

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Micafungin Zentiva, 50 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji  
Micafungin Zentiva, 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

#### Micafungin Zentiva, 50 mg

Każda fiolka zawiera 50 mg mykafunginy (w postaci soli sodowej).

Po rozpuszczeniu każdy ml zawiera 10 mg mykafunginy (w postaci soli sodowej).

#### Micafungin Zentiva, 100 mg

Każda fiolka zawiera 100 mg mykafunginy (w postaci soli sodowej).

Po rozpuszczeniu każdy ml zawiera 20 mg mykafunginy (w postaci soli 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.

Wartość pH rozcieńczonego roztworu wynosi 5,0-7,0 (25°C ± 2°C).

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Micafungin Zentiva jest wskazany w:

Dorośli, młodzież w wieku ≥ 16 lat i osoby w podeszłym wieku:

- leczeniu inwazyjnej kandydozy;
- leczeniu kandydozy przełyku u pacjentów, u których właściwe jest zastosowanie leczenia dożylnego;
- 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/ $\mu$ l) utrzymującej się przez 10 lub więcej dni.

Dzieci (w tym noworodki) i młodzież w wieku < 16 lat:

- leczeniu inwazyjnej kandydozy;
- 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/ $\mu$ l) utrzymującej się przez 10 lub więcej dni.

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

Należy przestrzegać oficjalnych i (lub) lokalnych wytycznych dotyczących właściwego stosowania leków przeciwgrzybiczych.

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Micafungin Zentiva 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 mykologicznych oraz innych badań laboratoryjnych (w tym badania histopatologicznego). Leczenie można rozpocząć przed otrzymaniem wyników posiewów i innych badań. Jednak po uzyskaniu wyników tych badań należy odpowiednio skorygować leczenie przeciwgrzybicze.

Dawkowanie mykafunginy zależy od masy ciała pacjenta i podano je w tabelach poniżej:

#### *Stosowanie u dorosłych, młodzieży w wieku $\geq 16$ lat i pacjentów 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 przypadku niezadowolającej odpowiedzi na leczenie, np. utrzymywania się dodatnich wyników posiewów lub braku poprawy klinicznej, dawkę można zwiększyć do 200 mg/dobę u pacjentów o masie ciała > 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 mykafunginę należy podawać co najmniej przez tydzień po ustąpieniu przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażenia.

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

#### *Stosowanie u dzieci $\geq 4$ miesięcy życia 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 przypadku niezadowolającej odpowiedzi na leczenie, np. utrzymywania się dodatnich wyników posiewów lub braku poprawy klinicznej, dawkę można zwiększyć do 200 mg/dobę u pacjentów o masie ciała > 40 kg lub do 4 mg/kg mc./dobę u pacjentów ważących  $\leq$  40 kg.

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

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. mykafunginy dzieciom w wieku poniżej 4 miesięcy osiąga się podobną ekspozycję jak u dorosłych po podaniu 100 mg/dobę w leczeniu inwazyjnej kandydozy.

W przypadku podejrzenia zakażenia ośrodkowego układu nerwowego (OUN) należy zastosować wyższą dawkę (np. 10 mg/kg mc.), ze względu na zależne od dawki przenikanie mykafunginy do OUN (patrz punkt 5.2).

#### *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. Profilaktyka zakażeń wywołanych *Candida*: w profilaktyce zakażenia wywołanego *Candida*, mykafunginę należy podawać co najmniej przez tydzień po stwierdzeniu normalizacji liczby neutrofilów. Doświadczenie dotyczące stosowania produktu leczniczego Micafungin Zentiva u pacjentów w wieku poniżej 2 lat jest ograniczone.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

U chorych z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie jest konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2). Obecnie nie ma danych dotyczących stosowania mykafunginy u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i dlatego nie zaleca się stosowania leku w tej grupie pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).

#### *Zaburzenia czynności nerek*

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

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono odpowiednio bezpieczeństwa oraz skuteczności leczenia inwazyjnej kandydozy z zakażeniem OUN mykafunginą w dawce 4 mg/kg mc. oraz 10 mg/kg mc. u dzieci w wieku < 4 miesięcy (w tym u noworodków). Obecnie dostępne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1, 5.2.

#### Sposób podawania

Podanie dożylnie.

