FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ecalta® 100 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Ecalta enthält 119 mg Fructose pro Durchstechflasche.

Ecalta enthält 250 mg Polysorbat 80 pro 100 mg in der Durchstechflasche, was 8,33 mg/ml Polysorbat 80 in der rekonstituierten Lösung und 1,92 mg/ml in der verdünnten Lösung entspricht.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung eines Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung.
Weißes bis weißliches, festes Pulver.
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 Ecalta 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. Ecalta 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 Ecalta bei Neugeborenen (im Alter von < 1 Monat) wurde nicht nachgewiesen (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Nur zur intravenösen Anwendung.

Ecalta 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, Ecalta 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.

Ecalta 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 Ecalta nicht untersucht.

Die Wirksamkeit von Ecalta 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 Ecalta 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 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.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Fructose

Ecalta enthält Fructose.

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.

Natrium

Ecalta enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche. Patienten unter einer natriumarmen Diät können informiert werden, dass dieses Arzneimittel nahezu „natriumfrei“ ist.

Ecalta kann mit natriumhaltigen Lösungen verdünnt werden (siehe Abschnitt 6.6). Dies sollte in Bezug auf die Gesamtmenge Natrium aus allen Quellen, die dem Patienten verabreicht werden, berücksichtigt werden.

Polysorbat

Ecalta enthält Polysorbat 80. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen und eine Auswirkung auf das Herz und den Blutkreislauf haben (z. B. unregelmäßiger oder abnormaler Herzschlag oder niedriger Blutdruck). Eine Risikominimierung durch Senkung der Infusionsrate ist in Betracht zu ziehen.

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 Ecalta 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 Ecalta abzubrechen/ auf die Behandlung mit Ecalta 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

Systemorganklasse	**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 Lymphsystems			Koagulopathie			
Erkrankungen des Immunsystems						anaphylaktischer Schock, anaphylaktische Reaktion*

Systemorganklasse	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
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 Anwendungsort			Schmerzen an der Infusionsstelle			

* Siehe Abschnitt 4.4

Kinder und Jugendliche

Die Unbedenklichkeit von Anidulafungin wurde bei 68 Kindern und Jugendlichen (1 Monat bis < 18 Jahre) mit invasiver Candidiasis einschließlich Candidämie (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 über das aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Deutschland
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: http://www.bfarm.de

Österreich
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: +43 (0) 50 555 36207
Website: https://www.basg.gv.at/

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 unerwünschten Wirkungen 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.

Ecalta ist nicht dialysierbar.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antimykotika zur systemischen Anwendung; andere Antimykotika zur systemischen Anwendung
ATC-Code: JO2AX06

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*.

Empfindlichkeitstest-Grenzwerte

Die interpretativen Kriterien der minimalen Hemmkonzentration (MHK) für die Empfindlichkeitstests wurden vom European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) für Anidulafungin festgelegt und sind hier aufgeführt:
https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

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.

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 2 sind die Wirksamkeitsdaten insgesamt und nach verschiedenen Subgruppen unterteilt dargestellt.

Tabelle 2: 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 %)	-

Tabelle 2: Gesamterfolgsrate in der MITT-Population: primäre und sekundäre Endpunkte			
	Anidulafungin	Fluconazol	Differenz[a] (95-%-KI)
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

Die Mortalitätsraten sowohl im Anidulafungin-Arm wie auch im Fluconazol-Arm sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: 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/mm^3 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. parapsilosi*s (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 4 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 4: 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)	

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 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 5 aufgeführt.

Tabelle 5: 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 ($AUC_{0\text{-}24,ss}$ 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 ZNS-Gewebes höhere Dosen Anidulafungin benötigt werden, als bei Infektionen, die nicht das ZNS-Gewebe 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.

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
Mannitol
Polysorbat 80
Weinsäure
Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts)
Salzsäure (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.

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

Rekonstituierte Lösung

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

Aus mikrobiologischer Sicht kann die rekonstituierte Lösung bei aseptischer Vorgehensweise für 24 Stunden verwendet werden, wenn sie bei 25 °C aufbewahrt wird.

Infusionslösung

Nicht einfrieren.

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

Aus mikrobiologischer Sicht kann die Infusionslösung bei aseptischer Vorgehensweise für bis zu 48 Stunden nach der Zubereitung angewendet werden, wenn sie bei 25 °C aufbewahrt wird.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank (2 °C bis 8 °C) aufbewahren.

Zur Aufbewahrung nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

30-ml-Durchstechflasche aus Typ-1-Glas mit einem Elastomerstopfen (Butylkautschuk mit einem inerten Polymerüberzug auf der Oberfläche, die Kontakt zum Arzneimittel hat, und einem Gleitmittel auf der Oberseite für eine bessere Maschinengängigkeit oder alternativ Bromobutylkautschuk mit einem Gleitmittel) und einem Aluminiumsiegel mit Flip-Off-Kappe.

