

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Anidulafungin/Accord 100 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 100 mg anidulafungin.

Το ανασυσταθέν διάλυμα περιέχει 3,33 mg/ml anidulafungin και το αραιωμένο διάλυμα περιέχει 0,77 mg/ml anidulafungin.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Φρουκτόζη 102,5 mg ανά φιαλίδιο

Για τον πλήρη κατάλογο εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Λευκή ως υπόλευκη κόνις.

Το ανασυσταθέν διάλυμα έχει pH 3,5 έως 5,5.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της διηθητικής καντιντίασης σε ενήλικες ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη της θεραπείας με Anidulafungin/Accord θα πρέπει να πραγματοποιείται από γιατρό με εμπειρία στην αντιμετώπιση διηθητικών μυκητιασικών λοιμώξεων.

Δείγματα για καλλιέργεια μυκήτων θα πρέπει να λαμβάνονται πριν από τη θεραπεία. Η θεραπεία μπορεί να αρχίσει προτού γίνουν γνωστά τα αποτελέσματα της καλλιέργειας και μπορεί να προσαρμοστεί αναλόγως μόλις αυτά καταστούν διαθέσιμα.

Δοσολογία

Την Ημέρα 1, θα πρέπει να χορηγηθεί μία εφάπαξ δόση εφόδου 200 mg, ακολουθούμενη στο εξής από 100 mg ημερησίως. Η διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να βασιστεί στην κλινική ανταπόκριση του ασθενή.

Σε γενικές γραμμές, η αντιμυκητιασική θεραπεία θα πρέπει να συνεχιστεί για τουλάχιστον 14 ημέρες μετά την τελευταία θετική καλλιέργεια.

Διάρκεια της θεραπείας

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για να υποστηρίξουν τη δόση των 100 mg για περίοδο θεραπείας μεγαλύτερη των 35 ημερών.

Ασθενείς με νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας στους ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας στους ασθενείς με οποιοδήποτε βαθμό αιμοδιύλιση. Το Anidulafungin/Accord μπορεί να χορηγηθεί ανεξαρτήτως του χρόνου διεξαγωγής της αιμοδιύλισης (βλ. παράγραφο 5.2).

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας στους ενήλικες ασθενείς βάσει του φύλου, του βάρους, της εθνικότητας, της οροθετικότητας για τον HIV, ή στους ηλικιωμένους (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Anidulafungin/ Accord σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Τα διαθέσιμα δεδομένα επί του παρόντος περιγράφονται στην παράγραφο 5.2, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

Τρόπος χορήγησης

Για ενδοφλέβια χρήση μόνο.

Το Anidulafungin/ Accord θα πρέπει να ανασυσταθεί με το ύδωρ για ενέσιμα σε συγκέντρωση 3,33 mg/mL και στη συνέχεια να αραιωθεί σε συγκέντρωση 0,77 mg/mL. Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση (βλ. παράγραφο 6.6).

Η χορήγηση του Anidulafungin/ Accord συνιστάται να γίνεται με ρυθμό έγχυσης που δεν υπερβαίνει το 1,1 mg/λεπτό (που ισοδυναμεί με 1,4 ml/λεπτό όταν ανασυστάται και αραιώνεται σύμφωνα με τις οδηγίες). Οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις είναι μη συχνές όταν ο ρυθμός έγχυσης του anidulafungin δεν υπερβαίνει το 1,1 mg/λεπτό (βλ. παράγραφο 4.4).

Το Anidulafungin/ Accord δεν πρέπει να χορηγείται ως ταχεία εφόπαξ έγχυση (bolus).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Υπερευαισθησία σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα της κατηγορίας των εχινοκανδινών.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το Anidulafungin/ Accord δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ενδοκαρδίτιδα από *Candida*, οστεομυελίτιδα ή μηνιγγίτιδα.

Η αποτελεσματικότητα του Anidulafungin/ Accord έχει αξιολογηθεί μόνο σε έναν περιορισμένο αριθμό ουδετεροπενικών ασθενών (βλ. παράγραφο 5.1).

Ηπατικές αντιδράσεις

Έχουν παρατηρηθεί αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων σε υγιή άτομα και ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με anidulafungin. Σε ορισμένους ασθενείς με σοβαρές υποκείμενες νόσους, οι οποίοι λάμβαναν πολυάριθμα συγχορηγούμενα φάρμακα παράλληλα με anidulafungin, σημειώθηκαν κλινικά σημαντικές ηπατικές διαταραχές. Περιστατικά σημαντικής ηπατικής δυσλειτουργίας, ηπατίτιδας και ηπατικής ανεπάρκειας ήταν μη συχνά σε κλινικές μελέτες. Οι ασθενείς με αυξημένα ηπατικά ένζυμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με anidulafungin θα πρέπει να παρακολουθούνται για ενδείξεις επιδείνωσης της ηπατικής λειτουργίας και να εκτιμάται η σχέση κινδύνου/οφέλους της συνεχιζόμενης θεραπείας με anidulafungin.

Αναφυλακτικές αντιδράσεις

Με τη χρήση του anidulafungin αναφέρθηκαν αναφυλακτικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένης της καταπληξίας (shock). Εάν αυτές οι αντιδράσεις εμφανιστούν, θα πρέπει να διακοπεί το anidulafungin και να χορηγηθεί η κατάλληλη θεραπεία.

Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις

Με το anidulafungin έχουν αναφερθεί σχετιζόμενες με την έγχυση ανεπιθύμητες ενέργειες

συμπεριλαμβανομένου του εξανθήματος, της κνίδωσης, της έξαψης, του κνησμού, της δύσπνοιας, του βρογχόσπασμου και της υπότασης. Οι σχετιζόμενες με την έγχυση ανεπιθύμητες ενέργειες είναι μη συχνές όταν ο ρυθμός έγχυσης του anidulafungin δεν υπερβαίνει το 1,1 mg/λεπτό (βλ. παράγραφο 4.8).

Έχει παρατηρηθεί επιδείνωση των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων από τη συγχορήγηση αναισθητικών σε μία μη κλινική μελέτη (σε αρουραίους) (βλ. παράγραφο 5.3). Η κλινική συσχέτιση αυτού του ευρήματος δεν είναι γνωστή. Παρόλα αυτά, θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη συγχορήγηση anidulafungin και αναισθητικών παραγόντων.

Περιεκτικότητα σε φρουκτόζη

Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη φρουκτόζη δεν θα πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Το anidulafungin δεν αποτελεί κλινικά σημαντικό υπόστρωμα, επαγωγέα ή αναστολέα των ισοενζύμων (1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A) του κυτοχρώματος P450. Αξίζει να σημειωθεί ότι *in vitro* μελέτες δεν αποκλείουν πλήρως πιθανές *in vivo* αλληλεπιδράσεις.

