

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Micafungin Reig Jofre, 50 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Micafungin Reig Jofre, 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Micafungin Reig Jofre, 50 mg

Każda fiolka zawiera 50 mg mikafunginy (w postaci mikafunginy sodowej).
Po rekonstytucji, każdy mL zawiera 10 mg mikafunginy (w postaci mikafunginy sodowej).

Micafungin Reig Jofre, 100 mg

Każda fiolka zawiera 100 mg mikafunginy (w postaci mikafunginy sodowej).
Po rekonstytucji, każdy mL zawiera 20 mg mikafunginy (w postaci mikafunginy sodowej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.
Proszek o barwie białej do białawej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Micafungin Reig Jofre jest wskazany:

U dorosłych, młodzieży w wieku ≥ 16 lat i osób w podeszłym wieku:

- W leczeniu inwazyjnej kandydozy.
- W leczeniu kandydozy przełyku u pacjentów, u których właściwe jest zastosowanie leczenia doustnego.
- W profilaktyce zakażeń wywołanych *Candida* u pacjentów poddawanych zabiegom przeszczepiania alogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych lub u pacjentów, u których przewiduje się wystąpienie neutropenii (bezwzględna liczba neutrofilów < 500 komórek/ μ L) utrzymującej się przez 10 lub więcej dni.

U dzieci (w tym noworodków) i młodzieży w wieku < 16 lat:

- W leczeniu inwazyjnej kandydozy.
- W profilaktyce zakażeń wywołanych *Candida* u pacjentów poddawanych zabiegom przeszczepiania alogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych lub u pacjentów, u których przewiduje się wystąpienie neutropenii (bezwzględna liczba neutrofilów < 500 komórek/ μ L) utrzymującej się przez 10 lub więcej dni.

Podczas podejmowania decyzji o zastosowaniu produktu leczniczego Micafungin Reig Jofre należy uwzględnić potencjalne ryzyko rozwoju nowotworów wątroby (patrz punkt 4.4). Z tego względu, produkt leczniczy Micafungin Reig Jofre można stosować wyłącznie wtedy, gdy stosowanie innych leków przeciwwgrzybiczych nie jest właściwe.

Należy wziąć pod uwagę oficjalne/lokalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwgrzybiczych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Micafungin Reig Jofre powinno być rozpoczęte przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu zakażeń grzybiczych.

Dawkowanie

W celu izolacji i identyfikacji szczepów chorobotwórczych przed rozpoczęciem leczenia zaleca się pobranie próbek w celu wykonania posiewów mikologicznych oraz innych badań laboratoryjnych (w tym badania histopatologicznego). Leczenie można rozpocząć przed otrzymaniem wyników posiewów i innych badań. Jednakże, po uzyskaniu wyników tych badań należy odpowiednio skorygować leczenie przeciwgrzybicze.

Dawkowanie mikafunginy zależy od masy ciała pacjenta, jak podano w tabelach poniżej:

Stosowanie u dorosłych, młodzieży w wieku ≥ 16 lat i osób w podeszłym wieku

Wskazanie		
	Masa ciała > 40 kg	Masa ciała $\leq$ 40 kg
Leczenie inwazyjnej kandydozy	100 mg/dobę*	2 mg/kg mc./dobę*
Leczenie kandydozy przełyku	150 mg/dobę	3 mg/kg mc./dobę
Profilaktyka zakażeń wywołanych <i>Candida</i>	50 mg/dobę	1 mg/kg mc./dobę

* W razie niezadowalającej odpowiedzi na leczenie, np. utrzymywania się dodatnich wyników posiewów lub braku poprawy klinicznej, dawkę można zwiększyć do 200 mg/dobę u pacjentów ważących > 40 kg lub do 4 mg/kg mc./dobę u pacjentów ważących $\leq$ 40 kg.

Czas trwania leczenia

Inwazyjna kandydoza: Czas trwania leczenia zakażenia wywołanego *Candida* powinien wynosić co najmniej 14 dni. Leczenie przeciwgrzybicze należy kontynuować co najmniej przez tydzień po uzyskaniu dwóch kolejnych ujemnych wyników posiewów krwi oraz **po** ustąpieniu przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażenia.

Kandydoza przełyku: W leczeniu kandydozy przełyku mikafunginę należy podawać co najmniej przez tydzień po ustąpieniu przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażenia.

Profilaktyka zakażeń wywołanych *Candida*: W profilaktyce zakażenia wywołanego *Candida* mikafunginę należy podawać co najmniej przez tydzień po stwierdzeniu normalizacji liczby neutrofilów.

Stosowanie u dzieci w wieku ≥ 4 miesięcy i młodzieży w wieku < 16 lat

Wskazanie		
	Masa ciała > 40 kg	Masa ciała $\leq$ 40 kg
Leczenie inwazyjnej kandydozy	100 mg/dobę*	2 mg/kg mc./dobę*
Profilaktyka zakażeń wywołanych <i>Candida</i>	50 mg/dobę	1 mg/kg mc./dobę

* W razie niezadowalającej odpowiedzi na leczenie, np. utrzymywania się dodatnich wyników posiewów lub braku poprawy klinicznej, dawkę można zwiększyć do 200 mg/dobę u pacjentów ważących > 40 kg lub do 4 mg/kg mc./dobę u pacjentów ważących $\leq$ 40 kg.

Stosowanie u dzieci w wieku < 4 miesięcy (w tym u noworodków)

Wskazanie	
Leczenie inwazyjnej kandydozy	4 do 10 mg/kg mc./dobę*
Profilaktyka zakażeń wywołanych <i>Candida</i>	2 mg/kg mc./dobę

* Po podaniu 4 mg/kg mc. mikafunginy dzieciom w wieku poniżej 4 miesięcy osiąga się podobną ekspozycję jak u dorosłych po podaniu 100 mg/dobę w leczeniu inwazyjnej kandydozy. Jeżeli podejrzewa się zakażenie ośrodkowego układu nerwowego (OUN), należy zastosować większą dawkę (np. 10 mg/kg mc.), ze względu na zależne od dawki przenikanie mikafunginy do OUN (patrz punkt 5.2).

