1,1 mg/min nicht überschreitet, treten infusionsbedingte Reaktionen selten auf.

Nilafustin darf nicht als Bolusinjektion angewendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
Überempfindlichkeit gegen andere Arzneimittel aus der Klasse der Echinocandine.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Patienten mit Candida-Endokarditis, -Osteomyelitis oder -Meningitis wurde Nilafustin nicht untersucht.

Die Wirksamkeit von Nilafustin wurde nur an einer begrenzten Anzahl von Patienten mit Neutropenie untersucht (siehe Abschnitt 5.1).

Kinder und Jugendliche
Eine Behandlung von Neugeborenen (< 1 Monat alt) mit Nilafustin wird nicht empfohlen. Die

Behandlung von Neugeborenen erfordert die Erwägung einer Abdeckung gegen disseminierte Candidiasis einschließlich des zentralen Nervensystems (ZNS); nicht-klinische Infektionsmodelle weisen darauf hin, dass höhere Dosen Anidulafungin für eine angemessene ZNS-Durchdringung benötigt werden (siehe Abschnitt 5.3), was zu höheren Dosen des sonstigen Bestandteiles Polysorbat 80, führt. In der Literatur wurde über einen Zusammenhang hoher Dosen von Polysorbaten mit potentiell lebensbedrohlichen Toxizitäten bei Neugeborenen berichtet.

Es existieren keine klinischen Daten, die die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit höherer Anidulafungin-Dosen als der in Abschnitt 4.2 empfohlenen Dosis stützen.

Auswirkungen auf die Leber

Erhöhte Leberenzymwerte wurden sowohl bei gesunden Probanden als auch bei Patienten, die mit Anidulafungin behandelt wurden, beobachtet. Bei einigen Patienten mit schweren Grunderkrankungen, die Anidulafungin zusammen mit verschiedenen anderen Begleitmedikationen erhielten, kam es zu klinisch relevanten Störungen der Leberfunktion. Ausgeprägte Störungen der Leberfunktion, Hepatitis und Leberversagen traten in den klinischen Studien gelegentlich auf. Patienten, bei denen es unter der Therapie mit Anidulafungin zu erhöhten Leberenzymwerten kommt, müssen hinsichtlich einer Verschlechterung der Leberfunktion kontrolliert werden, und die Weiterführung der Therapie mit Anidulafungin muss einer Nutzen-Risiko-Abwägung unterzogen werden.

Anaphylaktische Reaktionen

Bei der Anwendung von Anidulafungin wurde über anaphylaktische Reaktionen, einschließlich Schock, berichtet. Beim Auftreten derartiger Reaktionen sollte Anidulafungin abgesetzt und eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

Infusionsbedingte Reaktionen
Bei der Anwendung von Anidulafungin wurde über infusionsbedingte Reaktionen, einschließlich Hautausschlag, Urtikaria, Hautrötung, Pruritus, Dyspnoe, Bronchospasmen und Hypotonie berichtet. Solange die Infusionsgeschwindigkeit von Anidulafungin 1,1 mg/min nicht überschreitet, treten infusionsbedingte Reaktionen selten auf (siehe Abschnitt 4.8).

In einer präklinischen Studie an Ratten wurde bei Komedikation von Anästhetika eine Zunahme infusionsbedingter Reaktionen beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Die klinische Relevanz dieser Beobachtungen ist unbekannt. Dennoch ist bei einer Komedikation von Anidulafungin mit Anästhetika Vorsicht geboten.

Fructosegehalt
Patienten mit hereditärer Fructose-Intoleranz (HFI) dürfen dieses Arzneimittel nicht erhalten, es sei denn, es ist zwingend erforderlich.

Bei Babys und Kleinkindern (unter 2 Jahren) wurde eine HFI möglicherweise noch nicht diagnostiziert. Intravenös angewendete Arzneimittel (die Fructose enthalten) können lebensbedrohlich sein und sind bei dieser Patientengruppe kontraindiziert, es sei denn, es besteht eine zwingende klinische Notwendigkeit und es sind keine Alternativen verfügbar. Vor Anwendung dieses Arzneimittels ist bei jedem Patienten eine detaillierte Anamnese im Hinblick auf Symptome einer HFI zu erheben.

Natriumgehalt
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Anidulafungin ist kein klinisch relevantes Substrat, kein Induktor oder Hemmer von Cytochrom-P450-Isoenzymen (1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A). Dabei ist zu bedenken, dass *in-vitro*-Studien mögliche Wechselwirkungen in vivo nicht völlig ausschließen können.

Es wurden Arzneimittelwechselwirkungsstudien mit Anidulafungin und anderen Arzneimitteln, die als Komedikation in Frage kommen, durchgeführt. Für keines der Arzneimittel wird eine Dosisanpassung empfohlen, wenn Anidulafungin zusammen mit Ciclosporin, Voriconazol oder Tacrolimus angewendet wird, und für Anidulafungin wird keine Dosisanpassung empfohlen, wenn es zusammen mit Amphotericin B oder Rifampicin eingesetzt wird.

Kinder und Jugendliche
Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Es liegen keine Daten zur Anwendung von Anidulafungin bei schwangeren Frauen vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Nilafustin während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen, außer der Nutzen für die Mutter überwiegt eindeutig das potentielle Risiko für den Fötus.

Stillzeit
Es ist nicht bekannt, ob Anidulafungin in die Muttermilch übergeht. Verfügbare pharmakodynamische/ toxikologische Daten an Tieren zeigen einen Übergang von Anidulafungin in die Muttermilch.

Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Eine Entscheidung, abzustillen oder die Behandlung mit Nilafustin abzubrechen/ auf die Behandlung mit Nilafustin zu verzichten, muss unter Abwägung der Vorteile des Stillens für den Säugling und der Vorteile einer Behandlung für die Mutter erfolgen.

