

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА 20190244/45

ОБЩИНСКА АГЕНЦИЯ ПО РЕГУЛИРАНЕ
Кратка характеристика на продукта Приложение 1
Разрешение №
BG/MA/MP - 63989-90 / 21-11-2023
Датум на издана №

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Микафунгин Тева 50 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
Micafungin Teva 50 mg powder for concentrate for solution for infusion

Микафунгин Тева 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
Micafungin Teva 100 mg powder for concentrate for solution for infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Микафунгин Тева 50 mg

Всеки флакон съдържа микафунгин натрий, еквивалентен на 50 mg микафунгин (*micafungin*).
След разреждане всеки ml съдържа 10 mg микафунгин.

Микафунгин Тева 100 mg

Всеки флакон съдържа микафунгин натрий, еквивалентен на 100 mg микафунгин (*micafungin*).
След разреждане всеки ml съдържа 20 mg микафунгин.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор.
Бял до почти бял прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Микафунгин Тева е показан за приложение при:

Възрастни, юноши $\geq$ 16-годишна възраст и пациенти в старческа възраст:

- Лечение на инвазивна кандидоза
- Лечение на езофагеална кандидоза при пациенти, при които е подходящо интравенозно лечение
- Профилактика на *Candida* инфекция при пациенти, подложени на алогенна трансплантация на хемопоеични стволови клетки или пациенти, при които се очаква неутропения (абсолютен брой неутрофили < 500 клетки/ μ l) за 10 или повече дни.

Деца (включително новородени) и юноши на възраст < 16 години:

- Лечение на инвазивна кандидоза.
- Профилактика на *Candida* инфекция при пациенти подложени на алогенна трансплантация на хемопоеични стволови клетки или пациенти, при които се очаква неутропения (абсолютен брой неутрофили < 500 клетки/ μ l) за 10 или повече дни.



Решението за прилагане на Микафунгин Тева трябва да се вземе, като се има предвид потенциалният риск от поява на чернодробни тумори (вж. точка 4.4). Поради това, Микафунгин Тева трябва да се употребява само когато другите антимикотични средства не са подходящи.

Трябва да се вземат предвид официалните/националните ръководства за правилната употреба на антимикотични средства.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Микафунгин Тева трябва да бъде започнато от лекар с опит в лечението на гъбични инфекции.

Дозировка

Преди началото на терапията трябва да се направят посеви за наличието на гъбички и да се извършат други съответни лабораторни изследвания (включително хистопатология), за да се изолира и идентифицира причинителят/ите. Лечението може да започне преди получаването на резултатите от посевките и другите лабораторни изследвания. Въпреки това, щом резултатите станат готови, противогъбичната терапия трябва да се коригира в съответствие с тях.

Режимът на дозиране на микафунгин зависи от телесното тегло на пациента, както е представено на следните таблици:

Приложение при възрастни, юноши на възраст ≥ 16 години и в старческа възраст

Показание	Телесно тегло > 40 kg	Телесно тегло ≤ 40 kg
Лечение на инвазивна кандидоза	100mg/ден*	2 mg/kg/ден *
Лечение на езофагеална кандидоза	150 mg/ден	3 mg/kg/ден
Профилактика на <i>Candida</i> инфекция	50 mg/ден	1 mg/kg/ден

*Ако пациентът не се повлиява в достатъчна степен, например персистиране на културите или ако клиничното състояние не се подобрява, дозата може да се повиши до 200 mg/ден при пациенти с тегло > 40 kg или 4 mg/kg/ден при пациенти ≤ 40 kg.