Czas trwania leczenia

Inwazyjna kandydoza: Czas trwania leczenia zakażenia wywołanego *Candida* powinien wynosić co najmniej 14 dni. Leczenie przeciwwgrzybicze należy kontynuować co najmniej przez tydzień po uzyskaniu dwóch kolejnych ujemnych wyników posiewów krwi oraz **po** ustąpieniu przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażenia.

Profilaktyka zakażeń wywołanych *Candida*: W profilaktyce zakażenia wywołanego *Candida* mikafunginę należy podawać co najmniej przez tydzień po stwierdzeniu normalizacji liczby neutrofilów. Doświadczenie dotyczące stosowania mikafunginy u pacjentów w wieku poniżej 2 lat jest ograniczone.

Zaburzenie czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2). Obecnie, nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania mikafunginy u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i dlatego nie zaleca się stosowania jej w tej grupie pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenie czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie ustalono w wystarczającym stopniu bezpieczeństwa i skuteczności stosowania mikafunginy w dawkach 4 mg/kg mc. i 10 mg/kg mc. w leczeniu inwazyjnej kandydozy z zakażeniem OUN u dzieci w wieku poniżej 4 miesięcy (w tym u noworodków). Dostępne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1, 5.2.

Sposób podawania

Podanie dożylnie.

Po rekonstytucji i rozcieńczeniu, roztwór należy podawać w powolnej infuzji dożylnej, trwającej około 1 godziny. Szybsze podanie infuzji dożylnej może spowodować częstsze występowanie reakcji, których mediatorem jest histamina.

Instrukcja dotycząca sposobu przygotowania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, inne echinokandyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wpływ na wątrobę:

Obserwowano rozwój ognisk zmienionych hepatocytów (ang. *Foci of Altered Hepatocytes*, FAH) i raków wątrobowokomórkowych po 3-miesięcznym lub dłuższym okresie leczenia u szczurów. Zakładany próg dla rozwoju nowotworów u szczurów w przybliżeniu mieści się w zakresie ekspozycji klinicznej. Nie można wykluczyć znaczenia tej obserwacji dla stosowania terapeutycznego u ludzi. W trakcie leczenia mikafunginą należy dokładnie monitorować czynność wątroby. W celu zminimalizowania ryzyka regeneracji adaptacyjnej i, w następstwie, możliwości tworzenia się nowotworów wątroby, zaleca się wczesne przerwanie leczenia w przypadku wystąpienia istotnego i utrzymującego się zwiększenia aktywności AlAT/AspAT. Leczenie mikafunginą należy prowadzić po dokonaniu starannej oceny stosunku korzyści do ryzyka, szczególnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub przewlekłymi chorobami wątroby, stanowiącymi stany przednowotworowe, takimi jak zaawansowane włóknienie wątroby, marskość wątroby, wirusowe zapalenie wątroby, choroba wątroby u noworodków lub wrodzone niedobory enzymatyczne, lub u pacjentów otrzymujących jednocześnie leki o właściwościach hepatotoksycznych i (lub) genotoksycznych.

Leczenie mikafunginą wiązało się z istotnymi zaburzeniami czynności wątroby (zwiększenie aktywności AlAT, AspAT lub zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej > 3 razy niż wynosi górna granica normy) zarówno u zdrowych ochotników, jak i u pacjentów. U niektórych pacjentów obserwowano cięższe zaburzenia czynności wątroby, zapalenie wątroby lub niewydolność wątroby, w tym przypadki śmiertelne.

Dzieci w wieku < 1 roku mogą być bardziej podatni na uszkodzenie wątroby (patrz punkt 4.8).

Reakcje anafilaktyczne

Podczas stosowania mikafunginy mogą wystąpić reakcje anafilaktyczne i (lub) anafilaktoidalne, w tym wstrząs. W razie wystąpienia powyższych reakcji należy przerwać infuzję dożylną mikafunginy i zastosować odpowiednie leczenie.

Reakcje skórne

Zgłaszano skórne reakcje złuszczone, takie jak zespół Stevensa-Johnsona oraz toksyczną nekrolizę naskórka. Pacjentów, u których wystąpi wysypka, należy dokładnie monitorować, a jeżeli zmiany postępują, należy przerwać stosowanie mikafunginy.

Hemoliza

U pacjentów leczonych mikafunginą rzadko obserwowano powikłania hemolityczne, takie jak ostra hemoliza śródnaczyniowa lub niedokrwistość hemolityczna. Pacjentów, u których podczas leczenia mikafunginą stwierdza się kliniczne objawy hemolizy lub hemolizę w badaniach laboratoryjnych, należy dokładnie monitorować w kierunku nasilenia się tych objawów oraz rozważyć ryzyko i korzyści wynikające z kontynuowania leczenia mikafunginą.

Wpływ na nerki

Mikafungina może powodować choroby nerek, niewydolność nerek i nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych nerek. Należy dokładnie monitorować pacjentów w kierunku pogorszenia czynności nerek.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Mikafunginę i dezoksycholan amfoterycyny B powinno się podawać jednocześnie tylko wówczas, gdy korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko stosowania. Należy dokładnie monitorować toksyczne działanie dezoksycholanu amfoterycyny B (patrz punkt 4.5).

Pacjentów, którzy stosują syrolimus, nifedypinę lub itrakonazol jednocześnie z mikafunginą, należy monitorować w kierunku toksycznego działania syrolimusu, nifedypiny lub itrakonazolu i, jeśli to konieczne, należy zmniejszyć dawki syrolimusu, nifedypiny lub itrakonazolu (patrz punkt 4.5).

