

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

NILAFUSTIN 100 mg Κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 100 mg ανιδουλαφουνγκίνης

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

Έκδοχο με γνωστή δράση

Φρουκτόζη 102,5 mg ανά φιαλίδιο

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Λευκή ως υπόλευκη πάστα (cake) ή σκόνη.

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

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της διηθητικής καντιντίασης σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 1 μηνός έως < 18 ετών (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με NILAFUSTIN θα πρέπει να χορηγείται από γιατρό με πείρα στην αντιμετώπιση διηθητικών μυκητιασικών λοιμώξεων.

Δοσολογία

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.

Πληθυσμός ενηλίκων (δοσολογία και διάρκεια θεραπείας)

Την Ημέρα 1, θα πρέπει να χορηγηθεί μία εφάπαξ δόση εφόδου 200 mg, ακολουθούμενη εφεξής 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.

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 νεφρικής ανεπάρκειας, συμπεριλαμβανομένων αυτών που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση. Το NILAFUSTIN 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 (ηλικίας 1 μηνός έως < 18 ετών) (δοσολογία και διάρκεια θεραπείας)

Θα πρέπει να χορηγείται μια εφάπαξ δόση εφόδου 3,0 mg/kg (δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 200 mg), κατά την Ημέρα 1, ακολουθούμενη εφεξής από δόση συντήρησης 1,5 mg/kg ημερησίως (δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 100 mg).

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.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του NILAFUSTIN δεν έχουν τεκμηριωθεί σε νεογνά (ηλικίας < 1 μηνός) (βλ. παράγραφο 4.4).

Τρόπος χορήγησης

Για ενδοφλέβια χρήση μόνο.

Το NILAFUSTIN θα πρέπει να ανασυσταθεί με ύδωρ για ενέσιμα σε συγκέντρωση 3,33 mg/mL και στη συνέχεια να αραιωθεί σε συγκέντρωση 0,77 mg/mL για το τελικό διάλυμα έγχυσης. Για έναν παιδιατρικό ασθενή, ο όγκος του διαλύματος έγχυσης που απαιτείται για τη χορήγηση της δόσης θα κυμαίνεται ανάλογα με το βάρος του παιδιού. Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση (βλ. παράγραφο 6.6).

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

Το NILAFUSTIN δεν πρέπει να χορηγείται ως ταχεία εφάπαξ 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 NILAFUSTIN δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ενδοκαρδίτιδα από *Candida*, οστεομυελίτιδα ή μηνιγγίτιδα.

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η θεραπεία με NILAFUSTIN σε νεογνά (ηλικίας < 1 μηνός) δεν συνιστάται. Η θεραπεία των νεογνών απαιτεί να ληφθεί υπόψη η κάλυψη για γενικευμένη καντιντίαση, συμπεριλαμβανομένου του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ). Μη κλινικά μοντέλα λοίμωξης υποδεικνύουν ότι απαιτούνται υψηλότερες δόσεις της ανιδουλαφουνγκίνης για την επίτευξη επαρκούς διείδυσης στο ΚΝΣ (βλ. παράγραφο 5.3), γεγονός που οδηγεί σε υψηλότερες δόσεις πολυσορβικού 80, ένα έκδοχο του παρασκευάσματος. Όπως έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία, οι υψηλές δόσεις πολυσορβικών έχουν συσχετιστεί με δυνητικά απειλητικές για τη ζωή τοξικότητες σε νεογνά.

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα για την υποστήριξη της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας υψηλότερων δόσεων της ανιδουλαφουνγκίνης από αυτές που συνιστώνται στην παράγραφο 4.2.

Ηπατικές επιδράσεις

Έχουν παρατηρηθεί αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων σε υγιή άτομα και ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ανιδουλαφουνγκίνη. Σε ορισμένους ασθενείς με σοβαρές υποκείμενες νόσους, οι οποίοι λάμβαναν πολυάριθμα συγχωρηγούμενα φάρμακα παράλληλα με ανιδουλαφουνγκίνη, 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 ανιδουλαφουνγκίνη θα πρέπει να παρακολουθούνται για ενδείξεις επιδείνωσης της ηπατικής λειτουργίας και να εκτιμάται η σχέση κινδύνου/οφέλους της συνεχιζόμενης θεραπείας με ανιδουλαφουνγκίνη.

