

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Mikafungin Teva 50 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
Mikafungin Teva 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Mikafungin Teva 50 mg

Svaka bočica sadrži mikafunginnatrij što odgovara 50 mg mikafungina.
Nakon rekonstitucije, svaki ml sadrži 10 mg mikafungina.

Mikafungin Teva 100 mg

Svaka bočica sadrži mikafunginnatrij što odgovara 100 mg mikafungina.
Nakon rekonstitucije, svaki ml sadrži 20 mg mikafungina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
Bijeli do bjelkasti prašak

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Mikafungin Teva je indiciran za:

Odrasli, adolescenti u dobi ≥ 16 godina i starije osobe:

- Liječenje invazivne kandidijaze.
- Liječenje ezofagealne kandidijaze u bolesnika u kojih je prikladna intravenska terapija.
- Profilaksa infekcije *Candidom* u bolesnika na alogenoj transplantaciji matičnih hematopoetskih stanica ili u bolesnika kod kojih se očekuje neutropenija (apsolutni broj neutrofila < 500 stanica / μ l) tijekom 10 ili više dana.

Djeca (uključujući novorođenčad) i adolescenti u dobi < 16 godina:

- Liječenje invazivne kandidijaze.
- Profilaksa infekcije *Candidom* u bolesnika na alogenoj transplantaciji matičnih hematopoetskih stanica ili u bolesnika kod kojih se očekuje neutropenija (apsolutni broj neutrofila < 500 stanica / μ l) tijekom 10 ili više dana.

Kod odluke o primjeni lijeka Mikafungin Teva treba uzeti u obzir mogući rizik od razvoja tumora jetre (vidjeti dio 4.4). Stoga se Mikafungin Teva smije primjenjivati samo ako drugi antimikotici nisu pogodni.

Potrebno je razmotriti službene/nacionalne smjernice o pravilnoj primjeni antimikotika.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Mikafungin Teva treba započeti liječnik s iskustvom u liječenju gljivičnih infekcija.

Doziranje

Prije terapije treba uzeti uzorke za kulturu gljivica i obaviti druge relevantne laboratorijske pretrage (uključujući histopatologiju) kako bi se izolirali i utvrdili uzročnici. Terapija se može uvesti prije nego što se dobiju rezultati kultura i drugih laboratorijskih pretraga. Međutim, nakon dobivanja rezultata, antimikotičku terapiju treba prilagoditi sukladno tim nalazima.

Režim doziranja mikafungina ovisi o tjelesnoj težini bolesnika, kako je prikazano u sljedećim tablicama:

Primjena u odraslih, adolescenata u dobi ≥ 16 godina i starijih osoba

<u>Indikacija</u>		
	Tjelesna težina > 40 kg	Tjelesna težina ≤ 40 kg
Liječenje invazivne kandidijaze	100 mg na dan*	2 mg/kg na dan*
Liječenje ezofagealne kandidijaze	150 mg na dan	3 mg/kg na dan
Profilaksa infekcije <i>Candidom</i>	50 mg na dan	1 mg/kg na dan

* Ako odgovor bolesnika nije adekvatan, npr. i dalje pozitivna kultura ili ako se kliničko stanje ne poboljša, doza se može povisiti na 200 mg na dan u bolesnika tjelesne težine > 40 kg ili 4 mg/kg na dan u bolesnika tjelesne težine ≤ 40 kg.

Trajanje liječenja

Invazivna kandidijaza: Liječenje infekcije *Candidom* treba trajati najmanje 14 dana. Antimikotičko liječenje treba nastaviti najmanje tjedan dana nakon što se uzastopno dobiju dvije negativne hemokulture i **nakon** nestanka kliničkih znakova i simptoma infekcije.

Ezofagealna kandidijaza: Mikafungin treba primjenjivati još najmanje jedan tjedan nakon nestanka kliničkih znakova i simptoma.

Profilaksa infekcija *Candidom*: Mikafungin treba primjenjivati još najmanje jedan tjedan nakon oporavka neutrofila.

Primjena u djece u dobi od ≥ 4 mjeseca do adolescenata u dobi < 16 godina

<u>Indikacija</u>		
	Tjelesna težina > 40 kg	Tjelesna težina ≤ 40 kg
Liječenje invazivne kandidijaze	100 mg na dan*	2 mg/kg na dan*
Profilaksa infekcije <i>Candidom</i>	50 mg na dan	1 mg/kg na dan

*Ako odgovor bolesnika nije adekvatan, npr. i dalje pozitivna kultura ili ako se kliničko stanje ne poboljša, doza se može povisiti na 200 mg na dan u bolesnika tjelesne težine > 40 kg ili 4 mg/kg na dan u bolesnika tjelesne težine ≤ 40 kg.

Primjena u djece (uključujući novorođenčad) u dobi < 4 mjeseca

<u>Indikacija</u>	
Liječenje invazivne kandidijaze	4-10 mg/kg/dan*
Profilaksa infekcije <i>Candidom</i>	2 mg/kg/dan

*Mikafungin u dozi od 4 mg/kg kod djece mlađe od 4 mjeseca aproksimira izloženost lijeku postignutu kod odraslih osoba koje primaju 100 mg/dan za liječenje invazivne kandidijaze. Ako se sumnja na infekciju središnjeg živčanog sustava (SŽS), potrebno je upotrijebiti višu dozu (npr. 10 mg/kg) zbog penetracije mikafungina u SŽS ovisne o dozi (vidjeti dio 5.2).