Dzieci i młodzież

Częstość występowania niektórych działań niepożądanych była większa u dzieci i młodzieży niż u pacjentów dorosłych (patrz punkt 4.8).

Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na fiolkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Mikafungina ma mały potencjał wchodzenia w interakcje z produktami leczniczymi metabolizowanymi z udziałem CYP3A.

Celem badań dotyczących interakcji, przeprowadzonych u osób zdrowych, była ocena potencjalnych interakcji mikafunginy z mykofenolanem mofetylu, cyklosporyną, takrolimusem, prednizolonem, syrolimusem, nifedypiną, flukonazolem, rytonawirem, ryfampicyną, itrakonazolem, worykonazolem i amfoterycyną B. W badaniach tych nie stwierdzono zmian w farmakokinetyce mikafunginy. Nie jest konieczne dostosowanie dawki mikafunginy podczas jednoczesnego stosowania wyżej wymienionych leków. Biodostępność (wartość AUC) itrakonazolu, syrolimusu i nifedypiny zwiększyła się w niewielkim stopniu w obecności mikafunginy (odpowiednio: 22%, 21% i 18%).

Jednoczesne podawanie mikafunginy i dezoksycholanu amfoterycyny B wiązało się z 30% zwiększeniem ekspozycji na dezoksycholan amfoterycyny B. Ponieważ może to mieć znaczenie kliniczne, mikafunginę i dezoksycholan amfoterycyny B powinno się podawać jednocześnie tylko wówczas, gdy korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko stosowania. Należy dokładnie monitorować toksyczne działanie dezoksycholanu amfoterycyny B (patrz punkt 4.4).

Pacjentów, którzy stosują syrolimus, nifedypinę lub itrakonazol jednocześnie z mikafunginą, należy monitorować w kierunku toksycznego działania syrolimusu, nifedypiny lub itrakonazolu i, jeśli to konieczne, należy zmniejszyć dawki syrolimusu, nifedypiny lub itrakonazolu (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak jest danych dotyczących stosowania mikafunginy u kobiet w ciąży. W badaniach na zwierzętach mikafungina przenikała przez barierę łożyska i obserwowano jej szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Produktu leczniczego Micafungin Reig Jofre nie należy stosować w czasie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy mikafungina przenika do mleka ludzkiego. W badaniach na zwierzętach stwierdzono przenikanie mikafunginy do mleka. Decyzję o kontynuacji/przerwaniu karmienia piersią lub kontynuacji/przerwaniu leczenia produktem leczniczym Micafungin Reig Jofre należy podjąć po uwzględnieniu korzyści dla dziecka wynikających z karmienia piersią i korzyści dla matki, wynikających z leczenia produktem leczniczym Micafungin Reig Jofre.

Płodność

W badaniach na zwierzętach obserwowano toksyczny wpływ na jądra (patrz punkt 5.3). Mikafungina może niekorzystnie wpływać na płodność u mężczyzn.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Mikafungina nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy jednak poinformować pacjentów, że podczas leczenia mikafunginą zgłaszano zawroty głowy (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Na podstawie doświadczeń z badań klinicznych działania niepożądane wystąpiły łącznie u 32,2% pacjentów. Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należały: nudności (2,8%), zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi (2,7%), zapalenie żył (2,5%, przede wszystkim u pacjentów z zakażeniem HIV i cewnikami założonymi do żył obwodowych), wymioty (2,5%) i zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej we krwi (2,3%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli poniżej działania niepożądane przedstawiono według klasyfikacji układów i narządów oraz terminologii MedDRA. W obrębie każdej grupy o określonej częstotliwości występowania działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów	Często ≥ 1/100 do < 1/10	Niezbyst często ≥ 1/1 000 do < 1/100	Rzadko ≥ 1/10 000 do < 1/1 000	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	leukopenia, neutropenia, niedokrwistość	pancytopenia, trombocytopenia, eozynofilia, hipoalbuminemia	niedokrwistość hemolityczna, hemoliza (patrz punkt 4.4)	uogólnione wykrzepianie wewnątrznaczyniowe
Zaburzenia układu immunologicznego		reakcje anafilaktyczne i (lub) anafilaktoidalne (patrz punkt 4.4), nadwrażliwość		wstrząs anafilaktyczny i anafilaktoidalny (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia endokrynologiczne		nadmierne pocenie się		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hipokaliemia, hipomagnezemia, hipokalcemia	hiponatremia, hiperkaliemia, hipofosfatemia, jadłowstręt		

Zaburzenia psychiczne		bezsenność, lęk, splątanie		
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	senność, drżenie, zawroty głowy, zaburzenia smaku		
Zaburzenia serca		tachykardia, kołatania serca, bradykardia		
Zaburzenia naczyniowe	zapalenie żył	niedociśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze, nagłe zaczerwienienie twarzy		wstrząs
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		duszność		
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha	niestrawność, zaparcia		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej we krwi, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej we krwi, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi (w tym hiperbilirubinemii), nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby	niewydolność wątroby (patrz punkt 4.4), zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy, żółtaczką, cholestaza, powiększenie wątroby, zapalenie wątroby		uszkodzenie komórek wątrobowych, w tym przypadki zgonów (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka	pokrzywka, świąd, rumień		toksyczne wykwity skórne, rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		zwiększenie stężenia kreatyniny we		zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 4.4),

		krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, nasilenie niewydolności nerek		ostra niewydolność nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka, dreszcze	zakrzep w miejscu podania, zapalenie w miejscu podania, bolesność w miejscu podania, obrzęk obwodowy		
Badania diagnostyczne		zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi		

Opis wybranych działań niepożądanych

Możliwe objawy alergicznopodobne

W badaniach klinicznych zgłaszano występowanie takich objawów, jak wysypka i dreszcze.