Продължителност на лечението

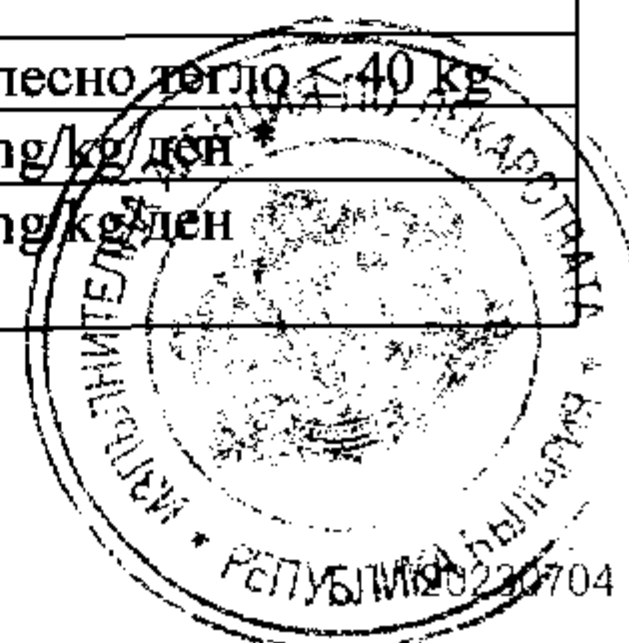
Инвазивна кандидоза: Продължителността на лечението при *Candida* инфекция трябва да бъде минимум 14 дни. Антимикотичното лечение трябва да продължи поне една седмица след получаването на две последователни отрицателни хемокултури и *след* отзвучаване на клиничните признаци и симптоми на инфекцията.

Езофагеална кандидоза: Микафунгин трябва да се прилага поне една седмица след отзвучаване на клиничните признаци и симптоми.

Профилактика на *Candida* инфекция: Микафунгин трябва да се прилага поне една седмица след възстановяване на броя на неутрофилите.

Приложение при деца на възраст ≥ 4 месеца до юноши < 16 -годишна възраст

Показание	Телесно тегло > 40 kg	Телесно тегло ≤ 40 kg
Лечение на инвазивна кандидоза	100 mg/ден *	2 mg/kg/ден *
Профилактика на <i>Candida</i> инфекция	50 mg/ден	1 mg/kg/ден



*Ако отговорът на пациента е неадекватен, например персистиране на положителна култура или ако клиничното състояние не се подобри, дозата може да бъде повишена до 200 mg/ден при пациенти с тегло > 40 kg или 4 mg/kg/ден при пациенти с тегло ≤ 40 kg.

Приложение при деца (включително новородени) < 4-месечна възраст

Показание	
Лечение на инвазивна кандидоза	4 – 10 mg/kg/ден*
Профилактика на <i>Candida</i> инфекция	2 mg/kg/ден

*Дозата микафунгин от 4 mg/kg при деца на възраст под 4 месеца доближава лекарствената експозиция, постигната при възрастни, получаващи 100 mg/ден за лечение на инвазивна кандидоза. Ако се подозира инфекция на централната нервна система (ЦНС), трябва да се използва по-висока доза (напр. 10 mg/kg) поради дозозависимата пенетрация на микафунгин в ЦНС (вж. точка 5.2).

Продължителност на лечението

Инвазивна кандидоза: Продължителността на лечението при *Candida* инфекция трябва да бъде минимум 14 дни. Антимикотичното лечение трябва да продължи поне една седмица след получаването на две последователни отрицателни хемокултури и *след* отзвучаване на клиничните прояви и симптоми на инфекцията.

Профилактика на *Candida* инфекции: Микафунгин трябва да се прилага поне една седмица след възстановяване на броя на неутрофилите. Опитът с микафунгин при пациенти на възраст под 2 години е ограничен.

Чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане (вж. точка 5.2). Понастоящем данните за употребата на микафунгин при пациенти с тежко чернодробно увреждане са недостатъчни и приложението му при такива пациенти не се препоръчва (вж. точки 4.4 и 5.2).

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността от употребата на дози от 4 и 10 mg/kg при деца (включително новородени) на възраст под 4 месеца за лечение на инвазивна кандидоза със засягане на ЦНС не са достатъчно установени. Наличните към момента данни са описани в точки 4.8, 5.1, 5.2.

Начин на приложение

За интравенозно приложение.