Po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu roztwórn należy podawać w powolnym wlewie dożylnym trwającym około 1 godziny. Szybsze podanie wlewów może spowodować częstsze występowanie reakcji, których mediatorem jest histamina. Zalecenia dotyczące sposobu przygotowania produktu do stosowania 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. FAH, *foci of altered hepatocytes*) i nowotworów 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 mykafunginą 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 mykafunginą 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 mykafunginą 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. Pacjenci pediatryczni w wieku < 1 roku mogą być bardziej podatni na uszkodzenie wątroby (patrz punkt 4.8).

#### Reakcje anafilaktyczne

Podczas stosowania mykafunginy mogą wystąpić reakcje anafilaktyczne lub anafilaktoidalne, w tym wstrząs. W razie wystąpienia powyższych reakcji należy przerwać podawanie mykafunginy we wlewie i zastosować odpowiednie leczenie.

#### Reakcje skórne

Podczas stosowania mykafunginy zgłaszano złuszczone reakcje skórne, takie jak zespół Stevensa-Johnsona i toksyczna nekroliza naskórka [zespół Lyella]. Jeśli u pacjenta wystąpi wysypka, należy go uważnie monitorować i przerwać stosowanie mykafunginy w przypadku progresji zmian.

#### Hemoliza

U pacjentów leczonych mykafunginą rzadko obserwowano powikłania hemolityczne, takie jak ostra hemoliza śródnaczyniowa lub niedokrwistość hemolityczna. Pacjentów, u których podczas leczenia mykafunginą 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 mykafunginą.

#### Wpływ na nerki

Mykafungina 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

Mykafunginę i dezoksycholanu amfoterycyny B należy stosować jednocześnie tylko wtedy, gdy korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko, przy ścisłym monitorowaniu toksyczności dezoksycholanu amfoterycyny B (patrz punkt 4.5).

Pacjentów, którzy stosują syrolimus, nifedypinę lub itrakonazol jednocześnie z mykafunginą, 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).

#### Substancje pomocnicze

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

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Mykafungina ma mały potencjał wchodzenia w interakcje z lekami metabolizowanymi z udziałem szlaków, w których pośredniczy CYP3A.

Celem badań dotyczących interakcji, przeprowadzonych u osób zdrowych, była ocena potencjalnych interakcji mykafunginy z mykofenolanem mofetylu, cyklosporyną, takrolimusem, prednizolonem, syrolimusem, nifedypiną, flukonazolem, rytonawirem, ryfampicyną, itrakonazolem, worykonazolem i amfoterycyną B. W badaniach tych nie stwierdzono zmian w farmakokinetyce mykafunginy. Nie jest konieczne dostosowanie dawki mykafunginy podczas jednoczesnego stosowania wyżej wymienionych

leków. Biodostępność (wartość AUC) itrakonazolu, syrolimusu i nifedypiny zwiększyła się w niewielkim stopniu w obecności mykafunginy (odpowiednio: 22%, 21% i 18%).

Jednoczesne stosowanie mykafunginy i dezoksycholanu amfoterycyny B było związane z 30% wzrostem ekspozycji na dezoksycholan amfoterycyny B. Wzrost ten może mieć znaczenie kliniczne, dlatego leki te należy stosować tylko wtedy, gdy korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko, przy ścisłym monitorowaniu toksyczności dezoksycholanu amfoterycyny B (patrz punkt 4.4).

Pacjentów, którzy stosują syrolimus, nifedypinę lub itrakonazol jednocześnie z mykafunginą, 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 danych dotyczących stosowania mykafunginy u kobiet w okresie ciąży. W badaniach na zwierzętach mykafungina 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 Zentiva nie należy stosować w czasie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

##### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy mykafungina przenika do mleka ludzkiego. W badaniach na zwierzętach stwierdzono wydzielanie mykafunginy z mlekiem. Decyzję o kontynuacji i (lub) przerwaniu karmienia piersią lub kontynuacji i (lub) przerwaniu leczenia produktem leczniczym Micafungin Zentiva należy podjąć po uwzględnieniu korzyści dla dziecka wynikających z karmienia piersią i korzyści dla matki, wynikających z leczenia produktem leczniczym Micafungin Zentiva.

##### Płodność

W badaniach na zwierzętach obserwowano toksyczny wpływ na jądra (patrz punkt 5.3).