W większości przypadków były to objawy o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu i nie stanowiły ograniczenia w leczeniu. Ciężkie działania niepożądane (np. reakcje anafilaktoidalne 0,2%, 6/3028) podczas leczenia mikafunginą zgłaszano niezbyt często i jedynie u pacjentów z ciężkimi chorobami podstawowymi (np. zaawansowany AIDS, nowotwory złośliwe), wymagającymi jednoczesnego stosowania wielu innych leków.

Działania niepożądane ze strony wątroby

W badaniach klinicznych u pacjentów leczonych mikafunginą działania niepożądane ze strony wątroby wystąpiły łącznie u 8,6% (260/3028) pacjentów. W większości przypadków były to działania niepożądane o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu. Najczęściej stwierdzano zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej (2,7%), AspAT (2,3%), AlAT (2,0%), zwiększenie stężenia bilirubiny (1,6%) we krwi oraz nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby (1,5%). U kilku pacjentów przerwano leczenie ze względu na zdarzenie niepożądane dotyczące wątroby (1,1%; 0,4% ciężkie). Ciężkie zaburzenia czynności wątroby występowały niezbyt często (patrz punkt 4.4).

Reakcje w miejscu podania

Żadna z reakcji w miejscu podania nie spowodowała ograniczenia w leczeniu.

Dzieci i młodzież

Niektóre działania niepożądane (wymienione w poniższej tabeli) występowały częściej u dzieci i młodzieży niż u dorosłych. Ponadto, u dzieci w wieku < 1 roku dwukrotnie częściej występowało zwiększenie aktywności AlAT, AspAT i fosfatazy zasadowej niż u pacjentów pediatrycznych w starszym wieku (patrz punkt 4.4). Najbardziej prawdopodobną przyczyną tych różnic, obserwowanych w badaniach klinicznych, było występowanie innych chorób podstawowych w tej grupie pacjentów w porównaniu z dorosłymi i starszymi pacjentami pediatrycznymi. W chwili włączenia do badania, odsetek dzieci i młodzieży z neutropenią był kilkakrotnie większy niż odsetek pacjentów dorosłych (40,2% dzieci i 7,3% dorosłych); podobnie było w przypadku alogenicznego HSCT (odpowiednio 29,4% i 13,4%) oraz nowotworów złośliwych krwi (odpowiednio 29,1% i 8,7%).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Często trombocytopenia

Zaburzenia serca

Często tachykardia

Zaburzenia naczyniowe

Często nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Często hiperbilirubinemia, hepatomegalia

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Często ostra niewydolność nerek, zwiększenie stężenia mocznika we krwi

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa

Tel.: +48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych u dorosłych pacjentów po podaniu wielokrotnym dawki dobowej do 8 mg/kg mc. (maksymalna dawka całkowita 896 mg) nie stwierdzono toksyczności ograniczającej dawkę. Zgłoszono pojedynczy przypadek podania noworodkowi dawki 16 mg/kg mc./dobę.

Nie stwierdzono u niego działań niepożądanych związanych z podaniem dużej dawki.

Brak doświadczenia z przedawkowaniem mikafunginy. W razie przedawkowania należy zastosować ogólne środki wspomagające i wdrożyć leczenie objawowe. Mikafungina silnie wiąże się z białkami osocza i nie da się jej usunąć z organizmu poprzez dializę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnego, inne leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnego, kod ATC: J02AX05

Mechanizm działania

Mikafungina niekompetycyjnie hamuje syntezę 1,3-β-D-glukanu, zasadniczego składnika ściany komórkowej grzybów. 1,3-β-D-glukan nie występuje w komórkach ssaków.

Mikafungina wykazuje działanie grzybobójcze na większość drożdżaków z rodzaju *Candida* i silnie hamuje wzrost aktywnie rosnących strzępek grzybów z rodzaju *Aspergillus*.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne (PK/PD)

W badaniach kandydozy na modelach zwierzęcych obserwowano korelację między ekspozycją na mikafunginę podzieloną przez MIC (AUC/MIC) a skutecznością działania, zdefiniowaną jako stosunek wymagany do zapobiegania postępującemu wzrostowi grzybów. W modelach tych wymagany stosunek dla *C. albicans* wynosił około 2400, a dla *C. glabrata* około 1300. W zalecanej dawce leczniczej mikafunginy, wskaźniki te są osiągalne dla dystrybucji *Candida spp.* typu dzikiego.

Mechanizm(y) oporności

Jak w przypadku wszystkich leków przeciwbakteryjnych, zgłaszano przypadki zmniejszonej wrażliwości i oporności i nie można wykluczyć oporności krzyżowej z innymi echinokandynami. Zmniejszona wrażliwość na echinokandyny wiązała się z mutacjami w genach Fks1 i Fks2 kodujących główną podjednostkę syntazy glikanu.

Stężenia graniczne

Stężenia graniczne EUCAST (ang. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*)

<i>Candida species</i>	Progi MIC (mg/L)	
	≤ S (wrażliwe)	> R (oporne)
<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	Nie ma wystarczających danych	
<i>Candida krusei</i> ¹	Nie ma wystarczających danych	
<i>Candida guilliermondii</i> ¹	Nie ma wystarczających danych	
Inne <i>Candida spp.</i>	Nie ma wystarczających danych	

¹MIC dla *C. tropicalis* jest większe o 1-2 dwukrotne rozcieńczenia niż dla *C. albicans* i *C. glabrata*. W badaniu klinicznym pozytywny wynik był liczbowo nieco mniejszy dla *C. tropicalis* niż dla *C. albicans* po zastosowaniu obu dawek mikafunginy (100 i 150 mg na dobę). Jednakże, różnica nie była znacząca i nie wiadomo, czy przekłada się ona na odpowiednią różnicę w warunkach klinicznych. MIC dla *C. krusei* jest w przybliżeniu większe o 3 dwukrotne rozcieńczenia niż dla *C. albicans* i, podobnie, dla *C. guilliermondii* MIC jest w przybliżeniu większe o 8 dwukrotnych rozcieńczeń. Ponadto, w badaniach klinicznych tylko niewielka liczba przypadków dotyczyła tych gatunków. Oznacza to, że nie ma wystarczających dowodów, aby wykazać, czy populacje typu dzikiego tych patogenów można uznać za wrażliwe na mikafunginę.