Αναφυλακτικές αντιδράσεις

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

Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις

Με την ανιδουλαφουνγκίνη 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 της ανιδουλαφουνγκίνης δεν υπερβαίνει το 1,1 mg/min (βλ. παράγραφο 4.8).

Έχει παρατηρηθεί επιδείνωση των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων από τη συγχωρήγηση 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 συγχωρήγηση ανιδουλαφουνγκίνης και αναισθητικών παραγόντων.

Περιεκτικότητα σε φρουκτόζη

Οι ασθενείς με κληρονομική δυσανεξία στη φρουκτόζη (HFI) δεν θα πρέπει να λάβουν αυτό το φάρμακο εκτός εάν είναι απολύτως απαραίτητο.

Τα μωρά και τα μικρά παιδιά (ηλικίας κάτω των 2 ετών) μπορεί να μην έχουν ακόμα διαγνωστεί με HFI. Τα φάρμακα (τα οποία περιέχουν φρουκτόζη) που χορηγούνται ενδοφλεβίως μπορεί να είναι απειλητικά για τη ζωή και δεν θα πρέπει να χορηγούνται σε αυτόν τον πληθυσμό, εκτός και αν υπάρχει υπερβολικά μεγάλη κλινική ανάγκη και δεν διατίθενται εναλλακτικά προϊόντα. Πριν από τη χορήγηση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος, πρέπει να λαμβάνεται από κάθε ασθενή λεπτομερές ιστορικό αναφορικά με τα συμπτώματα της HFI.

Περιεκτικότητα σε νάτριο

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 ανιδουλαφουνγκίνη 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 της ανιδουλαφουνγκίνης και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που είναι πιθανό να συγχωρηγηθούν. Δεν συνιστάται προσαρμογή της δοσολογίας κανενός εκ των δύο φαρμακευτικών προϊόντων όταν η ανιδουλαφουνγκίνη συγχωρηγείται με κυκλοσπορίνη, βορικοναζόλη ή τακρόλιμους, και δε συνιστάται καμία προσαρμογή της δοσολογίας της ανιδουλαφουνγκίνης όταν αυτό συγχωρηγείται με αμφοτερικίνη Β ή ριφαμπικίνη.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με τη χρήση της ανιδουλαφουνγκίνης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

Το NILAFUSTIN δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν το όφελος για τη μητέρα υπερκαλύπτει σαφώς τον ενδεχόμενο κίνδυνο για το έμβρυο.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η ανιδουλαφουνγκίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Τα διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά δεδομένα σε ζώα έδειξαν απέκκριση της ανιδουλαφουνγκίνης στο γάλα.

Ο κίνδυνος για το παιδί που θηλάζει δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/θα αποφευχθεί η θεραπεία με το NILAFUSTIN, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Για την ανιδουλαφουνγκίνη, 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 εφαρμόζεται.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Σχετιζόμενες με την έγχυση ανεπιθύμητες αντιδράσεις έχουν αναφερθεί με τη χορήγηση της ανιδουλαφουνγκίνης σε κλινικές μελέτες, στις οποίες συγκαταλέγονταν εξάνθημα, κνησμός, δύσπνοια, βρογχόσπασμος, υπόταση (συχνά συμβάντα), ερυθρότητα προσώπου, έξαψη και κνίδωση (όχι συχνά συμβάντα), που συνοψίζονται στον Πίνακα 1 (βλ. παράγραφο 4.4).

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 ανιδουλαφουνγκίνης, 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 (≥ 10.000 έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και από αυθόρμητες αναφορές με συχνότητα μη γνωστές (δεν μπορούν να 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	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 πήκτικότητας			
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος						Αναφυλακτική καταπληξία (shock), αναφυλακτική