Fertilität
Studien an männlichen und weiblichen Ratten zeigten keine Auswirkungen von Anidulafungin auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nicht relevant.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
In klinischen Studien wurden unter Anidulafungin infusionsbedingte Nebenwirkungen berichtet, unter anderem Hautausschlag, Pruritus, Dyspnoe, Bronchospasmen, Hypotonie (häufige Nebenwirkungen), Hautrötung, Hitzewallungen und Urtikaria (gelegentliche Nebenwirkungen), die in Tabelle 1 zusammengefasst sind (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen
In der nachfolgenden Aufstellung sind die bei 840 Probanden unter Behandlung mit 100 mg Anidulafungin aufgetretenen Nebenwirkungen jeglicher Kausalität (MedDRA-Terminologie) mit den Häufigkeitsangaben „Sehr häufig“ (≥ 1/10), „Häufig“ (≥ 1/100, < 1/10), „Gelegentlich“ (≥ 1/1.000, < 1/100), „Selten“ (≥ 1/10.000, < 1/1.000) oder „Sehr selten“ (< 1/10.000) aufgeführt sowie die Spontanmeldungen mit der Häufigkeit „Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)“. Innerhalb der Häufigkeitsgruppen sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgelistet.

Tabelle 1: Tabelle der Nebenwirkungen

Systemorgan-klasse	**Sehr häufig ≥ 1/10**	**Häufig ≥ 1/100, < 1/10**	**Gelegentlich ≥ 1/1.000, < 1/100**	**Selten ≥ 1/10.000, < 1/1.000**	**Sehr selten < 1/10.000**	**Nicht bekannt**
Erkrankungen des Blutes und des Lymph-systems			Koagulopathie			
Erkrankungen des Immun-systems						Anaphylak-Tischer Schock, anaphylaktische Reaktion*
Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen	Hypo-kaliämie	Hyper-glykämie				
Erkrankungen des Nerven-systems		Konvulsionen, Kopfschmerzen				
Gefäßer-krankungen		Hypotonie, Hypertonie	Hautrötung, Hitze-wallungen			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Media-stinums		Broncho-spasmen, Dyspnoe				
Erkrankungen des Gastro-intestinaltrakts	Durchfall, Übelkeit	Erbrechen	Oberbauch-schmerzen			

Leber- und Gallen-erkrankungen		erhöhte Alaninamino-transferase, erhöhte alkalische Phosphatase, erhöhte Aspartat-aminotrans-ferase, erhöhtes Bilirubin, Cholestase	erhöhte Gamma-glutamyl-transferase			
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut-zellgewebes		Hautausschlag, Pruritus	Urtikaria			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		erhöhte Kreatinin-werte				
Allgemeine Erkrankungen und Beschwer-den am Verabrei-chungsort			Schmerzen an der Infusions-stelle			

Kinder und Jugendliche
Die Unbedenklichkeit von Anidulafungin wurde bei 68 Kindern und Jugendlichen (1 Monat bis < 18 Jahre) mit ICC in einer prospektiven, offenen, pädiatrischen Studie ohne Vergleichspräparat untersucht (siehe Abschnitt 5.1). Bestimmte unerwünschte Ereignisse der Leber und Gallenwege, einschließlich erhöhte Alaninaminotransferase (ALT) und erhöhte Aspartataminotransferase (AST), kamen bei diesen pädiatrischen Patienten häufiger vor (7–10 %) als bei Erwachsenen (2 %). Zwar können hier Zufall oder Unterschiede in Bezug auf den Schweregrad zugrundeliegender Erkrankungen eine Rolle spielen, aber es kann nicht ausgeschlossen werden, dass Nebenwirkungen der Leber und Gallenwege bei pädiatrischen Patienten häufiger auftreten als bei Erwachsenen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.
Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Wie bei jeder Überdosierung müssen, je nach Bedarf, generelle unterstützende Maßnahmen durchgeführt werden. Im Fall einer Überdosierung können die in Abschnitt 4.8 aufgeführten Nebenwirkungen auftreten.

In den klinischen Studien wurde eine Einzeldosis von 400 mg Anidulafungin versehentlich als Initialdosis angewendet und es wurden keine unerwünschten klinischen Wirkungen berichtet. In einer Studie, bei der 10 gesunde Probanden eine Initialdosis von 260 mg und danach 130 mg täglich erhielten, wurde keine dosislimitierende Toxizität beobachtet. Bei 3 der 10 Probanden kam es zu einer vorübergehenden, asymptomatischen Erhöhung der Transaminasen auf das 3-Fache oder weniger des oberen Normalwerts.

Während einer pädiatrischen klinischen Studie erhielt ein Proband zwei Dosen Anidulafungin, die 143 % der empfohlenen Dosis entsprachen. Es wurden keine Nebenwirkungen berichtet.

Nilafustin ist nicht dialysierbar.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antimykotika zur systemischen Anwendung; andere Antimykotika zur systemischen Anwendung
ATC-Code: J02AX06

Wirkmechanismus
Anidulafungin ist ein halbsynthetisches Echinocandin, ein aus einem Fermentationsprodukt von *Aspergillus nidulans* synthetisiertes Lipopeptid.

Anidulafungin hemmt selektiv die 1,3-β-D-Glucansynthase, ein Enzym, das in der Pilzzelle, aber nicht in der Säugetierzelle vorkommt. Daraus resultiert eine Hemmung der Bildung von 1,3-β-D-Glucan, einem essenziellen Bestandteil der Zellwand von Pilzen. Anidulafungin wirkt fungizid gegen *Candida*-Spezies und ist aktiv gegen Regionen mit aktivem Zellwachstum in den Hyphen von *Aspergillus fumigatus*.

In-vitro-Aktivität
In vitro war Anidulafungin wirksam gegen *C. albicans, C. glabrata, C. parapsilosis, C. krusei* und *C. tropicalis*. Zur klinischen Bedeutung dieser Befunde siehe Abschnitt „Klinische Wirksamkeit und Sicherheit“.

Isolate mit Mutationen in den Hotspot-Regionen des Zielgens sind mit klinischem Versagen oder Durchbruchinfektionen in Zusammenhang gebracht worden. An den meisten klinischen Fällen war eine Behandlung mit Caspofungin beteiligt. Allerdings verleihen diese Mutationen eine Kreuzresistenz gegen alle drei Echinocandine, daher werden diese Isolate als Echinocandin-resistent klassifiziert, bis weitere klinische Evidenzdaten für Anidulafungin verfügbar sind.