След приготвяне и разреждане разтворът трябва да се приложи чрез интравенозна инфузия в продължение на около 1 час. По-бързата инфузия може да доведе до по-чести хистамин-медирирани реакции.

За указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество, към други ехинокандини или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.



4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Ефекти върху черния дроб:

При плъхове се наблюдава развитие на огнища с увредени хепатоцити (foci of altered hepatocytes, FАН) и на хепатоцелуларни тумори след период на лечение в продължение на 3 месеца или по-продължително. Предполагаемият праг за развитие на тумори при плъхове попада приблизително в диапазона на клиничната експозиция. Клиничната значимост на тази находка е неизвестна. По време на лечението с микафунгин трябва да се проследява внимателно чернодробната функция. За да се сведе до минимум рискът от адаптивна регенерация и възможното последващо развитие на чернодробни тумори, се препоръчва ранно прекъсване на лечението, ако е налице значително и трайно повишаване на ALT/AST. Лечението с микафунгин трябва да се провежда след внимателна преценка на съотношението полза/риск, особено при пациенти с тежко увреждане на чернодробната функция или с хронично чернодробно заболяване, за което е известно, че представлява преканцерозно състояние, като например напреднала чернодробна фиброза, цироза, вирусен хепатит, неонатално заболяване на черния дроб или вродени ензимни дефекти, или при съпътстваща терапия, която има хепатотоксичен и/или генотоксичен потенциал.

Лечението с микафунгин е свързано със значително нарушение на чернодробната функция (повишаване на ALT, AST или на общия билирубин > 3 пъти ULN) както при здрави доброволци, така и при пациенти. При някои пациенти се съобщава за по-тежка форма на чернодробна дисфункция, хепатит или чернодробна недостатъчност, включително смъртни случаи. Възможно е педиатричните пациенти на възраст < 1 година да са предразположени към чернодробно увреждане в по-висока степен (вж. точка 4.8).

Анафилактични реакции

По време на прилагането на микафунгин могат да се появят анафилактични/анафилктоидни реакции, включително шок. При появата на такива реакции инфузията на микафунгин трябва да бъде прекратена и да се приложи подходящо лечение.

Кожни реакции

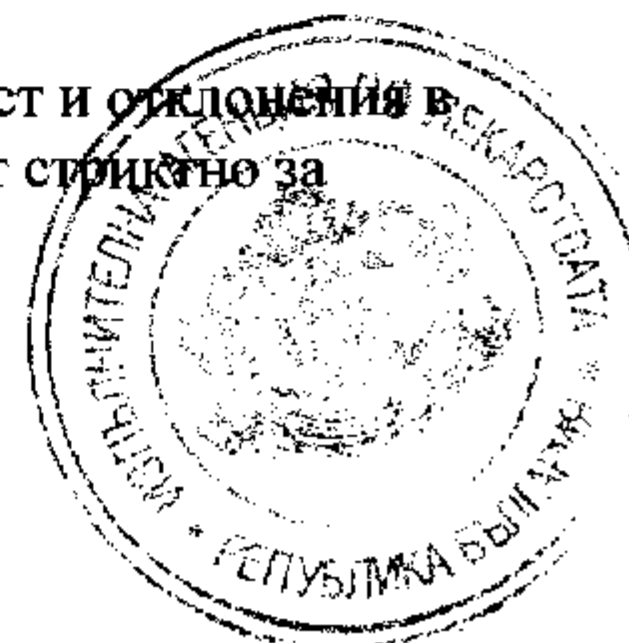
Съобщени са ексфолиативни кожни реакции като синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза. Ако пациентите получат обрив трябва внимателно да се проследяват и ако лезиите прогресират микафунгин да се спре.

Хемолиза

Редки случаи на хемолиза, включително остра интраваскуларна хемолиза или хемолитична анемия са съобщени при пациенти, лекувани с микафунгин. Пациенти, при които се наблюдават клинични или лабораторни данни за хемолиза по време на лечението с микафунгин, трябва да бъдат стриктно наблюдавани, за да се докаже влошаването на тези състояния и за да се прецени съотношението риск/полза от продължаване на лечението с микафунгин.