Κατηγορία/ Οργανικό σύστημα	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
						αντίδραση*
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υποκαλιαιμία	Υπεργλυκαιμία				
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Σπασμός, κεφαλαλγία				
Αγγειακές διαταραχές		Υπόταση, υπέρταση	Έξαψη, ερυθρότητα προσώπου			
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια της ανιδουλαφουγκίνης διερευνήθηκε σε 68 παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 1 μηνός έως < 18 ετών) με ICC σε μια προοπτική, ανοικτής επισήμανσης, μη συγκριτική παιδιατρική μελέτη (βλ. παράγραφο 5.1). Οι συχνότητες ορισμένων ανεπιθύμητων ενεργειών του ήπατος και των χοληφόρων, συμπεριλαμβανομένης της αυξημένης αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) και της αυξημένης ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST), εμφανίστηκαν με υψηλότερη συχνότητα (7-10%) σε αυτούς τους

παιδιατρικούς ασθενείς, σε σχέση με τη συχνότητα που έχει παρατηρηθεί σε ενήλικες (2%). Παρόλο που η τύχη ή οι διαφορές στη βαρύτητα της υποκείμενης νόσου μπορεί να έχουν συμβάλει, δεν μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο οι ανεπιθύμητες ενέργειες του ήπατος και των χοληφόρων να συμβαίνουν πιο συχνά σε παιδιατρικούς ασθενείς συγκριτικά με τους ενήλικες.

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 στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>).

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 ανιδουλαφουνγκίνης 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 ($\leq 3 \times$ το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN)).

Κατά τη διάρκεια μιας παιδιατρικής κλινικής δοκιμής, ένας ασθενής έλαβε δύο δόσεις ανιδουλαφουνγκίνης που ήταν 143% της αναμενόμενης δόσης. Δεν αναφέρθηκαν κλινικές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Το NILAFUSTIN δεν απομακρύνεται με αιμοδιύλιση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

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

Μηχανισμός δράσης

Η ανιδουλαφουνγκίνη είναι μια ημισυνθετική εχινοκανδίνη, ένα λιποπεπτίδιο που συντίθεται από ένα προϊόν ζύμωσης του *Aspergillus nidulans*.

Η ανιδουλαφουνγκίνη 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. Η ανιδουλαφουνγκίνη έχει δείξει μυκητοκτόνο δράση έναντι ειδών *Candida*, καθώς και δράση έναντι περιοχών ενεργού κυτταρικής ανάπτυξης των υφών του *Aspergillus fumigatus*.

Δραστηκότητα *in vitro*

Η ανιδουλαφουνγκίνη παρουσίασε δραστηκότητα *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 κασποφουνγκίνη. 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 την ανιδουλαφουνγκίνη.

Η *in vitro* δραστηριότητα της ανιδουλαφουνγκίνης έναντι ειδών *Candida* δεν είναι ομοιόμορφη. Ειδικά για την *C. parapsilosis*, οι τιμές MIC της ανιδουλαφουνγκίνης 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 *Candida* στην ανιδουλαφουνγκίνη, 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>	4	4
Άλλα είδη <i>Candida</i> ¹	Ανεπαρκή στοιχεία	

¹ Τα όρια ευαισθησίας που δεν σχετίζονται με είδη έχουν καθοριστεί κυρίως με βάση δεδομένα PK/PD και είναι ανεξάρτητα από τις κατανομές MIC συγκεκριμένων ειδών *Candida*. Είναι για χρήση μόνο για οργανισμούς που δεν έχουν συγκεκριμένα όρια ευαισθησίας

Δραστηριότητα *in vivo*

Η ανιδουλαφουνγκίνη όταν χορηγήθηκε παρεντερικά ήταν αποτελεσματική έναντι ειδών *Candida* τόσο σε μοντέλα ποντικών και κουνελιών με ανοσολογική επάρκεια όσο και με ανοσοκαταστολή. Η θεραπεία με ανιδουλαφουνγκίνη 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

Καντινταϊμία και άλλες μορφές Διηθητικής Καντιντίασης

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ανιδουλαφουνγκίνης αξιολογήθηκε σε μια βασική (pivotal), τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, πολυκεντρική, πολυεθνική μελέτη Φάσης 3 σε κατά κύριο λόγο μη ουδετεροπενικούς ασθενείς με καντινταϊμία και σε περιορισμένο αριθμό ασθενών με εν τω βάθει λοίμωξη 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 ανιδουλαφουνγκίνη (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 φαρμακευτικά προϊόντα και ήταν άπυρτοι για τουλάχιστον 24 ώρες, και ότι οι πιο πρόσφατες καλλιέργειες αίματος ήταν αρνητικές για είδη *Candida*.