Die *In-vitro*-Wirksamkeit von Anidulafungin gegen *Candida*-Arten ist nicht einheitlich. Konkret sind die MHK-Werte von Anidulafungin gegen *C. parapsilosis* höher als die gegen andere *Candida*-Arten. Vom European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) wurden ein Standardverfahren zur Testung der Empfindlichkeit von *Candida*-Arten gegenüber Anidulafungin sowie die zugehörigen interpretativen Grenzwerte etabliert.

Tabelle 2: EUCAST-Grenzwerte

***Candida*-Art**	**MHK-Grenzwert (mg/l)**	
	≤ S (Empfindlich)	**> 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
Andere *Candida spp.*[1]	Unzureichende Evidenz	
[1] Nicht-speziesbedingte Grenzwerte wurden hauptsächlich auf Basis von PK/PD-Daten bestimmt. Diese sind unabhängig von der MHK-Verteilung bestimmter *Candida*-Arten und dürfen nur für Organismen verwendet werden, für die keine spezifischen Grenzwerte bestehen.		

In-vivo-Aktivität
In Modellen an immunkompetenten und immunsupprimierten Mäusen und Kaninchen war parenteral angewendetes Anidulafungin wirksam gegen *Candida*-Arten. Über einen Zeitraum von 24 bis 96 Stunden nach der letzten Gabe verlängerte Anidulafungin die Überlebenszeit und verringerte die Konzentration von *Candida*-Arten an den Organen.

Bei den experimentellen Infektionen handelte es sich um eine disseminierte *C.-albicans*-Infektion bei neutropenischen Kaninchen, um eine ösophageale/ oropharyngeale Infektion mit Fluconazol-resistenter *C. albicans* bei neutropenischen Kaninchen und um eine disseminierte Infektion mit Fluconazol-resistenter *C. glabrata* bei neutropenischen Mäusen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Candidämie und andere Formen invasiver Candidiasis
Die Wirksamkeit und Sicherheit von Anidulafungin wurden in einer für die Zulassung relevanten, randomisierten, doppelblinden, multizentrischen, multinationalen Phase-III-Studie bei überwiegend nicht neutropenischen Patienten mit Candidämie und bei einer begrenzten Anzahl von Patienten mit tiefen *Candida*-Infektionen oder Abszessen untersucht. Patienten mit *Candida*-Endokarditis, -Osteomyelitis oder -Meningitis oder mit einer Infektion durch *C. krusei* waren ausdrücklich von der Studie ausgenommen. Die Patienten erhielten randomisiert entweder Anidulafungin (eine intravenöse Initialdosis von 200 mg, gefolgt von 100 mg intravenös täglich) oder Fluconazol (eine intravenöse Initialdosis von 800 mg, gefolgt von 400 mg intravenös täglich) und wurden nach APACHE-II-Score (≤ 20 und > 20) sowie dem Vorliegen oder Fehlen einer Neutropenie stratifiziert. Die Behandlungsdauer betrug mindestens 14 Tage und maximal 42 Tage. Die Patienten konnten in beiden Behandlungsarmen nach mindestens 10 Tagen intravenöser Behandlung auf orales Fluconazol umgestellt werden, sofern sie ein orales Arzneimittel tolerierten, für mindestens 24 Stunden fieberfrei waren und die letzten Blutkulturen bezüglich *Candida*-Spezies negativ ausgefallen waren.

Patienten, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats erhielten und eine positive *Candida*-Kultur von einer normalerweise sterilen Stelle vor Studienbeginn aufwiesen, wurden in die modifizierte Intent-to-treat(MITT)-Population aufgenommen. In der primären Wirksamkeitsanalyse wurde am Ende der intravenösen Behandlung die Gesamterfolgsrate der MITT-Population unter Anidulafungin mit Fluconazol verglichen, und zwar mittels eines vordefinierten, zweistufigen statistischen Vergleichs (Test auf Nicht-Unterlegenheit gefolgt von Test auf Überlegenheit). Die Voraussetzungen für ein „erfolgreiches Ansprechen“ waren eine Verbesserung des klinischen Bildes sowie eine mikrobiologische Eradikation. Die Patienten wurden 6 Wochen über das Therapieende hinaus nachbeobachtet.

256 Patienten im Alter von 16 bis 91 Jahren wurden randomisiert und erhielten mindestens eine Dosis der jeweiligen Studienmedikation. Die häufigsten, zu Studienbeginn isolierten Spezies waren *C. albicans* (63,8 % in der Anidulafungin-Gruppe und 59,3 % in der Fluconazol-Gruppe), gefolgt von *C. glabrata* (15,7 % und 25,4 %), *C. parapsilosis* (10,2 % und 13,6 %) und *C. tropicalis* (11,8 % und 9,3 %) - wobei die letzten drei Spezies in der Anidulafungin-Gruppe mit 20, 13 oder 15 Isolaten vertreten waren. Die Mehrzahl der Patienten hatten einen APACHE-II-Score ≤ 20 und nur sehr wenige waren neutropenisch.

In Tabelle 3 sind die Wirksamkeitsdaten insgesamt und nach verschiedenen Subgruppen unterteilt dargestellt.

Tabelle 3: Gesamterfolgsrate in der MITT-Population: primäre und sekundäre Endpunkte

	Anidulafungin	**Fluconazol**	**Differenz[a] (95-%-KI)**
Ende der intravenösen Behandlung (primärer Endpunkt)	**96/127 (75,6 %)**	**71/118 (60,2 %)**	**15,42 (3,9 bis 27,0)**
Nur Candidämie	88/116 (75,9 %)	63/103 (61,2 %)	14,7 (2,5 bis 26,9)
Andere, normalerweise sterile Lokalisationen[b]	8/11 (72,7 %)	8/15 (53,3 %)	-
Peritonealflüssigkeit/ IA[c] -Abszess	6/8	5/8	
Andere	2/3	3/7	
C. albicans[d]	60/74 (81,1 %)	38/61 (62,3 %)	-
Non-*albicans*-Spezies[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 %)	-
Nicht neutropenisch **(ANC, > 500 Zellen/mm³)**	94/124 (75,8 %)	69/114 (60,5 %)	-
Neutropenisch **(ANC, ≤ 500 Zellen/mm³)**	2/3	2/4	-
Andere Endpunkte			
Ende der gesamten Behandlung	94/127 (74,0 %)	67/118 (56,8 %)	17,24 (2,9, 31,6)[e]
2 Wochen nach Behandlungsende	82/127 (64,6 %)	58/118 (49,2 %)	15,41 (0,4, 30,4)[e]
6 Wochen nach Behandlungsende	71/127 (55,9 %)	52/118 (44,1 %)	11,84 (-3,4, 27,0)[e]