Πραγματοποιήθηκαν μελέτες αλληλεπίδρασης μεταξύ του anidulafungin και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που είναι πιθανό να συγχορηγηθούν. Δεν συνιστάται προσαρμογή της δοσολογίας κανενός εκ των δύο φαρμακευτικών προϊόντων όταν το anidulafungin συγχορηγείται με κυκλοσπορίνη, βορικοναζόλη ή τακρόλιμους, και δε συνιστάται καμία προσαρμογή anidulafungin όταν αυτό συγχορηγείται με αμφοτερικίνη Β ή ριφαμπικίνη.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη χρήση του anidulafungin σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

Το anidulafungin δε συνιστάται στην εγκυμοσύνη εκτός εάν το όφελος για τη μητέρα αντισταθμίζει σαφώς τον ενδεχόμενο κίνδυνο για το έμβρυο.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το anidulafungin απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά δεδομένα σε ζώα έδειξαν απέκκριση του anidulafungin στο μητρικό γάλα.

Ο κίνδυνος για τα θηλάζοντα βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Η απόφαση να διακοπεί ο θηλασμός ή να διακοπεί/αποφευχθεί η θεραπεία με anidulafungin θα πρέπει να λαμβάνεται αφού εξεταστεί το όφελος του θηλασμού για το παιδί, καθώς και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Για το anidulafungin, δεν υπήρξαν επιδράσεις στη γονιμότητα σε μελέτες που διεξήχθησαν σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Χίλια πεντακόσια εξήντα πέντε (1.565) άτομα έλαβαν εφάπαξ ή πολλαπλές ενδοφλέβιες δόσεις anidulafungin σε κλινικές δοκιμές: 1.308 σε δοκιμές Φάσης 2/3 (923 ασθενείς με καντινταιμία/ διηθητική καντιντίαση, 355 ασθενείς με καντιντίαση του στόματος/οισοφάγου και 30 ασθενείς με διηθητική ασπεργίλλωση) και 257 σε μελέτες Φάσης 1.

Το προφίλ ασφάλειας του anidulafungin βασίζεται σε 840 ασθενείς με καντινταιμία/ διηθητική καντιντίαση οι οποίοι έλαβαν τη συνιστώμενη ημερήσια δόση των 100 mg σε 9 μελέτες. Αρχικά, σε 3 μελέτες (μία συγκριτική έναντι της φλουκοναζόλης, δύο μη συγκριτικές) μελετήθηκαν 204 ασθενείς: η μέση διάρκεια της ενδοφλέβιας θεραπείας σε αυτούς τους ασθενείς ήταν 13,5 ημέρες (εύρος, 1 έως 38 ημέρες) και 119 ασθενείς έλαβαν για ≥ 14 ημέρες anidulafungin. Σε 6 επιπρόσθετες μελέτες (δύο συγκριτικές έναντι της caspofungin και τέσσερις μη συγκριτικές), μελετήθηκαν 636 ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων 53 ουδετεροπενικών ασθενών και 131 ασθενών με εν τω βάθει λοιμώξεις των ιστών. Οι μέσες διάρκειες ενδοφλέβιας θεραπείας σε ασθενείς με ουδετεροπενία και σε ασθενείς με εν τω βάθει λοιμώξεις των ιστών σε αυτές τις μελέτες ήταν 10,0 (εύρος, 1 έως 42 ημέρες) και 14,0 (εύρος, 1 έως 42 ημέρες) ημέρες αντίστοιχα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν συνήθως ήπιες έως μέτριες και σπάνια οδήγησαν σε διακοπή.

Κατά τη χορήγηση του anidulafungin, έχουν αναφερθεί σχετιζόμενες με την έγχυση ανεπιθύμητες αντιδράσεις σε κλινικές μελέτες, στις οποίες συγκαταλέγονταν έξαψη, ερυθρότητα προσώπου, εξάνθημα, κνησμός και κνίδωση, που συνοψίζονται στον Πίνακα 1.

Ταξινόμηση ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα

Ο παρακάτω πίνακας περιλαμβάνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες από κάθε αιτία (ορολογία MedDRA) από 840 άτομα τα οποία έλαβαν 100 mg anidulafungin, με συχνότητα που αντιστοιχεί σε πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και από αυθόρμητες αναφορές με συχνότητα μη γνωστές (δεν εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1. Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Κατηγορία/οργανικό σύστημα MedDRA	Πολύ συχνές $\geq 1/10$	Συχνές $\geq 1/100$ έως $< 1/10$	Όχι συχνές $\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$	Σπάνιες $\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$	Πολύ σπάνιες $< 1/10.000$	Μη γνωστές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος			Διαταραχή της πηκτικότητας			
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος						Αναφυλακτική καταπληξία (shock), αναφυλακτική αντίδραση*
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υποκαλιαιμία	Υπεργλυκαιμία				
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Σπασμός, κεφαλαλγία				

Κατηγορία/οργανικό σύστημα MedDRA	Πολύ συχνές ≥ 1/10	Συχνές ≥ 1/100 έως < 1/10	Όχι συχνές ≥ 1/1.000 έως < 1/100	Σπάνιες ≥ 1/10.000 έως < 1/1.000	Πολύ σπάνιες < 1/10.000	Μη γνωστές
Αγγειακές διαταραχές		Υπόταση, υπέρταση		Έξαψη, ερυθρότητα προσώπου		
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου		Βρογχόσπασμος, δύσπνοια				
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια, ναυτία	Έμετος	Άλγος άνω κοιλιακής χώρας			
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη, αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη, ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη, χολερυθρίνη αίματος αυξημένη, χολόσταση	γ-γλουταμυλτρανσφεράση αυξημένη			
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Εξάνθημα, κνησμός	Κνίδωση			
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Κρεατινίνη αίματος αυξημένη				
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης			Άλγος της θέσης έγχυσης			

*Βλ. παράγραφο 4.4

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Όπως με κάθε υπερδοσολογία, θα πρέπει να εφαρμόζονται γενικά υποστηρικτικά μέτρα σύμφωνα με τις εκάστοτε ανάγκες. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, μπορεί να προκληθούν ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως αναφέρεται στην παράγραφο 4.8.

Κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών, χορηγήθηκε κατά λάθος εφάπαξ δόση anidulafungin 400 mg ως δόση εφόδου. Δεν αναφέρθηκαν κλινικά ανεπιθύμητες ενέργειες. Επίσης, δεν παρατηρήθηκε καμία δοσοπεριοριστική τοξικότητα σε μια μελέτη 10 υγιών ατόμων στα οποία χορηγήθηκε δόση εφόδου 260 mg ακολουθούμενη από 130 mg ημερησίως. Οι 3 από τους 10 ασθενείς παρουσίασαν παροδική, ασυμπτωματική αύξηση των τρανσαμινασών (≤ 3 x το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN)).

Το Anidulafungin/ Accord δεν απομακρύνεται με αιμοδιύλιση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: - Αντιμυκητιασικά για συστηματική χρήση, άλλα αντιμυκητιασικά για συστηματική χρήση, κωδικός ATC: J02AX06

Μηχανισμός δράσης

Το anidulafungin είναι μία ημισυνθετική εχινοκανδίνη, ένα λιποπεπτίδιο που συντίθεται από ένα προϊόν ζύμωσης του *Aspergillus nidulans*.