Οι ασθενείς που έλαβαν τουλάχιστον μία δόση φαρμακευτικών προϊόντων 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 της ανιδουλαφουνγκίνης 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 (256) 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 της ανιδουλαφουνγκίνης 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 τρία είδη στην ομάδα της ανιδουλαφουνγκίνης. 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

	Ανιδουλαφουνγκίνη	Φλουκοναζόλη	Διαφορά μεταξύ των ομάδων ^α (95% CI)
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/ $\text{mm}^3 > 500$)	94/124 (75.8 %)	69/114 (60.5 %)	-
Ουδετεροπενικοί ασθενείς (ANC, κύτταρα/ $\text{mm}^3 \leq 500$)	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

^α Υπολογίζεται ως ανιδουλαφουνγκίνη 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 δευτερευόντων χρονικών σημείων.

Τα ποσοστά θνητότητας σε αμφότερα τα σκέλη της ανιδουλαφουνγκίνης και της φλουκοναζόλης παρουσιάζονται παρακάτω στον Πίνακα 4:

Πίνακας 4. Θνητότητα

	Ανιδουλαφουνγκίνη	Φλουκοναζόλη
--	-------------------	--------------

Συνολική θνητότητα της μελέτης	29/127 (22.8 %)	37/118 (31.4 %)
Θνητότητα κατά τη διάρκεια της θεραπείας της μελέτης	10/127 (7.9 %)	17/118 (14.4 %)
Θνητότητα οφειλόμενη σε λοίμωξη από <i>Candida</i>	2/127 (1.6 %)	5/118 (4.2 %)

Επιπρόσθετα Δεδομένα σε Ουδετεροπενικούς Ασθενείς

Η αποτελεσματικότητα της ανιδουλαφουγγικής (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 της κασποφουγγικής 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 ανιδουλαφουγγική. 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 θνητότητα από κάθε αιτία έως το τέλος της μελέτης (επίσκεψη παρακολούθησης στις 6 εβδομάδες) ήταν 21/46 (45,7%).

Η αποτελεσματικότητα της ανιδουλαφουγγικής 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 ανιδουλαφουγγική (ενδοφλέβια δόση εφόδου 200 mg, ακολουθούμενη από ενδοφλέβια δόση 100 mg ημερησίως) είτε κασποφουγγική (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 στην ανιδουλαφουγγική, 3 στην κασποφουγγική). Η πλειονότητα των ασθενών εμφάνιζε μόνο καντινταιμία. Τα πιο συχνά παθογόνα που απομονώθηκαν κατά την αρχική αξιολόγηση ήταν *C. tropicalis* (4 ανιδουλαφουγγική, 0 κασποφουγγική), *C. parapsilosis* (2 ανιδουλαφουγγική, 1 κασποφουγγική), *C. krusei* (2 ανιδουλαφουγγική, 1 κασποφουγγική) και *C. ciferrii* (2 ανιδουλαφουγγική, 0 κασποφουγγική). Το ποσοστό επιτυχούς συνολικής ανταπόκρισης στο Τέλος της Ενδοφλέβιας Θεραπείας (κύριο τελικό σημείο) ήταν 8/11 (72,7%) για την ανιδουλαφουγγική και 3/3 (100,0%) για την κασποφουγγική (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 την ανιδουλαφουγγική και 3/3 (100,0%) για την κασποφουγγική (διαφορά -27,3, 95% CI -80,9, 40,3). Η θνητότητα από κάθε αιτία έως και την επίσκεψη παρακολούθησης στις 6 εβδομάδες για την ανιδουλαφουγγική (πληθυσμός MITT) ήταν 4/11 (36,4%) και 2/3 (66,7%) για την κασποφουγγική.

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 της ανιδουλαφουγγικής (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 ανιδουλαφουγγική. 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 θνητότητα 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 της ανιδουλαφουγγκίνης (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 ανιδουλαφουγγκίνη. 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 θνητότητα από κάθε αιτία έως την επίσκεψη παρακολούθησης στις 6 εβδομάδες παρουσιάζονται στον Πίνακα 5.