Mykafungina może niekorzystnie wpływać na płodność u mężczyzn.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Mykafungina nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy jednak poinformować pacjentów, że podczas leczenia mykafunginą 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 (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 częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Często</b> ≥ 1/100 do < 1/10	<b>Niezbyt często</b> ≥1/1,000 do <1/100	<b>Rzadko</b> ≥1/10,000 do <1/1,000	<b>Nieznana</b> (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	leukopenia, neutropenia, niedokrwistość	pancytopenia, trombocytopenia, eozynofilia, hipalbuminemia	niedokrwistość hemolityczna, hemoliza (patrz punkt 4.4)	rozlane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe
Zaburzenia układu immunologicznego		reakcje anafilaktyczne i(lub) reakcje anafilaktoidalne (patrz punkt 4.4), nadwrażliwość		wstrząs anafilaktyczny i anafilaktoidalny (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia endokrynologiczne		nadmierna potliwość		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hipokaliemia, hipomagnezemia, hipokalcemia	hiponatremia, hiperkaliemia, hipofosfatemia, jadłowstręt		
Zaburzenia psychiczne		bezsensowność, lęk, splątanie		
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	senność, drżenie, zawroty głowy, zaburzenia smaku		
Zaburzenia serca		tachykardia, kołatania serca, bradykardia		
Zaburzenia naczyniowe	zapalenie żył	niedociśnienie, nadciśnienie, nagłe zaczerwienienie twarzy		wstrząs
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		duszność		
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha	niestrawność, zaparcia		

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Często</b> ≥ 1/100 do < 1/10	<b>Niezbyt często</b> ≥1/1,000 do <1/100	<b>Rzadko</b> ≥1/10,000 do <1/1,000	<b>Nieznana</b> (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
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 (hiperbilirubinemia), 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 [zespół Leylla] (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, nasilenie niewydolności nerek		zaburzenie czynności nerek (patrz punkt 4.4), 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 mykafunginą 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 mykafunginą 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 i młodzieży w wieku < 1 roku dwukrotnie częściej występowało zwiększenie aktywności AlAT, AspAT i fosfatazy zasadowej niż u dzieci i młodzieży 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 dziećmi i młodzieżą. W chwili włączenia do badania, odsetek dzieci i młodzieży z neutropenią był kilkakrotnie większy niż odsetek pacjentów dorosłych (odpowiednio 40,2% i 7,3%); 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, niedociśnienie

### 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 181C,  
02-222 Warszawa,  
Tel.: + 48 22 49-21-301,  
Fax: +48 22 49-21-309,

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego.

#### 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. Odnotowano jeden przypadek błędu w dawkowaniu u noworodka, któremu podawano dawkę 16 mg/kg mc./dobę. Nie stwierdzono u niego działań niepożądanych związanych z podaniem dużej dawki.

Brak doświadczenia z przedawkowaniem mykafunginy. W przypadku przedawkowania należy zastosować ogólne środki wspomagające i wdrożyć leczenie objawowe. Mykafungina 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: Inne leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnego, kod ATC: J02AX05

##### Mechanizm działania

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

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

##### Zależność PK/PD

W modelach zwierzęcych kandydozy obserwowano korelację między ekspozycją na mykafunginę podzieloną przez minimalne stężenie hamujące (ang. MIC, *minimum inhibitory concentration*) (AUC/MIC) a skutecznością zdefiniowaną jako współczynnik wymagany do zapobiegania postępującemu wzrostowi grzybów. W modelach tych dla *C. albicans* i *C. glabrata* wymagany był współczynnik ~2400 do ~1300. Przy zalecanej dawce terapeutycznej mykafunginy, wartości te są osiągalne w przypadku *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 oraz Fks2 kodującymi główną podjednostkę syntazy glikanu.