Dane z badań klinicznych

Kandydemia i inwazyjna kandydoza: Mikafungina (100 mg/dobę lub 2 mg/kg mc./dobę) była równie skuteczna, ale lepiej tolerowana niż liposomalna amfoterycyna B (3 mg/kg mc.) jako leczenie pierwszego rzutu w kandydemii i inwazyjnej kandydozie w randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, międzynarodowym badaniu równoważności.

Mediana czasu podawania mikafunginy i liposomalnej amfoterycyny B wynosiła 15 dni (zakres od 4 do 42 dni u dorosłych i 12 do 42 dni u dzieci).

Równoważność udowodniono w grupie pacjentów dorosłych i podobne wyniki uzyskano w podgrupach pediatrycznych (w tym u noworodków i wcześniaków). Wyniki dotyczące skuteczności leczenia były podobne, niezależne od gatunku *Candida*, pierwotnego ogniska zakażenia i neutropenii (patrz tabela). Mikafungina powodowała mniejsze spadki średnich wartości maksymalnych w ocenianym stopniu przesączania kłębuszkowego w czasie leczenia ($p < 0,001$) i rzadziej obserwowano reakcje związane z dożylnym podawaniem leku ($p = 0,001$) niż w grupie leczonej liposomalną amfoterycyną B.

Powodzenie terapii ogółem w objętej analizą populacji chorych leczonych zgodnie z protokołem (ang. *Per Protocol Set*); badanie dotyczące leczenia inwazyjnej kandydozy

	Mikafungina		Liposomalna amfoterycyna B		Różnica w % [95% CI]
	N	n (%)	N	n (%)	
Dorośli pacjenci					
Powodzenie leczenia ogółem	202	181 (89,6)	190	170 (89,5)	0,1 [-5,9; 6,1] †
Powodzenie leczenia ogółem po dokonaniu korekty uwzględniającej występowanie neutropenii					
Początkowo z neutropenią	24	18 (75,0)	15	12 (80,0)	0,7 [-5,3; 6,7] ‡
Początkowo bez neutropenii	178	163 (91,6)	175	158 (90,3)	
Dzieci i młodzież					
Powodzenie leczenia ogółem	48	35 (72,9)	50	38 (76,0)	-2,7 [-17,3; 11,9] §
< 2 lat	26	21 (80,8)	31	24 (77,4)	
Wcześnieiki	10	7 (70,0)	9	6 (66,7)	
Noworodki (od 0 dni do < 4 tygodni)	7	7 (100)	5	4 (80)	
od 2 do 15 lat	22	14 (63,6)	19	14 (73,7)	
Dorośli i dzieci łącznie, ogólne powodzenie leczenia wg gatunku <i>Candida</i>					
<i>Candida albicans</i>	102	91 (89,2)	98	89 (90,8)	
Gatunki nie- <i>albicans</i> ¶: wszystkie	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)	

† Różnica między odsetkiem powodzeń leczenia w grupie leczonej mikafunginą a odsetkiem powodzeń stwierdzonym w grupie leczonej liposomalną amfoterycyną B i 95% przedział ufności w teście dwustronnym dla różnicy dotyczącej powodzenia leczenia ogółem, na podstawie normalnych przybliżeń dla dużej próby.

‡ Po dokonaniu poprawki uwzględniającej występowanie neutropenii; pierwszorzędowy punkt końcowy.

§ Liczebność grupy pacjentów pediatrycznych nie była wystarczająca do oceny równoważności (*non-inferiority*).

¶ Skuteczność kliniczną obserwowano również (< 5 pacjentów) wobec następujących gatunków *Candida*: *C. guilliermondii*, *C. famata*, *C. lusitanae*, *C. utilis*, *C. inconspicua* i *C. dubliniensis*.

Kandydoza przełyku: W randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu, w którym porównywano stosowanie mikafunginy i flukonazolu jako leczenie pierwszego rzutu w kandydozie przełyku, 518 pacjentów otrzymało co najmniej jedną dawkę badanego leku. Mediana czasu leczenia wynosiła 14 dni, a mediana dawki dobowej wynosiła 150 mg w grupie leczonej mikafunginą (N=260) i 200 mg w grupie otrzymującej flukonazol (N=258). Po zakończeniu leczenia stopień 0 podczas endoskopowej oceny błony śluzowej przełyku (endoskopowo wyleczony) obserwowano odpowiednio u 87,7% (228/260) i 88,0% (227/258) pacjentów leczonych mikafunginą i flukonazolem (95% CI dla różnic: [-5,9%, 5,3%]). Dolna granica 95% CI była powyżej wstępnie określonego marginesu równoważności wynoszącego -10%, potwierdzając tym samym równoważność tych leków. Rodzaj i częstość występowania działań niepożądanych były podobne w obu leczonych grupach.

Profilaktyka: W randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, wykazano większą skuteczność mikafunginy w porównaniu z flukonazolem w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów z wysokim ryzykiem rozwinienia się grzybicy układowej (pacjenci poddawani przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych [HSCT]).

Powodzenie leczenia określono jako brak potwierdzonego, prawdopodobnego lub przypuszczalnego układowego zakażenia grzybiczego do zakończenia leczenia i do zakończenia badania. Większość pacjentów (97%, N=882) miało neutropenię na początku badania (< 200 neutrofilów/ μL). Mediana czasu utrzymywania się neutropenii wynosiła 13 dni. Podawano stałą dawkę dobową mikafunginy wynoszącą 50 mg (1,0 mg/kg mc.) i 400 mg (8 mg/kg mc.) flukonazolu. Średni okres leczenia wynosił 19 dni dla mikafunginy i 18 dni dla flukonazolu u dorosłych (N=798) oraz 23 dni dla obu ramion leczenia u pacjentów pediatrycznych (N=84).