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

	Πληθυσμός MITT n/N (%)
Συνολική Επιτυχής Ανταπόκριση στο ΕΟΙΥΤ^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 ΕΟΤ^β	94/129 (72.9)
Θνητότητα από Κάθε Αιτία	40/129 (31.0)
^α Ως επιτυχής συνολική ανταπόκριση καθορίστηκε η κλινική και μικροβιολογική επιτυχία	
^β ΕΟΙΥΤ, Τέλος της ενδοφλέβιας θεραπείας. ΕΟΤ, Τέλος όλης της θεραπείας	

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μια προοπτική, ανοικτής επισήμανσης, μη συγκριτική, πολυεθνική μελέτη αξιολόγησε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της ανιδουλαφουγγκίνης σε 68 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 1 μηνός έως < 18 ετών με διηθητική καντιντίαση, συμπεριλαμβανομένης της καντινταιμίας (ICC). Οι ασθενείς στρωματοποιήθηκαν ανά ηλικία (1 μηνός έως < 2 ετών, 2 έως < 5 ετών και 5 έως <18 ετών) και έλαβαν μία φορά ημερησίως ενδοφλέβια ανιδουλαφουγγκίνη (3,0 mg/kg δόση εφόδου κατά την Ημέρα 1, και 1,5 mg/kg ημερήσια δόση συντήρησης μετέπειτα) για έως 35 ημέρες, ακολουθούμενη από προαιρετική μετάβαση σε από του στόματος φλουκοναζόλη (6-12 mg/kg/ημέρα, μέγιστη δόση 800 mg/ημέρα). Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε παρακολούθηση στις 2 και 6 εβδομάδες μετά το ΕΟΤ.

Μεταξύ των 68 ασθενών που έλαβαν ανιδουλαφουγγκίνη, 64 είχαν μικροβιολογικά επιβεβαιωμένη λοίμωξη από *Candida* και αξιολογήθηκαν για αποτελεσματικότητα στον τροποποιημένο πληθυσμό με πρόθεση για θεραπεία (MITT). Συνολικά, σε 61 ασθενείς (92,2%) απομονώθηκε *Candida* μόνο στο αίμα. Τα πιο συχνά παθογόνα που απομονώθηκαν ήταν *Candida albicans* (25 [39,1%] ασθενείς), ακολουθούμενη από *Candida parapsilosis* (17 [26,6%] ασθενείς) και *Candida tropicalis* (9 [14,1%] ασθενείς). Ως επιτυχής συνολική ανταπόκριση ορίστηκε η επίτευξη τόσο επιτυχούς κλινικής ανταπόκρισης (ίαση ή βελτίωση) όσο και επιτυχούς μικροβιολογικής ανταπόκρισης (εκρίζωση ή πιθανολογούμενη εκρίζωση). Τα συνολικά ποσοστά επιτυχούς συνολικής ανταπόκρισης στον πληθυσμό MITT παρουσιάζονται στον Πίνακα 6.

Πίνακας 6. Σύνοψη της επιτυχούς συνολικής ανταπόκρισης ανά ηλικιακή ομάδα, πληθυσμός MITT

Επιτυχής συνολική ανταπόκριση, n (%)					
Χρονικό σημείο	Συνολική ανταπόκριση	1 μηνός έως < 2 ετών (N=16) n (n/N, %)	2 έως < 5 ετών (N=18) n (n/N, %)	5 έως < 18 ετών (N=30) n (n/N, %)	Συνολικά (N=64) n (n/N, %)
EOIVT	Επιτυχής	11 (68.8)	14 (77.8)	20 (66.7)	45 (70.3)
	95% CI	(41.3, 89.0)	(52.4, 93.6)	(47.2, 82.7)	(57.6, 81.1)
EOT	Επιτυχής	11 (68.8)	14 (77.8)	21 (70.0)	46 (71.9)
	95% CI	(41.3, 89.0)	(52.4, 93.6)	(50.6, 85.3)	(59.2, 82.4)
Παρακολούθηση (Follow-up, FU) στις 2 εβδομάδες	Επιτυχής	11 (68.8)	13 (72.2)	22 (73.3)	46 (71.9)
	95% CI	(41.3, 89.0)	(46.5, 90.3)	(54.1, 87.7)	(59.2, 82.4)
Παρακολούθηση (Follow-up, FU) στις 6 εβδομάδες	Επιτυχής	11 (68.8)	12 (66.7)	20 (66.7)	43 (67.2)
	95% CI	(41.3, 89.0)	(41.0, 86.7)	(47.2, 82.7)	(54.3, 78.4)