Trajanje liječenja

Invazivna kandidijaza: Liječenje infekcije *Candidom* treba trajati najmanje 14 dana. Antimikotičko liječenje treba se nastaviti još najmanje jedan tjedan nakon što se uzastopno dobiju dvije negativne hemokulture i **nakon** nestanka kliničkih znakova i simptoma infekcije.

Profilaksa infekcija *Candidom*: Mikafungin treba primjenjivati još najmanje jedan tjedan nakon oporavka neutrofila. Iskustvo s mikafunginom u bolesnika mlađih od 2 godine je ograničeno.

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2). Trenutno nema dovoljno dostupnih podataka o primjeni mikafungina u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre i njegova se primjena ne preporučuje u tih bolesnika (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost u djece (uključujući novorođenčad) mlađe od 4 mjeseca u dozama od 4 i 10 mg/kg za liječenje invazivne kandidijaze koja zahvaća SŽS nisu adekvatno ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2.

Način primjene

Za intravensku primjenu.

Nakon rekonstitucije i razrjeđenja, otopinu treba primijeniti intravenskom infuzijom u trajanju od približno 1 sat. Brže infuzije mogu dovesti do učestalijih reakcija posredovanih histaminom. Upute o rekonstituciji vidjeti u dijelu 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar, druge ehinokandine ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Učinci na jetru:

U štakora je, nakon razdoblja liječenja od 3 mjeseca ili više, opažen razvoj žarišta promijenjenih hepatocita i hepatocelularnih tumora. Predviđeni prag za razvoj tumora u štakora nalazi se otprilike unutar raspona kliničke izloženosti. Klinička važnost ovog nalaza nije poznata. Tijekom liječenja mikafunginom potrebno je pažljivo pratiti funkciju jetre. Da bi se smanjio rizik od adaptivne regeneracije i posljedičnog mogućeg nastanka tumora jetre, preporučuje se rano prekinuti primjenu ako su vrijednosti ALT/AST značajno ili neprekidno povišene. Liječenje mikafunginom treba provesti na temelju pažljive procjene omjera rizika i koristi, osobito u bolesnika s teškim poremećajem funkcije jetre ili kroničnom bolešću jetre za koju je poznato da predstavlja preneoplastično stanje, kao što su uznapredovala jetrena fibroza, ciroza, virusni hepatitis, neonatalna jetrena bolest ili urođeni enzimski poremećaji, ili istodobno primanje terapije koja ima hepatotoksična i/ili genotoksična svojstva.

Liječenje mikafunginom bilo je povezano sa značajnim oštećenjem funkcije jetre (povišenje ALT-a, AST-a ili ukupnog bilirubina > 3 puta iznad gornje granice normale) u zdravih dobrovoljaca i u bolesnika. U nekih su bolesnika zabilježeni teži poremećaji funkcije jetre, hepatitis ili zatajenje jetre uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom. Pedijatrijski bolesnici u dobi do 1 godine mogu biti skloniji oštećenju jetre (vidjeti dio 4.8).

Anafilaktičke reakcije

Tijekom primjene mikafungina mogu nastati anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije, uključujući i šok. Ako nastupe takve reakcije, infuziju mikafungina treba prekinuti i primijeniti odgovarajuće liječenje.

Kožne reakcije

Zabilježene su eksfolijativne kožne reakcije, kao što su Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza. Ako se u bolesnika razvije osip, potrebno ih je pažljivo nadzirati i prekinuti primjenu mikafungina u slučaju napredovanja lezija.

Hemoliza

U bolesnika liječenih mikafunginom zabilježeni su rijetki slučajevi hemolize, uključujući i akutnu intravaskularnu hemolizu ili hemolitičku anemiju. Bolesnike u kojih se jave klinički ili laboratorijski dokazi hemolize za vrijeme terapije mikafunginom treba pažljivo pratiti zbog mogućeg pogoršanja ovih stanja i procijeniti omjer rizika i koristi od nastavka terapije mikafunginom.

Učinci na bubrege

Mikafungin može prouzročiti tegobe s bubrežima, zatajenje bubrega i poremećene nalaze funkcije bubrega. Bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog mogućeg pogoršanja funkcije bubrega.

Interakcije s drugim lijekovima

Mikafungin i amfotericin B dezoksikolat smiju se istodobno primjenjivati samo kad koristi jasno premašuju rizike, s time da treba pažljivo pratiti toksičnost amfotericin B dezoksikolata (vidjeti dio 4.5).

Bolesnike koji primaju sirolimus, nifedipin ili itraconazol u kombinaciji s mikafunginom treba pratiti zbog toksičnosti sirolimusa, nifedipina ili itraconazola i ako je potrebno smanjiti dozu sirolimusa, nifedipina ili itraconazola (vidjeti dio 4.5).

Pedijatrijska populacija

Incidencija nekih nuspojava bila je viša u pedijatrijskih bolesnika nego u odraslih bolesnika (vidjeti dio 4.8).

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po bočici, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Mikafungin ima niski potencijal za interakcije s lijekovima koji se metaboliziraju putem CYP3A.