Το anidulafungin αναστέλλει εκλεκτικά τη συνθάση της 1,3-β-D γλυκάνης, ένα ένζυμο που απαντάται στα κύτταρα των μυκήτων, όχι όμως και των θηλαστικών. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αναστολή του σχηματισμού της 1,3-β-D-γλυκάνης, η οποία αποτελεί σημαντικό συστατικό του κυτταρικού τοιχώματος των μυκήτων. Το anidulafungin έχει δείξει μυκητοκτόνο δράση έναντι ειδών *Candida*, καθώς και δράση έναντι περιοχών ενεργού κυτταρικής ανάπτυξης των υφών του *Aspergillus fumigatus*.

Δραστηριότητα in vitro

Το anidulafungin παρουσίασε δραστηριότητα *in-vitro* έναντι των *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* και *C. tropicalis*. Για την κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων, βλ. «Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια».

Απομονωθέντα στελέχη με μεταλλάξεις στις περιοχές θερμών σημείων (hot spot) του γονιδίου-στόχου έχουν συσχετιστεί με κλινικές αποτυχίες ή με λοιμώξεις εκ διαφυγής (breakthrough infections). Οι περισσότερες κλινικές περιπτώσεις περιλαμβάνουν θεραπεία με caspofungin. Ωστόσο, σε πειράματα σε ζώα αυτές οι μεταλλάξεις επιφέρουν διασταυρούμενη ανθεκτικότητα και στις τρεις εχινοκανδίνες και, κατά συνέπεια, αυτά τα απομονωθέντα στελέχη ταξινομούνται ως ανθεκτικά στις εχινοκανδίνες, ωστόσο αποκτηθεί περαιτέρω κλινική εμπειρία σχετικά με το anidulafungin.

Η *in vitro* δραστηριότητα του anidulafungin έναντι ειδών *Candida* δεν είναι ομοίμορφη. Ειδικά για την *C. parapsilosis*, οι τιμές MIC του anidulafungin είναι υψηλότερες από εκείνες για άλλα είδη *Candida*. Η Ευρωπαϊκή Επιτροπή Δοκιμών Ευαισθησίας σε Αντιμικροβιακούς Παράγοντες (EUCAST) έχει καθορίσει μια τυποποιημένη τεχνική για τη δοκιμή της ευαισθησίας των ειδών anidulafungin, καθώς και τα αντίστοιχα όρια ευαισθησίας για σκοπούς ερμηνείας (interpretative breakpoints).

Πίνακας 2. Όρια ευαισθησίας EUCAST

Είδη <i>Candida</i>	Όριο ευαισθησίας MIC (mg/L)	
	≤S (Ευαίσθητο)	>R (Ανθεκτικό)
<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
<i>Άλλα είδη Candida</i> ²	Ανεπαρκή στοιχεία	
<p>¹ Η <i>C. parapsilosis</i> φέρει μια ενδογενή μεταβολή του γονιδίου-στόχου, που είναι ο πιθανός μηχανισμός για τις υψηλότερες τιμές MIC σε σύγκριση με εκείνες άλλων ειδών <i>Candida</i>. Στις κλινικές δοκιμές, η έκβαση του anidulafungin με την <i>C. parapsilosis</i> δεν ήταν στατιστικά διαφορετική από εκείνη άλλων ειδών, ωστόσο η χρήση των εχινοκανδινών στην καντινταιμία από <i>C. parapsilosis</i> δεν πρέπει να θεωρείται ως θεραπεία πρώτης επιλογής.</p> <p>² Η EUCAST δεν έχει καθορίσει τα όρια ευαισθησίας που δεν σχετίζονται με είδη για το anidulafungin.</p>		

Δραστηριότητα *in vivo*

Το anidulafungin όταν χορηγήθηκε παρεντερικά ήταν αποτελεσματικό έναντι ειδών *Candida* τόσο σε μοντέλα ποντικών και κουνελιών με ανοσολογική επάρκεια όσο και με ανοσοκαταστολή. Η θεραπεία με anidulafungin οδήγησε σε παρατεταμένη επιβίωση και παράλληλα μείωσε το οργανικό φορτίο για τα είδη *Candida*, όταν προσδιορίστηκε σε διαστήματα από 24 έως 96 ώρες μετά την τελευταία θεραπεία.

Πειραματικές λοιμώξεις περιελάμβαναν διάχυτη λοίμωξη από *C. albicans* σε ουδετεροπενικά κουνέλια, οισοφαγική/στοματοφαρυγγική λοίμωξη σε ουδετεροπενικά κουνέλια με ανθεκτική στη φλουκοναζόλη *C. albicans* και διάχυτη λοίμωξη σε ουδετεροπενικούς ποντικούς με ανθεκτική στη φλουκοναζόλη *C. glabrata*.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Καντινταιμία και άλλες μορφές Διηθητικής Καντιντίασης

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του anidulafungin αξιολογήθηκε σε μια βασική (pivotal), τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, πολυκεντρική, πολυεθνική μελέτη Φάσης 3 σε αρχικά μη ουδετεροπενικούς ασθενείς με καντινταιμία και σε περιορισμένο αριθμό ασθενών με εν τω βάθει λοιμώξεις των ιστών από *Candida* ή νόσο που οδηγεί σε σχηματισμό αποστήματος. Οι ασθενείς με ενδοκαρδίτιδα, οστεομυελίτιδα ή μηνιγγίτιδα από *Candida*, καθώς και οι ασθενείς με λοίμωξη οφειλόμενη σε *C. krusei* αποκλείστηκαν από τη συγκεκριμένη μελέτη. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε anidulafungin (ενδοφλέβια δόση εφόδου 200 mg ακολουθούμενη από ενδοφλέβια δόση 100 mg ημερησίως), είτε φλουκοναζόλη (ενδοφλέβια δόση εφόδου 800 mg ακολουθούμενη από ενδοφλέβια δόση 400 mg ημερησίως) και στρωματοποιήθηκαν με βάση τη βαθμολογία στην κλίμακα APACHE II (≤ 20 και > 20) και την παρουσία ή την απουσία ουδετεροπενίας. Χορηγήθηκε θεραπεία για τουλάχιστον 14 και όχι περισσότερες από 42 ημέρες. Οι ασθενείς και στα δύο σκέλη της μελέτης μπορούσαν να περάσουν σε θεραπεία με φλουκοναζόλη από το στόμα μετά από τουλάχιστον 10 ημέρες ενδοφλέβιας θεραπείας, με την προϋπόθεση ότι μπορούσαν να ανεχθούν χορηγούμενα από το στόμα φάρμακα και ήταν άπυρροι για τουλάχιστον 24 ώρες, ενώ οι πιο πρόσφατες καλλιέργειες αίματος ήταν αρνητικές για είδη *Candida*.