Zakresy  
Zakresy EUCAST

Gatunek <i>Candida</i>	Wartość MIC (mg/l)	
	≤S (Wrażliwy)	>R (Oporny)
<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> <sup>1</sup>	Dane niewystarczające	
<i>Candida krusei</i> <sup>1</sup>	Dane niewystarczające	
<i>Candida guilliermondii</i> <sup>1</sup>	Dane niewystarczające	
inne <i>Candida spp.</i>	Dane niewystarczające	

<sup>1</sup> Wartość MIC dla *C. tropicalis* jest większe o 1-2 dwukrotne rozcieńczenia niż dla *C. albicans* i *C. glabrata*. W badaniach klinicznych pomyślny wynik był liczbowo nieco niższy dla *C. tropicalis* niż dla *C. albicans* przy stosowaniu obu dawek (100 mg i 150 mg na dobę). Jednak różnica nie była znacząca i nie wiadomo, czy przekłada się ona na istotną różnicę kliniczną. Wartość MIC dla *C. krusei* jest w przybliżeniu większe o 3 dwukrotne rozcieńczenia niż dla *C. albicans* i podobnie, wartość MIC dla *C. guilliermondii* jest w przybliżeniu większe o 8 dwukrotnych rozcieńczeń. Ponadto tylko niewielka liczba przypadków dotyczyła tych gatunków w badaniach klinicznych. Oznacza to, że nie ma wystarczających danych, aby wskazać, czy populację tych patogenów typu dzikiego można uznać za podatną na mykafunginę.

Dane z badań klinicznych

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

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

	Mykafungina		Liposomalna amfoterycyna B		Różnica w % [95% CI]
	N	n (%)	N	n (%)	
<b>Dorośli pacjenci</b>					
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)	

	Mykafungina		Liposomalna amfoterycyna B		Różnica w % [95% CI]
	N	n (%)	N	n (%)	
<b>Dzieci i młodzież</b>					
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)	
<b>Dorośli i dzieci łącznie, ogólne powodzenie leczenia wg gatunku <i>Candida</i></b>					
<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 mykafunginą 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 mykafunginy i flukonazolu jako leczenie pierwszego rzutu w kandydozie przełyku, pacjentów otrzymało co najmniej jedną dawkę badanego leku. Mediana czasu leczenia wynosiła 14 dni, a mediana dawki dobowej wynosiła 150 mg w grupie leczonej mykafunginą (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 mykafunginą 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, wielośrodowym badaniu przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby wykazano większą skuteczność mykafunginy w porównaniu z flukonazolem w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów z wysokim ryzykiem rozwinięcia 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/ $\mu$ l). Mediana czasu utrzymywania się neutropenii wynosiła 13 dni. Podawano stałą dawkę dobową mykafunginy wynoszącą 50 mg (1,0 mg/kg) i 400 mg (8 mg/kg) flukonazolu. Średni okres leczenia wynosił 19 dni dla mykafunginy i 18 dni dla flukonazolu u dorosłych (N=798) oraz 23 dni dla obu ramion leczenia u dzieci i młodzieży (N=84).

Odsetek powodzenia leczenia był statystycznie istotnie większy dla mykafunginy, w porównaniu z flukonazolem (1,6% w porównaniu do 2,4% infekcji po przerwaniu leczenia). W grupie leczonej mykafunginą i w grupie leczonej flukonazolem infekcje *Aspergillus* po przerwaniu leczenia obserwowano odpowiednio u 1 w porównaniu do 7 pacjentów, natomiast potwierdzone lub prawdopodobne infekcje *Candida* po przerwaniu leczenia były stwierdzane odpowiednio u 4 w porównaniu do 2 pacjentów. Inne zakażenia wywołane przerwaniem leczenia były spowodowane przez *Fusarium* spp. (odpowiednio 1 i 2 pacjentów) oraz *Zygomycetes* spp. (odpowiednio 1 i 0 pacjentów). Rodzaj i częstość występowania reakcji 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 mykafunginy ma charakter dwufazowy. Lek jest szybko transportowany do tkanek.

W krążeniu ogólnym mykafungina niemal całkowicie (> 99%) wiąże się z białkami osocza, głównie z albuminami. Wiązanie z albuminami nie zależy od stężenia mykafunginy (10-100 µg/ml).

Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym ( $V_{ss}$ ) wynosiła około 18-19 litrów.

### Metabolizm

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

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

### Eliminacja i wydalanie

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 mykafunginy, znakowanej izotopem  $^{14}\text{C}$  (25 mg), przez 28 dni wykryto 11,6% radioaktywnego izotopu w moczu i 71% w kale. Dane te wskazują, że eliminacja mykafunginy 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 mykafunginy.