Provedena su ispitivanja interakcija lijekova u zdravih ispitanika kako bi se procijenila mogućnost interakcija mikafungina i mofetilmikofenolata, ciklosporina, takrolimusa, prednizolona, sirolimusa, nifedipina, flukonazola, ritonavira, rifampicina, itraconazola, vorikonazola i amfotericina B. U ovim ispitivanjima nisu opaženi znakovi poremećaja farmakokinetike mikafungina. Nisu potrebne prilagodbe doza mikafungina kad se istodobno primjenjuju ovi lijekovi. Izloženost (AUC) itraconazolu, sirolimusu i nifedipinu bila je blago povećana u prisutnosti mikafungina (22%, 21% odnosno 18%).

Istodobna primjena mikafungina s amfotericin B dezoksikolatom bila je povezana s povećanjem izloženosti amfotericin B dezoksikolatu za 30%. Budući da to može biti klinički značajno, ovi se lijekovi smiju primjenjivati istodobno samo kad koristi jasno premašuju rizike, uz pažljiv nadzor toksičnosti amfotericin B dezoksikolata (vidjeti dio 4.4).

Bolesnike koji primaju sirolimus, nifedipin ili itakonazol u kombinaciji s mikafunginom treba nadzirati zbog toksičnosti sirolimusa, nifedipina ili itakonazola te, ako je potrebno, sniziti doze sirolimusa, nifedipina ili itakonazola (vidjeti dio 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni mikafungina u trudnica. U ispitivanjima na životinjama mikafungin je prolazio placentarnu barijeru i opažena je reproduktivna toksičnost (vidjeti dio 5.3). Mogući rizik za ljude nije poznat.

Mikafungin Teva se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim kad za time postoji jasna potreba.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se mikafungin u majčino mlijeko u ljudi. Ispitivanja na životinjama pokazala su da se mikafungin izlučuje u mlijeko ženki tijekom laktacije. Odluku o nastavku ili prekidu dojenja odnosno nastavku ili prekidu terapije lijekom Mikafungin Teva treba donijeti uzimajući u obzir korist od dojenja za dijete i koristi od terapije lijekom Mikafungin Teva za majku.

Plodnost

U ispitivanjima na životinjama opažena je testikularna toksičnost (vidjeti dio 5.3). U ljudi, mikafungin može djelovati na plodnost u muškaraca.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Mikafungin ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ipak, potrebno je bolesnike informirati da je tijekom liječenja mikafunginom prijavljena omaglica (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Na temelju iskustva iz kliničkih ispitivanja, ukupno je 32,2% bolesnika imalo nuspojave na lijek. Najčešće zabilježene nuspojave bile su mučnina (2,8%), povišena alkalna fosfataza u krvi (2,7%), flebitis (2,5%, primarno u bolesnika zaraženih HIV-om, s perifernim venskim putevima), povraćanje (2,5%) i povišena aspartat aminotransferaza (2,3%).

Tablični prikaz nuspojava

U sljedećoj tablici nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava i MedDRA preporučenim izrazima. Unutar svake skupine po učestalosti, nuspojave su prikazane slijedom prema sve manjoj ozbiljnosti.

Klasifikacija organskih sustava	Često ≥ 1/100 do < 1/10	Manje često ≥ 1/1 000 do < 1/100	Rijetko ≥ 1/10 000 do < 1/1 000	Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)
Poremećaji krvi i limfnog sustava	leukopenija, neutropenija, anemija	pancitopenija, trombocitopenija, eozinofilija, hipoalbuminemija	hemolitička anemija, hemoliza (vidjeti dio 4.4)	diseminirana intravaskularna koagulacija

Klasifikacija organskih sustava	Često ≥ 1/100 do < 1/10	Manje često ≥ 1/1 000 do < 1/100	Rijetko ≥ 1/10 000 do < 1/1 000	Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)
Poremećaji imunološkog sustava		anafilaktička / anafilaktoidna reakcija (vidjeti dio 4.4), preosjetljivost		anafilaktički / anafilaktoidni šok (vidjeti dio 4.4)
Endokrini poremećaji		hiperhidroza		
Poremećaji metabolizma i prehrane	hipokalemija, hipomagnezija, hipokalcemija	hiponatremija, hiperkalemija, hipofosfatemija, anoreksija		
Psihijatrijski poremećaji		nesanica, anksioznost, konfuzija		
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	somnolencija, tremor, omaglica, disgeuzija		
Srčani poremećaji		tahikardija, palpitacije, bradikardija		
Krvožilni poremećaji	flebitis	hipotenzija, hipertenzija, crvenilo uz osjećaj vrućine		šok
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		dispneja		
Poremećaji probavnog sustava	mučnina, povraćanje, proljev, bolovi u trbuhu	dispepsija, konstipacija		
Poremećaji jetre i žuči	povišena alkalna fosfataza u krvi, povišena aspartat aminotransferaza, povišena alanin aminotransferaza, povišen bilirubin u krvi (uključujući hiperbilirubinemiju), poremećeni testovi jetrene funkcije	zatajenje jetre (vidjeti dio 4.4), povišena gama-glutamil transferaza, žutica, kolestaza, hepatomegalija, hepatitis		hepatocelularno oštećenje uključujući smrtno slučajeve (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip	urtikarija, svrbež, eritem		toksične kožne erupcije, multififormni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna

Klasifikacija organskih sustava	Često ≥ 1/100 do < 1/10	Manje često ≥ 1/1 000 do < 1/100	Rijetko ≥ 1/10 000 do < 1/1 000	Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)
				nekroliza (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		povišen kreatinin u krvi, povišena urea u krvi, pogoršanje zatajenja bubrega		oštećenje funkcije bubrega (vidjeti dio 4.4), akutno zatajenje bubrega
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrućica, tresavica	tromboza na mjestu primjene injekcije, upala na mjestu primjene infuzije, bol na mjestu primjene injekcije, periferni edemi		
Pretrage		povišena laktat dehidrogenaza u krvi		

Opis odabranih nuspojava

Mogući simptomi slični alergiji

U kliničkim su ispitivanjima zabilježeni simptomi poput osipa i tresavice. Većinom su bili blagog do umjerenog intenziteta i nisu ograničavali liječenje. Ozbiljne reakcije (npr. anafilaktoidna reakcija 0,2%, 6/3028) nisu bile često zabilježene tijekom terapije mikafunginom i samo u bolesnika s ozbiljnim osnovnim bolestima (npr., uznapredovali AIDS, zloćudne bolesti) koje su zahtijevale istodobno liječenje većim brojem lijekova.

Jetrene nuspojave

Ukupna incidencija jetrenih nuspojava u bolesnika liječenih mikafunginom u kliničkim ispitivanjima iznosila je 8,6% (260/3028). Jetrene su nuspojave većinom bile blage i umjerene. Najčešće reakcije bile su povišenje AP (2,7%), AST (2,3%), ALT (2,0%), bilirubina u krvi (1,6%) i poremećaji nalaza jetrene funkcije (1,5%). Malo je bolesnika (1,1%; 0,4% ozbiljne) prekinulo liječenje zbog jetrenog događaja. Slučajevi ozbiljnog poremećaja funkcije jetre su bili manje česti (vidjeti dio 4.4).

Reakcije na mjestu primjene injekcije

Niti jedna nuspojava na mjestu primjene injekcije nije ograničila liječenje.

Pedijatrijska populacija

Incidencija nekih nuspojava (navedenih u tablici niže) bila je viša u pedijatrijskih bolesnika nego u odraslih bolesnika. Osim toga, povišenje ALT, AST i AP se javljalo oko dva puta češće u pedijatrijskih bolesnika u dobi do 1 godine nego u starijih pedijatrijskih bolesnika (vidjeti dio 4.4). Najvjerojatniji uzrok ovih razlika bile su različite podležće bolesti u usporedbi s odraslim ili starijim pedijatrijskim bolesnicima promatranima u kliničkim ispitivanjima. Na početku ispitivanja, udio pedijatrijskih bolesnika s neutropenijom bio je nekoliko puta viši nego u odraslih bolesnika (40,2% u djece i 7,3% u odraslih), kao i onih na alogenoj transplantaciji matičnih hematopoetskih stanica (29,4% odnosno 13,4%) i s hematološkom zloćudnom bolešću (29,1% odnosno 8,7%).

Poremećaji krvi i limfnog sustava

često trombocitopenija

Srčani poremećaji
često

tahikardija

Krvožilni poremećaji
često

hipertenzija, hipotenzija

Poremećaji jetre i žuči
često

hiperbilirubinemija, hepatomegalija

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava
često

akutno zatajenje bubrega, povišena urea u krvi

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

U kliničkim su ispitivanjima u odraslih bolesnika primijenjene ponovljene dnevne doze do 8 mg/kg (maksimalna ukupna doza 896 mg) bez zabilježene toksičnosti koja limitira dozu. U jednom spontanom slučaju prijavljena je doza od 16 mg/kg/dan primijenjena u novorođenčeta. Nisu bile opažene nikakve nuspojave povezane s ovako visokom dozom.

Nema iskustva s predoziranjem mikafunginom. U slučaju predoziranja potrebno je primijeniti opće potporne mjere i simptomatsko liječenje. Mikafungin je velikim dijelom vezan za proteine plazme i ne može se ukloniti dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antimikotici za sistemsku primjenu, drugi antimikotici za sistemsku primjenu, ATK oznaka: J02AX05

Mehanizam djelovanja

Mikafungin nekompetitivno inhibira sintezu 1,3- β -D-glukana, osnovne sastavnice stanične stijenke gljivice. 1,3- β -D-glukan nije prisutan u stanicama sisavaca.

Mikafungin pokazuje fungicidno djelovanje protiv većine vrsta *Candida* i izrazito inhibira aktivni rast hifa kod vrsta *Aspergillus*.

Farmakodinamički učinci

Na životinjskim modelima kandidijaze primijećena je korelacija između izloženosti mikafunginu podijeljene s minimalnom inhibitornom koncentracijom (AUC/MIK) i djelotvornosti definirane kao omjer potreban za prevenciju progresivnog rasta gljivica. Na tim se modelima pokazalo da je omjer potreban za *C. albicans* 2400, a za *C. glabrata* 1300. Takvi se omjeri mogu postići za divlji oblik distribucije *Candida spp.* kod preporučenih doza za liječenje mikafunginom.

Mehanizam (mehanizmi) rezistencije

Kao i na sve antimikrobne lijekove, zabilježeni su slučajevi smanjene osjetljivosti i rezistencije pa se ne može isključiti unakrsna rezistencija s drugim ehinokandinima. Smanjena osjetljivost na ehinokandine povezana je s mutacijama u genima Fks1 i Fks2 koji kodiraju glavnu podjedinicu glukana sintaze.