Οι ασθενείς που έλαβαν τουλάχιστον μία δόση φαρμακευτικής αγωγής της μελέτης και των οποίων η καλλιέργεια από μια φυσιολογικά στείρα περιοχή ήταν θετική για είδη *Candida* πριν από την εισαγωγή στη μελέτη, συμπεριελήφθησαν στον τροποποιημένο πληθυσμό με πρόθεση για θεραπεία (MITT). Στην κύρια ανάλυση αποτελεσματικότητας, δηλ. τη συνολική ανταπόκριση στους MITT πληθυσμούς μετά το πέρας της ενδοφλέβιας θεραπείας, έγινε σύγκριση του anidulafungin με τη φλουκοναζόλη σε μία προκαθορισμένη στατιστική σύγκριση δύο σταδίων (μη κατωτερότητα ακολουθούμενη από ανωτερότητα). Για μια επιτυχημένη συνολική ανταπόκριση απαιτούνταν κλινική βελτίωση και μικροβιολογική εκρίζωση. Οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για έξι εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση όλων των θεραπειών.

Διακόσιοι πενήντα έξι ασθενείς ηλικίας από 16 έως 91 ετών, τυχαιοποιήθηκαν προκειμένου να λάβουν θεραπεία και τους χορηγήθηκε τουλάχιστον μία δόση φαρμακευτικής αγωγής της μελέτης. Τα συνηθέστερα είδη που απομονώθηκαν κατά την έναρξη της μελέτης ήταν το *C. albicans* (63,8% στην

ομάδα του anidulafungin και 59,3% την ομάδα της φλουκοναζόλης) και ακολούθησαν τα *C. glabrata* (15,7%, 25,4%), *C. parapsilosis* (10,2%, 13,6%) και *C. tropicalis* (11,8%, 9,3%) με 20, 13 και 15 απομονωθέντα στελέχη αντίστοιχα από τα τελευταία 3 είδη στην ομάδα του anidulafungin. Η πλειοψηφία των ασθενών συγκέντρωσαν βαθμολογία ≤ 20 στην κλίμακα APACHE II, ενώ πολύ λίγοι ασθενείς ήταν ουδετεροπενικοί.

Στον Πίνακα 3 που ακολουθεί, παρουσιάζονται τα δεδομένα αποτελεσματικότητας, τόσο συνολικά όσο και ανά διάφορες υποομάδες.

Πίνακας 3. Συνολική επιτυχία στον MITT πληθυσμό: Κύρια και δευτερεύοντα τελικά σημεία			
	Anidulafungin	Φλουκοναζόλη	Διαφορά μεταξύ των ομάδων^a (διάστημα εμπιστοσύνης, CI, 95%)
Τέλος ενδοφλέβιας (IV) θεραπείας (κύριο τελικό σημείο)	96/127 (75,6%)	71/118 (60,2%)	15.42 (3,9, 27,0)
Καντινταιμία μόνο	88/116 (75,9%)	63/103 (61,2%)	14,7 (2,5, 26,9)
Άλλες στείρες περιοχές ^β	8/11 (72,7%)	8/15 (53,3%)	-
Περιτοναϊκό υγρό/ΕΚ ^γ απόστημα	6/8	5/8	
Άλλο	2/3	3/7	
<i>C. albicans</i> ^δ	60/74 (81,1%)	38/61 (62,3%)	-
Είδη μη <i>albicans</i> ^δ	32/45 (71,1%)	27/45 (60,0%)	-
Βαθμολογία στην κλίμακα APACHE II ≤ 20	82/101 (81,2%)	60/98 (61,2%)	-
Βαθμολογία στην κλίμακα APACHE II > 20	14/26 (53,8%)	11/20 (55,0%)	-
Μη ουδετεροπενικοί ασθενείς (ANC, κύτταρα/mm ³ > 500)	94/124 (75,8%)	69/114 (60,5%)	-
Ουδετεροπενικοί ασθενείς (ANC, κύτταρα/mm ³ ≤ 500)	2/3	2/4	-
Στα άλλα τελικά σημεία			
Ολοκλήρωση όλων των θεραπειών	94/127 (74,0%)	67/118 (56,8%)	17,24 (2,9, 31,6) ^ε
Παρακολούθηση για 2 εβδομάδες	82/127 (64,6%)	58/118 (49,2%)	15,41 (0,4, 30,4) ^ε
Παρακολούθηση για 6 εβδομάδες	71/127 (55,9%)	52/118 (44,1%)	11,84 (-3,4, 27,0) ^ε

^a Υπολογίζεται ως anidulafungin μείον φλουκοναζόλη

^β Με ή χωρίς συνυπάρχουσα καντινταιμία

^γ Ενδοκοιλιακό

^δ Δεδομένα που αφορούν ασθενείς με ένα και μοναδικό αρχικό παθογόνο.

^ε Διαστήματα εμπιστοσύνης 98,3%, προσαρμοσμένα post hoc για πολλαπλές συγκρίσεις δευτερεύοντων χρονικών σημείων.

Τα ποσοστά θνησιμότητας σε αμφότερα τα σκέλη του anidulafungin και της φλουκοναζόλης παρουσιάζονται παρακάτω στον Πίνακα 4:

Πίνακας 4. Θνησιμότητα		
	Anidulafungin	Φλουκοναζόλη
Συνολική θνησιμότητα της μελέτης	29/127 (22,8%)	37/118 (31,4%)
Θνησιμότητα κατά τη διάρκεια της	10/127 (7,9%)	17/118 (14,4%)

θεραπείας της μελέτης		
Θνησιμότητα οφειλόμενη σε λοίμωξη από <i>Candida</i>	2/127 (1,6%)	5/118 (4,2%)

Επιπρόσθετα Δεδομένα σε Ουδετεροπενικούς Ασθενείς

Η αποτελεσματικότητα του anidulafungin (ενδοφλέβια δόση εφόδου 200 mg, ακολουθούμενη από ενδοφλέβια δόση 100 mg ημερησίως) σε ενήλικες ουδετεροπενικούς ασθενείς (ορίστηκαν ως απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων ≤ 500 κύτταρα/ mm^3 , WBC ≤ 500 κύτταρα/ mm^3 ή ταξινομήθηκαν από τον ερευνητή ως ουδετεροπενικοί κατά την αρχική αξιολόγηση), με μικροβιολογικά επιβεβαιωμένη διηθητική καντιντίαση, εκτιμήθηκε σε μια ανάλυση συγκεντρωτικών δεδομένων από 5 προοπτικές μελέτες (1 συγκριτική έναντι του caspofungin και 4 ανοικτής επισήμανσης, μη συγκριτικές). Οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία για 14 ημέρες τουλάχιστον. Σε κλινικά σταθερούς ασθενείς, επιτράπηκε μετάβαση σε θεραπεία με αζόλη από του στόματος μετά από τουλάχιστον 5 έως 10 ημέρες θεραπείας με anidulafungin. Συνολικά 46 ασθενείς συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση. Η πλειονότητα των ασθενών εμφάνιζαν μόνο καντινταιμία (84,8%, 39/46). Τα πιο συχνά παθογόνα που απομονώθηκαν κατά την αρχική αξιολόγηση ήταν *C. tropicalis* (34,8%, 16/46), *C. krusei* (19,6%, 9/46), *C. parapsilosis* (17,4%, 8/46), *C. albicans* (15,2%, 7/46) και *C. glabrata* (15,2%, 7/46). Το ποσοστό επιτυχούς συνολικής ανταπόκρισης στο Τέλος της Ενδοφλέβιας Θεραπείας (κύριο τελικό σημείο) ήταν 26/46 (56,5%) και στο Τέλος Όλης της Θεραπείας ήταν 24/46 (52,5%). Η θνησιμότητα από κάθε αιτία έως το τέλος της μελέτης (επίσκεψη παρακολούθησης στις 6 εβδομάδες) ήταν 21/46 (45,7%).