Odsetek powodzenia leczenia był statystycznie istotnie większy dla mikafunginy, w porównaniu z flukonazolem (1,6% w porównaniu do 2,4% zakażeń po przerwaniu leczenia). W grupie leczonej mikafunginą i w grupie leczonej flukonazolem zakażenia *Aspergillus* po przerwaniu leczenia obserwowano odpowiednio u 1 w porównaniu do 7 pacjentów, natomiast potwierdzone lub prawdopodobne zakażenia *Candida* po przerwaniu leczenia były stwierdzane odpowiednio u 4 w porównaniu do 2 pacjentów. Inne zakażenia, wywołane przerwaniem leczenia, były spowodowane przez *Fusarium* (odpowiednio 1 i 2 pacjentów) oraz *Zygomycetes* (odpowiednio 1 i 0 pacjentów). Rodzaj i częstość występowania działań niepożądanych były podobne pomiędzy obiema leczonymi grupami.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Farmakokinetyka ma charakter liniowy w zakresie dawek dobowych od 12,5 mg do 200 mg i od 3 mg/kg mc. do 8 mg/kg mc. Brak dowodów na kumulację leku w ustroju po podawaniu wielokrotnym, a stan stacjonarny uzyskuje się na ogół po 4 do 5 dniach.

Dystrybucja

Po podaniu dożylnym, krzywa zmniejszania się stężenia mikafunginy w osoczu ma charakter dwufazowy. Lek jest szybko transportowany do tkanek.

W krążeniu ogólnym, mikafungina niemal całkowicie ($> 99\%$) wiąże się z białkami osocza, głównie z albuminami. Wiązanie z albuminami nie zależy od stężenia mikafunginy w osoczu (10-100 $\mu\text{g/mL}$). Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{ss}) wynosiła około 18-19 litrów.

Metabolizm

W krążeniu ogólnym, mikafungina występuje głównie w stanie niezmienionym. Wykazano, że mikafungina jest metabolizowana do wielu związków, z których w układzie krążenia wykrywano pochodne M-1 (katecholowe), M-2 (metoksyłowa pochodna M-1) i M-5 (po hydroksylacji bocznego łańcucha). Narażenie na te metabolity jest niewielkie i nie mają one znaczenia dla całkowitej skuteczności działania mikafunginy.

Pomimo że w warunkach *in vitro* mikafungina jest substratem dla CYP3A, hydroksylacja przez CYP3A nie jest głównym szlakiem metabolizmu mikafunginy w warunkach *in vivo*.

Eliminacja

Średni okres półtrwania w fazie końcowej wynosił około 10-17 godzin i nie zmieniał się w zakresie dawek do 8 mg/kg mc. zarówno po podaniu pojedynczym, jak i wielokrotnym. Całkowity klirens wynosił 0,15-0,3 mL/min/kg mc. u osób zdrowych i u dorosłych pacjentów i był niezależny od dawki po podaniu pojedynczym i wielokrotnym. Po podaniu zdrowym ochotnikom pojedynczej dawki dożylnej mikafunginy, znakowanej izotopem ^{14}C (25 mg), przez 28 dni oznaczono 11,6% izotopu w moczu i 71% w kale. Dane te wskazują, że eliminacja mikafunginy odbywa się głównie drogą pozanerkową. Metabolity M-1 i M-2 wykrywano w osoczu tylko w ilościach śladowych, a występujący w największej ilości metabolit M-5 stanowił 6,5% początkowej dawki mikafunginy.

Szczególne populacje pacjentów

Dzieci i młodzież: U dzieci i młodzieży wartości AUC w zakresie dawek 0,5-4,0 mg/kg mc. były proporcjonalne do dawki. Masa ciała pacjentów miała wpływ na klirens, którego średnie wartości, w zależności od masy ciała, u młodszych dzieci (4 miesiące - 5 lat) były około 1,35 razy większe, a u dzieci w wieku od 6 do 11 lat 1,14 razy większe. Średnie wartości klirensu u dzieci starszych (12 - 16 lat) były zbliżone do tych, które stwierdza się u dorosłych pacjentów. Średnie wartości klirensu, po dostosowaniu do masy ciała, u dzieci w wieku poniżej 4 miesięcy były około 2,6 razy większe niż u dzieci starszych (12 - 16 lat) i 2,3 razy większe niż u dorosłych.

Badania pomostowe PK/PD wykazały zależne od dawki przenikanie mikafunginy do ośrodkowego układu nerwowego o minimalnej wartości AUC 170 ug*godz./L, wymaganej do maksymalnej eradykacji grzyba z tkanek OUN. Modele populacyjne PK wykazały, że dawka 10 mg/kg mc. u dzieci w wieku poniżej 4 miesięcy byłaby wystarczająca do uzyskania docelowej ekspozycji w leczeniu zakażeń *Candida* ośrodkowego układu nerwowego.

Osoby w podeszłym wieku: Po podaniu 50 mg mikafunginy w pojedynczej, trwającej godzinę infuzji dożylniej, farmakokinetyka mikafunginy u pacjentów w podeszłym wieku (w wieku 66 - 78 lat) jest podobna, jak u osób młodych (w wieku 20 - 24 lata). Nie ma konieczności dostosowywania dawki u osób w podeszłym wieku.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby: W badaniu przeprowadzonym u pacjentów z umiarkowanego stopnia zaburzeniami czynności wątroby (wskaźnik Child-Pugh 7-9) (n=8) farmakokinetyka mikafunginy nie różniła się znacząco w porównaniu do zdrowych osób (n=8). Z tego względu, nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. W badaniu przeprowadzonym u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (wskaźnik Child-Pugh 10 - 12) (n=8) stwierdzono mniejsze stężenia mikafunginy w osoczu i większe stężenia metabolitu z grupą hydroksylową (M-5) w porównaniu do zdrowych osób (n=8). Dane te nie są wystarczające do ustalenia dawkowania u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek: Ciężkie zaburzenia czynności nerek (filtracja kłębuszkowa [ang. *Glomerular Filtration Rate*, GFR] < 30 mL/min) nie wpływały znacząco na farmakokinetykę mikafunginy. Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Płeć/Rasa: Płeć i rasa pacjentów (kaukaska, czarna i orientalna) nie wpływały znacząco na parametry farmakokinetyczne mikafunginy. Nie ma konieczności dostosowywania dawki ze względu na płeć lub rasę.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