Ефекти върху бъбреците

Микафунгин може да причини бъбречни проблеми, бъбречна недостатъчност и ~~оклонсия~~ в изследванията на бъбречната функция. Пациентите трябва да се наблюдават стриктно за влошаване на бъбречната функция.



Взаимодействия с други лекарствени продукти

Едновременно приложение на микафунгин и амфотерицин В дезоксихолат трябва да се извършва само когато ползите категорично превишават рисковете, при внимателно мониториране за поява на токсични ефекти от страна на амфотерицин В дезоксихолат (вж. точка 4.5).

Пациентите, приемащи сиролимус, нифедипин или итраконазол в комбинация с микафунгин трябва да бъдат наблюдавани за поява на токсичност, предизвикана от сиролимус, нифедипин или итраконазол и ако е необходимо дозата на сиролимус, нифедипин или итраконазол трябва да бъде понижена, (вж. точка 4.5).

Педиатрична популация

Честотата на някои нежелани лекарствени реакции е по-висока при педиатрични пациенти, отколкото при възрастни (вж. точка 4.8).

Съдържание на натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) във флакон, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Микафунгин има нисък потенциал за взаимодействие с лекарства, метаболизиращи се чрез CYP3A-медирирани пътища.

Провеждани са проучвания на лекарствените взаимодействия при здрави хора с цел оценяване на потенциала за взаимодействие между микафунгин и микофенолат мофетил, циклоспорин, такролимус, преднизолон, сиролимус, нифедипин, флуконазол, ритонавир, рифампицин, итраконазол, вориконазол и амфотерицин В. При тези проучвания няма данни за променена фармакокинетика на микафунгин. Не е необходимо коригиране на дозата на микафунгин при едновременното приложение на тези лекарства. Експозицията (AUC) на итраконазол, сиролимус и нифедипин се повишава леко в присъствието на микафунгин (съответно 22%, 21% и 18%).

Едновременното приложение на микафунгин и амфотерицин В дезоксихолат е свързано с 30% повишаване на експозицията на амфотерицин В дезоксихолат. Тъй като това може да е от клинично значение, едновременно приложение трябва да се извършва само когато ползите категорично превишават рисковете, при внимателно мониториране за поява на токсичност от страна на амфотерицин В дезоксихолат (вж. точка 4.4).

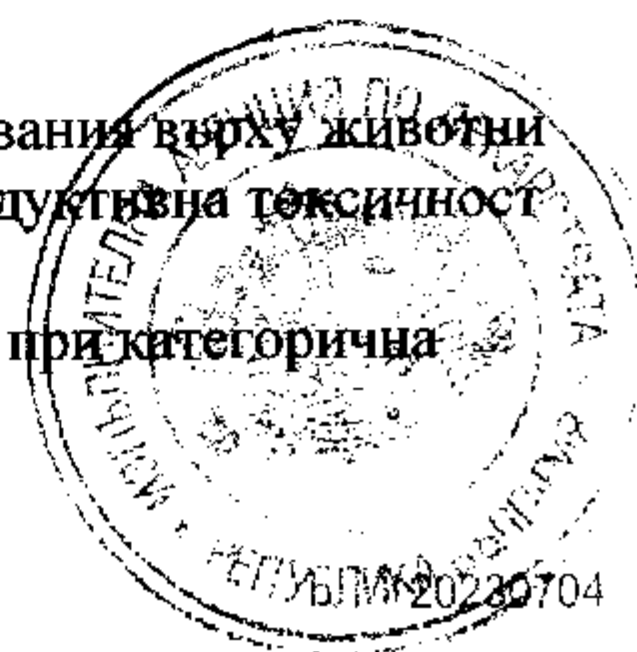
Пациенти, приемащи сиролимус, нифедипин или итраконазол в комбинация с микафунгин, трябва да бъдат наблюдавани за токсичност, предизвикана от сиролимус, нифедипин или итраконазол и дозата на сиролимус, нифедипин или итраконазол трябва да бъде намалена, ако е необходимо (вж. точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма данни от употребата на микафунгин при бременни жени. При проучвания върху животни микафунгин преминава през плацентарната бариера и се наблюдава репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск за хора е неизвестен.