### Szczególne populacje

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 miała wpływ na klirens, przy czym średnie wartości klirensu skorygowanego o masę ciała były 1,35 razy większe u młodszych dzieci (w wieku od 4 miesięcy do 5 lat) i 1,14 razy większe u dzieci w wieku od 6 do 11 lat. Starsze dzieci (w wieku 12-16 lat) miały średnie wartości klirensu podobne do tych określanych u dorosłych pacjentów. Średni klirens skorygowany o masę ciała u dzieci w wieku poniżej 4 miesięcy jest około 2,6 razy większy niż u starszych dzieci (w wieku 12-16 lat) i 2,3 razy większy niż u dorosłych.

Badanie pomostowe PK/PD wykazało zależną od dawki penetrację mykafunginy do OUN z minimalną wartością AUC wynoszącą 170 µg\*godz./l wymaganą do osiągnięcia maksymalnej

eradykacji grzybów w tkankach OUN. Modelowanie PK populacji wykazało, że dawka 10 mg/kg mc. u dzieci w wieku poniżej 4 miesięcy byłaby wystarczająca do osiągnięcia docelowej ekspozycji w leczeniu zakażeń OUN wywołanych przez *Candida*.

Pacjenci w podeszłym wieku: po podaniu 50 mg mykafunginy w pojedynczym, trwającym godzinę wlewie dożylnym, farmakokinetyka mykafunginy u pacjentów w podeszłym wieku (w wieku 66-78 lat) była podobna, jak u osób młodych (w wieku 20-24 lata). Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby: w badaniu przeprowadzonym u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (7-9 w skali Child-Pugh) (n=8) farmakokinetyka mykafunginy 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 z udziałem pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (10-12 w skali Child-Pugh) (n = 8) obserwowano mniejsze stężenia mykafunginy w osoczu i większe stężenia metabolitu wodorotlenkowego (M-5) w osoczu w porównaniu z osobami zdrowymi (n = 8). Dane te są niewystarczające, aby uzasadnić zalecenia dotyczące dawkowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek: ciężkie zaburzenia czynności nerek (filtracja kłębuszkowa [GFR] < 30 ml/min) nie wpływały znacząco na farmakokinetykę mykafunginy. 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 mykafunginy. 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 nowotworów wątrobowokomórkowych był zależny zarówno od dawki jak i czasu trwania leczenia mykafunginą. FAH obserwowane po leczeniu trwającym 13 tygodni lub dłużej utrzymywały się po trwającym 13 tygodni odstawieniu leku i rozwijały się w nowotwory 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 nowotworów 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 mykafunginy na wątrobę u szczurów z jej właściwościami po stosowaniu leczniczym u ludzi jest nieznanym.

W badaniach toksykologicznych mykafunginy 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 mykafunginy u ludzi można oczekiwać wystąpienia tych działań niepożądanych.

W standardowych badaniach farmakologicznych, dotyczących bezpieczeństwa stosowania, działanie mykafunginy na układ sercowo-naczyniowy oraz na uwalnianie histaminy było wyraźne i wydawało się być zależne od czasu ekspozycji na dawkę większą niż wartość progowa. Wydłużenie czasu wlewu

dożylnego 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 mykafunginą w tych badaniach na szczurach (6 miesięcy) był dłuższy niż standardowy czas stosowania mykafunginy u pacjentów (patrz punkt 5.1).

W badaniach w warunkach *in vitro* mykafungina powodowała hemolizę krwi króliczej. U szczurów obserwowano oznaki niedokrwistości hemolitycznej po wielokrotnym podaniu mykafunginy 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 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 upośledzenia płodności samców ani samic szczurów.

W standardowych badaniach w warunkach *in vitro* oraz *in vivo* mykafungina 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 lub podawać jednocześnie we wlewie tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

### 6.3 Okres ważności

2 lata.

#### Koncentrat przygotowany w fiolce

Sporządzony koncentrat zachowuje chemiczną i fizyczną stabilność przez 48 godzin w temperaturze 25°C, jeśli do jego przygotowania zastosowano roztwór chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) do infuzji lub roztwór glukozy o stężeniu 50 mg/ml (5%) do infuzji.

#### Rozcieńczony roztwór do infuzji

Sporządzony roztwór zachowuje chemiczną i fizyczną stabilność przez 96 godzin w temperaturze 25°C, jeżeli jest chroniony przed światłem i do jego rozcieńczenia zastosowano roztwór chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) do infuzji lub roztwór glukozy o stężeniu 50 mg/ml (5%) do infuzji.