U szczurów, rozwój ognisk zmienionych hepatocytów (FAH) i raków wątrobowokomórkowych był zależny zarówno od dawki jak i czasu trwania leczenia mikafunginą. FAH obserwowane po leczeniu trwającym 13 tygodni lub dłużej utrzymywały się po trwającym 13 tygodni odstawieniu leku i rozwijały się w raki wątrobowokomórkowe po przerwaniu okresu leczenia, który obejmował pozostałą długość życia szczurów. Nie przeprowadzono standardowych badań dotyczących działania rakotwórczego, ale rozwój FAH oceniano u samic szczurów w okresie do 20 miesięcy od zaprzestania podawania leku, które trwało 3 miesiące, i w okresie do 18 miesięcy po 6 miesiącach leczenia. W obu badaniach obserwowano zwiększoną częstość występowania/liczbę raków wątrobowokomórkowych po 18 i 20 miesiącach od zaprzestania podawania leku w grupie otrzymującej dużą dawkę 32 mg/kg mc./dobę, jak również w grupie otrzymującej mniejszą dawkę (choć statystycznie nie istotną). Zakres stężeń w osoczu przy zakładanym progu rozwoju nowotworów u szczurów (tj. dawka, przy której nie obserwowano FAH ani nie stwierdzono nowotworów wątroby) mieścił się w tym

samym zakresie co stężenia kliniczne. Związek rakotwórczego działania mikafunginy na wątrobę u szczurów z jej właściwościami po stosowaniu leczniczym u ludzi pozostaje nieznany.

W badaniach toksykologicznych mikafunginy po podaniu wielokrotnych dawek dożylnych u szczurów i (lub) psów stwierdzono działania niepożądane ze strony wątroby, dróg moczowych, krwinek czerwonych i męskich narządów płciowych. Stężenia, przy których działania te nie wystąpiły (NOAEL) mieściły się w tym samym zakresie, co stężenia kliniczne lub były mniejsze. Z tego względu, podczas stosowania klinicznego mikafunginy u ludzi można oczekiwać wystąpienia tych działań niepożądanych.

W standardowych badaniach farmakologicznych, dotyczących bezpieczeństwa stosowania, działanie mikafunginy na układ sercowo-naczyniowy oraz na uwalnianie histaminy było wyraźnie i wydawało się być zależne od czasu ekspozycji na dawkę większą niż wartość progowa. Wydłużenie czasu infuzji dożylnej powodowało zmniejszenie maksymalnego stężenia leku w osoczu, co wydawało się zmniejszać powyższe działanie.

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym u szczurów działanie hepatotoksyczne polegało na zwiększeniu aktywności enzymów wątrobowych i występowaniu zmian zwyrodnieniowych hepatocytów z towarzyszącymi oznakami kompensacyjnej regeneracji. U psów, wpływ na wątrobę obejmował zwiększenie masy i koncentryczny przerost zrazików; nie obserwowano zmian zwyrodnieniowych w hepatocytach.

W badaniach na szczurach, którym przez 26 tygodni podawano wielokrotną dawkę, obserwowano wakuolizację nabłonka miedniczek nerkowych oraz wakuolizację i pogrubienie (hiperplazję) nabłonka pęcherza moczowego. W drugim badaniu trwającym 26 tygodni hiperplazja komórek nabłonka przejściowego w pęcherzu moczowym występowała znacznie rzadziej. Wyniki te wskazują na odwracalność w okresie obserwacji trwającym 18 miesięcy. Czas trwania leczenia mikafunginą w tych badaniach na szczurach (6 miesięcy) był dłuższy niż standardowy czas stosowania mikafunginy u pacjentów (patrz punkt 5.1).

W badaniach w warunkach *in vitro* mikafungina powodowała hemolizę krwi króliczej. U szczurów obserwowano oznaki niedokrwistości hemolitycznej po wielokrotnym podaniu mikafunginy w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus). W badaniach po wielokrotnym podaniu leku u psów nie obserwowano niedokrwistości hemolitycznej.

W badaniach oceniających toksyczny wpływ na rozrodczość i rozwój stwierdzono zmniejszenie masy urodzeniowej szczeniąt. W badaniach na królikach, którym podawano dawkę 32 mg/kg mc./dobę, stwierdzono jeden przypadek poronienia. U samców szczurów, leczonych dożylnie przez 9 tygodni, stwierdzono wakuolizację komórek nabłonka przewodów najądrza, zwiększenie masy najądrza i zmniejszenie liczby plemników (o 15%); jednakże w badaniach trwających 13 i 26 tygodni zmiany te nie występowały. Po długotrwałym (39 tygodni) leczeniu u dorosłych psów stwierdzono zanik kanalików nasiennych i wakuolizację nabłonka nasiennego oraz zmniejszenie ilości nasienia w najądrzach; zmiany te nie występowały po 13 tygodniach leczenia. W badaniu prowadzonym u młodych psów leczenie trwające 39 tygodni nie powodowało zależnych od dawki zmian w jądrach i najądrzach po zakończeniu leczenia, ale po 13 tygodniach od przerwania stosowania leku zaobserwowano zależne od dawki zwiększenie częstości występowania tych zmian w leczonych grupach, w których nastąpiło wyleczenie. W badaniach oceniających toksyczny wpływ na płodność i wczesny rozwój zarodkowy nie obserwowano zaburzenia płodności samców ani samic.