Микафунгин Тева не трябва да се използва по време на бременност, освен при категорична необходимост.



Кърмене

Не е известно дали микафунгин се екскретира в човешката кърма. Проучвания върху животни показват, че микафунгин се екскретира в кърмата. Решението дали да продължи/спре кърменето или да продължи/спре лечението с Микафунгин Тева трябва да се вземе, като се вземе под внимание ползата от кърменето за детето и ползата от лечението с Микафунгин Тева за майката.

Фертилитет

При проучвания върху животни е наблюдавана тестикулна токсичност (вж. точка 5.3). Микафунгин може да има потенциал да увреди мъжкия фертилитет при хора.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Микафунгин не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работата с машини. Въпреки това, пациентите трябва да бъдат информирани, че по време на лечение с микафунгин, се съобщава за замайване (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

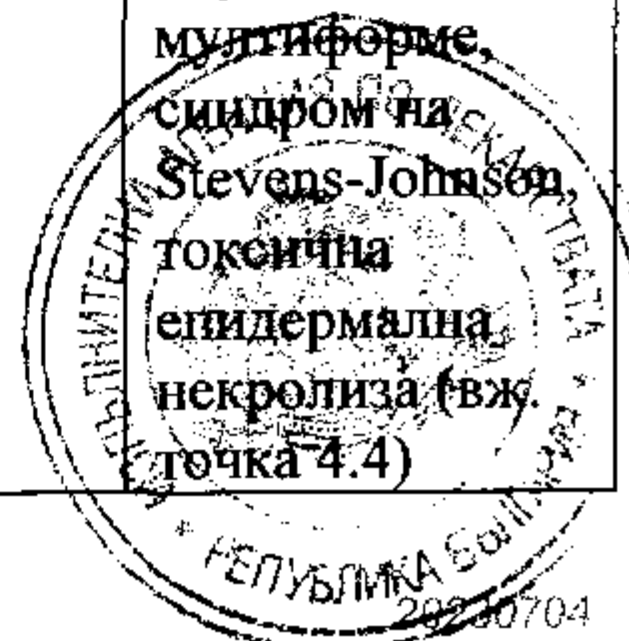
Въз основа на опита от клинични изпитвания, общо 32,2% от пациентите са получили нежелани лекарствени реакции. Най-често съобщаваните нежелани реакции са: гадене (2,8%), повишена алкална фосфатаза в кръвта (2,7%), флебит (2,5%, главно при HIV-инфектирани пациенти с периферен венозен катетър), повръщане (2,5%) и повишена аспартат аминотрансфераза (2,3%).

Табличен списък на нежеланите събития

В следващата таблица нежеланите реакции са изброени по системо-органни класове и предпочитан от MedDRA термин. При всяко групиране по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо-органен клас	Чести ≥ 1/100 до < 1/10	Нечести ≥ 1/1 000 до < 1/100	Редки ≥ 1/10 000 до < 1/1 000	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Нарушения на кръвта и лимфната система	левкопения, неутропения, анемия	панцитопения, тромбоцитопения, еозинофилия, хипоалбуминемия	хемолитична анемия, хемолиза (вж. точка 4.4)	дисеминирана вътресъдова коагулация
Нарушения на имунната система		анафилактични/анафилактични реакции (вж. точка 4.4), свръхчувствителност		анафилактичен и анафилактичен шок (вж. точка 4.4)
Нарушения на ендокринната система		хиперхидроза		