Die Packungsgröße ist 1 Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

Ecalta 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 Ecalta 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. Die Infusionslösung darf nicht eingefroren werden.

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.

Verdünnung und Infusion

Parenteral zu verabreichende Arzneimittel sollten vor der Anwendung optisch auf Partikel oder Verfärbungen untersucht werden, sofern es die Lösung und das Behältnis erlauben. Falls Partikel oder Verfärbungen festgestellt werden, ist die Lösung zu verwerfen.

Erwachsene Patienten

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 die gewünschte Ecalta-Konzentration zu erhalten. Die folgende Tabelle zeigt die Verdünnung auf eine Konzentration von 0,77 mg/ml für die gebrauchsfertige Infusionslösung und Infusionsanweisungen für jede Dosis.

Verdünnung von Ecalta

Dosis	**Anzahl Durchstechflaschen mit Pulver**	**Rekonstituiertes Volumen**	**Infusionsvolumen[A]**	**Gesamtes Infusionsvolumen[B]**	**Infusionsgeschwindigkeit**	**Mindestdauer der Infusion**
100 mg	1	30 ml	100 ml	130 ml	1,4 ml/min oder 84 ml/Std.	90 Minuten
200 mg	2	60 ml	200 ml	260 ml	1,4 ml/min oder 84 ml/Std.	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.

Die Infusionsgeschwindigkeit sollte 1,1 mg/min nicht überschreiten (dies entspricht 1,4 ml/min oder 84 ml/Std. bei ordnungsgemäßer Rekonstitution und Verdünnung entsprechend der Anweisung) (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8).

Pädiatrische Patienten

Bei pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Monat bis < 18 Jahren hängt das Volumen der erforderlichen Infusionslösung zur Verabreichung der Dosis vom Körpergewicht des Patienten ab. Die rekonstituierte Lösung muss für die gebrauchsfertige Infusionslösung auf eine Konzentration von 0,77 mg/ml weiter verdünnt werden. Die Verwendung einer programmierbaren Spritze oder Infusionspumpe wird empfohlen. **Die Infusionsrate sollte 1,1 mg/Minute (entsprechend 1,4 ml/Minute oder 84 ml/Stunde bei Rekonstitution und Verdünnung gemäß Anweisungen) nicht übersteigen** (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

1. Berechnung von Patientendosis und erforderlicher/n rekonstituierter/n Durchstechflasche(n) gemäß Rekonstruktionsanweisungen, um eine Konzentration von 3,33 mg/ml zu erreichen (siehe Abschnitte 2 und 4.2)

2. Berechnung des Volumens (ml) des erforderlichen rekonstituierten Anidulafungins:

    - Volumen Anidulafungin (ml) = Dosis Anidulafungin (mg) ÷ 3,33 mg/ml

3. Berechnung des Gesamtvolumens der erforderlichen Dosierlösung (ml), um eine endgültige Konzentration von 0,77 mg/ml zu erreichen:

- Gesamtvolumen der Dosierlösung (ml) = Dosis Anidulafungin (mg) ÷ 0,77 mg/ml

4. Berechnung des erforderlichen Volumens des Verdünnungsmittels [5 % Dextrose-Injektion, USP oder 0,9 % Natriumchlorid-Injektion, USP (isotonische Kochsalzlösung)] für die Zubereitung der Dosierlösung:

    - Volumen Verdünnungsmittel (ml) = Gesamtvolumen Dosierlösung (ml) – Volumen Anidulafungin (ml)

5. Das erforderliche Volumen (ml) Anidulafungin und 5 % Dextrose-Injektion, USP oder 0,9 % Natriumchlorid-Injektion, USP (isotonische Kochsalzlösung) wird unter aseptischen Bedingungen in die für die Verabreichung erforderliche Infusionsspritze oder einen i.v.-Infusionsbeutel überführt.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgien

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/07/416/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 20. September 2007
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 28. August 2017

10. STAND DER INFORMATION

September 2025

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

VERKAUFSABGRENZUNG IN DEUTSCHLAND
Verschreibungspflichtig

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT IN ÖSTERREICH
Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten

PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND
1 Durchstechflasche
Klinikpackung

PACKUNGSGRÖSSEN IN ÖSTERREICH
1 Durchstechflasche

REPRÄSENTANT IN DEUTSCHLAND
PFIZER PHARMA GmbH
Friedrichstr. 110
10117 Berlin
Tel.: 030 550055-51000
Fax: 030 550054-10000

REPRÄSENTANT IN ÖSTERREICH
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Floridsdorfer Hauptstraße 1
A-1210 Wien
Tel.: +43 (0)1 521 15-0