[a] Berechnet als Anidulafungin minus Fluconazol
[b] Mit oder ohne gleichzeitig vorhandene Candidämie
[c] Intraabdominell
[d] Daten von Patienten mit einem einzigen Erreger zu Behandlungsbeginn
[e] 98,3-%-Konfidenzintervall, post hoc angepasst für multiple Vergleiche sekundärer Endpunkte

Die Mortalitätsraten sowohl im Anidulafungin-Arm wie auch im Fluconazol-Arm sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Mortalität

	Anidulafungin	**Fluconazol**
Mortalität während der Studie	**29/127 (22,8 %)**	**37/118 (31,4 %)**
Mortalität während der Behandlungsphase	10/127 (7,9 %)	17/118 (14,4 %)
Mortalität aufgrund einer *Candida*-Infektion	2/127 (1,6 %)	5/118 (4,2 %)

Zusätzliche Daten zu neutropenischen Patienten

Die Wirksamkeit von Anidulafungin (200 mg als intravenöse Initialdosis, gefolgt von 100 mg pro Tag intravenös) bei erwachsenen Patienten mit Neutropenie (definiert als absolute Neutrophilenzahl ≤ 500 Zellen/mm^3, LEU ≤ 500 Zellen/mm3 oder Einstufung als neutropenisch durch den Prüfarzt zum Studienbeginn) und mikrobiologisch bestätigter invasiver Candidiasis wurde anhand einer Analyse gepoolter Daten aus 5 prospektiven Studien (1 Vergleichsstudie mit Caspofungin und 4 offene Studien ohne Vergleichspräparat) beurteilt. Die Patienten wurden mindestens 14 Tage lang behandelt. Bei klinisch stabilen Patienten war nach mindestens 5- bis 10-tägiger Behandlung mit Anidulafungin eine Umstellung auf eine orale Azol-Therapie möglich. Bei der Analyse wurden Daten von insgesamt 46 Patienten berücksichtigt. Bei den meisten Patienten lag ausschließlich eine Candidämie vor (84,8 %; 39/46). Die häufigsten zum Studienbeginn isolierten Pathogene 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) und *C. glabrata* (15,2 %; 7/46). Die Rate der Patienten mit erfolgreichem allgemeinem Ansprechen betrug am Ende der intravenösen Behandlung (primärer Endpunkt) 26/46 (56,5 %) und am Ende jeglicher Behandlung 24/46 (52,2 %). Die Mortalität jeglicher Kausalität bis zum Ende der Studie (Nachkontrolle nach 6 Wochen) betrug 21/46 (45,7 %).

Die Wirksamkeit von Anidulafungin bei erwachsenen Patienten mit Neutropenie (definiert als absoluter Neutrophilenwert ≤ 500 Zellen/mm^3 zum Studienbeginn) und invasiver Candidiasis wurde in einer prospektiven, doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Studie beurteilt. Geeignete Patienten erhielten entweder Anidulafungin (200 mg als intravenöse Initialdosis, gefolgt von 100 mg pro Tag intravenös) oder Caspofungin (70 mg als intravenöse Initialdosis, gefolgt von 50 mg pro Tag intravenös) (Randomisierung 2:1). Die Patienten wurden mindestens 14 Tage lang behandelt. Bei klinisch stabilen Patienten war eine Umstellung auf eine orale Azol-Therapie nach einer mindestens 10-tägigen Behandlung im Rahmen der Studie möglich. An der Studie nahmen insgesamt 14 neutropenische Patienten mit mikrobiologisch bestätigter invasiver Candidiasis (MITT-Population) teil (11 Anidulafungin; 3 Caspofungin). Bei den meisten Patienten lag ausschließlich eine Candidämie vor. Die häufigsten zum Studienbeginn isolierten Pathogene waren *C. tropicalis* (4 Anidulafungin, 0 Caspofungin), *C. parapsilosis* (2 Anidulafungin, 1 Caspofungin), *C. krusei* (2 Anidulafungin, 1 Caspofungin) und *C. ciferrii* (2 Anidulafungin, 0 Caspofungin). Die Rate des erfolgreichen allgemeinen Ansprechens am Ende der intravenösen Behandlung (primärer Endpunkt) betrug 8/11 (72,7 %) unter Anidulafungin und 3/3 (100,0 %) unter Caspofungin (Differenz -27,3, 95-%-KI -80,9, 40,3); die Rate des erfolgreichen allgemeinen Ansprechens am Ende jeglicher Behandlung betrug 8/11 (72,7 %) unter Anidulafungin und 3/3 (100,0 %) unter Caspofungin (Differenz -27,3, 95-%-KI - 80,9, 40,3). Die Mortalität jeglicher Kausalität bis zum Nachkontrolltermin nach 6 Wochen betrug bei den mit Anidulafungin behandelten Patienten (MITT-Population) 4/11 (36,4 %) und bei den mit Caspofungin behandelten Patienten 2/3 (66,7 %).