95% CI = Ακριβές διάστημα εμπιστοσύνης 95% για διωνυμικά ποσοστά με χρήση της μεθόδου Clopper-Pearson, EOIVT = Τέλος ενδοφλέβιας θεραπείας, EOT = Τέλος όλης της θεραπείας, FU = Παρακολούθηση, MITT = Τροποποιημένος με πρόθεση για θεραπεία, N = Αριθμός ασθενών στον πληθυσμό, n = Αριθμός ασθενών με ανταποκρίσεις

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Γενικά φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά

Η φαρμακοκινητική της ανιδουλαφουνγκίνης 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 της ανιδουλαφουνγκίνης 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. Η ανιδουλαφουνγκίνη συνδέεται εκτενώς (>99%) με τις ανθρώπινες πρωτεΐνες πλάσματος. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί ειδικές μελέτες ιστικής κατανομής της ανιδουλαφουνγκίνης σε ανθρώπους. Επομένως, δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με το κατά πόσο η ανιδουλαφουνγκίνη διεισδύει στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY) και/ή διέρχεται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό.

Βιομετασχηματισμός

Η ανιδουλαφουνγκίνη δεν μεταβολίζεται στο ήπαρ. Επίσης, η ανιδουλαφουνγκίνη δεν αποτελεί κλινικά σημαντικό υπόστρωμα, επαγωγή ή αναστολέα των ισοενζύμων του κυτοχρώματος P450. Θεωρείται απίθανο να έχει κλινικά σημαντικές επιδράσεις στο μεταβολισμό των φαρμάκων που μεταβολίζονται από τα ισοένζυμα του κυτοχρώματος P450.

Σε φυσιολογική θερμοκρασία και pH, η ανιδουλαφουνγκίνη υφίσταται βραδεία χημική αποδόμηση σε ένα πεπτίδιο ανοικτού δακτυλίου που στερείται αντιμυκητιασικής δράσης. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, ο *in vitro* χρόνος ημιζωής της αποδόμησης της ανιδουλαφουνγκίνης είναι περίπου 24 ώρες. *In vivo*, το προϊόν ανοικτού δακτυλίου μετατρέπεται, στη συνέχεια, σε πεπτιδικά υποπροϊόντα και απεκκρίνεται κυρίως μέσω της χολής.

Αποβολή

Η κάθαρση της είναι περίπου 1 λίτρο/ώρα. Η ανιδουλαφουνγκίνη 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 αποβολής του προφίλ. Σε μια κλινική μελέτη εφάπαξ δόσης, χορηγήθηκε ραδιοεπισημασμένη (¹⁴C) ανιδουλαφουνγκίνη (~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. Οι συγκεντρώσεις της ανιδουλαφουνγκίνης 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

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

Ειδικοί πληθυσμοί

Ασθενείς με μυκητιασικές λοιμώξεις

Η φαρμακοκινητική της ανιδουλαφουνγκίνης 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/min, 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 της ανιδουλαφουνγκίνης.

Φύλο

Οι συγκεντρώσεις της ανιδουλαφουνγκίνης 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 l/h) και της ομάδας μη ηλικιωμένων ασθενών (ασθενείς ηλικίας < 65 ετών, διάμεση CL = 1,22 l/h), αν και το εύρος της κάθαρσης ήταν παρόμοιο.

Εθνικότητα

Η φαρμακοκινητική της ανιδουλαφουνγκίνης 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 συγχορηγούμενης αντιρετροϊκής θεραπείας.