Η αποτελεσματικότητα του anidulafungin σε ενήλικες ουδετεροπενικούς ασθενείς (ορίστηκαν ως απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων < 500 κύτταρα/ mm^3 κατά την αρχική αξιολόγηση) με διηθητική καντιντίαση εκτιμήθηκε σε μια προοπτική, διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη. Οι κατάλληλοι ασθενείς έλαβαν είτε anidulafungin (ενδοφλέβια δόση εφόδου 200 mg, ακολουθούμενη από ενδοφλέβια δόση 100 mg ημερησίως) είτε caspofungin (ενδοφλέβια δόση εφόδου 70 mg, ακολουθούμενη από ενδοφλέβια δόση 50 mg ημερησίως) (τυχαιοποίηση 2:1). Οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία για 14 ημέρες τουλάχιστον. Σε κλινικά σταθερούς ασθενείς, επιτράπηκε μετάβαση σε θεραπεία με αζόλη από του στόματος μετά από τουλάχιστον 10 ημέρες θεραπείας της μελέτης. Συνολικά 14 ουδετεροπενικοί ασθενείς με μικροβιολογικά επιβεβαιωμένη διηθητική καντιντίαση (πληθυσμός MITT) συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη (11 στο anidulafungin, 3 στο caspofungin). Η πλειονότητα των ασθενών εμφάνιζε μόνο καντινταιμία. Τα πιο συχνά παθογόνα που απομονώθηκαν κατά την αρχική αξιολόγηση ήταν *C. tropicalis* (4 anidulafungin, 0 caspofungin), *C. parapsilosis* (2 anidulafungin, 1 caspofungin), *C. krusei* (2 anidulafungin, 1 caspofungin) και *C. ciferrii* (2 anidulafungin, 0 caspofungin). Το ποσοστό επιτυχούς συνολικής ανταπόκρισης στο Τέλος της Ενδοφλέβιας Θεραπείας (κύριο τελικό σημείο) ήταν 8/11 (72,7%) για το anidulafungin και 3/3 (100,0%) για το caspofungin (διαφορά -27,3, 95% CI -80,9, 40,3). Η επιτυχής συνολική γενική ανταπόκριση στο Τέλος Όλης της Θεραπείας ήταν 8/11 (72,7%) για το anidulafungin και 3/3 (100,0%) για το caspofungin (διαφορά -27,3, 95% CI -80,9, 40,3). Η θνησιμότητα από κάθε αιτία έως και την επίσκεψη παρακολούθησης στις 6 εβδομάδες για το anidulafungin (πληθυσμός MITT) ήταν 4/11 (36,4%) και 2/3 (66,7%) για το caspofungin.

Οι ασθενείς με μικροβιολογικά επιβεβαιωμένη διηθητική καντιντίαση (πληθυσμός MITT) και ουδετεροπενία αναγνωρίστηκαν σε μια ανάλυση συγκεντρωτικών δεδομένων από 4 προοπτικές, ανοικτής επισήμανσης, μη συγκριτικές μελέτες με παρόμοιο σχεδιασμό. Η αποτελεσματικότητα του anidulafungin (ενδοφλέβια δόση εφόδου 200 mg ακολουθούμενη από ενδοφλέβια δόση 100 mg ημερησίως) αξιολογήθηκε σε 35 ενήλικες ουδετεροπενικούς ασθενείς που ορίστηκαν ως απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων ≤ 500 κύτταρα/ mm^3 ή WBC ≤ 500 κύτταρα/ mm^3 σε 22 ασθενείς, ή ταξινομήθηκαν από τον ερευνητή ως ουδετεροπενικοί κατά την αρχική αξιολόγηση σε 13 ασθενείς.

Όλοι οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία για 14 ημέρες τουλάχιστον. Σε κλινικά σταθερούς ασθενείς, επιτράπηκε μετάβαση σε θεραπεία με αζόλη από του στόματος μετά από τουλάχιστον 5 έως 10 ημέρες θεραπείας με anidulafungin. Η πλειονότητα των ασθενών εμφάνιζαν μόνο καντινταιμία (85,7%). Τα πιο συχνά παθογόνα που απομονώθηκαν κατά την αρχική αξιολόγηση ήταν *C. tropicalis* (12 ασθενείς), *C. albicans* (7 ασθενείς), *C. glabrata* (7 ασθενείς), *C. krusei* (7 ασθενείς) και *C.*

parapsilosis (6 ασθενείς). Το ποσοστό επιτυχούς συνολικής ανταπόκρισης στο Τέλος της Ενδοφλέβιας Θεραπείας (κύριο τελικό σημείο) ήταν 18/35 (51,4%) και 16/35 (45,7%) στο Τέλος Όλης της Θεραπείας. Η θνησιμότητα από κάθε αιτία έως την ημέρα 28 ήταν 10/35 (28,6%). Το ποσοστό επιτυχούς συνολικής ανταπόκρισης στο τέλος της ενδοφλέβιας θεραπείας και στο Τέλος Όλης της Θεραπείας ήταν, και στις δύο περιπτώσεις, 7/13 (53,8%) στους 13 ασθενείς με ουδετεροπενία που αξιολογήθηκαν από τους ερευνητές κατά την αρχική αξιολόγηση.

Επιπρόσθετα Δεδομένα σε Ασθενείς με Εν Τω Βάθει Ιστικές Λοιμώξεις

Η αποτελεσματικότητα του anidulafungin (ενδοφλέβια δόση εφόδου 200 mg, ακολουθούμενη από ενδοφλέβια δόση 100 mg ημερησίως) σε ενήλικες ασθενείς με μικροβιολογικά επιβεβαιωμένη καντιντίαση των εν τω βάθει ιστών εκτιμήθηκε σε μια ανάλυση συγκεντρωτικών δεδομένων από 5 προοπτικές μελέτες (1 συγκριτική και 4 ανοικτής επισήμανσης). Οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία για 14 ημέρες τουλάχιστον. Στις 4 ανοικτές μελέτες, επιτράπηκε μετάβαση σε θεραπεία με αζόλη από του στόματος μετά από τουλάχιστον 5 έως 10 ημέρες θεραπείας με anidulafungin. Συνολικά, 129 ασθενείς συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση. Είκοσι ένας (16,3%) εμφάνιζαν ταυτόχρονη καντινταιμία. Το μέσο APACHE II score ήταν 14,9 (εύρος 2 - 44). Στις πιο συχνές εστίες λοίμωξης συγκαταλέγονταν η περιτοναϊκή κοιλότητα (54,3%, 70 από 129), η οδός του ήπατος και των χοληφόρων (7,0%, 9 από 129), η υπεζωκοτική κοιλότητα (5,4%, 7 από 129) και ο νεφρός (3,1%, 4 από 129). Τα πιο συχνά παθογόνα που απομονώθηκαν από μια θέση εν τω βάθει ιστού κατά την αρχική αξιολόγηση ήταν *C. albicans* (64,3%, 83 από 129), *C. glabrata* (31,0%, 40 από 129), *C. tropicalis* (11,6%, 15 από 129) και *C. krusei* (5,4%, 7 από 129). Το ποσοστό επιτυχούς συνολικής ανταπόκρισης στο τέλος της ενδοφλέβιας θεραπείας (κύριο τελικό σημείο) και στο τέλος όλης της θεραπείας και η θνησιμότητα από κάθε αιτία έως την επίσκεψη παρακολούθησης στις 6 εβδομάδες παρουσιάζονται στον Πίνακα 5.

Πίνακας 5. Ποσοστό Επιτυχούς Συνολικής Ανταπόκρισης^α και Θνησιμότητα από Κάθε Αιτία σε Ασθενείς με Καντιντίαση των Εν Τω Βάθει Ιστών- Συγκεντρωτική Ανάλυση

	Πληθυσμός MITT n/N (%)
Συνολική Επιτυχής Ανταπόκριση στο EOIVT^β	
Συνολικά	102/129 (79,1)
Περιτοναϊκή κοιλότητα	51/70 (72,9)
Οδός του ήπατος και των χοληφόρων	7/9 (77,8)
Υπεζωκοτική κοιλότητα	6/7 (85,7)
Νεφρός	3/4 (75,0)
Συνολική Επιτυχής Ανταπόκριση στο EOT^β	94/129 (72,9)
Θνησιμότητα από Κάθε Αιτία	40/129 (31,0)

^α Ως επιτυχής συνολική ανταπόκριση καθορίστηκε η κλινική και μικροβιολογική επιτυχία

^β EOIVT: Τέλος της Ενδοφλέβιας Θεραπείας. EOT: Τέλος Όλης της Θεραπείας

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Γενικά φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά

Η φαρμακοκινητική του anidulafungin έχει προσδιοριστεί σε υγιή άτομα, ειδικούς πληθυσμούς και ασθενείς. Παρατηρήθηκε χαμηλή μεταβλητότητα μεταξύ των ασθενών ως προς τη συστηματική έκθεση (συντελεστής μεταβλητότητας ~25%). Η σταθεροποιημένη κατάσταση επιτεύχθηκε την πρώτη ημέρα μετά τη δόση εφόδου (η οποία ήταν διπλάσια από την ημερήσια δόση συντήρησης).

Κατανομή

Η φαρμακοκινητική του anidulafungin χαρακτηρίζεται από χρόνο ημίσειας ζωής ταχείας κατανομής (0,5-1 ώρα) και όγκο κατανομής 30-50 λίτρα, που είναι παρόμοιος με το συνολικό όγκο σωματικών υγρών. Το anidulafungin συνδέεται εκτενώς (>99%) με τις ανθρώπινες πρωτεΐνες πλάσματος. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί ειδικές μελέτες ιστικής κατανομής του anidulafungin σε ανθρώπους. Επομένως, δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με το κατά πόσο το anidulafungin διεισδύει στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY) και/ή διέρχεται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό.

Βιομετασχηματισμός

Το anidulafungin δεν έχει παρατηρηθεί να μεταβολίζεται στο ήπαρ. Το anidulafungin δεν αποτελεί κλινικά σημαντικό υπόστρωμα, επαγωγέα ή αναστολέα των ισοενζύμων του κυτοχρώματος P450, ενώ θεωρείται απίθανο να έχει κλινικά σημαντικές επιδράσεις στο μεταβολισμό των φαρμάκων που μεταβολίζονται από τα ισοένζυμα του κυτοχρώματος P450.

Σε φυσιολογική θερμοκρασία και pH, το anidulafungin υφίστανται βραδεία χημική αποικοδόμηση σε ένα πεπτικό ανοικτού δακτυλίου που στερείται αντιμυκητιασικής δράσης. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, ο *in vitro* χρόνος ημιζωής της αποικοδόμησης του anidulafungin είναι περίπου 24 ώρες. *In vivo*, το προϊόν ανοικτού δακτυλίου μετατρέπεται, στη συνέχεια, σε πεπτιδικά υποπροϊόντα και απεκκρίνεται κυρίως μέσω της χολής.

Απέκκριση

Η κάθαρση του anidulafungin είναι περίπου 1 λίτρο/ώρα. Το anidulafungin έχει κύριο χρόνο ημιζωής περίπου 24 ώρες, που χαρακτηρίζει το μεγαλύτερο μέρος του προφίλ συγκέντρωσης στο πλάσμα έναντι του χρόνου και τελικό χρόνο ημιζωής 40-50 ώρες, που χαρακτηρίζει την τελική φάση απέκκρισης του προφίλ.

Σε μια κλινική μελέτη εφάπαξ δόσης, χορηγήθηκε ραδιοεπισημασμένο (¹⁴C) anidulafungin (~88 mg) σε υγιή άτομα. Περίπου 30% της χορηγηθείσας ραδιενεργού δόσης απεκκρίθηκε στα κόπρανα σε διάστημα 9 ημερών, ενώ λιγότερο από το 10% εξ αυτής ήταν αναλλοίωτη ουσία. Λιγότερο από 1% της χορηγηθείσας ραδιενεργού δόσης απεκκρίθηκε στα ούρα, υποδεικνύοντας αμελητέα νεφρική κάθαρση, ενώ οι συγκεντρώσεις του anidulafungin έπεσαν σε επίπεδα χαμηλότερα από τα κατώτερα όρια ποσοτικού προσδιορισμού 6 ημέρες μετά τη χορήγηση της δόσης. Αμελητέες ποσότητες ραδιενέργειας προερχόμενης από το φάρμακο ανακτήθηκαν στο αίμα, στα ούρα και στα κόπρανα 8 εβδομάδες μετά τη χορήγηση της δόσης.

Γραμμικότητα

Το anidulafungin παρουσιάζει γραμμική φαρμακοκινητική σε μεγάλο εύρος δόσεων χορηγούμενων μια φορά την ημέρα (15-130 mg).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ασθενείς με μυκητιασικές λοιμώξεις

Η φαρμακοκινητική του anidulafungin σε ασθενείς με μυκητιασικές λοιμώξεις είναι παρόμοια με αυτήν που παρατηρήθηκε σε υγιή άτομα, βάσει πληθυσμιακών φαρμακοκινητικών αναλύσεων. Κατά τη χορήγηση του δοσολογικού σχήματος 200/100 mg ημερησίως με ρυθμό έγχυσης 1,1 mg/λεπτό, η C_{max} σε σταθερή κατάσταση, καθώς και οι χαμηλότερες συγκεντρώσεις (C_{min}) έφτασαν περίπου τα 7 και 3 mg/l, αντίστοιχα, με μέση AUC σε σταθεροποιημένη κατάσταση περίπου 110 mg·h/l.

Σωματικό βάρος

Παρόλο που το βάρος προσδιορίστηκε ως πηγή διακύμανσης του ρυθμού κάθαρσης στη φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού, έχει μικρή κλινική συσχέτιση με τη φαρμακοκινητική του anidulafungin.

Φύλο

Οι συγκεντρώσεις του anidulafungin στο πλάσμα σε υγιείς άνδρες και γυναίκες ήταν παρόμοιες. Σε μελέτες χορήγησης πολλαπλών δόσεων σε ασθενείς, η κάθαρση του φαρμάκου ήταν ελαφρώς ταχύτερη (περίπου 22%) στους άνδρες.

Ηλικιωμένοι

Η φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού έδειξε ότι η διάμεση κάθαρση διέφερε ελαφρώς μεταξύ της ομάδας ηλικιωμένων ασθενών (ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών, διάμεση CL = 1,07 λίτρο/ώρα) και της ομάδας μη ηλικιωμένων ασθενών (ασθενείς ηλικίας < 65 ετών, διάμεση CL = 1,22 λίτρο/ώρα), αν και το εύρος της κάθαρσης ήταν παρόμοιο.

Εθνικότητα

Η φαρμακοκινητική του anidulafungin ήταν παρόμοια μεταξύ των Καυκασίων, των ατόμων της μαύρης φυλής, των Ασιατών και των Ισπανόφωνων.

Οροθετικότητα για τον HIV

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας βάσει της οροθετικότητας για τον HIV, ασχέτως της συγχωρηγούμενης αντιρετροϊκής θεραπείας.

Ηπατική ανεπάρκεια

Το anidulafungin δεν μεταβολίζεται στο ήπαρ. Η φαρμακοκινητική του anidulafungin εξετάστηκε σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια κατηγορίας A, B ή C κατά Child-Pugh. Οι συγκεντρώσεις του δεν αυξήθηκαν σε άτομα με οποιοδήποτε στάδιο ηπατικής ανεπάρκειας. Παρόλο που παρατηρήθηκε ελαφρά μείωση της AUC σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια κατηγορίας C κατά Child-Pugh, η μείωση κυμαινόταν εντός του εύρους πληθυσμιακών εκτιμήσεων που έγιναν σε υγιή άτομα.

Νεφρική ανεπάρκεια

Το anidulafungin έχει αμελητέα νεφρική κάθαρση (<1%). Σε μια κλινική μελέτη ασθενών με ήπια, μέτρια, σοβαρή και τελικού σταδίου (εξαρτώμενη από αιμοδιύλιση) νεφρική ανεπάρκεια, η φαρμακοκινητική του anidulafungin ήταν παρόμοια με αυτήν που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Το anidulafungin δεν απομακρύνεται με αιμοδιύλιση και μπορεί να χορηγηθεί ανεξαρτήτως του χρόνου διεξαγωγής της αιμοδιύλισης.

Παιδιατρική χρήση

Η φαρμακοκινητική του anidulafungin μετά από τουλάχιστον 5 ημερήσιες δόσεις ερευνήθηκε σε 24 ανοσοκατεσταλμένους παιδιατρικούς (2 έως 11 ετών) και έφηβους (12 έως 17 ετών) ασθενείς με ουδετεροπενία. Η σταθεροποιημένη κατάσταση επιτεύχθηκε την πρώτη ημέρα μετά τη δόση εφόδου (η οποία ήταν διπλάσια από τη δόση συντήρησης), ενώ η C_{max} σε σταθερή κατάσταση και η AUC_{ss} παρουσίασαν δόσοεξαρτώμενη αύξηση. Η συστηματική έκθεση μετά από ημερήσια δόση συντήρησης 0,75 και 1,5 mg/kg ημερησίως σε αυτόν τον πληθυσμό ήταν συγκρίσιμη με αυτήν που παρατηρήθηκε σε ενήλικες μετά από 50 και 100 mg ημερησίως, αντίστοιχα. Και οι δύο αγωγές έγιναν καλά ανεκτές από αυτούς τους ασθενείς.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε τρίμηνες μελέτες, παρατηρήθηκαν ενδείξεις ηπατοτοξικότητας οι οποίες περιελάμβαναν αυξημένα ένζυμα και μορφολογικές μεταβολές, τόσο σε αρουραίους όσο και σε πιθήκους, κατά τη χορήγηση δόσεων 4-6 φορές υψηλότερων από την αναμενόμενη κλινική, θεραπευτική έκθεση. *In vitro* και *in vivo* μελέτες γονοτοξικότητας με anidulafungin δεν παρείχαν καμία ένδειξη για πιθανότητα εμφάνισης γονοτοξικότητας. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μακροχρόνιες μελέτες σε ζώα για την εκτίμηση της ενδεχομένης καρκινογόνου δράσης του anidulafungin. Μελέτες σε αρουραίους κατέδειξαν ότι το anidulafungin ενδέχεται να επηρεάζει την καρδιακή λειτουργία, αν και η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων είναι άγνωστη.

Η χορήγηση anidulafungin σε αρουραίους δεν είχε επιδράσεις στην αναπαραγωγή, συμπεριλαμβανομένης της ανδρικής και της γυναικείας γονιμότητας.

Το anidulafungin διαπέρασε τον πλακουντιακό φραγμό σε αρουραίους και ανιχνεύτηκε στο εμβρυϊκό πλάσμα.

Διεξήχθησαν μελέτες πάνω στην εμβρυϊκή ανάπτυξη με δόσεις μεταξύ 0,2 και 2 φορές (αρουραίοι) και μεταξύ 1 και 4 φορές (κουνέλια) της προτεινόμενης θεραπευτικής δόσης συντήρησης των 100 mg/ημέρα. Το anidulafungin δεν προκάλεσε φαρμακευτική τοξικότητα στην ανάπτυξη των αρουραίων κατά τη χορήγηση της υψηλότερης δόσης που δοκιμάστηκε. Οι επιδράσεις στην ανάπτυξη που παρατηρήθηκαν σε κουνέλια (ελαφρά μείωση του βάρους των εμβρύων) σημειώθηκαν μόνο με την υψηλότερη δόση που μελετήθηκε, μια δόση η οποία επίσης προκάλεσε μητρική τοξικότητα.

Η συγκέντρωση του anidulafungin στον εγκέφαλο ήταν χαμηλή (λόγος εγκεφάλου-πλάσματος περίπου 0,2) σε μη μολυσμένους ενήλικες και νεογέννητους αρουραίους μετά μία εφάπαξ δόση. Ωστόσο, οι συγκεντρώσεις στον εγκέφαλο αυξήθηκαν σε μη μολυσμένους νεογέννητους αρουραίους μετά 5 ημερήσιες δόσεις (λόγος εγκεφάλου-πλάσματος περίπου 0,7). Σε μελέτες πολλαπλών δόσεων σε κουνέλια με γενικευμένη καντιντίαση και σε ποντίκια με λοίμωξη από κάντιντα του Κ.Ν.Σ., έχει δειχθεί ότι το anidulafungin μειώνει το μυκητιασικό φορτίο στον εγκέφαλο.

Χορηγήθηκε σε αρουραίους anidulafungin σε τρία δοσολογικά επίπεδα και εντός της επόμενης ώρας οι αρουραίοι αναισθητοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας συνδυασμό κεταμίνης και ξυλαζίνης. Οι αρουραίοι στην ομάδα χορήγησης υψηλής δόσης παρουσίασαν σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις, οι οποίες επιδεινώθηκαν από την αναισθησία. Ορισμένοι αρουραίοι από την ομάδα χορήγησης μεσαίας δόσης παρουσίασαν παρόμοιες αντιδράσεις αλλά μόνο μετά τη χορήγηση αναισθησίας. Τα ζώα στα οποία χορηγήθηκε χαμηλή δόση δεν παρουσίασαν ανεπιθύμητες ενέργειες ούτε παρουσία, ούτε απουσία αναισθησίας, ενώ δεν προκλήθηκαν σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις στην ομάδα χορήγησης μεσαίας δόσης απουσία αναισθησίας.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Φρουκτόζη
Μαννιτόλη
Πολυσορβικό 80
Γαλακτικό οξύ
Υδροξείδιο του νατρίου (για τη ρύθμιση του pH)
Υδροχλωρικό οξύ (για τη ρύθμιση του pH)

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα ή ηλεκτρολύτες εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

30 μήνες

Επιτρέπονται αποκλίσεις για 96 ώρες μέχρι τους 25°C, και η κόνις μπορεί να επιστραφεί σε φύλαξη στο ψυγείο.

Ανασυσταθέν διάλυμα

Το ανασυσταθέν διάλυμα μπορεί να φυλάσσεται έως τους 25°C μέχρι 24 ώρες.

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση του ανασυσταθέντος διαλύματος έχει αποδειχθεί για 24 ώρες στους 25°C.

Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρόνος διατήρησης κατά τη χρήση και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

Διάλυμα προς έγχυση

Το διάλυμα προς έγχυση μπορεί να φυλάσσεται έως τους 25°C για 48 ώρες.

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση του διαλύματος προς έγχυση, έχει δειχθεί ότι διαρκεί για 48 ώρες σε θερμοκρασία 25°C.

Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρόνος διατήρησης κατά τη χρήση και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και φυσιολογικά δεν πρέπει να ξεπερνά τις 24 ώρες στους 2 έως 8°C, εκτός εάν η ανασύσταση/αραίωση έχει πραγματοποιηθεί σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C). Μην καταψύχετε.

Για τις συνθήκες φύλαξης μετά την ανασύσταση και την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Άχρωμο γυάλινο φιαλίδιο Τύπου I των 30 ml με πώμα από ελαστικό βρωμοβουτύλιο και αποσπώμενο κάλυμμα από αλουμίνιο με πλαστικό καπάκι.

Η συσκευασία περιέχει 1 φιαλίδιο.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το Anidulafungin/ Accord πρέπει να ανασυσταθεί με ύδωρ για ενέσιμα και στη συνέχεια να αραιωθεί MONO με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) ή διάλυμα γλυκόζης 50 mg/mL (5%) για έγχυση. Η συμβατότητα του ανασυσταθέντος Anidulafungin/ Accord με ουσίες, πρόσθετα, ή φάρμακα που χορηγούνται ενδοφλεβίως εκτός από το ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) ή το διάλυμα γλυκόζης 50 mg/mL (5%) για έγχυση δεν έχει αποδειχθεί.

Ανασύσταση

Προβείτε σε άσηπτη ανασύσταση κάθε φιαλιδίου με την προσθήκη 30 mL ύδατος για ενέσιμα και ανακινείστε προσεκτικά για την επίτευξη συγκέντρωσης 3,33 mg/mL. Η διάρκεια της ανασύστασης μπορεί να φτάσει μέχρι τα 5 λεπτά. Μετά την επακόλουθη αραίωση, το διάλυμα πρέπει να απορρίπτεται αν παρατηρηθεί τυχόν αποχρωματισμός ή ύπαρξη σωματιδίων. Η εμφάνιση μετά την ανασύσταση είναι ένα διαυγές, άχρωμο έως κίτρινο διάλυμα.

Αραίωση και έγχυση

Μεταφέρετε με άσηπτη τεχνική τα περιεχόμενα του(των) ανασυσταθέντος(-ων) φιαλιδίου(-ων) σε έναν σάκο (ή φιάλη) έγχυσης που περιέχει είτε ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%), είτε διάλυμα γλυκόζης 50 mg/mL (5%) για έγχυση, με συνεχή απαλή ανάδευση, επιτυγχάνοντας συγκέντρωση του anidulafungin ίση με 0,77 mg/mL. Στον ακόλουθο πίνακα αναφέρονται οι όγκοι που απαιτούνται για κάθε δόση.

Απαιτήσεις σχετικά με την αραίωση για τη χορήγηση του Anidulafungin/ Accord

Δόση	Αριθμός φιαλιδίων κόνεως	Συνολικός ανασυσταθείς όγκος	Όγκος έγχυσης ^A	Συνολικός όγκος έγχυσης ^B	Ρυθμός έγχυσης	Ελάχιστη διάρκεια έγχυσης
100 mg	1	30 mL	100 mL	130 mL	1,4 mL/λεπτό	90 λεπτά
200 mg	2	60 mL	200 mL	260 mL	1,4 mL/λεπτό	180 λεπτά

^A Είτε ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%), είτε ενέσιμο διάλυμα γλυκόζης 50 mg/mL (5%).

^B Η συγκέντρωση του διαλύματος έγχυσης είναι 0,77 mg/mL

Ο ρυθμός έγχυσης δεν πρέπει να υπερβαίνει το 1,1 mg/min (που ισοδυναμεί με 1,4 mL/min όταν

ανασυστάται και αραιώνεται σύμφωνα με τις οδηγίες) (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.8).

Τα παρεντερικά φαρμακευτικά προϊόντα θα πρέπει να ελέγχονται οπτικά για ύπαρξη σωματιδίων και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση, όταν το επιτρέπουν διάλυμα και περιέκτης. Αν παρατηρηθεί τυχόν αποχρωματισμός ή ύπαρξη σωματιδίων, απορρίψτε το διάλυμα.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona
s/n, Edifici Est, 6a planta
Barcelona
Ισπανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

<[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]>

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

<Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: {HH μήνας EEEE}>
<Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: {HH μήνας EEEE}>

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

MM/EEEE