Системо- органен клас	Чести ≥ 1/100 до < 1/10	Нечести ≥ 1/1 000 до < 1/100	Редки ≥ 1/10 000 до < 1/1 000	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Нарушения на метаболизма и храненето	хипокалиемия, хипомагниземия, хипокалциемия	хипонатриемия, хиперкалиемия, хипофосфатемия, анорексия		
Психични нарушения		безсъние, потиснатост, обърканост		
Нарушения на нервната система	главоболие	сомнолентност, тремор, замаяност, дисгеузия		
Сърдечни нарушения		тахикардия, палпитации, брадикардия		
Съдови нарушения	флебит	хипотония, хипертония, зачервяване		шок
Респираторни, гърдни и медиастинални нарушения		диспнея		
Стомашно- чревни нарушения	гадене, повръщане, диария, болки в корема	диспепсия, констипация		
Хепато- билиарни нарушения	повишена алкална фосфатаза в кръвта, повишена аспартат аминотрансфераза, повишена аланин аминотрансфераза, повишен билирубин в кръвта (включително хипербилиру- бинемия), отклонения в показателите на чернодробните функционални изследвания	чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.4), повишена гама- глутамилтрансфераза , жълтеница, холестаза, хепатомегалия, хепатит		хепатоцелулар- но увреждане, включително смъртни случаи (вж. точка 4.4)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	обрив	уртикария, пруритус, еритем		токсичен кожен обрив, еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза (вж. точка 4.4)



Системо- органен клас	Чести $\geq 1/100$ до $< 1/10$	Нечести $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$	Редки $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		повишен креатинин в кръвта, повишена урей в кръвта, влошаване на бъбречната недостатъчност		бъбречно увреждане (вж. точка 4.4), остра бъбречна недостатъчност
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	пирексия, втрисане	тромбоза на мястото на инжектирането, възпаление на мястото на инфузията, болка в мястото на инжектирането, периферен оток		
Изследвания		повишена лактат дехидрогеназа в кръвта		

Описание на избрани нежелани реакции

Възможни симптоми, наподобяващи на алергия

По време на клинични изпитвания се съобщава за симптоми като обрив и втрисане. По-голямата част от тях са леки до умерени по интензитет и не ограничават лечението. Тежки реакции (напр. анафилактични реакции 0,2%, 6/3028) са съобщавани нечесто по време на лечението с микафунгин и само при пациенти с тежки основни заболявания (напр. напреднал СПИН, злокачествени заболявания), изискващи лечение с голям брой едновременно прилагани лекарствени продукти.

Чернодробни нежелани реакции

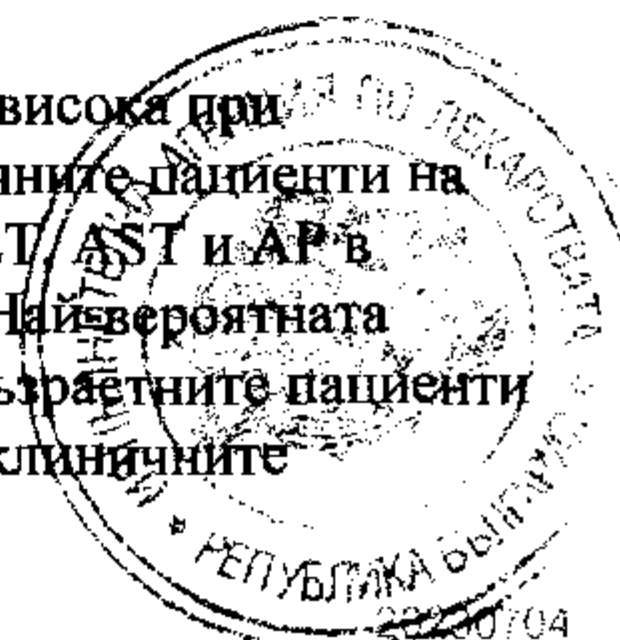
Общата честота на чернодробните нежелани реакции при пациентите, лекувани с микафунгин в клиничните проучвания е 8,6% (260/3028). Повечето чернодробни нежелани реакции са леки и умерени. Най-честите реакции са: повишение на АФ (2,7%), AST (2,3%), ALT (2,0%), билирубина в кръвта (1,6%) и отклонения от нормата на показателите на чернодробните функционални изследвания (1,5%). При малък брой пациенти (1,1%; 0,4% сериозни) се прекратява лечението поради чернодробно събитие. Случаи на тежка чернодробна дисфункция се срещат нечесто (вж. точка 4.4).

