

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Anidulafungin STADA® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Durchstechflasche enthält 100 mg Anidulafungin.
Die rekonstituierte Lösung enthält 3,33 mg/ml Anidulafungin, und die verdünnte Lösung enthält 0,77 mg/ml Anidulafungin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Weißes bis weißliches Pulver ohne sichtbare Zeichen einer Kontamination.

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 Patienten (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Anidulafungin STADA® 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.

Am 1. Tag wird eine Initialdosis von 200 mg als Einzelgabe verabreicht, anschließend folgen 100 mg täglich. Die Therapiedauer richtet sich nach dem klinischen Ansprechen des Patienten.

Behandlungsdauer

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. Anidulafungin STADA® kann unabhängig vom Zeitpunkt einer Hämodialyse verabreicht 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

Bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wurden die Sicherheit und Wirksamkeit von Anidulafungin nicht nachgewiesen. Die derzeit vorliegenden Daten sind in Abschnitt 5.2 aufgeführt, es können jedoch keine Dosierungsempfehlungen gemacht werden.

Art der Anwendung

Nur zur intravenösen Anwendung.

Anidulafungin STADA® wird mit Wasser für Injektionszwecke zu einer Konzentration von 3,33 mg/ml rekonstituiert und anschließend auf eine Konzentration von 0,77 mg/ml verdünnt. Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6. Nach Rekonstitution entsteht eine klare farblose bis gelbe Lösung.

Es wird empfohlen, Anidulafungin STADA® 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 (siehe Abschnitt 4.4).

Anidulafungin STADA® darf nicht als Bolusinjektion verabreicht 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-Endocarditis, -Osteomyelitis oder -Meningitis wurde Anidulafungin nicht untersucht.

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

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.

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 Studien zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen 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 Anidulafungin STADA® während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen, außer der Nutzen für die Mutter überwiegt eindeutig das potenzielle 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 Anidulafungin STADA® abzubrechen/auf die Behandlung mit Anidulafungin STADA® zu verzichten, muss unter Abwägung der Vorteile des Stillens für den Säugling und der Vorteile einer Behandlung für die Mutter erfolgen.

**Anidulafungin STADA® 100 mg Pulver
für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung**

STADAPHARM

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 zutreffend.

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 ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) 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.

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 verse-

hentlich als Initialdosis verabreicht und es wurden keine klinischen Nebenwirkungen 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.

Anidulafungin STADA® 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.

Tabelle 1: Tabelle der Nebenwirkungen

	sehr häufig ($\geq 1/10$)	häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	sehr selten ($< 1/10.000$)	nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Koagulopathie			
Erkrankungen des Immunsystems						anaphylaktischer Schock, anaphylaktische Reaktion*
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypokaliämie	Hyperglykämie				
Erkrankungen des Nervensystems		Konvulsionen, Kopfschmerzen				
Gefäßerkrankungen		Hypotonie, Hypertonie	Hautrötung, Hitzewallungen			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Bronchospasmen, Dyspnoe				
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Durchfall, Übelkeit	Erbrechen	Oberbauchschmerzen			
Leber- und Gallenerkrankungen		erhöhte Alaninaminotransferase, erhöhte alkalische Phosphatase, erhöhte Aspartataminotransferase, erhöhtes Bilirubin, Cholestase	erhöhte Gammaglutamyltransferase			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautausschlag, Pruritus	Urtikaria			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		erhöhte Kreatininwerte				
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Schmerzen an der Infusionsstelle			

* Siehe Abschnitt 4.4

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 im Tierversuch 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.

Siehe Tabelle 2

In-vivo-Aktivität

In Modellen an immunkompetenten und immunsupprimierten Mäusen und Kaninchen war parenteral verabreichtes 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 ausgeschlossen. 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

Tabelle 2: EUCAST-Grenzwerte

Candida-Art	MHK-Grenzwert (mg/l)	
	≤ S (empfindlich)	> R (resistent)
<i>Candida albicans</i>	0,03	0,03
<i>Candida glabrata</i>	0,06	0,06
<i>Candida tropicalis</i>	0,06	0,06
<i>Candida krusei</i>	0,06	0,06
<i>Candida parapsilosis</i> ¹	0,002	4
andere <i>Candida spp.</i> ²	unzureichende Evidenz	

¹ *C. parapsilosis* besitzt eine intrinsische Veränderung im Zielgen, auf die vermutlich die höheren MHK-Werte im Vergleich zu anderen *Candida*-Arten zurückzuführen sind. In klinischen Prüfungen ergab sich hinsichtlich des Ergebnisses der Anwendung von Anidulafungin gegen *C. parapsilosis* kein statistischer Unterschied gegenüber anderen Arten, allerdings sollte der Einsatz von Echinocandinen bei einer durch *C. parapsilosis* verursachten Candidämie nicht als Therapie der ersten Wahl angesehen werden.

² EUCAST hat für Anidulafungin keine nicht-speziesbezogenen Grenzwerte bestimmt.

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 das Gesamtansprechen 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 bzw. 15 Isolaten vertreten waren. Die Mehrzahl der Patienten hatte einen APACHE-II-Score ≤20 und nur sehr wenige waren neutropenisch.

In Tabelle 3 auf Seite 4 sind die Wirksamkeitsdaten insgesamt und nach verschiedenen Subgruppen unterteilt dargestellt.