Ηπατική ανεπάρκεια

Η ανιδουλαφουνγκίνη δεν μεταβολίζεται στο ήπαρ. Η φαρμακοκινητική της ανιδουλαφουνγκίνης εξετάστηκε σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια κατηγορίας A, B ή C κατά Child-Pugh. Οι συγκεντρώσεις της δεν αυξήθηκαν σε ασθενείς 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

Η ανιδουλαφουνγκίνη έχει αμελητέα νεφρική κάθαρση (<1%). Σε μια κλινική μελέτη ασθενών με ήπια, μέτρια, σοβαρή και τελικού σταδίου (εξαρτώμενη από αιμοδιύλιση) νεφρική ανεπάρκεια, η φαρμακοκινητική της ανιδουλαφουνγκίνης ήταν παρόμοια με αυτήν που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με

φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η ανιδουλαφουνγκίνη δεν απομακρύνεται με αιμοδιύλιση και μπορεί να χορηγηθεί ανεξαρτήτως του χρόνου διεξαγωγής της αιμοδιύλισης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική της ανιδουλαφουνγκίνης 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.

Η φαρμακοκινητική της ανιδουλαφουνγκίνης διερευνήθηκε σε 66 παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 1 μηνός έως <18 ετών) με ICC σε μια προοπτική, ανοικτής επισήμανσης, μη συγκριτική παιδιατρική μελέτη μετά από χορήγηση δόσης εφόδου των 3,0 mg/kg και δόσης συντήρησης των 1,5 mg/kg/ημέρα (βλ. παράγραφο 5.1). Με βάση την φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού συνδυασμένων δεδομένων από ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς με ICC, οι μέσες παράμετροι της έκθεσης ($AUC_{0-24,ss}$ και $C_{min,ss}$) κατά τη σταθερή κατάσταση στο σύνολο των παιδιατρικών ασθενών στις διάφορες ηλικιακές ομάδες (1 μηνός έως < 2 ετών, 2 έως < 5 ετών και 5 έως <18 ετών) ήταν συγκρίσιμες με αυτές των ενηλίκων που λαμβάνουν δόση εφόδου των 200 mg και δόση συντήρησης των 100 mg/ημέρα. Η προσαρμοσμένη ανάλογα με το σωματικό βάρος CL (L/h/kg) και ο όγκος κατανομής κατά τη σταθερή κατάσταση (L/kg) ήταν παρόμοια στις διάφορες ηλικιακές ομάδες.

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 ανιδουλαφουνγκίνη δεν παρείχαν καμία ένδειξη για πιθανότητα εμφάνισης γονοτοξικότητας. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μακροχρόνιες μελέτες σε ζώα για την εκτίμηση της ενδεχομένης καρκινογόνου δράσης της ανιδουλαφουνγκίνης.

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

Η ανιδουλαφουνγκίνη 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. Η ανιδουλαφουνγκίνη 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 της ανιδουλαφουνγκίνης στον εγκέφαλο ήταν χαμηλή (λόγος εγκεφάλου-πλάσματος περίπου 0,2) σε μη μολυσμένους ενήλικες και νεογέννητους αρουραίους μετά από μία εφάπαξ δόση. Ωστόσο, οι συγκεντρώσεις στον εγκέφαλο αυξήθηκαν σε μη μολυσμένους νεογέννητους αρουραίους μετά από 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 κεντρικού νευρικού συστήματος (K.N.Σ.), έχει δειχθεί ότι η ανιδουλαφουνγκίνη μειώνει το μυκητιασικό φορτίο στον εγκέφαλο. Τα αποτελέσματα από μελέτες φαρμακοκινητικής-φαρμακοδυναμικής σε μοντέλα κουνελιών με γενικευμένη καντιντίαση και αιματογενή μηνιγοεγκεφαλίτιδα από *Candida* κατέδειξαν ότι απαιτούνταν υψηλότερες δόσεις της ανιδουλαφουνγκίνης για τη βέλτιστη θεραπεία λοιμώξεων των ιστών του K.N.Σ. σε σχέση με τους ιστούς εκτός K.N.Σ. (βλ. παράγραφο 4.4).

Χορηγήθηκε σε αρουραίους ανιδουλαφουνγκίνη 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.

Μελέτες σε ζώα σε αρουραίους έχουν δείξει ότι η ανιδουλαφουνγκίνη μπορεί να επηρεάσει την καρδιακή λειτουργία, αν και η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων είναι άγνωστη.