W standardowych badaniach w warunkach *in vitro* oraz *in vivo* mikafungina nie powodowała działania mutagennego ani klastogennego, w tym w badaniu w warunkach *in vitro* w teście nieplanowanej syntezy DNA (ang. *unscheduled DNA synthesis*), w którym wykorzystano hepatocyty szczurów.

6 DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna

Kwas cytrynowy (do ustalenia pH)

Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego lub nie podawać w infuzji dożylniej jednocześnie z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Zamknięta fiolka: 3 lata.

Koncentrat przygotowany w fiolce

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną sporządzonego koncentratu przez 48 godzin w temperaturze 25°C i przez 24 godziny w temperaturze od 2 do 8°C, jeśli do jego przygotowania zastosowano roztwór chlorku sodu 9 mg/mL (0,9%) do infuzji lub roztwór glukozy 50 mg/mL (5%) do infuzji.

Rozcieńczony roztwór do infuzji

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną sporządzonego roztworu przez 96 godzin w temperaturze 25°C i przez 24 godziny w temperaturze od 2 do 8°C, jeżeli jest chroniony przed światłem i do jego rozcieńczenia zastosowano roztwór chlorku sodu 9 mg/mL (0,9%) do infuzji lub roztwór glukozy 50 mg/mL (5%) do infuzji.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, sporządzone i rozcieńczone roztwory należy podać natychmiast po przygotowaniu, o ile metoda otwarcia wyklucza ryzyko zanieczyszczenia mikrobiologicznego. Jeżeli roztwory nie zostaną podane natychmiast, za czas i warunki przechowywania odpowiada osoba podająca produkt leczniczy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Zamknięte fiolki

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki o pojemności 10 mL ze szkła typu I, z korkiem z gumy chlorobutyłowej, z aluminiowym uszczelnieniem i polipropylenowym wieczkiem. Fiolka jest owinięta folią zabezpieczającą przed promieniowaniem UV.

Wielkość opakowania: opakowanie zawiera 1 fiolkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Produktu leczniczego Micafungin Reig Jofre nie wolno mieszać lub podawać w infuzji dożylniej jednocześnie z innymi produktami leczniczymi, z wyjątkiem wymienionych poniżej. W warunkach aseptycznych i w temperaturze pokojowej, produkt leczniczy Micafungin Reig Jofre należy przygotować w następujący sposób:

1. Należy usunąć plastikowe wieczko z fiolki i zdezynfekować korek alkoholem.
2. W warunkach aseptycznych do każdej fiolki należy wstrzyknąć powoli, po ścianie wewnętrznej, 5 mL roztworu chlorku sodu 9 mg/mL (0,9%) do infuzji lub roztworu glukozy 50 mg/mL (5%) do infuzji (pobrane ze 100 mL butelki/worka). Pomimo że koncentrat się spieni, należy dołożyć wszelkich starań, żeby ilość tworzącej się piany była możliwie jak najmniejsza. W celu uzyskania właściwej dawki produktu leczniczego Micafungin Reig Jofre w mg należy sporządzić koncentrat, używając odpowiedniej liczby fiolek (patrz tabela poniżej).
3. Fiolkę należy delikatnie obracać. **NIE WSTRZĄSAĆ!** Proszek rozpuści się całkowicie. Sporządzony koncentrat należy użyć niezwłocznie. Fiolka przeznaczona jest wyłącznie do jednorazowego użytku. Z tego względu, sporządzony, lecz nieużyty koncentrat należy natychmiast usunąć.
4. Całą ilość sporządzonego koncentratu należy przenieść z fiolek do butelki (worka) z roztworem do infuzji, z której roztwór został pierwotnie pobrany. Rozcieńczony roztwór do infuzji należy podać niezwłocznie. Sporządzony roztwór zachowuje chemiczną i fizyczną stabilność przez 96 godzin w temperaturze 25°C i przez 24 godziny w temperaturze od 2 do 8°C, jeżeli jest chroniony przed światłem i został rozcieńczony zgodnie z instrukcją podaną powyżej.
5. Butelkę (work) z roztworem do infuzji należy delikatnie odwrócić w celu dokładnego wymieszania się rozcieńczonego roztworu i **NIE wstrząsać**, aby uniknąć powstawania piany. Nie wolno podawać roztworu, jeżeli jest mętny lub zawiera wytrącony osad.
6. Butelkę (work) z rozcieńczonym roztworem do infuzji należy umieścić w zamkniętym, nieprzezroczystym opakowaniu, w celu ochrony przed światłem.

Przygotowanie roztworu do infuzji

Dawka (mg)	Liczba fiolek produktu leczniczego Micafungin Reig Jofre do użycia (mg/fiolkę)	Objętość roztworu chlorku sodu (0,9%) lub glukozy (5%), którą należy dodać do fiolki	Objętość (stężenie) rozpuszczonego proszku	Standardowy roztwór do infuzji (po uzupełnieniu do 100 mL) Stężenie końcowe
50	1 x 50	5 mL	około 5 mL (10 mg/mL)	0,5 mg/mL
100	1 x 100	5 mL	około 5 mL (20 mg/mL)	1,0 mg/mL
150	1 x 100 + 1 x 50	5 mL	około 10 mL	1,5 mg/mL
200	2 x 100	5 mL	około 10 mL	2,0 mg/mL

Po rekonstytucji i rozcieńczeniu roztwór należy podawać w powolnej infuzji dożylniej trwającej około 1 godziny.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Reig Jofre Sp. z o.o.
ul. Ostródzka 74N
03 - 289 Warszawa
e-mail: biuro@reigjofre.com
Tel.: +48 22 487 88 49

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Micafungin Reig Jofre, 50 mg: Pozwolenie nr
Micafungin Reig Jofre, 100 mg: Pozwolenie nr

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<https://urpl.gov.pl/pl>