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

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/mm³, 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/mm³ 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

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	
<i>C. albicans</i> ^d	60/74 (81,1%)	38/61 (62,3%)	–
<i>Non-albicans</i> -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/mm ³)	94/124 (75,8%)	69/114 (60,5%)	–
neutropenisch (ANC, ≤500 Zellen/mm ³)	2/3	2/4	–
Andere Endpunkte			
Ende der gesamten Behandlung	94/127 (74,0%)	67/118 (56,8%)	17,24 (2,9 bis 31,6) ^e
2 Wochen nach Behandlungsende	82/127 (64,6%)	58/118 (49,2%)	15,41 (0,4 bis 30,4) ^e
6 Wochen nach Behandlungsende	71/127 (55,9%)	52/118 (44,1%)	11,84 (–3,4 bis 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

Tabelle 4: Mortalität

	Anidulafungin	Fluconazol
Gesamt-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 <i>Candida</i> -Infektion	2/127 (1,6%)	5/118 (4,2%)

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. citreii* (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/mm³, bzw. bei 22 Patienten mit Neutropenie, definiert als LEU ≤500 Zellen/mm³, 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.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Allgemeine pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Anidulafungin wurde bei gesunden Probanden, speziellen 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-Profiles kennzeichnet, und eine terminale Halbwertszeit von 40 bis 50 Stunden, die die terminale Eliminationsphase des Profils charakterisiert.

Tabelle 5: Rate des erfolgreichen allgemeinen Ansprechens^a 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)

In einer klinischen Studie wurde radioaktiv (¹⁴C) markiertes Anidulafungin (ca. 88 mg) als Einmalgabe an gesunde Probanden verabreicht. Im Verlauf von 9 Tagen wurden etwa 30% der verabreichten radioaktiv markierten Dosis in die Fäzes ausgeschieden, davon weniger als 10% als intakter Wirkstoff. Weniger als 1% der verabreichten 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.

Spezielle Patientenpopulationen

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/l 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.

Leberinsuffizienz

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.

Niereninsuffizienz

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 verabreicht 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

**Anidulafungin STADA® 100 mg Pulver
für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung**

STADAPHARM

100 mg täglich beobachtet werden. Beide Dosierungen wurden von diesen Patienten gut vertragen.

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/Plasma: ca. 0,2). Nach 5 Tagesdosen erhöhte sich jedoch die Konzentration im Gehirn gesunder neugeborener Ratten (Verhältnis Hirn/Plasma: ca. 0,7). In Mehrfachdosis-Studien bei Kaninchen mit disseminierter Candidiasis und bei Mäusen mit *Candida*-Befall im Gehirn konnte gezeigt werden, dass Anidulafungin den Pilzbefall im Gehirn verringert.

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 uner-

wünschten Reaktionen, weder ohne noch mit der Anästhesie, und in der Gruppe mit der mittleren Dosis kam es ohne Anästhesie zu keinen infusionsbedingten Reaktionen.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Sucrose
- Polysorbat 80 (pflanzlich)
- Weinsäure (Ph.Eur.)
- 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

Rekonstituierte Lösung:

Die rekonstituierte Lösung kann bei maximal 25 °C für bis zu 24 Stunden aufbewahrt werden. Nicht einfrieren.

Die chemische und physikalische Anbruchstabilität der rekonstituierten Lösung wurde für 24 Stunden bei 25 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Zubereitung sofort verwendet werden. Falls sie nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

Infusionslösung:

Die Infusionslösung kann bei 25 °C über 48 Stunden aufbewahrt werden. Nicht einfrieren.

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

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Zubereitung sofort verwendet werden. Falls sie nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C)

Abweichungen hiervon sind für 96 Stunden bei maximal 25 °C möglich und das Pulver kann anschließend wieder im Kühlschrank weitergelagert werden.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Farblose Durchstechflasche aus Typ-1-Glas, verschlossen mit einem Typ 1-Stopfen aus

Butylkautschuk und einem metallischen Aluminiumdeckel mit Polypropylenscheibe.

Originalpackung mit 1 Durchstechflasche

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

Anidulafungin STADA® muss mit Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert werden und darf anschließend NUR mit 9 mg/ml (0,9%) Natriumchlorid-Infusionslösung oder 50 mg/ml (5%) Glucose-Infusionslösung verdünnt werden. Die Kompatibilität von rekonstituiertem Anidulafungin STADA® 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

Jede Durchstechflasche wird unter aseptischen Bedingungen mit 30 ml Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert, um eine Konzentration von 3,33 mg/ml zu erhalten. Die Rekonstitution kann bis zu 5 Minuten dauern. Nach der anschließenden Verdünnung muss die Lösung verworfen werden, wenn sich Partikel oder eine Verfärbung zeigen. Nach Rekonstitution entsteht eine klare, farblose bis gelbe Lösung.

Verdünnung und Infusion

Der Inhalt der rekonstituierten Durchstechflasche(n) wird unter aseptischen Bedingungen durch langsame Zugabe der Lösung unter ständiger sanfter Bewegung 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.

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).

Wann immer die Lösung und das Behältnis dies zulassen, müssen parenterale Arzneimittel vor der Applikation optisch auf eventuelle Partikel und Verfärbungen überprüft werden. Wenn Partikel oder eine Verfärbung festgestellt werden, ist die Lösung zu verwerfen.

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

Verdünnung von Anidulafungin STADA®

Dosis	Anzahl Durchstechflaschen mit Pulver	gesamtes rekonstituiertes Volumen	Volumen der Verdünnungslösung ^A	gesamtes Infusionsvolumen ^B	Infusionsgeschwindigkeit	Minstdauer der Infusion
100 mg	1	30 ml	100 ml	130 ml	1,4 ml/min	90 min
200 mg	2	60 ml	200 ml	260 ml	1,4 ml/min	180 min

^A 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.

7. Inhaber der Zulassung

STADAPHARM GmbH
Stadastraße 2 – 18
61118 Bad Vilbel
Telefon: 06101 603-0
Telefax: 06101 603-3888
Internet: www.stadapharm.de

8. Zulassungsnummer

99594.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung

15. März 2018

10. Stand der Information

März 2020

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin