

Version 4, 02/2016

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ,
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Micafungin/Teva 50 mg Κόνις για διάλυμα προς έγχυση
Micafungin/Teva 100 mg Κόνις για διάλυμα προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Micafungin/Teva 50 mg

Κάθε φιαλίδιο περιέχει νατριούχο μिकाφουγκίνη που ισοδυναμεί με 50 mg μिकाφουγκίνης. Μετά την ανασύσταση κάθε ml περιέχει 10 mg μिकाφουγκίνη.

Micafungin/Teva 100 mg

Κάθε φιαλίδιο περιέχει νατριούχο μिकाφουγκίνη που ισοδυναμεί με 100 mg μिकाφουγκίνης. Μετά την ανασύσταση κάθε ml περιέχει 20 mg μिकाφουγκίνη.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για διάλυμα προς έγχυση
Λευκή έως υπόλευκη κόνις

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Micafungin/Teva ενδείκνυται για:

Ενήλικες, έφηβοι ≥ 16 ετών και ηλικιωμένοι:

- Θεραπεία της διηθητικής καντιντίασης.
- Θεραπεία της οισοφαγικής καντιντίασης σε ασθενείς στους οποίους η ενδοφλέβια θεραπεία είναι κατάλληλη.
- Προφύλαξη έναντι λοίμωξης από Candida σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αλλογενή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων ή σε ασθενείς που αναμένεται να παρουσιάσουν ουδετεροπενία (απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων < 500 κύτταρα/μl), επί 10 ή περισσότερες ημέρες.

Παιδιά (συμπεριλαμβανομένων των νεογνών) και έφηβοι < 16 ετών:

- Θεραπεία της διηθητικής καντιντίασης.
- Προφύλαξη έναντι λοίμωξης από Candida σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αλλογενή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων ή σε ασθενείς που αναμένεται να παρουσιάσουν ουδετεροπενία (απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων < 500 κύτταρα/μl), επί 10 ή περισσότερες ημέρες.

Για τη λήψη απόφασης για τη χρήση του Micafungin/Teva θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο πιθανός κίνδυνος για την ανάπτυξη ηπατικών όγκων (βλ. παράγραφο 4.4). Επομένως το Micafungin/Teva πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εάν η χρήση άλλων αντιμυκητιασικών δεν είναι κατάλληλη.

Οι επίσημες/εθνικές οδηγίες για την ορθή χρήση των αντιμυκητιασικών παραγόντων πρέπει να λαμβάνονται υπόψη.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με Micafungin/Tena θα πρέπει να ξεκινά από έναν ιατρό που διαθέτει εμπειρία στην αντιμετώπιση μυκητιασικών λοιμώξεων.

Δοσολογία

Θα πρέπει να λαμβάνονται δείγματα για καλλιέργεια μυκήτων και για άλλες συναφείς εργαστηριακές εξετάσεις (συμπεριλαμβανομένης της ιστοπαθολογικής εξέτασης) πριν από τη θεραπεία προκειμένου να απομονωθεί και να ταυτοποιηθεί ο (οι) αιτιολογικός(οι) οργανισμός(οι). Η θεραπεία μπορεί να ξεκινήσει προτού γίνουν γνωστά τα αποτελέσματα των καλλιεργειών και των άλλων εργαστηριακών εξετάσεων. Ωστόσο, μόλις καταστούν διαθέσιμα αυτά τα αποτελέσματα, η αντιμυκητιασική θεραπεία θα πρέπει να προσαρμοστεί ανάλογα.

Το δοσολογικό σχήμα της μिकाφουγκίνης εξαρτάται από το βάρος του σώματος του ασθενούς, όπως φαίνεται στους παρακάτω πίνακες:

Χρήση σε ενήλικες, εφήβους ηλικίας ≥ 16 ετών και ηλικιωμένους

Ενδειξη	Σωματικό βάρος	
	> 40 κιλά	≤ 40 κιλά
Θεραπεία της διηθητικής καντιντίασης	100 mg/ημέρα*	2 mg/kg/ημέρα*
Θεραπεία της οισοφαγικής καντιντίασης	150 mg/ημέρα	3 mg/kg/ημέρα
Προφύλαξη έναντι λοίμωξης από <i>Candida</i>	50 mg/ημέρα	1 mg/kg/ημέρα

* Εάν η ανταπόκριση του ασθενούς είναι ανεπαρκής, π.χ. επιμονή των καλλιεργειών ή εάν η κλινική κατάσταση δεν παρουσιάζει βελτίωση, η δόση μπορεί να αυξηθεί στα 200 mg/ημέρα σε ασθενείς με βάρος > 40 κιλά ή στα 4 mg/kg/ημέρα σε ασθενείς με βάρος ≤ 40 κιλά.

Διάρκεια θεραπείας

Διηθητική καντιντίαση: Η διάρκεια θεραπείας της λοίμωξης από *Candida* θα πρέπει να είναι τουλάχιστον 14 ημέρες. Η αντιμυκητιασική αγωγή θα πρέπει να συνεχιστεί επί τουλάχιστον μία εβδομάδα, μετά τη λήψη δύο διαδοχικών αρνητικών καλλιεργειών αίματος, και **μετά** την αποδρομή των κλινικών σημείων και συμπτωμάτων της λοίμωξης.

Οισοφαγική καντιντίαση: Η μिकाφουγκίνη πρέπει να χορηγείται επί τουλάχιστον μία εβδομάδα μετά την αποδρομή των κλινικών σημείων και συμπτωμάτων.

Προφύλαξη έναντι λοιμώξεων από *Candida*: Η μिकाφουγκίνη πρέπει να χορηγείται επί τουλάχιστον μία εβδομάδα μετά την αποκατάσταση των ουδετερόφιλων.

Χρήση σε παιδιά ηλικίας ≥ 4 μηνών έως εφήβους ασθενείς ηλικίας < 16 ετών

Ενδειξη	Σωματικό βάρος	
	> 40 κιλά	≤ 40 κιλά
Θεραπεία διηθητικής καντιντίασης	100 mg/ημέρα*	2 mg/kg/ημέρα*
Προφύλαξη έναντι λοίμωξης από <i>Candida</i>	50 mg/ημέρα	1 mg/kg/ημέρα

*Εάν η ανταπόκριση του ασθενούς είναι ανεπαρκής, π.χ. επιμονή καλλιεργειών ή εάν η κλινική κατάσταση δεν παρουσιάζει βελτίωση, η δόση μπορεί να αυξηθεί στα 200 mg/ημέρα σε ασθενείς με βάρος > 40 κιλά ή στα 4 mg/kg/ημέρα σε ασθενείς με βάρος ≤ 40 κιλά.

Χρήση σε παιδιά (συμπεριλαμβανομένων των νεογνών) ηλικίας < 4 μηνών

Ενδειξη	
Θεραπεία διηθητικής καντιντίασης	4 -10 mg/kg/ημέρα*

Προφύλαξη έναντι λοίμωξης από <i>Candida</i>	2 mg/kg/ημέρα
--	---------------

* Η μικαφουγκίνη σε δόση 4 mg/kg σε παιδιά μικρότερα των 4 μηνών προσεγγίζει την έκθεση στο φάρμακο που επιτυγχάνεται σε ενήλικες που λαμβάνουν 100 mg/ημέρα για τη θεραπεία της διηθητικής καντιντίασης. Εάν υπάρχει υποψία λοίμωξης στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ), πρέπει να χρησιμοποιείται υψηλότερη δοσολογία (π.χ. 10 mg/kg) λόγω της δοδο-εξαρτώμενης διείσδυσης της μικαφουγκίνης στο ΚΝΣ (βλέπε παράγραφο 5.2).

Διάρκεια θεραπείας

Εν τω βάθει καντιντίαση: Η διάρκεια θεραπείας της λοίμωξης από *Candida* θα πρέπει να είναι τουλάχιστον 14 ημέρες. Η αντιμυκητιασική αγωγή θα πρέπει να συνεχιστεί επί τουλάχιστον μία εβδομάδα, μετά τη λήψη δύο διαδοχικών αρνητικών καλλιέργειών αίματος, και **μετά** την αποδρομή των κλινικών σημείων και συμπτωμάτων της λοίμωξης.

Προφύλαξη έναντι λοιμώξεων από *Candida*: Η μικαφουγκίνη πρέπει να χορηγείται επί τουλάχιστον μία εβδομάδα μετά την αποκατάσταση των ουδετερόφιλων. Η εμπειρία με τη μικαφουγκίνη σε ασθενείς κάτω των 2 ετών είναι περιορισμένη.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2). Αυτή τη στιγμή δεν υπάρχουν επαρκή διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με τη χρήση της μικαφουγκίνης σε ασθενείς με βαριά ηπατική δυσλειτουργία και η χρήση του σε αυτούς τους ασθενείς δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.4 και 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα σε παιδιά (συμπεριλαμβανομένων των νεογνών) ηλικίας κάτω των 4 μηνών των δόσεων 4 και 10 mg/kg για τη θεραπεία της διηθητικής καντιντίασης με εμπλοκή του ΚΝΣ δεν έχει επαρκώς τεκμηριωθεί. Τα διαθέσιμα δεδομένα μέχρι σήμερα περιγράφονται στις ενότητες 4.8, 5.1, 5.2.

Τρόπος χορήγησης

Για ενδοφλέβια χρήση.

Μετά από την ανασύσταση και την αραίωση, το διάλυμα πρέπει να χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση μέσα σε χρονικό διάστημα περίπου 1 ώρας. Ταχύτερες εγχύσεις μπορεί να καταλήξουν σε συχνότερες αντιδράσεις επαγόμενες από ισταμίνη. Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλέπε παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

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

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ηπατικές επιδράσεις:

Παρατηρήθηκε ανάπτυξη εστιών τροποποιημένων ηπατοκυττάρων (foci of altered hepatocytes, FAH) και ηπατοκυτταρικών όγκων, μετά από περίοδο θεραπείας 3 μηνών ή περισσότερο, σε επίμυες. Ο υποθετικός ουδός της ανάπτυξης όγκων στους επίμυες βρίσκεται στο εύρος της κλινικής έκθεσης. Η κλινική συσχέτιση αυτού του ευρήματος δεν είναι γνωστή. Η ηπατική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται στενά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μικαφουγκίνη. Για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου προσαρμοστικής αναγέννησης και τον πιθανό σχηματισμό πιθανών ηπατικών όγκων, συνιστάται η πρόωρη διακοπή σε περίπτωση που εμφανισθεί σημαντική και εμμένουσα αύξηση των ALT/AST.

Η θεραπεία με μικαφουγκίνη θα πρέπει να διεξάγεται βάσει προσεκτικής αξιολόγησης του λόγου κινδύνου/οφέλους, ειδικά σε ασθενείς με σημαντική βλάβη της ηπατικής λειτουργίας ή χρόνιες παθήσεις του ήπατος, που αντιπροσωπεύουν προνεοπλασματικές καταστάσεις, όπως η προχωρημένη ηπατική ίνωση, η κίρρωση, η ιογενής ηπατίτιδα, η ηπατική νόσος των νεογνών ή συγγενείς ενζυμικές ανωμαλίες, ή σε ασθενείς που λαμβάνουν συγχωρηγούμενη θεραπεία με ηπατοτοξικές ή/και γονοτοξικές ιδιότητες.

Η θεραπεία με μικαφουγκίνη συσχετίστηκε με σημαντική βλάβη της ηπατικής λειτουργίας (αυξημένα ALT, AST ή ολική χολερυθρίνη > 3 φορές των ανώτερων φυσιολογικών ορίων), τόσο σε υγιείς εθελοντές όσο και σε ασθενείς. Σε ορισμένους ασθενείς έχει αναφερθεί πιο σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, ηπατίτιδα ή ηπατική ανεπάρκεια συμπεριλαμβανομένων και θανατηφόρων περιπτώσεων. Παιδιατρικοί ασθενείς < 1 έτους μπορεί να είναι πιο επιρρεπείς στην ηπατική βλάβη (βλ. παράγραφο 4.8).

Αναφυλακτικές αντιδράσεις

Κατά τη διάρκεια της χορήγησης μικαφουγκίνης, ενδέχεται να εμφανιστούν αναφυλακτικές/αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις συμπεριλαμβανομένης και της καταπληξίας. Εάν εμφανιστούν τέτοιου είδους αντιδράσεις, θα πρέπει να διακόπτεται η έγχυση μικαφουγκίνης και να χορηγείται η κατάλληλη θεραπεία.

Δερματικές αντιδράσεις

Έχουν αναφερθεί αποφολιωτικές δερματικές αντιδράσεις, όπως σύνδρομο Stevens Johnson και τοξική επιδερμική νεκρόλυση. Εάν οι ασθενείς αναπτύξουν εξάνθημα, πρέπει να παρακολουθούνται στενά και να διακόπτεται η μικαφουγκίνη εάν οι βλάβες επεκταθούν.

Αιμόλυση

Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις αιμόλυσης, συμπεριλαμβανομένης και της οξείας ενδοαγγειακής αιμόλυσης ή της αιμολυτικής αναιμίας, σε ασθενείς που έλαβαν μικαφουγκίνη. Οι ασθενείς που εκδηλώνουν κλινικές ή εργαστηριακές ενδείξεις αιμόλυσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μικαφουγκίνη, θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ενδείξεις επιδείνωσης των καταστάσεων αυτών και να αξιολογούνται για τον κίνδυνο/όφελος της συνέχισης της θεραπείας με μικαφουγκίνη.

Επιδράσεις στους νεφρούς

Η μικαφουγκίνη μπορεί να προκαλέσει βλάβες στα νεφρά, νεφρική ανεπάρκεια, και μη φυσιολογικές λειτουργικές δοκιμασίες των νεφρών. Οι ασθενείς θα πρέπει να επιτηρούνται στενά για επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας.

Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Η συγχωρήγηση μικαφουγκίνης και δεοξυχολικής αμφοτερικίνης B πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο

όταν τα οφέλη σαφώς αντισταθμίζουν τους κινδύνους, με στενή παρακολούθηση της τοξικότητας της δεοξυχολικής αμφοτερικίνης B (βλ. παράγραφο 4.5).

Ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν σιρόλιμους, νιφεδιπίνη ή ιτρακοναζόλη σε συνδυασμό με μικαφουγκίνη θα πρέπει να παρακολουθούνται για τοξικότητα από σιρόλιμους, νιφεδιπίνη ή ιτρακοναζόλη και θα πρέπει να μειωθεί η δοσολογία σιρόλιμους, νιφεδιπίνης ή ιτρακοναζόλης, εφόσον είναι απαραίτητο (βλ. παράγραφο 4.5).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η επίπτωση ορισμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων ήταν υψηλότερη σε παιδιατρικούς ασθενείς συγκριτικά με ενήλικες ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.8).

Περιεχόμενο Νατρίου

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά φιαλίδιο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η μικαφουγκίνη εμφανίζει χαμηλή πιθανότητα αλληλεπιδράσεων με φάρμακα, τα οποία μεταβολίζονται μέσω οδών που επάγονται από το CYP3A.

Έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπίδρασης σε υγιείς ανθρώπους προκειμένου να αξιολογηθεί το ενδεχόμενο αλληλεπίδρασης μεταξύ μικαφουγκίνης και μυκοφαινολάτης μοφετίλ, κυκλοσπορίνης, τακρόλιμους, πρεδνιζολόνης, σιρόλιμους, νιφεδιπίνης, φλουκοναζόλης, ριτοναβίρης, ριφαμπικίνης, ιτρακοναζόλης, βορικοναζόλης και αμφοτερικίνης B. Σε αυτές τις μελέτες, δεν παρατηρήθηκε μεταβολή στη φαρμακοκινητική της μικαφουγκίνης. Δεν είναι απαραίτητες οι προσαρμογές της δόσης μικαφουγκίνης όταν αυτά τα φάρμακα συγχωρηγούνται ταυτόχρονα.

Η έκθεση (εμβαδόν κάτω από την καμπύλη -AUC) της ιτρακοναζόλης, του σιρόλιμους και της νιφεδιπίνης αυξήθηκε ελαφρά στην παρουσία μικαφουγκίνης (22%, 21% και 18%, αντίστοιχα).

Η συγχωρήγηση της μικαφουγκίνης και της δεοξυχολικής αμφοτερικίνης B έχει σχετισθεί με μια αύξηση 30% της έκθεσης στη δεοξυχολική αμφοτερικίνη B. Καθώς αυτή μπορεί να είναι κλινικής σημασίας, η συγχωρήγηση αυτή πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο όταν τα οφέλη σαφώς αντισταθμίζουν τους κινδύνους, με στενή παρακολούθηση της τοξικότητας της δεοξυχολικής αμφοτερικίνης B (βλ. παράγραφο 4.4).

Οι ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν σιρόλιμους, νιφεδιπίνη ή ιτρακοναζόλη σε συνδυασμό με μικαφουγκίνη θα πρέπει να παρακολουθούνται για τοξικότητα από σιρόλιμους, νιφεδιπίνη ή ιτρακοναζόλη και θα πρέπει να μειωθεί η δόση σιρόλιμους, νιφεδιπίνης ή ιτρακοναζόλης, εφόσον είναι απαραίτητο (βλ. παράγραφο 4.4).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν στοιχεία από τη χρήση της μικαφουγκίνης σε έγκυες γυναίκες. Σε μελέτες σε ζώα, η μικαφουγκίνη διαπέρασε τον πλακουντιακό φραγμό και παρατηρήθηκε τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τους ανθρώπους είναι άγνωστος.

Το Micafungin/Teva δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η μικαφουγκίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει απέκκριση της μικαφουγκίνης στο μητρικό γάλα. Η απόφαση της συνέχισης/διακοπής του θηλασμού ή της συνέχισης/διακοπής της θεραπείας με Miconazole/Teva θα πρέπει να λαμβάνεται συνυπολογίζοντας το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας με Miconazole/Teva για την μητέρα.

Γονιμότητα

Έχει παρατηρηθεί τοξικότητα επί των όρχεων σε μελέτες σε ζώα (βλ. παράγραφο 5.3). Η μικαφουγκίνη μπορεί δυνητικά να επηρεάσει την ανδρική γονιμότητα στον άνθρωπο.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Miconazole/Teva δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με το ότι έχει αναφερθεί ζάλη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μικαφουγκίνη (βλ. παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Με βάση την εμπειρία από κλινικές μελέτες, συνολικά το 32,2% των ασθενών εμφάνισε ανεπιθύμητες αντιδράσεις. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις ήταν ναυτία (2,8%), αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος (2,7%), φλεβίτιδα (2,5%, κυρίως σε ασθενείς που έπασχαν από λοίμωξη από τον ιό HIV, με περιφερικές γραμμές), έμετος (2,5%), και αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (2,3%).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Στον παρακάτω πίνακα παρατίθενται οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις, με βάση την κατηγορία οργάνου συστήματος και τον προτιμώμενο όρο κατά MedDRA. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Κατηγορία Οργάνου Συστήματος	Συχνές ≥ 1/100 έως < 1/10	Όχι συχνές ≥ 1/1.000 έως < 1/100	Σπάνιες ≥ 1/10.000 έως < 1/1.000	Μη γνωστές (η συχνότητα εμφάνισης δε μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	λευκοπενία, ουδετεροπενία, αναιμία	πανκυτταροπενία, θρομβοπενία, ηωσινοφιλία, υποαλβουμιναιμία	αιμολυτική αναιμία, αιμόλυση (βλ. παράγραφο 4.4)	διάχυτη ενδαγγειακή πήξη
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		αναφυλακτική/αναφυλακτοειδής αντίδραση (βλ. παράγραφο 4.4), υπερευαισθησία		Αναφυλακτική και αναφυλακτοειδής καταπληξία (βλ. παράγραφο 4.4)
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος		υπερεφίδρωση		
Διαταραχές του	υποκαλιαιμία,	υπονατρίαμια,		

Κατηγορία Οργάνου Συστήματος	Συχνές ≥ 1/100 έως < 1/10	Όχι συχνές ≥ 1/1,000 έως < 1/100	Σπάνιες ≥ 1/10.000 έως < 1/1,000	Μη γνωστές (η συχνότητα εμφάνισης δε μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
μεταβολισμού και της θρέψης	υπομαγνησισαιμία, υπασβεστιαίμια	υπερκαλιαιμία, υποφωσφαταιμία, ανορεξία		
Ψυχιατρικές διαταραχές		αϋπνία, άγχος, σύγχυση		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	κεφαλαλγία	υπνηλία, τρόμος, ζάλη, δυσγευσία		
Καρδιακές διαταραχές		ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών, βραδυκαρδία		
Αγγειακές διαταραχές	φλεβίτιδα	υπόταση, υπέρταση, έξαψη		καταπληξία
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		δύσπνοια		
Διαταραχές του γαστρεντερικού	ναυτία, έμετος, διάρροια, κοιλιακό άλγος	δυσπεψία, δυσκοιλιότητα		
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος, αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, αυξημένη χολερυθρίνη αίματος (συμπεριλαμβανομένης και της υπερχολερυθριναιμίας), μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας	ηπατική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.4), αυξημένη γ- γλουταμυλοτρανσφεράση, ίκτερος, χολόσταση, ηπατομεγαλία, ηπατίτιδα		ηπατοκυτταρική βλάβη συμπεριλαμβανομένων και θανατηφόρων περιπτώσεων (βλ. παράγραφο 4.4)
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	εξάνθημα	κνίδωση, κνησμός, ερύθημα		τοξικό εξάνθημα δέρματος, πολύμορφο ερύθημα, σύνδρομο Stevens Johnson, τοξική επιδερμική

Κατηγορία Οργάνου Συστήματος	Συχνές ≥ 1/100 έως < 1/10	Όχι συχνές ≥ 1/1,000 έως < 1/100	Σπάνιες ≥ 1/10.000 έως < 1/1,000	Μη γνωστές (η συχνότητα εμφάνισης δε μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
				νεκρόλυση (βλ. παράγραφο 4.4)
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		αυξημένη κρεατινίνη αίματος, αυξημένη ουρία αίματος, νεφρική ανεπάρκεια επιδεινωθείσα		νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4), οξεία νεφρική ανεπάρκεια
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	πυρεξία, ρίγη	θρόμβωση της θέσης ένεσης, φλεγμονή της θέσης έγχυσης, άλγος της θέσης ένεσης, περιφερικό οίδημα		
Παρακλινικές εξετάσεις		αυξημένη γαλακτική αφυδρογονάση αίματος		

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Πιθανά συμπτώματα τύπου αλλεργίας

Έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες συμπτώματα όπως εξάνθημα και ρίγη. Η πλειονότητα ήταν ήπιας έως μέτριας έντασης και δεν περιόριζαν τη θεραπεία. Δεν αναφέρθηκαν συχνά σοβαρές αντιδράσεις (π.χ. αναφυλακτοειδής αντίδραση 0,2%, 6/3028) κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μικαφουγκίνη και μόνο σε ασθενείς με σοβαρές υποκείμενες καταστάσεις (π.χ. AIDS προχωρημένου σταδίου, κακοήθειες) οι οποίες απαιτούν συγχορήγηση πολλών φαρμάκων.

Ηπατικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις

Η συνολική επίπτωση ηπατικών ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε μικαφουγκίνη σε κλινικές μελέτες ήταν 8,6% (260/3028). Η πλειονότητα των ηπατικών ανεπιθύμητων αντιδράσεων ήταν ήπιας και μέτριας βαρύτητας. Οι πιο συχνές αντιδράσεις ήταν αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης (2,7%), της AST (2,3%), της ALT (2,0%), της χολερυθρίνης αίματος (1,6%) και μη φυσιολογική δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας (1,5%). Λίγοι ασθενείς (1,1%, 0,4% σοβαρά) διέκοψαν τη θεραπεία λόγω κάποιου ηπατικού συμβάματος. Εμφανίστηκαν όχι συχνά περιπτώσεις σοβαρής ηπατικής δυσλειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Αντιδράσεις της θέσης ένεσης

Καμία από τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις της θέσης ένεσης δεν περιόριζε τη θεραπεία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η επίπτωση ορισμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων (παρατίθενται στον παρακάτω πίνακα) ήταν συχνότερη σε παιδιατρικούς ασθενείς σε σύγκριση με τους ενήλικες ασθενείς. Επιπλέον, οι παιδιατρικοί ασθενείς < 1 έτους εμφάνισαν αυξήσεις των ALT, AST και AP περίπου δυο φορές μεγαλύτερες από ότι οι παιδιατρικοί πληθυσμοί μεγαλύτερης ηλικίας (βλ. παράγραφο 4.4). Ο πιθανότερος λόγος για αυτές τις διαφορές ήταν οι διαφορετικές υποκείμενες καταστάσεις σε σύγκριση με τους ενήλικες ή τους μεγαλύτερους σε ηλικία παιδιατρικούς ασθενείς που συμμετείχαν στις κλινικές μελέτες. Κατά την εισαγωγή των ασθενών στη μελέτη, το ποσοστό των παιδιατρικών ασθενών με ουδετεροπενία ήταν κατά πολύ υψηλότερο σε σχέση με αυτό των ενηλίκων (40,2% και 7,3%, για τα παιδιά και τους ενήλικες, αντίστοιχα), όπως άλλωστε

και το ποσοστό του αλλογενούς HSCT (29.4 % και 13,4%, αντίστοιχα) και της αιματολογικής κακοήθειας (29,1% και 8,7%, αντίστοιχα).

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος συχνές	θρομβοπενία
Καρδιακές διαταραχές συχνές	ταχυκαρδία
Αγγειακές διαταραχές συχνές	υπέρταση, υπόταση
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων συχνές	υπερχολερυθριναιμία, ηπατομεγαλία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών συχνές	οξεία νεφρική ανεπάρκεια, αυξημένη ουρία αίματος

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:

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Σε ενήλικες ασθενείς χορηγήθηκαν επαναλαμβανόμενες ημερήσιες δόσεις έως και 8 mg/kg (μέγιστη συνολική δόση 896 mg), σε κλινικές δοκιμές χωρίς αναφερθείσα τοξικότητα που να υποχρεώνει σε μείωση της δόσης. Σε μία αυθόρμητη περίπτωση, αναφέρθηκε δοσολογία 16 mg/kg/ημέρα που χορηγήθηκε σε νεογνικό ασθενή. Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες αντιδράσεις με αυτή την υψηλή δόση.

Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με υπερδοσολογία από μικαφουγκίνη. Σε περίπτωση υπεδοσολογίας, θα πρέπει να λαμβάνονται γενικά υποστηρικτικά μέτρα και να χορηγείται συμπτωματική θεραπεία. Η μικαφουγκίνη συνδέεται σε μεγάλο βαθμό με τις πρωτεΐνες και δεν είναι διαλυτή.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιμυκητιασικά για συστηματική χρήση, άλλα αντιμυκητιασικά για συστηματική χρήση, κωδικός ATC: J02AX05

Μηχανισμός δράσης

Η μικαφουγκίνη αναστέλλει μη συναγωνιστικά τη σύνθεση της 1,3-β-Ο-γλυκάνης, ενός βασικού συστατικού του κυτταρικού τοιχώματος των μυκήτων. Η 1,3-β-Ο-γλυκάνη δεν υπάρχει σε κύτταρα θηλαστικών.

Η μικαφουγκίνη επιδεικνύει μυκητοκτόνο δράση έναντι των περισσότερων ειδών *Candida* και κυρίως

αναστέλλει ενεργά την ανάπτυξη υφών του είδους *Aspergillus*.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Σε ζωϊκά μοντέλα καντιντίασης παρατηρήθηκε μία συσχέτιση μεταξύ της έκθεσης της μικαφουγκίνης διαιρεμένης δια της MIC (AUC/MIC) και της αποτελεσματικότητας ορισμένη ως η αναλογία που απαιτείται για την πρόληψη προοδευτικής μυκητιασικής ανάπτυξης. Μία αναλογία ~2400 και ~1300 απαιτήθηκε αντίστοιχα για τους *C. albicans* και *C. glabrata*, σε αυτά τα μοντέλα. Στην συνιστώμενη θεραπευτική δοσολογία της μικαφουγκίνης οι αναλογίες αυτές είναι επιτεύξιμες για την κατανομή του άγριου τύπου *Candida spp.*

Μηχανισμός (οί) αντίστασης

Όπως για όλους τους αντιμικροβιακούς παράγοντες, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μειωμένης ευαισθησίας και αντίστασης καθώς και διασταυρούμενη αντίσταση με άλλες εχινοκανδίνες δε μπορεί να αποκλειστεί. Η μειωμένη ευαισθησία στις εχινοκανδίνες έχει συσχετιστεί με μεταλλάξεις στα γονίδια Fks 1 και Fks 2 τα οποία κωδικοποιούν μια σημαντική υπομονάδα της συνθετάσης της γλυκάνης.

Όρια ευαισθησίας

Όρια ευαισθησίας κατά EUCAST

<i>Candida species</i>	Όρια ευαισθησίας της MIC (mg/L)	
	≤S (Ευαίσθητο στέλεχος)	>R (Ανθεκτικό στέλεχος)
<i>Candida albicans</i>	0,016	0,016
<i>Candida glabrata</i>	0,03	0,03
<i>Candida parapsilosis</i>	0,002	2
<i>Candida tropicalis</i> ¹	Ανεπαρκή δεδομένα	
<i>Candida krusei</i> ¹	Ανεπαρκή δεδομένα	
<i>Candida guilliermondii</i> ¹	Ανεπαρκή δεδομένα	
Other <i>Candida spp.</i>	Ανεπαρκή δεδομένα	

¹ Οι MICs για την *C. tropicalis* είναι κατά 1-2 αραιώσεις υψηλότερες από ότι για τις *C. albicans* και *C. glabrata*. Στην κλινική μελέτη, η επιτυχής έκβαση ήταν αριθμητικά ελαφρώς χαμηλότερη για την *C. tropicalis* από ότι για την *C. albicans* και στις δύο δόσεις (100 και 150 mg ημερησίως). Ωστόσο, η διαφορά δεν ήταν σημαντική και είναι άγνωστο αν αυτό εκφράζεται σε σημαντική κλινική διαφορά. Οι MICs για την *C. krusei* είναι περίπου 3 αραιώσεις υψηλότερες από ότι για την *C. albicans* και ομοίως αυτές για την *C. guilliermondii* είναι περίπου 8 αραιώσεις υψηλότερες. Επιπρόσθετα μόνο ένας μικρός αριθμός περιπτώσεων αφορούσαν αυτά τα είδη στις κλινικές δοκιμές. Αυτό σημαίνει ότι δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να αποδεικνύουν εάν οι άγριου τύπου πληθυσμοί αυτών των παθογόνων μπορεί να θεωρηθούν ευαίσθητοι στη μικαφουγκίνη.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Καντινταιμία και διηθητική καντιντίαση: Η μικαφουγκίνη (100 mg/ημέρα ή 2 mg/kg/ημέρα) ήταν το ίδιο αποτελεσματική και καλύτερα ανεκτή από τη λιποσωμακή αμφοτερικίνη Β (3 mg/kg), ως θεραπεία πρώτης γραμμής της καντινταιμίας και της διηθητικής καντιντίαςης σε μια τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή, πολυεθνική μελέτη μη-κατωτερότητας. Η μικαφουγκίνη και η λιποσωμακή αμφοτερικίνη Β χορηγήθηκαν για μέσο διάστημα χορήγησης 15 ημερών (εύρος: 4 έως 42 ημέρες σε ενήλικες, 12 έως 42 ημέρες σε παιδιά).

Η μη-κατωτερότητα απεδείχθη για τους ενήλικες ασθενείς, και παρόμοια αποτελέσματα καταδείχθηκαν και για τους παιδιατρικούς υποπληθυσμούς (συμπεριλαμβανομένων των νεογνών και των πρόωρων βρεφών). Τα ευρήματα αποτελεσματικότητας ήταν σταθερά, ανεξάρτητα από το είδος λοιμογόνου *Candida*, το κύριο σημείο της λοίμωξης, και την ουδετεροπενική κατάσταση (βλ. Πίνακα). Η μικαφουγκίνη επέδειξε μικρότερη μέση μέγιστη

μείωση του εκτιμώμενου ρυθμού σπειραματικής διήθησης ($p < 0,001$) και χαμηλότερη επίπτωση αντιδράσεων σχετικών με την έγχυση ($p = 0,001$) από τη λιποσωμακή αμφοτερικίνη Β.

Συνολική επιτυχία της θεραπείας στην ομάδα πρωτοκόλλου, μελέτη διηθητικής καντιντίασης

	Μικαφουγκίνη		Λιποσωμακή Αμφοτερικίνη Β		% Διαφορά [95% CI]
	N	n (%)	N	n (%)	
Ενήλικες Ασθενείς					
Συνολική Επιτυχία της Θεραπείας	202	181 (89,6)	190	170 (89,5)	0,1 [-5,9, 6,1]†
Συνολική επιτυχία της θεραπείας επί κατάστασης ουδετεροπενίας					
Ουδετεροπενία στην αρχή της μελέτης	24	18 (75,0)	15	12 (80,0)	0,7 [-5,3, 6,7]‡
Απουσία ουδετεροπενίας στην αρχή της μελέτης	178	163 (91,6)	175	158 (90,3)	
Παιδιατρικοί Ασθενείς					
Συνολική Επιτυχία της Θεραπείας	48	35 (72,9)	50	38 (76,0)	-2,7 [-17,3, 11,9]§
< 2 ετών	26	21 (80,8)	31	24 (77,4)	
Πρόωρα Βρέφη	10	7 (70,0)	9	6 (66,7)	
Νεογνά (0 ημέρες έως και < 4 εβδομάδων)	7	7 (100)	5	4 (80)	
2 έως 15 ετών	22	14 (63,6)	19	14 (73,7)	
Ενήλικες και παιδιά, Συνολική Επιτυχία Θεραπείας επί του είδους <i>Candida</i>					
<i>Candida albicans</i>	102	91 (89,2)	98	89 (90,8)	
Άλλα είδη εκτός από <i>Candida albicans</i> : όλα	151	133 (88,1)	140	123 (87,9)	
<i>C. tropicalis</i>	59	54 (91,5)	51	49 (96,1)	
<i>C. parapsilosis</i>	48	41 (85,4)	44	35 (79,5)	
<i>C. glabrata</i>	23	19 (82,6)	17	14 (82,4)	
<i>C. krusei</i>	9	8 (88,9)	7	6 (85,7)	

† Ποσοστό μικαφουγκίνης μείον ποσοστό λιποσωμακής αμφοτερικίνης Β και αμφίπλευρο διάστημα εμπιστοσύνης 95% για τη διαφορά του συνολικού ποσοστού επιτυχίας με βάση την κανονική προσέγγιση μεγάλου δείγματος.

‡ Προσαρμοσμένη σε κατάσταση ουδετεροπενίας, κύριο τελικό σημείο.

§ Ο παιδιατρικός πληθυσμός δεν είχε το κατάλληλο μέγεθος ώστε να ελεγχθεί η μη κατωτερότητα. Κλινική αποτελεσματικότητα παρατηρήθηκε επίσης (< 5 ασθενείς) και στα ακόλουθα είδη *Candida*: *C. guilliermondii*, *C. famata*, *C. lusitaniae*, *C. utilis*, *C. inconspicua* και *C. dubliniensis*.

Οισοφαγική καντιντίαση: Σε μία τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη της μικαφουγκίνης έναντι της φλουκοναζόλης στη θεραπεία πρώτης γραμμής της οισοφαγικής καντιντίασης, 518 ασθενείς έλαβαν τουλάχιστον μία δόση του φαρμάκου της μελέτης. Η διάμεση διάρκεια θεραπείας ήταν 14 ημέρες και η διάμεση μέση ημερήσια δόση ήταν 150 mg για τη μικαφουγκίνη (N=260) και 200 mg για τη φλουκοναζόλη (N= 258). Ενδοσκοπική μηδενική διαβάθμιση (ενδοσκοπική θεραπεία) στο τέλος της θεραπείας παρατηρήθηκε στο 87.7% (228/260) και στο 88,0% (227/258) των ασθενών στα σκέλη της μικαφουγκίνης και της φλουκοναζόλης, αντίστοιχα (95% CI για διαφορά: [-5,9%, 5,3%]). Το κατώτερο όριο του 95% CI ήταν πάνω από το προκαθορισμένο περιθώριο μη-κατωτερότητας του - 10%, αποδεικνύοντας την μη-κατωτερότητα. Η φύση και η επίπτωση των ανεπιθύμητων συμβαμάτων ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων θεραπείας.

Προφύλαξη: Η μικαφουγκίνη ήταν πιο αποτελεσματική από τη φλουκοναζόλη στην πρόληψη των διηθητικών μυκητιασικών λοιμώξεων σε έναν πληθυσμό ασθενών υψηλού κινδύνου ανάπτυξης συστηματικής μυκητιασικής λοίμωξης (ασθενείς που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων [HSCT] σε μια τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή, πολυκεντρική μελέτη). Ως επιτυχία της θεραπείας ορίστηκε η απουσία διαπιστωμένης, πιθανής ή η υποψία συστηματικής μυκητιασικής λοίμωξης έως το τέλος της θεραπείας και η

απουσία διαπιστωμένης ή πιθανής συστηματικής μυκητιασικής λοίμωξης έως και το τέλος της μελέτης. Οι περισσότεροι ασθενείς (97%, N=882) εμφάνιζαν ουδετεροπενία στην αρχή της μελέτης (< 200 ουδετερόφιλα/μL). Η ουδετεροπενία ήταν εμμένουσα για 13 ημέρες κατά μέσο όρο. Η σταθερή ημερήσια δόση της μικαφουγκίνης ήταν 50 mg (1,0 mg/kg) και της φλουκοναζόλης 400 mg (8 mg/kg). Η μέση διάρκεια θεραπείας ήταν 19 ημέρες για την μικαφουγκίνη και 18 ημέρες για την φλουκοναζόλη στους ενήλικες (N=798) και 23 ημέρες και για τα δυο σκέλη θεραπείας στον παιδιατρικό πληθυσμό (N=84).

Το ποσοστό επιτυχίας της θεραπείας ήταν υψηλότερο, σε βαθμό στατιστικά σημαντικό, για τη μικαφουγκίνη σε σύγκριση με τη φλουκοναζόλη (1,6% έναντι 2,4% διαλειπόμενων λοιμώξεων). Διαλειπούσες λοιμώξεις με *Aspergillus* παρατηρήθηκαν σε 1 έναντι 7 ασθενών, και διαπιστωμένες ή πιθανές διαλειπούσες λοιμώξεις με *Candida* παρατηρήθηκαν σε 4 έναντι 2 ασθενών στην ομάδα της μικαφουγκίνης και της φλουκοναζόλης, αντίστοιχα. Άλλες διαλειπούσες λοιμώξεις προκλήθηκαν από *Fusarium* (1 και 2 ασθενείς, αντίστοιχα) και *Zygomycetes* (1 και 0 ασθενείς, αντίστοιχα). Η φύση και η επίπτωση των ανεπιθύμητων αντιδράσεων ήταν όμοια μεταξύ των σκελών θεραπείας.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η φαρμακοκινητική είναι γραμμική στο εύρος της ημερήσιας δόσης των 12,5 mg έως 200 mg και 3 mg/kg έως 8 mg/kg. Δεν υπάρχει απόδειξη συστηματικής συσσώρευσης με την επαναλαμβανόμενη χορήγηση και η σταθερή κατάσταση γενικά επιτυγχάνεται εντός 4 έως 5 ημερών.

Κατανομή

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, οι συγκεντρώσεις της μικαφουγκίνης παρουσιάζουν διεκθετική μείωση. Το φάρμακο κατανέμεται ταχέως στους ιστούς.

Στη συστηματική κυκλοφορία, η μικαφουγκίνη δεσμεύεται ισχυρά από τις πρωτεΐνες πλάσματος (> 99%), κυρίως τη λευκωματίνη. Η δέσμευση στη λευκωματίνη είναι ανεξάρτητη από τη συγκέντρωση της μικαφουγκίνης (10-100 μg/ml).

Ο όγκος κατανομής σε κατάσταση ισορροπίας (V_{ss}) ήταν περίπου 18-19 λίτρα.

Βιομετασχηματισμός

Η αναλλοίωτη μικαφουγκίνη αποτελεί την κυριότερη ένωση που κυκλοφορεί στη συστηματική κυκλοφορία. Η μικαφουγκίνη έχει αποδειχθεί ότι μεταβολίζεται σε διάφορες ενώσεις. Από αυτές τις ενώσεις, η M-1 (μορφή κατεχόλης), η M-2 (μεθοξυλιωμένη μορφή της M1) και η M-5 (υδροξυλιώση της πλευρικής αλυσίδας) μορφή της μικαφουγκίνης έχουν ανιχνευθεί στη συστηματική κυκλοφορία.

Η έκθεση σε αυτούς τους μεταβολίτες είναι χαμηλή και οι μεταβολίτες δε συμβάλλουν στη συνολική αποτελεσματικότητα της μικαφουγκίνης.

Παρόλο που η μικαφουγκίνη είναι υπόστρωμα για το CYP3A *in vitro*, η υδροξυλιώση από το CYP3A δεν είναι η κύρια οδός μεταβολισμού της μικαφουγκίνης *in vivo*.

Αποβολή και απέκκριση

Η μέση τιμή του τελικού χρόνου ημίσειας ζωής είναι περίπου 10-17 ώρες και παραμένει σταθερή σε δόσεις έως και 8 mg/kg και μετά από εφάπαξ και επαναλαμβανόμενη χορήγηση. Η ολική κάθαρση ήταν 0,15-0,3 ml/min/kg σε υγιή άτομα και ενήλικες ασθενείς και είναι ανεξάρτητη της δόσης μετά από εφάπαξ και επαναλαμβανόμενη χορήγηση.

Μετά από την εφάπαξ χορήγηση ενδοφλέβιας δόσης ¹⁴C-μικαφουγκίνης (25 mg) σε υγιείς εθελοντές, το 11,6% της ραδιενέργειας ανακτήθηκε στα ούρα και το 71,0% στα κόπρανα, σε διάστημα 28 ημερών. Αυτά τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η αποβολή της μικαφουγκίνης είναι κυρίως μη- νεφρική. Στο πλάσμα, ανιχνεύτηκαν οι μεταβολίτες M-1 και M-2 σε πολύ χαμηλές

συγκεντρώσεις και ο μεταβολίτης M-5, ο πιο άφθονος μεταβολίτης, παρουσίασε συνολική αντιστοιχία 6,5% σε σύγκριση με τη μητρική ουσία.

Ειδικοί πληθυσμοί

Παιδιατρικοί ασθενείς:

Στους παιδιατρικούς ασθενείς οι τιμές AUC ήταν δόσοεξαρτώμενες, στο εύρος δόσης 0,5-4 mg/kg. Η κάθαρση επηρεάστηκε από το βάρος, με μέσες τιμές κάθαρσης, προσαρμοσμένες ως προς το βάρος, 1,35 φορές υψηλότερες στα νεότερα παιδιά (4 μηνών έως 5 ετών) και 1,14 φορές υψηλότερες σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 έως 11 ετών. Τα παιδιά μεγαλύτερης ηλικίας (12-16 ετών) εμφάνισαν μέσες τιμές κάθαρσης παρόμοιες με αυτές που είχαν προσδιοριστεί στους ενήλικες ασθενείς. Η μέση κάθαρση προσαρμοσμένη ως προς το βάρος σε παιδιά μικρότερα των 4 μηνών είναι περίπου 2,6 φορές μεγαλύτερη από ότι στα μεγαλύτερα παιδιά (12-16 ετών) και 2,3 φορές μεγαλύτερη από ότι στους ενήλικες.

Μια συγκριτική μελέτη PK/PD επέδειξε δόσοεξαρτώμενη διείσδυση της μικαφουγκίνης στο ΚΝΣ με την ελάχιστη AUC 170 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{L}$ που απαιτείται για να επιτευχθεί η μέγιστη εξάλειψη του μυκητιασικού φορτίου στους ιστούς του ΚΝΣ. Η πληθυσμιακή φαρμακοκινητική μοντελοποίηση επέδειξε ότι μία δόση 10 mg/kg σε παιδιά μικρότερα των 4 μηνών θα ήταν επαρκής για την επίτευξη της έκθεσης - στόχου για τη θεραπεία των λοιμώξεων από *Candida* του ΚΝΣ.

Ηλικιωμένοι:

Η φαρμακοκινητική της μικαφουγκίνης στους ηλικιωμένους (ηλικίας 66-78 ετών) ήταν παρόμοια με τη φαρμακοκινητική της στα νέα άτομα (20-24 ετών), όταν χορηγήθηκε με εφάπαξ έγχυση 50 mg σε διάστημα 1 ώρας. Δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης στους ηλικιωμένους.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία:

Σε μια μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία μετρίου βαθμού (βαθμολογία Child-Pugh 7-9), (n=8), η φαρμακοκινητική της μικαφουγκίνης δεν διέφερε σημαντικά από αυτή σε υγιή άτομα (n=8). Επομένως, δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Σε μία μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία Child- Pugh 10-12) (n=8), παρατηρήθηκαν χαμηλότερες συγκεντρώσεις μικαφουγκίνης στο πλάσμα και υψηλότερες συγκεντρώσεις του υδρόξυ μεταβολίτη (M-5) στο πλάσμα σε σύγκριση με υγιή άτομα (n=8). Τα δεδομένα αυτά δεν είναι επαρκή για να υποστηρίξουν μια δόσολογική σύσταση σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία:

Η σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (ρυθμός σπειραματικής διήθησης GFR < 30 ml/min) δεν επηρέασε σημαντικά τη φαρμακοκινητική της μικαφουγκίνης. Δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Φύλο/Φυλή:

Το φύλο και η φυλή (Καυκάσια, μαύρη και ασιατική) δεν επηρέασε σημαντικά τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους της μικαφουγκίνης. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της μικαφουγκίνης με βάση το φύλο ή τη φυλή.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η ανάπτυξη εστιών τροποποιημένων ηπατοκυττάρων (FAH) και ηπατοκυτταρικών όγκων σε επίμυες ήταν εξαρτώμενη τόσο από τη δόση όσο και από τη διάρκεια της θεραπείας με μικαφουγκίνη. Οι FAH που αναφέρθηκαν μετά από θεραπεία 13 εβδομάδων ή και μεγαλύτερη, επέμειναν μετά από περίοδο διακοπής 13 εβδομάδων και εξελίχθηκαν σε ηπατοκυτταρικούς όγκους μετά από μια περίοδο χωρίς θεραπεία σε επίμυες η οποία κάλυπτε τη διάρκεια ζωής τους. Δεν έχουν διεξαχθεί τυπικές μελέτες καρκινογένεσης, ωστόσο η ανάπτυξη FAH

εκτιμήθηκε σε θηλυκούς επίμυες μετά από διακοπή 20 και 18 μηνών μετά από θεραπεία 3 και 6 μηνών, αντίστοιχα. Και στις δυο μελέτες παρατηρήθηκε αυξημένος αριθμός περιπτώσεων ηπατοκυτταρικών όγκων μετά από 18 και 20 μήνες χωρίς θεραπεία στο σκέλος της υψηλής δόσης των 32 mg/kg/ημέρα, καθώς και στο σκέλος της χαμηλότερης δόσης (αν και οι διαφορές δεν ήταν στατιστικά σημαντικές). Η έκθεση στο πλάσμα στον υποθετικό ουδό για δημιουργία όγκων στους επίμυες (δηλ. η δόση στην οποία δεν παρατηρείται ανάπτυξη FAH και ηπατικοί όγκοι) ήταν στο ίδιο εύρος με την κλινική έκθεση. Η σχετικότητα του ηπατοκαρκινογόνου δυναμικού της μικαφουγκίνης για τη θεραπευτική χρήση στον άνθρωπο δεν είναι γνωστή.

Η τοξικολογία της μικαφουγκίνης μετά από επαναλαμβανόμενη ενδοφλέβια χορήγηση σε επίμυες ή / και σκύλους έδειξε ανεπιθύμητες αντιδράσεις στο ήπαρ, στις ουροφόρες οδούς, στα ερυθροκύτταρα, και στα αναπαραγωγικά όργανα του άρρενος. Τα επίπεδα έκθεσης στα οποία οι αντιδράσεις αυτές δεν εμφανίστηκαν (No Observed Adverse Effect Level, NOAEL) ήταν στο ίδιο εύρος με την κλινική έκθεση ή χαμηλότερα. Επομένως, η εμφάνιση αυτών των ανεπιθύμητων αντιδράσεων πρέπει να είναι αναμενόμενη στην κλινική χρήση της μικαφουγκίνης στον άνθρωπο.

Στις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, αποκαλύφθηκαν καρδιαγγειακές επιδράσεις και επιδράσεις απελευθέρωσης ισταμίνης της μικαφουγκίνης, οι οποίες φαίνονται να εξαρτώνται από το χρόνο παραμονής πάνω από τον ουδό (time above threshold). Η παράταση του χρόνου έγχυσης, η οποία μειώνει τη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα, φάνηκε να περιορίζει αυτές τις επιδράσεις.

Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε επίμυες, τα σημεία ηπατοτοξικότητας συμπεριλάμβαναν αυξημένα ηπατικά ένζυμα και εκφυλιστικές μεταβολές των ηπατοκυττάρων, οι οποίες συνοδεύονταν από σημεία αντισταθμιστικής αναγέννησης. Σε σκύλους, οι επιδράσεις στο ήπαρ περιλάμβαναν την αύξηση του βάρους του ήπατος, και την κεντρολοβώδη υπερτροφία, ενώ δεν παρατηρήθηκαν εκφυλιστικές μεταβολές των ηπατοκυττάρων.

Στους επίμυες, σε μελέτες επαναλαμβανόμενων δόσεων διάρκειας 26 εβδομάδων, παρατηρήθηκε σχηματισμός κενοτοπίων στο επιθήλιο της νεφρικής πυέλου, καθώς επίσης και σχηματισμός κενοτοπίων και πάχυνση (υπερπλασία) του επιθηλίου της ουροδόχου κύστης. Σε μια δεύτερη μελέτη διάρκειας 26 εβδομάδων, υπερπλασία των κυττάρων του μεταβατικού επιθηλίου της ουροδόχου κύστης, εμφανίστηκε με πολύ χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης. Τα αποτελέσματα αυτά εμφάνισαν αναστρεψιμότητα σε μια περίοδο επαναπαρακολούθησης διάρκειας 18 μηνών. Η διάρκεια της χορήγησης μικαφουγκίνης σε αυτές τις μελέτες σε επίμυες (6 μήνες) ξεπερνά τη συνήθη διάρκεια της χορήγησης μικαφουγκίνης σε ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.1).

Η μικαφουγκίνη προκάλεσε αιμόλυση στο αίμα κουνελιών *in vitro*. Σε επίμυες, σημεία αιμολυτικής αναιμίας παρατηρήθηκαν μετά από επαναλαμβανόμενες ενέσεις εφόδου μικαφουγκίνης. Σε μελέτες επαναλαμβανόμενων δόσεων σε σκύλους, δεν παρατηρήθηκε αιμολυτική αναιμία.

Σε μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και στην ανάπτυξη, παρατηρήθηκε μειωμένο βάρος γέννησης. Σε κουνέλια παρατηρήθηκε μια αποβολή στη δόση των 32 mg/kg/ημέρα. Σε αρσενικούς επίμυες, οι οποίοι έλαβαν ενδοφλέβια αγωγή επί 9 εβδομάδες, παρατηρήθηκε ο σχηματισμός κενοτοπίων στα επιθηλιακά κύτταρα του πόρου της επιδιδυμίδας, αύξηση του βάρους της επιδιδυμίδας και μείωση του αριθμού των σπερματοκυττάρων (κατά 15%), ωστόσο, σε μελέτες διάρκειας 13 και 26 εβδομάδων οι μεταβολές αυτές δεν εμφανίστηκαν. Σε ενήλικες σκύλους, παρατηρήθηκε ατροφία των σπερματικών σωληναρίων με σχηματισμό κενοτοπίων του σπερματικού επιθηλίου και μείωση της ποσότητας του σπέρματος στις επιδιδυμίδες μετά από παρατεταμένη θεραπεία (39 εβδομάδες), αλλά όχι μετά από 13 εβδομάδες. Σε έφηβους σκύλους, η θεραπεία διάρκειας 39 εβδομάδων δεν προκάλεσε δοσοεξαρτώμενες βλάβες στους όρχεις και στην επιδιδυμίδα, κατά το τέλος της θεραπείας, αλλά μετά από μια περίοδο ελεύθερης θεραπείας 13 εβδομάδων παρατηρήθηκε δοσοεξαρτώμενη αύξηση στις βλάβες στις ομάδες θεραπείας κατά την αποκατάσταση.