Granične vrijednosti pri ispitivanju osjetljivosti

Kriterije za tumačenje minimalnih inhibitornih koncentracija (MIK) pri ispitivanju osjetljivosti utvrdio je European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) za mikafungin, a navedeni su ovdje:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Klinička djelotvornost i sigurnost

Kandidemija i invazivna kandidijaza: Mikafungin (100 mg na dan ili 2 mg/kg na dan) je bio jednako učinkovit i bolje se podnosio od liposomalnog amfotericina B (3 mg/kg) kao prva linija liječenja kandidemije i invazivne kandidijaze u randomiziranom, dvostruko slijepom, multinacionalnom ispitivanju neinferiornosti.

Medijan trajanja primanja mikafungina i liposomalnog amfotericina B je bio 15 dana (raspon, 4 do 42 dana u odraslih; 12 do 42 dana u djece).

Neinferiornost je bila dokazana u odraslih bolesnika, a slični nalazi su dobiveni i za pedijatrijske potpopulacije (uključujući novorođenčad i nedonošćad). Nalazi djelotvornosti bili su dosljedni, neovisno o vrsti infektivne gljivice *Candida*, primarnom mjestu infekcije i neutropenijskom statusu (vidjeti tablicu). Mikafungin je imao manju srednju vrijednost vršnog sniženja procijenjene brzine glomerularne filtracije tijekom liječenja ($p < 0,001$) i nižu incidenciju reakcija povezanih s infuzijom ($p = 0,001$) od liposomalnog amfotericina B.

Ukupni uspjeh liječenja prema planu ispitivanja, Ispitivanje invazivne kandidijaze

	Mikafungin		Liposomalni amfotericin B		% razlike [95% CI]
	N	n (%)	N	n (%)	
Odrasli bolesnici					
Ukupni uspjeh liječenja	202	181 (89,6)	190	170 (89,5)	0,1 [-5,9, 6,1]†
Ukupni uspjeh liječenja prema neutropenijskom statusu					
Neutropenija na početku	24	18 (75,0)	15	12 (80,0)	0,7 [-5,3, 6,7]‡
Bez neutropenije na početku	178	163 (91,6)	175	158 (90,3)	
Pedijatrijski bolesnici					
Ukupni uspjeh liječenja	48	35 (72,9)	50	38 (76,0)	-2,7 [-17,3, 11,9]§
u dobi < 2 godine	26	21 (80,8)	31	24 (77,4)	
nedonošćad	10	7 (70,0)	9	6 (66,7)	
novorođenčad (u dobi od 0 dana do < 4 tjedna)	7	7 (100)	5	4 (80)	
u dobi od 2 do 15 godina	22	14 (63,6)	19	14 (73,7)	
Odrasli i djeca zajedno, ukupni uspjeh liječenja prema vrsti <i>Candida</i>					
<i>Candida albicans</i>	102	91 (89,2)	98	89 (90,8)	
Ne- <i>albicans</i> vrste: sve	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)	

† Stopa za mikafungin umanjena za stopu za liposomalni amfotericin B i dvostrani 95% interval pouzdanosti za razliku stopa ukupnog uspjeha liječenja, na temelju normalne aproksimacije velikog uzorka.

‡ Prilagođeno prema neutropenijskom statusu; primarni ishod.

§ Pedijatrijska populacija nije bila prikladne veličine za ispitivanje neinferiornosti.

¶ Klinička djelotvornost je također bila opažena (< 5 bolesnika) kod sljedećih vrsta *Candida*: *C. guilliermondii*, *C. famata*, *C. lusitaniae*, *C. utilis*, *C. inconspicua* i *C. dubliniensis*.

Ezofagealna kandidijaza: U randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju mikafungina u usporedbi s flukonazolom, u prvoj liniji liječenja kandidijaze jednaka, 518 bolesnika primilo je najmanje jednu dozu ispitivanog lijeka. Medijan trajanja liječenja iznosio je 14 dana, a medijan prosječne dnevne doze iznosio je 150 mg za mikafungin (N = 260) i 200 mg za flukonazol (N = 258). Endoskopski stupanj 0 (endoskopski utvrđeno izlječenje) na kraju liječenja opaženo je u 87,7% (228/260) bolesnika u skupini liječenoj mikafunginom i 88,0% (227/258) bolesnika u skupini liječenoj flukonazolom (95% CI za razliku: [-5,9%, 5,3%]). Donja granica 95% CI bila je iznad unaprijed definirane margine neinferiornosti od -10%, čime se dokazala neinferiornost. Narav i incidencija nuspojava bile su slične u obje liječene skupine.