Patienten mit mikrobiologisch bestätigter invasiver Candidiasis (MITT-Population) und Neutropenie wurden mit Hilfe einer Analyse gepoolter Daten aus 4 prospektiven, offenen Studien mit vergleichbarem Aufbau und ohne Vergleichspräparat identifiziert. Die Wirksamkeit von Anidulafungin (200 mg als intravenöse Initialdosis, gefolgt von 100 mg pro Tag intravenös) wurde bei 35 erwachsenen Patienten mit Neutropenie, definiert als absolute Neutrophilenzahl ≤ 500 Zellen/mm^3, bzw. bei 22 Patienten mit Neutropenie, definiert als LEU ≤ 500 Zellen/mm^3, bzw. bei 13 Patienten, die vom Prüfarzt zum Studienbeginn als neutropenisch eingestuft wurden, untersucht. Alle Patienten wurden mindestens 14 Tage lang behandelt. Bei klinisch stabilen Patienten war nach mindestens 5- bis 10-tägiger Behandlung mit Anidulafungin eine Umstellung auf eine orale Azol-Therapie möglich. Bei den meisten Patienten lag ausschließlich eine Candidämie vor (85,7 %). Die häufigsten zum Studienbeginn isolierten Pathogene waren *C. tropicalis* (12 Patienten), *C. albicans* (7 Patienten), *C. glabrata* (7 Patienten), *C. krusei* (7 Patienten) und *C. parapsilosis* (6 Patienten). Die Rate des erfolgreichen allgemeinen Ansprechens am Ende der intravenösen Behandlung (primärer Endpunkt) betrug 18/35 (51,4 %) und am Ende jeglicher Behandlung 16/35 (45,7 %). Die Mortalität jeglicher Kausalität an

Tag 28 betrug 10/35 (28,6 %). Bei den 13 Patienten, die vom Prüfarzt zum Studienbeginn als neutropenisch eingestuft wurden, betrug die Rate des erfolgreichen allgemeinen Ansprechens sowohl am Ende der intravenösen Behandlung als auch am Ende jeglicher Behandlung 7/13 (53,8 %).

Zusätzliche Daten zu Patienten mit Infektionen tiefer Gewebe

Die Wirksamkeit von Anidulafungin (200 mg als intravenöse Initialdosis, gefolgt von 100 mg pro Tag intravenös) bei erwachsenen Patienten mit mikrobiologisch bestätigter Candidiasis tiefer Gewebe wurde anhand einer Analyse gepoolter Daten aus 5 prospektiven Studien (1 Vergleichsstudie und 4 offene Studien) beurteilt. Die Patienten wurden mindestens 14 Tage lang behandelt. In den 4 offenen Studien war nach mindestens 5- bis 10-tägiger Behandlung mit Anidulafungin eine Umstellung auf eine orale Azol-Therapie möglich. Bei der Analyse wurden Daten von insgesamt 129 Patienten berücksichtigt, davon hatten 21 (16,3 %) eine begleitende Candidämie. Der mittlere APACHE-II-Score betrug 14,9 (von 2 bis 44). Zu den häufigsten Infektionsorten zählten die Peritonealhöhle (54,3 %; 70 von 129), die Leber/ Gallenwege (7,0 %; 9 von 129), die Pleurahöhle (5,4 %; 7 von 129) und die Nieren (3,1 %; 4 von 129). Die häufigsten bei Studienbeginn aus einem Infektionsort im tiefen Gewebe isolierten Pathogene waren *C. albicans* (64,3 %; 83 von 129), *C. glabrata* (31,0 %; 40 von 129), *C. tropicalis* (11,6 %; 15 von 129) und *C. krusei* (5,4 %; 7 von 129). In Tabelle 5 sind die Raten des erfolgreichen allgemeinen Ansprechens am Ende der intravenösen Behandlung (primärer Endpunkt) und am Ende jeglicher Behandlung sowie die Mortalität jeglicher Kausalität bis zur Nachkontrolle nach 6 Wochen dargestellt.

Tabelle 5: Rate des erfolgreichen allgemeinen Ansprechens und Mortalität jeglicher Kausalität bei Patienten mit Candidiasis tiefer Gewebe – gepoolte Analyse

	MITT-Population n/N (%)
Allgemeines erfolgreiches Ansprechen bei EOIVT[b]	
Gesamt	102/129 (79,1)
Peritonealhöhle	51/70 (72,9)
Leber/ Gallenwege	7/9 (77,8)
Pleurahöhle	6/7 (85,7)
Nieren	3/4 (75,0)
Allgemeines erfolgreiches Ansprechen bei EOT[b]	94/129 (72,9)
Mortalität jeglicher Kausalität	40/129 (31,0)

[a] Erfolgreiches allgemeines Ansprechen war definiert als sowohl klinischer wie auch mikrobiologischer Erfolg

[b] EOIVT, End of Intravenous Treatment (Ende der intravenösen Behandlung); EOT, End of All Treatment (Ende jeglicher Behandlung)

Kinder und Jugendliche

Eine prospektive, offene, multinationale Studie ohne Vergleichspräparat untersuchte die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Anidulafungin bei 68 Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 Monat bis < 18 Jahren mit invasiver Candidiasis einschließlich Candidämie (ICC). Die Patienten wurden nach Alter (1 Monat bis < 2 Jahre, 2 bis < 5 Jahre und 5 bis < 18 Jahre) stratifiziert und erhielten einmal täglich Anidulafungin intravenös (3,0 mg/kg Initialdosis an Tag 1 und darauffolgend 1,5 mg/kg Erhaltungsdosis) für bis zu 35 Tage, gefolgt von einem möglichen Wechsel zu oralem Fluconazol (6–12 mg/kg/täglich, maximal 800 mg/täglich). Die Patienten wurden 2 und 6 Wochen nach Therapieende erneut untersucht.

Von den 68 Patienten, die Anidulafungin erhielten, hatten 64 eine mikrobiologisch bestätigte Candida-Infektion und wurden innerhalb der modifizierten Intent-to-treat-(MITT)-Population auf Wirksamkeit untersucht. Insgesamt hatten 61 Patienten (92,2 %) eine rein aus Blut isolierte Candida- Infektion. Die häufigsten isolierten Pathogene waren *Candida albicans* (25 [39,1 %]

Patienten), gefolgt von *Candida parapsilosis* (17 [26,6 %] Patienten) und *Candida tropicalis* (9 [14,1 %] Patienten). Als allgemeines erfolgreiches Ansprechen wurde sowohl ein klinisch erfolgreiches Ansprechen (Heilung oder Verbesserung) als auch ein mikrobiologisch erfolgreiches Ansprechen (Eradikation oder mutmaßliche Eradikation) definiert. Die Gesamtrate des allgemeinen erfolgreichen Ansprechens in der MITT-Population ist in Tabelle 6 aufgeführt.