Καμία δυσλειτουργία στην ανδρική ή γυναικεία γονιμότητα δεν παρατηρήθηκε σε μελέτες γονιμότητας και πρώιμης εμβρυικής ανάπτυξης σε επίμυες.

Η μικαφουγκίνη δεν ήταν μεταλλαξιογόνος ούτε κλαστογόνος όταν αξιολογήθηκε με μια τυπική σειρά *in vitro* και *in vivo* δοκιμασιών, συμπεριλαμβανομένων και μιας *in vitro* μελέτης μη προγραμματισμένης σύνθεσης DNA, κατά την οποία χρησιμοποιήθηκαν ηπατοκύτταρα επιμύων.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Σακχαρόζη
Κιτρικό οξύ (για ρύθμιση του pH)
Νατρίου υδροξείδιο (για ρύθμιση του pH)

6.2 Ασυμβατότητες

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

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο: 3 χρόνια

Ανασυσταθέν πυκνό διάλυμα σε φιαλίδιο

Έχει καταδειχθεί χημική και φυσική σταθερότητα του προϊόντος σε μορφή έτοιμη για χρήση επί 48 ώρες σε θερμοκρασία 25°C, όταν ανασυσταθεί με διάλυμα προς έγχυση χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ή διάλυμα γλυκόζης προς έγχυση 50 mg/ml (5%).

Αραιωμένο διάλυμα προς έγχυση

Έχει καταδειχθεί χημική και φυσική σταθερότητα του προϊόντος σε μορφή έτοιμη για χρήση επί 96 ώρες σε θερμοκρασία 25°C, όταν φυλάσσεται προστατευμένο από το φως και αραιωθεί με διάλυμα προς έγχυση χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ή διάλυμα γλυκόζης προς έγχυση 50 mg/ml (5%).

Από μικροβιολογικής άποψης, το ανασυσταθέν και το αραιωμένο διάλυμα θα πρέπει να χρησιμοποιούνται αμέσως. Εάν το διάλυμα δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρόνος φύλαξης σε μορφή έτοιμη για χρήση και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν θα πρέπει κανονικά να υπερβούν τις 24 ώρες σε θερμοκρασία 2 έως 8°C, εκτός εάν η ανασύσταση και η αραιώση πραγματοποιήθηκε υπό ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Μη ανοιγμένα φιαλίδια

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.
Για τις συνθήκες φύλαξης μετά την ανασύσταση και αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Γυάλινο, διαφανές φιαλίδιο τύπου I των 10 ml με ελαστικό πώμα βουτυλίου και αποσπώμενο καπάκι. Το φιαλίδιο είναι τυλιγμένο με μεμβράνη προστασίας από την υπερϊώδη ακτινοβολία.

Μεγέθη συσκευασίας: συσκευασίες του 1 φιαλιδίου.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

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

Το Miconazole/Teva δεν πρέπει να αναμειγνύεται ή να εγχύεται ταυτόχρονα με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, εκτός από εκείνα που αναφέρονται παρακάτω. Εφαρμόζοντας άσηπτες τεχνικές σε θερμοκρασία δωματίου, το Miconazole/Teva ανασυστάται και αραιώνεται ως εξής:

1. Το πλαστικό καπάκι πρέπει να αφαιρείται από το φιαλίδιο και το πόμα να απολυμαίνεται με οινόπνευμα.
2. Θα πρέπει να χορηγηθούν πέντε ml διαλύματος προς έγχυση χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ή διαλύματος γλυκόζης προς έγχυση 50 mg/ml (5%) (τα οποία θα ληφθούν από φιάλη/ασκό των 100 ml) σε κάθε φιαλίδιο, από την πλευρική επιφάνεια του εσωτερικού τοιχώματος, υπό άσηπτες συνθήκες και με αργό ρυθμό. Παρόλο που το πυκνό διάλυμα θα σχηματίσει αφρό, θα πρέπει να καταβληθεί κάθε δυνατή προσπάθεια για να ελαχιστοποιηθεί η ποσότητά του. Θα πρέπει να ανασυσταθεί επαρκής αριθμός φιαλιδίων Miconazole/Teva προκειμένου να ληφθεί η απαιτούμενη δόση σε mg (βλ. πίνακα παρακάτω).
3. Το φιαλίδιο θα πρέπει να περιστραφεί με ήπιες κινήσεις. ΜΗΝ ΤΟ ΑΝΑΚΙΝΕΙΤΕ. Η κόνις θα διαλυθεί πλήρως. Το πυκνό διάλυμα θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Το φιαλίδιο προορίζεται για μία μόνο χρήση. Συνεπώς, το μη χρησιμοποιημένο ανασυσταθέν πυκνό διάλυμα πρέπει να απορριφθεί άμεσα.
4. Θα πρέπει να ληφθεί όλη η ποσότητα του ανασυσταθέντος πυκνού διαλύματος από κάθε φιαλίδιο και να επιστραφεί στη φιάλη/ασκό έγχυσης από την οποία είχε αρχικά ληφθεί. Το αραιωμένο διάλυμα προς έγχυση θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Έχει καταδειχθεί η χημική και φυσική σταθερότητα του έτοιμου για χρήση προϊόντος επί 96 ώρες σε θερμοκρασία 25°C, όταν φυλάσσεται προστατευμένο από το φως και έχει αραιωθεί με τον τρόπο που περιγράφηκε παραπάνω.
5. Η φιάλη/ασκός έγχυσης θα πρέπει να αναστραφεί με ήπιες κινήσεις για να διασπαρθεί το αραιωμένο διάλυμα αλλά να ΜΗΝ αναδευτεί, προκειμένου να αποτραπεί ο σχηματισμός αφρού. Το διάλυμα δεν πρέπει να χρησιμοποιείται εάν είναι θολό ή περιέχει ίζημα.
6. Η φιάλη/ασκός έγχυσης που περιέχει το αραιωμένο διάλυμα προς έγχυση θα πρέπει να τοποθετηθεί μέσα σε μια αδιαφανή σακούλα που κλείνει, προκειμένου να προστατευτεί από το φως.

Παρασκευή του διαλύματος προς έγχυση

Δόση (mg)	Φιαλίδιο Miconazole/Teva που θα χρησιμοποιηθεί (mg/φιαλίδιο)	Όγκος χλωριούχου νατρίου (0,9%) ή γλυκόζης (5%) που πρέπει να προστεθεί σε κάθε φιαλίδιο	Όγκος (συγκέντρωση) ανασυσταθείσας σκόνης	Τυπική έγχυση (προσθήκη έως τα 100 ml) Τελική συγκέντρωση
50	1 x 50	5 ml	περίπου 5 ml (10 mg/ml)	0,5 mg/ml
100	1 x 100	5 ml	περίπου 5 ml (20 mg/ml)	1,0 mg/ml
150	1 x 100 + 1 x 50	5 ml	περίπου 10 ml	1,5 mg/ml
200	2 x 100	5 ml	περίπου 10 ml	2,0 mg/ml

Μετά από την ανασύσταση και την αραιώση, το διάλυμα θα πρέπει να χορηγείται με

ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας περίπου 1 ώρας.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Teva B.V.
Swensweg 5, Haarlem,
2031 GA,
Ολλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