Profilaksa: Mikafungin je bio učinkovitiji od flukonazola u sprječavanju invazivnih gljivičnih infekcija u populaciji bolesnika s visokim rizikom od razvoja sistemske gljivične infekcije (bolesnici na transplantaciji matičnih hematopoetskih stanica, u randomiziranom, dvostruko slijepom, multicentričnom ispitivanju). Uspjeh liječenja definirao se kao odsustvo dokaza, vjerojatnosti ili sumnje na sistemske gljivične infekcije do kraja terapije i odsustvo dokaza ili vjerojatnosti za sistemske gljivične infekcije do kraja ispitivanja. Većina bolesnika (97%, N = 882) imala je neutropeniju na početku ispitivanja (< 200 neutrofila/ μ l). Medijan trajanja neutropenije iznosio je 13 dana. Fiksna dnevna doza mikafungina iznosila je 50 mg (1,0 mg/kg), a flukonazola 400 mg (8 mg/kg). Prosječno razdoblje liječenja iznosilo je 19 dana za mikafungin i 18 dana za flukonazol u odrasloj populaciji (N = 798) te 23 dana u obje terapijske skupine u pedijatrijskoj populaciji (N = 84). Stopa uspjeha liječenja bila je statistički značajno viša za mikafungin nego za flukonazol (1,6% *nasuprot* 2,4% probojnih infekcija). Probojne infekcije prouzročene *Aspergillusom* bile su opažene u jednog bolesnika u skupini koja je primala mikafungin *nasuprot* 7 bolesnika u skupini koja je primala flukonazol, a dokazane ili vjerojatne probrojne infekcije prouzročene *Candidom* bile su opažene u 4 bolesnika u skupini koja je primala mikafungin *nasuprot* 2 bolesnika u skupini koja je primala flukonazol. Druge probrojne infekcije bile su prouzročene gljivicama *Fusarium* (1 odnosno 2 bolesnika) i *Zygomycetes* (1 odnosno 0 bolesnika). Narav i incidencija nuspojava u te dvije skupine bile su slične.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Farmakokinetika je linearna u rasponu dnevnih doza od 12,5 mg do 200 mg te od 3 mg/kg do 8 mg/kg. Nema dokaza sistemskog nakupljanja kod ponavljane primjene, a stanje dinamičke ravnoteže općenito se postiže u roku od 4 do 5 dana.

Distribucija

Nakon intravenske primjene, koncentracije mikafungina pokazuju bieksponecijalni pad. Lijek se brzo raspodjeljuje u tkiva.

U sistemskej je cirkulaciji mikafungin uglavnom vezan za proteine plazme (> 99%), prvenstveno za albumin. Vezanje za albumin ne ovisi o koncentraciji mikafungina (10-100 μ g/ml).

Volumen raspodjele u stanju dinamičke ravnoteže (V_{ss}) bio je približno 18-19 litara.

Biotransformacija

Neizmijenjeni mikafungin glavni je cirkulirajući spoj u sistemskej cirkulaciji. Pokazalo se da se mikafungin metabolizira u nekoliko spojeva; od kojih su M-1 (kateholni oblik), M-2 (metoksi oblik M-1) i M-5 (hidroksilacija na postraničnom lancu) metaboliti otkriveni u sistemskej cirkulaciji. Izloženost ovim metabolitima je niska i oni ne pridonose ukupnoj djelotvornosti mikafungina. Iako je mikafungin supstrat enzima CYP3A *in vitro*, hidroksilacija pomoću CYP3A nije glavni put metabolizma mikafungina *in vivo*.

Eliminacija i izlučivanje

Srednja vrijednost terminalnog poluvremena iznosi približno 10-17 sati i toliko iznosi za sve doze do 8 mg/kg nakon jednokratne kao i nakon ponovljene primjene. Ukupni klirens bio je 0,15-0,3 ml/min/kg u zdravih ispitanika i odraslih bolesnika i ne ovisi o dozi nakon jednokratne i ponovljene primjene. Nakon jednokratne intravenske doze ¹⁴C-mikafungina (25 mg) zdravim dobrovoljcima, 11,6% radioaktivnosti je nađeno u urinu, a 71,0% u stolici tijekom 28 dana. Ovi podaci pokazuju da se eliminacija mikafungina primarno odvija izvan bubrega. U plazmi, metaboliti M-1 i M-2 bili su otkriveni samo u tragovima, a metabolit M-5, obilnije prisutan, činio je ukupno 6,5% u odnosu na ishodišni spoj.

Posebne populacije

Pedijatrijski bolesnici:

U pedijatrijskih bolesnika vrijednosti AUC-a bile su proporcionalne dozi u rasponu doze od 0,5-4 mg/kg. Na klirens je utjecala tjelesna težina, uz srednje vrijednosti klirensa prilagođenog za tjelesnu težinu 1,35 puta veće u mlađe djece (4 mjeseca do 5 godina) i 1,14 puta veće u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do 11 godina. Starija djeca (12-16 godina) imala su srednje vrijednosti klirensa slične onima koje su bile utvrđene u odraslih bolesnika. Srednja vrijednost klirensa prilagođenog za tjelesnu težinu kod djece mlađe od 4 mjeseca približno je 2,6 puta veća nego kod starije djece (12-16 godina) i 2,3 puta veća nego u odraslih.

Farmakokinetičko/farmakodinamičko ispitivanje s premošćivanjem podataka pokazalo je penetraciju mikafungina u SŽS ovisnu o dozi s minimalnim AUC od 170 µg*hr/L potrebnim za postizanje maksimalnog iskorjenjivanja gljivičnog opterećenja iz tkiva SŽS-a. U populacijskom farmakokinetičkom modeliranju pokazano je da bi doza od 10 mg/kg u djece mlađe od 4 mjeseca bila dovoljna za postizanje ciljane izloženosti za liječenje infekcija SŽS-a *Candidom*.