Tabelle 6: Übersicht über das allgemeine erfolgreiche Ansprechen nach Altersgruppe, MITT Population

Allgemeines erfolgreiches Ansprechen, n (%)					
Zeitpunkt	**Allgemeines Ansprechen**	**1 Monat bis < 2 Jahre (N=16) n (n/N, %)**	**2 bis < 5 Jahre (N=18) n (n/N, %)**	**5 bis < 18 Jahre (N=30) n (n/N, %)**	**Gesamt (N=64) n (n/N, %)**
EDIVB	Erfolg	11 (68,8)	14 (77,8)	20 (66,7)	45 (70,3)
	95 % KI	(41,3, 89,0)	(52,4, 93,6)	(47,2, 82,7)	(57,6, 81,1)
EJB	Erfolg	11 (68,8)	14 (77,8)	21 (70,0)	46 (71,9)
	95 % KI	(41,3, 89,0)	(52,4, 93,6)	(50,6, 85,3)	(59,2, 82,4)
NU 2 Wochen	Erfolg	11 (68,8)	13 (72,2)	22 (73,3)	46 (71,9)
	95 % KI	(41,3, 89,0)	(46,5, 90,3)	(54,1, 87,7)	(59,2, 82,4)
NU 6 Wochen	Erfolg	11 (68,8)	12 (66,7)	20 (66,7)	43 (67,2)
	95 % KI	(41,3, 89,0)	(41,0, 86,7)	(47,2, 82,7)	(54,3, 78,4)
95 % KI = exaktes 95-%-Konfidenzintervall für Binomialverteilungen unter Verwendung der Clopper-Pearson-Methode; EDIVB = Ende der intravenösen Behandlung; EJB = Ende jeglicher Behandlung; NU = Nachuntersuchung; MITT = modifizierter Intent-to-treat; N = Anzahl an Probanden innerhalb der Population; n = Anzahl an Probanden mit Ansprechen					

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Allgemeine pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Anidulafungin wurde bei gesunden Probanden, besonderen Populationen und Patienten untersucht. Dabei wurde eine geringe interindividuelle Variabilität bei der systemischen Exposition festgestellt (Variationskoeffizient ca. 25 %). Nach einer Initialdosis (die doppelte tägliche Erhaltungsdosis) wurde ein Steady State am 1. Tag erreicht.

Verteilung

Die Pharmakokinetik von Anidulafungin ist gekennzeichnet durch eine kurze Halbwertszeit der Verteilung (0,5 bis 1 Stunde) und ein Verteilungsvolumen von 30 bis 50 Liter, ähnlich dem Volumen des Gesamtkörperwassers. Anidulafungin wird in hohem Maße an menschliches Plasmaprotein gebunden (> 99 %). Beim Menschen wurden keine speziellen Untersuchungen zur Verteilung von Anidulafungin in den Geweben durchgeführt. Deshalb liegen keine Informationen zum Übertritt von Anidulafungin in die Zerebrospinalflüssigkeit und/ oder durch die Blut-Hirn-Schranke vor.

Biotransformation

Eine hepatische Metabolisierung von Anidulafungin wurde nicht beobachtet. Anidulafungin ist kein klinisch relevantes Substrat, kein Induktor und kein Hemmer von Cytochrom-P450-Isoenzymen. Es ist unwahrscheinlich, dass Anidulafungin klinisch relevante Auswirkungen auf den Metabolismus von Arzneimitteln hat, die über Cytochrom-P450-Isoenzyme metabolisiert werden.

Bei physiologischen Temperaturen und einem physiologischen pH-Wert unterliegt Anidulafungin einem langsamen chemischen Abbau zu einem Peptid mit offener Ringstruktur, das keine antimykotische Aktivität aufweist. Unter physiologischen Bedingungen beträgt die Abbau-Halbwertszeit von Anidulafungin in vitro etwa 24 Stunden. *In vivo* wird der Metabolit mit offener Ringstruktur anschließend durch Peptidasen abgebaut und vorwiegend über die Galle eliminiert.

Elimination
Die Clearance von Anidulafungin beträgt ca. 1 Liter pro Stunde. Es hat eine dominante Eliminationshalbwertszeit von rund 24 Stunden, die den überwiegenden Teil des Plasmakonzentration-Zeit-Profils kennzeichnet, und eine terminale Halbwertszeit von 40 bis 50 Stunden, die die terminale Phase des Profils charakterisiert.

In einer klinischen Studie erhielten gesunde Probanden radioaktiv (^{14}C) markiertes Anidulafungin (ca. 88 mg) als Einmalgabe. Im Verlauf von 9 Tagen wurden etwa 30 % der angewendeten radioaktiv markierten Dosis in die Fäzes ausgeschieden, weniger als 10 % als intakter Wirkstoff. Weniger als 1 % der angewendeten radioaktiv markierten Dosis wurde im Urin wiedergefunden, was auf eine vernachlässigbare renale Clearance hinweist. 6 Tage nach der Applikation fielen die Konzentrationen von Anidulafungin unter die quantitative Nachweisgrenze. Vernachlässigbare Mengen arzneimittelbedingter Radioaktivität wurden bis zu 8 Wochen nach der Applikation in Blut, Urin und Fäzes nachgewiesen.

Linearität
Anidulafungin zeigt bei einmal täglicher Gabe über einen weiten Dosisbereich (15 bis 130 mg) eine lineare Pharmakokinetik.

Besondere Populationen

Patienten mit Pilzinfektionen
Nach populationspharmakokinetischen Analysen ist die Pharmakokinetik von Anidulafungin bei Patienten mit Pilzinfektionen ähnlich wie bei gesunden Personen. Bei dem Dosisregime von 200/100 mg täglich und einer Infusionsrate von 1,1 mg/min, konnten C_{max} und C_{min} im Steady State ca. 7 mg und 3 mg/l erreichen, bei einer durchschnittlichen AUC im Steady State von 110 mg h/l.

Körpergewicht
Obwohl das Körpergewicht in den populationspharmakokinetischen Analysen als ein Grund für Schwankungen in der Clearance erkannt wurde, hat es nur eine geringe klinische Relevanz für die Pharmakokinetik von Anidulafungin.

Geschlecht
Bei gesunden Männern und Frauen waren die Plasmakonzentrationen von Anidulafungin ähnlich. In Studien mit Mehrfachgaben an Patienten war die Clearance bei Männern geringfügig schneller (ca. 22 %).