Μελέτες που διενεργήθηκαν σε νεαρούς αρουραίους δεν κατέδειξαν μεγαλύτερη ευαισθησία σε ηπατοτοξικότητα από την ανιδουλαφουνγκίνη σε σύγκριση με τα ενήλικα ζώα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

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

3 χρόνια

Ανασυσταθέν πυκνό σκευάσμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

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

Από μικροβιολογική άποψη, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρόνος αποθήκευσης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν από τη χρήση είναι ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες στους 2-8 ° C εκτός εάν η ανασύσταση / αραίωση έχει πραγματοποιηθεί σε ελεγχόμενες και επικυρωμένα άσηπτες συνθήκες.

Αραιωμένο διάλυμα για έγχυση

Μην καταψύχετε.

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση του αραιωμένου διαλύματος προς έγχυση έχει αποδειχθεί για 48 ώρες στους 25 °C.

Από μικροβιολογική άποψη, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρόνος αποθήκευσης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν από τη χρήση είναι ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες στους 2-8 ° C εκτός εάν η ανασύσταση / αραίωση έχει πραγματοποιηθεί σε ελεγχόμενες και επικυρωμένα άσηπτες συνθήκες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C-8°C). Επιτρέπονται αποκλίσεις για 96 ώρες έως τους 25°C και η σκόνη μπορεί να επιστραφεί σε ψυγείο.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες φύλαξης μετά την ανασύσταση και την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. Παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

30 ml άχρωμο γυάλινο φιαλίδιο τύπου I με ελαστικό πώμα βρωμοβουτυλίου επικαλυμμένο με φθοριωμένο πολυμερές και καπάκι από αλουμίνιο με πλαστικό κάλυμμα (flip-off).

Μέγεθος συσκευασίας: 1 φιαλίδιο.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

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

Ανασύσταση

Προβείτε σε άσηπτη ανασύσταση κάθε φιαλιδίου με 30 mL ύδατος για ενέσιμα για την επίτευξη συγκέντρωσης 3,33 mg/mL. Η διάρκεια της ανασύστασης μπορεί να φτάσει μέχρι τα 5 λεπτά. Μετά την ανασύσταση, το πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση πρέπει να είναι διαυγές, άχρωμο και ελεύθερο ορατών σωματιδίων.

Αραιώση 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 ενέσιμο διάλυμα γλυκόζης 50 mg/mL (5%) επιτυγχάνοντας συγκέντρωση ανιδουλαφουνγκίνης ίση με 0,77 mg/mL. Στον ακόλουθο πίνακα αναφέρονται οι όγκοι που απαιτούνται για κάθε δόση.

Απαιτήσεις σχετικά με την αραιώση για τη χορήγηση του NILAFUSTIN

Δόση	Αριθμός φιαλιδίων κόνεως	Συνολικός ανασυσταθείς όγκος	Όγκος αραιωτικού έγχυσης ^A	Συνολικός όγκος έγχυσης ^B	Ρυθμός έγχυσης	Ελάχιστη διάρκεια έγχυσης
100 mg	1	30 mL	100 mL	130 mL	1.4 mL/min	90 min
200 mg	2	60 mL	200 mL	260 mL	1.4 mL/min	180 min

^A 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

Το περιεχόμενο του ανασυσταμένου φιαλιδίου θα πρέπει να αραιώνεται σύμφωνα με τον παραπάνω πίνακα, ώστε να επιτυγχάνεται συγκέντρωση του τελικού διαλύματος έγχυσης ίση με 0,77 mg/mL. Για παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 1 μηνός έως <18 ετών, ο όγκος του διαλύματος έγχυσης που απαιτείται για τη χορήγηση της δόσης θα κυμαίνεται ανάλογα με το βάρος του ασθενούς (βλ. παράγραφο 4.2).

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).

Το διάλυμα θα πρέπει να ελέγχεται οπτικά για ύπαρξη σωματιδίων και αποχρωματισμό πριν από τη

χορήγηση. 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

DEMO ABEE ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

21° χλμ. Εθν. Οδού Αθηνών-Λαμίας,

14568 Κρυονέρι, Αττικής, Ελλάδα

T: +30 210 8161802, F: +30 210 8161587

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(-ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

<{MM/YYYY}>