Stariji:

Kad se primijenio u dozi od 50 mg kao jednokratna jednosatna infuzija, farmakokinetika mikafungina u starijih (u dobi od 66-78 godina) bila je slična onoj u mlađih (u dobi od 20 do 24 godine) ispitanika. Nije potrebna prilagodba doze u starijih bolesnika.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre:

U ispitivanju provedenom u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh bodovi: 7-9), (n = 8), farmakokinetika mikafungina nije se značajno razlikovala od one u zdravih ispitanika (n = 8). Stoga nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre. U ispitivanju provedenom u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh bodovi: 10-12) (n = 8), opažene su niže koncentracije mikafungina u plazmi i više koncentracije hidroksi-metabolita (M-5) u plazmi u usporedbi s onima u zdravih ispitanika (n = 8). Ovi podaci nisu dovoljni da bi poduprli preporuke za doziranje u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega:

Teško oštećenje funkcije bubrega (brzina glomerularne filtracije < 30 ml/min) nije značajno utjecala na farmakokinetiku mikafungina. Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega.

Spol/rasa:

Spol i rasa (bijelci, crnci i istočnjaci) nisu značajno utjecali na farmakokinetičke parametre mikafungina. Nije potrebna prilagodba doze mikafungina prema spolu ili rasi.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Razvoj žarišta promijenjenih hepatocita i hepatocelularnih tumora u štakora ovisio je kako o dozi, tako i o trajanju liječenja mikafunginom. Žarišta promijenjenih hepatocita zabilježena nakon liječenja u trajanju od 13 tjedana ili dulje bila su prisutna i nakon 13 tjedana bez uzimanja lijeka i razvila su se u hepatocelularne tumore nakon razdoblja bez liječenja koje je trajalo koliko i životni vijek štakora. Nisu provedena standardna ispitivanja kancerogenosti, ali razvoj žarišta promijenjenih hepatocita

procijenjen je u ženki štakora najviše 20 mjeseci nakon prestanka tromjesečnog liječenja te 18 mjeseci nakon prestanka šestomjesečnog liječenja. U oba je ispitivanja opažena povećana incidencija / broj hepatocelularnih tumora nakon 18 i 20 mjeseci razdoblja bez liječenja, kako u skupini koja je primala visoku dozu od 32 mg/kg na dan, tako i u skupini koja je primala nižu dozu (iako razlike nisu bile statistički značajne). Izloženost lijeku u plazmi u procijenjenoj graničnoj koncentraciji za razvoj tumora u štakora (tj. dozi pri kojoj nisu otkrivena ni žarišta promijenjenih hepatocita ni tumori jetre) bila je u istom rasponu kao i klinička izloženost. Važnost hepatokancerogenog potencijala mikafungina za terapijsku primjenu u ljudi nije poznata.

Toksikologija mikafungina nakon ponovljene intravenske primjene u štakora i/ili pasa pokazala je štetne učinke na jetru, mokraćni trakt, crvene krvne stanice i reproduktivne organe mužjaka. Izloženost pri kojima ovi učinci nisu nastali (NOAEL) bila je u istom rasponu kao i izloženost kod kliničke primjene ili niža. Posljedično tome, nastanak ovakvih štetnih odgovora može se očekivati kod kliničke primjene mikafungina u ljudi.

Standardna ispitivanja sigurnosne farmakologije pokazala su da mikafungin ima kardiovaskularne učinke i učinke na oslobađanje histamina za koje se činilo da ovise o trajanju koncentracije iznad granične vrijednosti. Čini se da produljenje trajanja infuzije, čime se smanjuje vršna koncentracija u plazmi, smanjuje ove učinke.

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza u štakora, znakovi hepatotoksičnosti sastojali su se od povišenih vrijednosti jetrenih enzima i degenerativnih promjena hepatocita, koji su bili praćeni znakovima kompenzacijske regeneracije. U psa su se učinci na jetru sastojali od povećanja težine jetre i centrilobularne hipertrofije, no nisu opažene degenerativne promjene hepatocita.

U štakora je u ispitivanjima ponovljene doze koja su trajala 26 tjedana opažena vakuolizacija epitela bubrežne nakapnice, kao i vakuolizacija i zadebljanje (hiperplazija) epitela mokraćnog mjehura. U drugom 26-tjednom ispitivanju, incidencija hiperplazije prijelaznog epitela u mokraćnom mjehuru bila je puno niža. Ovi su se nalazi pokazali reverzibilnima tijekom razdoblja praćenja od 18 mjeseci. Trajanje primjene mikafungina u ovim ispitivanjima na štakorima (6 mjeseci) bilo je dulje od uobičajenog trajanja primjene mikafungina u bolesnika (vidjeti dio 5.1).

Mikafungin je hemolizirao krv kunića *in vitro*. U štakora su znakovi hemolitičke anemije bili opaženi nakon ponovljene bolus injekcije mikafungina. U ispitivanjima ponovljene doze u pasa nije bila opažena hemolitička anemija.