Ältere Patienten
Die populationspharmakokinetischen Analysen zeigten, dass der Medianwert der Clearance sich zwischen der Gruppe der älteren Patienten (≥ 65 Jahre; mediane Clearance: 1,07 l/h) und der Gruppe der jüngeren Patienten (< 65 Jahre; mediane Clearance: 1,22 l/h) geringfügig unterschied. Der Bereich, in dem sich die Clearance jeweils bewegte, war jedoch ähnlich.

Ethnische Zugehörigkeit
Die Pharmakokinetik von Anidulafungin war bei Kaukasiern, Schwarzen, Asiaten und Lateinamerikanern ähnlich.

HIV-Status
Bei einem positiven HIV-Status sind, unabhängig von der antiretroviralen Begleittherapie, keine Dosisanpassungen nötig.

Leberfunktionsstörung
Anidulafungin wird nicht in der Leber metabolisiert. Die Pharmakokinetik von Anidulafungin wurde bei Personen mit einer Leberinsuffizienz der Child-Pugh-Klassen A, B und C untersucht. Die Anidulafungin-Konzentrationen waren bei Personen mit einer Leberinsuffizienz aller

Schweregrade nicht erhöht. Bei Patienten mit einer Leberinsuffizienz der Child-Pugh-Klasse C wurde eine geringfügige Abnahme der AUC festgestellt, die sich jedoch in einem für gesunde Personen erwarteten Bereich bewegte.

Nierenfunktionsstörung
Anidulafungin hat eine vernachlässigbare (< 1 %) renale Clearance. In einer klinischen Studie bei Personen mit einer leichten, mäßigen, schweren oder einer terminalen Niereninsuffizienz (dialysepflichtig) war die Pharmakokinetik von Anidulafungin ähnlich der bei Personen mit normaler Nierenfunktion. Anidulafungin ist nicht dialysierbar und kann unabhängig vom Zeitpunkt einer Hämodialyse angewendet werden.

Kinder und Jugendliche
Bei 24 immunsupprimierten Kindern (2 bis 11 Jahre) und Jugendlichen (12 bis 17 Jahre) mit Neutropenie wurde die Pharmakokinetik von Anidulafungin nach mindestens 5 Tagesdosen untersucht. Der Steady State wurde nach einer Initialdosis (die 2-fache Erhaltungsdosis) am 1. Tag erreicht, und C_{max} und AUC_{ss} im Steady State erhöhten sich dosisproportional. Die systemische Exposition bei dieser Population war nach Erhaltungsdosen von 0,75 und 1,5 mg/kg Körpergewicht/Tag vergleichbar mit der, die bei Erwachsenen nach 50 mg und 100 mg täglich beobachtet werden. Beide Dosierungen wurden von diesen Patienten gut vertragen.

Die Pharmakokinetik von Anidulafungin wurde bei 66 Kindern und Jugendlichen (1 Monat bis < 18 Jahre) mit ICC in einer prospektiven, offenen, pädiatrischen Studie ohne Vergleichspräparat nach Erhalt einer Initialdosis von 3,0 m/kg und von Erhaltungsdosen von 1,5 mg/kg/täglich untersucht (siehe Abschnitt 5.1). Aufgrund der populationspharmakokinetischen Analyse der kombinierten Daten von erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit ICC entsprachen die durchschnittlichen Expositionsparameter ($AUC_{0-24,ss}$ und $C_{min,ss}$) im Steady State der Gesamtpopulation der Kinder und Jugendlichen aller Altersgruppen (1 Monat bis < 2 Jahre, 2 bis < 5 Jahre und 5 bis < 18 Jahre) denen der Erwachsenen, die eine Initialdosis von 200 mg und Erhaltungsdosen von 100 mg/täglich erhielten. Die gewichtsbereinigte Clearance (l/h/kg) und das Verteilungsvolumen im Steady State (l/kg) waren über alle Altersgruppen hinweg vergleichbar.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In 3-monatigen Studien an Ratten und Affen wurden bei Dosierungen, die um das 4- bis 6-fache über der erwarteten klinisch-therapeutischen Exposition lagen, Hinweise auf eine Lebertoxizität, einschließlich erhöhter Leberwerte und morphologischer Veränderungen, beobachtet. Bei *in-vitro*- und *in-vivo*-Studien zur Genotoxizität von Anidulafungin zeigten sich keinerlei Hinweise auf ein genotoxisches Potenzial. Tierexperimentelle Langzeitstudien zur Klärung des karzinogenen Potenzials von Anidulafungin wurden nicht durchgeführt.

Bei Gabe von Anidulafungin an Ratten zeigten sich keinerlei Auswirkungen auf die Reproduktion, einschließlich der Fruchtbarkeit bei den Männchen und Weibchen.

Bei Ratten passierte Anidulafungin die Plazentaschranke und konnte im Blut der Föten nachgewiesen werden.

Studien zur embryofötalen Entwicklung wurden mit Dosierungen durchgeführt, die zwischen dem 0,2- und 2-fachen (bei Ratten) bzw. dem 1- und 4-fachen (bei Kaninchen) der empfohlenen therapeutischen Erhaltungsdosis von 100 mg pro Tag lagen.

Bei der höchsten Dosis, die untersucht wurde, zeigte Anidulafungin bei Ratten keinerlei arzneimittelbedingte Entwicklungstoxizität. Auswirkungen auf die Entwicklung, die bei Kaninchen gesehen wurden (leicht verringertes Gewicht der Föten), traten nur bei der höchsten Dosis auf, einer Dosierung, die auch eine toxische Wirkung beim Muttertier aufwies.

Nach einer Einzeldosis war die Konzentration von Anidulafungin im Gehirn gesunder erwachsener Ratten und neugeborener Ratten niedrig (Verhältnis Hirn/Blut: ca. 0,2). Nach 5 Tagesdosen erhöhte sich jedoch die Konzentration im Gehirn gesunder neugeborener Ratten (Verhältnis Hirn/Blut: ca. 0,7). In Mehrfachdosis-Studien bei Kaninchen mit disseminierter Candidiasis und bei Mäusen mit Candida-Befall des zentralen Nervensystems (ZNS) konnte gezeigt werden, dass Anidulafungin den Pilzbefall im Gehirn verringert. Die Ergebnisse von Studien zu Pharmakokinetik und Pharmakodynamik an Kaninchenmodellen mit disseminierter Candidiasis und hämatogener Candida- Meningoenzephalitis deuten darauf hin, dass zur optimalen Behandlung von Infektionen des ZNSGewebes höhere Dosen Anidulafungin benötigt werden, als bei Infektionen, die nicht das ZNSGewebe betreffen (siehe Abschnitt 4.4).