Mykafungina nie zawiera konserwantów. Z mikrobiologicznego punktu widzenia sporządzone i rozcieńczone roztwory należy podać natychmiast po przygotowaniu. Jeżeli nie zostaną bezzwłocznie podane, za czas i warunki przechowywania odpowiada osoba podająca lek. Czas przechowywania nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2 do 8°C, chyba że rozpuszczenie i rozcieńczenie miało miejsce w kontrolowanych i zwalidowanych aseptycznych warunkach.

### 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

W celu zapoznania się z warunkami przechowywania produktu leczniczego po odtworzeniu i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

### 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki zawierające 50 mg lub 100 mg mykafunginy ze szkła oranżowego typu I, z korkiem z gumy bromobutylowej pokrytej fluoropolimerem z aluminiowym wieczkiem typu flip-off, w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania: 1 fiolka o pojemności 15 ml.

### 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 Zentiva nie wolno mieszać lub podawać jednocześnie we wlewie z innymi produktami leczniczymi z wyjątkiem wymienionych poniżej. W warunkach aseptycznych i w temperaturze pokojowej produkt leczniczy Micafungin Zentiva należy przygotowywać w następujący sposób:

1. Plastikowe wieczko należy usunąć z fiolki i zdezynfekować korek alkoholem.
2. W warunkach aseptycznych do każdej fiolki należy wstrzyknąć powoli, po ścianice wewnętrznej, 5 ml roztworu chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) do infuzji lub roztworu glukozy o stężeniu 50 mg/ml (5%) do infuzji (pobrane ze 100 ml butelki/worka). Mimo że koncentrat się spieni, należy dołożyć wszelkich starań, żeby ilość tworzącej się piany była możliwie jak najmniejsza. W celu uzyskania właściwej dawki leku w mg należy sporządzić koncentrat, używając odpowiedniej liczby fiolek produktu leczniczego Micafungin Zentiva (patrz tabela poniżej).
3. Fiolkę należy delikatnie obrócić wzdłuż dłuższej osi. **NIE WSTRZĄSAĆ!** Proszek rozpuści się całkowicie. Sporządzony koncentrat należy użyć niezwłocznie. Fiolka przeznaczona jest wyłącznie do jednorazowego użytku. Sporządzony, lecz nie zużyty 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, jeżeli jest chroniony przed światłem i został rozcieńczony zgodnie z instrukcją podaną powyżej.
5. Butelkę (workę) z roztworem do infuzji należy delikatnie odwrócić w celu dokładnego wymieszania się rozcieńczonego roztworu i NIE wstrząsać, aby uniknąć powstawania piany. Nie podawać, jeżeli roztwór jest mętny lub zawiera wytrącony osad.
6. Butelkę (workę) z rozcieńczonym roztworem należy umieścić w zamkniętym opakowaniu chroniącym przed światłem.
7. Należy używać wyłącznie przejrzystego i bezbarwnego roztworu wolnego od cząstek stałych.

#### Przygotowanie roztworu do infuzji

Dawka (mg)	Liczba fiolek Micafungin Zentiva do użycia (mg/fiolkę)	Objętość roztworu chlorku sodu (0.9%) lub glukozy (5%) którą należy dodać do fiołki	Objętość (stężenie) rozpuszczonego proszku	Standardowy roztwór do infuzji (po uzupełnieniu do 100 ml); stężenie końcowe
50	1 x 50	5 ml	ok. 5 ml (10 mg/ml)	0,5 mg/ml
100	1 x 100	5 ml	ok. 5 ml (20 mg/ml)	1,0 mg/ml
150	1 x 100 + 1 x 50	5 ml	ok. 10 ml	1,5 mg/ml
200	2 x 100	5 ml	ok. 10 ml	2,0 mg/ml

Po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu roztwór należy podawać w powolnym wlewie dożylnym trwającym około 1 godziny.

#### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Zentiva k.s.  
U Kabelovny 130  
Dolní Měcholupy  
102 37 Praga 10  
Republika Czeska

#### **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Micafungin Zentiva, 50 mg: Pozwolenie nr  
Micafungin Zentiva, 100 mg: Pozwolenie nr

#### **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

#### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**