U ispitivanjima reproduktivne i razvojne toksičnosti zabilježena je smanjena tjelesna težina mladunčadi. Jedan se pobačaj dogodio u kunića pri dozi od 32 mg/kg na dan. Mužjaci štakora liječeni intravenski tijekom 9 tjedana imali su vakuolizaciju epitelnih stanica kanalića epididimisa, povećanu težinu epididimisa i smanjen broj spermija (za 15%), međutim, u ispitivanjima u trajanju od 13 i 26 tjedana ove promjene nisu nastale. U odraslih su pasa bili zabilježeni atrofija seminifernih kanalića s vakuolizacijom seminifernog epitela i smanjenje sperme u epididimisu nakon produljenog liječenja (39 tjedana), ali ne nakon 13 tjedana liječenja. U mladim pasa, 39 tjedana liječenja nije izazvalo lezije testisa i epididimisa na način ovisan o dozi na kraju liječenja, ali nakon razdoblja bez liječenja od 13 tjedana zabilježeno je povećanje ovih lezija ovisno o dozi u liječenim skupinama. U ispitivanjima utjecaja na plodnost i rani embrionalni razvoj u štakora nije bilo opaženo oštećenje plodnosti mužjaka ili ženki.

Mikafungin nije bio mutagen ili klastogen kad se procjenjivao u standardnoj bateriji *in vitro* i *in vivo* testova, uključujući *in vitro* test neplanirane sinteze DNK na hepatocitima štakora.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

saharoza
citratna kiselina (za podešavanje pH)
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati niti primjenjivati infuzijom zajedno s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica: 3 godine

Rekonstituirani koncentrat u bočici

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni do 48 sati, na temperaturi od 25°C, nakon rekonstitucije otopinom za infuziju natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9%) ili otopinom za infuziju glukoze od 50 mg/ml (5%).

Razrijeđena otopina za infuziju

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni 96 sati, na temperaturi od 25°C, zaštićeno od svjetlosti, nakon razrjeđivanja otopinom za infuziju natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9%) ili otopinom za infuziju glukoze od 50 mg/ml (5%).

S mikrobiološkog stajališta, rekonstituiranu i razrijeđenu otopinu treba odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja pripremljenog lijeka odgovornost su korisnika i ne bi trebali iznositi više od 24 sata na temperaturi od 2 do 8°C, osim kad su rekonstitucija i razrjeđenje provedeni u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Neotvorene bočice

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije i razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Prozirna staklena bočica od 10 ml (staklo tip I) s butilnim gumenim čepom i *flip-off* kapicom. Bočica je omotana filmom za zaštitu od UV-zračenja.

Veličina pakiranja: 1 bočica.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Mikafungin Teva se ne smije miješati niti primjenjivati infuzijom zajedno s drugim lijekovima osim onih navedenih niže. Mikafungin Teva se rekonstituira i razrjeđuje aseptičkim tehnikama na sobnoj temperaturi na sljedeći način:

1. Plastična kapica mora se ukloniti s bočice, a čep dezinficirati alkoholom.
2. 5 ml otopine za infuziju natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9%) ili otopine za infuziju glukoze od 50 mg/ml (5%) (koji se uzmu iz boce/vrećice od 100 ml) treba aseptički i sporo ubrizgati u

svaku bočicu niz unutarnju stranu stijenke. Iako će se koncentrat zapjeniti, potrebno je učiniti sve da količina stvorene pjene bude što manja. Mora se rekonstituirati dovoljan broj bočica lijeka Mikafungin Teva kako bi se dobila potrebna doza u mg (vidjeti tablicu niže).

3. Bočicu treba nježno okretati. NE TRESTITI. Prašak će se potpuno otopiti. Koncentrat treba odmah primijeniti. Bočica je namijenjena samo za jednokratnu primjenu. Stoga, rekonstituirani koncentrat koji nije primijenjen, mora se odmah zbrinuti.
4. Sav rekonstituirani koncentrat treba izvući iz pojedine bočice i vratiti u bocu/vrećicu za infuziju iz koje se prvobitno uzela otopina. Razrijeđenu otopinu za infuziju treba odmah primijeniti. Dokazana kemijska i fizikalna stabilnost pripremljenog lijeka je 96 sati na temperaturi od 25°C kad je zaštićen od svjetlosti i razrijeđen kako je opisano gore.
5. Boca/vrećica za infuziju treba se nježno okrenuti tako da se razrijeđena otopina rasprši, ali se NE SMIJE mućkati da se ne stvori pjena. Otopinu se ne smije primijeniti ako je zamućena ili se stvorio talog.
6. Bocu/vrećicu za infuziju koja sadrži razrijeđenu otopinu za infuziju treba umetnuti u neprozirnu vreću koja se može zatvoriti radi zaštite od svjetlosti.

Priprema otopine za infuziju

Doza (mg)	Bočica lijeka Mikafungin Teva koji će se primijeniti (mg/bočica)	Volumen natrijevog klorida (0,9%) ili glukoze (5%) koji će se dodati po bočici	Volumen (koncentracija) rekonstituiranog praška	Standardna infuzija (dodana do 100 ml) Konačna koncentracija
50	1 x 50	5 ml	približno 5 ml (10 mg/ml)	0,5 mg/ml
100	1 x 100	5 ml	približno 5 ml (20 mg/ml)	1,0 mg/ml
150	1 x 100 + 1 x 50	5 ml	približno 10 ml	1,5 mg/ml
200	2 x 100	5 ml	približno 10 ml	2,0 mg/ml

Nakon rekonstitucije i razrjeđivanja, otopinu treba primijeniti intravenskom infuzijom u trajanju od približno 1 sat.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mikafungin Teva 50 mg prašak za otopinu za infuziju: HR-H-387813905
Mikafungin Teva 100 mg prašak za otopinu za infuziju: HR-H-849833803

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

11. listopada 2019./ 18.srpnja 2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

05.06.2025.