Ratten erhielten Anidulafungin in drei Dosierungen und wurden innerhalb von 1 Stunde mit einer Kombination von Ketamin und Xylazin betäubt. Bei den Ratten in der Hochdosisgruppe kam es zu infusionsbedingten Reaktionen, die durch die Anästhesie verstärkt wurden. Bei einigen Ratten in der Gruppe mit der mittleren Dosis kam es zu ähnlichen Erscheinungen, jedoch erst nach Gabe der Anästhetika. In der Gruppe mit der niedrigen Dosis kam es zu keinen unerwünschten Reaktionen, weder ohne noch mit der Anästhesie, und in der Gruppe mit der mittleren Dosis kam es ohne Anästhesie zu keinen infusionsbedingten Reaktionen.

Tierstudien an Ratten haben gezeigt, dass Anidulafungin die Herzfunktion beeinflussen kann, obwohl die klinische Relevanz dieser Befunde unbekannt ist

Studien an jungen Ratten wiesen im Vergleich zu adulten Tieren nicht auf eine höhere Anfälligkeit für durch Anidulafungin hervorgerufene Hepatotoxizität hin.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Fructose (Ph.Eur.)
Mannitol (Ph.Eur.)
Polysorbat 80 [pflanzlich]
(S)-Milchsäure
Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts)
Salzsäure 36 % (zur Einstellung des pH-Werts)

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln oder Elektrolyten gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Rekonstituiertes Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Die chemische und physikalische Stabilität des rekonstituierten Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung wurde für 24 Stunden bei 25 ° C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Wenn die Lösung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich und würden normalerweise nicht mehr als 24 Stunden bei 2 - 8 °C betragen, sofern die Rekonstitution / Verdünnung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden hat.

Verdünnte Infusionslösung

Nicht einfrieren.
Die chemische und physikalische Stabilität der verdünnten Infusionslösung wurde für 48 Stunden bei 25° C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Wenn die Lösung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich und würden normalerweise nicht mehr als 24 Stunden bei 2 - 8 °C betragen, sofern die Rekonstitution / Verdünnung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden hat.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Abweichungen für 96 Stunden bei bis zu 25 °C sind zulässig, anschließend kann das Pulver wieder gekühlt gelagert werden.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

30 ml farblose Durchstechflasche aus Glas (Typ I) mit einem Brombutyl-Gummistopfen, der mit fluoriertem Polymer beschichtet ist, und einem Aluminium-Flip-Off-Verschluss mit Kunststoffdeckel.

Packungsgröße: 1 Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nilafustin muss mit Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert werden und darf anschließend NUR mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung oder 50 mg/ml (5 %) Glucose-Infusionslösung verdünnt werden. Die Kompatibilität von rekonstituiertem Nilafustin mit intravenösen Substanzen, Additiva oder anderen Arzneimitteln außer mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Infusionslösung oder 50 mg/ml (5 %) Glucose-Infusionslösung ist nicht nachgewiesen.

Rekonstitution
Rekonstituieren Sie jede Durchstechflasche unter aseptischen Bedingungen mit 30 ml Wasser für Injektionszwecke, um eine Konzentration von 3,33 mg/ml zu erhalten. Die Zeit bis zur Rekonstitution kann bis zu 5 Minuten dauern. Nach der Rekonstitution sollte das Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung klar, farblos und praktisch frei von sichtbaren Partikeln sein.

Verdünnung und Infusion
Der Inhalt der rekonstituierten Durchstechflasche(n) wird in einen Infusionsbeutel (oder eine Infusionsflasche) überführt, der (die) entweder 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Infusionslösung oder 50 mg/ml (5 %) Glucose-Infusionslösung enthält, um eine Anidulafungin-Konzentration von 0,77 mg/ml zu erhalten. Die Tabelle zeigt die Volumina, die für die einzelnen Dosierungen benötigt werden.

Verdünnungsvorschriften für die Anwendung von Nilafustin

Dosis	**Anzahl der Durch-stech-flaschen mit Pulver**	**Rekonstituier-tes Gesamt-volumen**	**Volumen der Infusions-trägerlösung [A]**	**Gesamtes Infusions-volumen[B]**	**Infusions-geschwindig-keit**	**Mindest-dauer der Infusion**
100 mg	1	30 ml	100 ml	130 ml	1,4 ml/min	90 Minuten
200 mg	2	60 ml	200 ml	260 ml	1,4 ml/min	180 Minuten

[A] Entweder 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Infusionslösung oder 50 mg/ml (5 %) Glucose-Infusionslösung
[B] Die Konzentration der Infusionslösung beträgt 0,77 mg/ml.

Der (Die) Inhalt(e) der rekonstituierten Durchstechflasche(n) sollte gemäß obenstehender Tabelle verdünnt werden, um die finale Konzentration der Infusionslösung von 0,77 mg/ml zu erhalten. Bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 Monat bis < 18 Jahren ist das Infusionslösungsvolumen, das für die Gabe der Dosis erforderlich ist, an das Körpergewicht des Patienten anzupassen (siehe Abschnitt 4.2).

Die Infusionsgeschwindigkeit sollte 1,1 mg/min nicht überschreiten (dies entspricht 1,4 ml/min bei ordnungsgemäßer Rekonstitution und Verdünnung entsprechend der Anweisung) (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8).

Die Lösung sollte vor der Anwendung visuell auf eventuelle Partikel und Verfärbungen geprüft werden. Wenn entweder Partikel oder eine Verfärbung festgestellt werden, ist die Lösung zu verwerfen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

DEMO S.A.
21st km National Road Athens-Lamia
14568 KRIONERI, ATHEN
Griechenland
Telefon: +30 210 8161802
Fax: +30 210 8161587

8. ZULASSUNGSNUMMER

2205390.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:13.04.2022

10. STAND DER INFORMATION

13.04.2022