Реакции на мястото на инжектирането

Никоя от нежеланите реакции от мястото на инжектирането не е ограничавала лечението.

Педиатрична популация

Честотата на някои нежелани реакции (изброени в таблицата по-долу) е по-висока при педиатрични пациенти, отколкото при възрастни. Освен това при педиатричните пациенти на възраст < 1 година са наблюдавани два пъти по-често повишени нива на ALT, AST и АФ в сравнение с педиатричните пациенти на по-голяма възраст (вж. точка 4.4). Най-вероятната причина за тези различия са различни основни заболявания в сравнение с възрастните пациенти и с педиатрични пациенти на по-голяма възраст, наблюдавани по време на клиничните



проучвания. Към момента на включване в проучването, процентът на педиатричните пациенти с неутропения е няколко пъти по-висок, отколкото на възрастните пациенти (съответно 40,2% и 7,3% от децата и възрастните), както и случаите с алогенна HSCT (съответно 29,4% и 13,4%) и хематологични злокачествени заболявания (съответно 29,1% и 8,7%).

Нарушения на кръвта и лимфната система
чести

тромбоцитопения

Сърдечни нарушения
чести

тахикардия

Съдови нарушения
чести

хипертония, хипотония

Хепато-билиарни нарушения
чести

хипербилирубинемия, хепатомегалия

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища
чести

остра бъбречна недостатъчност, увеличение на уреята в кръвта

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, тел.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Многократни дневни дози до 8 mg/kg (максимална обща доза 896 mg) при възрастни пациенти са прилагани в клинични проучвания без съобщаване на доза-лимитираща токсичност. Има едно спонтанно съобщение за доза 16 mg/kg/ден, приложена при новородено. Не са отбелязани нежелани реакции, свързани с тази висока доза.

Липсва опит с предозиране на микафунгин. В случай на предозиране трябва да се приложат общи поддържащи мерки и симптоматично лечение. Микафунгин има висока степен на свързване с протеините и не се диализира.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антимикотични средства за системно приложение, други антимикотични средства за системно приложение, АТС код: J02AX05

Механизъм на действие

Микафунгин инхибира неконкурентно синтеза на 1,3- β -D-глюкан – важен компонент на гъбичната клетъчна стена. 1,3- β -D-глюкан не се съдържа в клетките на бозайниците.

Микафунгин проявява фунгицидно действие срещу повечето видове *Candida* и подчертано инхибира активно растящите хифи на видове *Aspergillus*.

Фармакодинамично действие

В животински модели на кандидоза се наблюдава корелация между експозицията на микафунгин разделена на MIC (AUC/MIC) и ефикасността, определена като съотношението,



необходимо за спиране на прогресивния гъбичен растеж. При тези модели се изисква съотношение ~2400 и ~1300, съответно, за *C. albicans* и *C. glabrata*. При препоръчителната терапевтична доза на микафунгин, тези съотношения са постижими за разпределението на *Candida spp* от дивия тип.

Механизъм/ми на резистентност

Както при всички антимикробни средства се съобщава за случаи на намалена чувствителност и за резистентност. Кръстосана резистентност с други ехинокандини не може да бъде изключена. Намалената чувствителност към ехинокандини се свързва с мутации на гени *Fks1* и *Fks2*, кодиращи основната подединица на глюкан синтазата.

EUCAST гранични стойности [Европейският комитет за тестване за антимикробна чувствителност. Таблици на гранични стойности за тълкуване на минимални инхибиторни концентрации (minimal inhibitory concentrations, MIC) за противогъбични средства]:

EUCAST гранични стойности на клинични MIC на микафунгин (Версия 10.0, валидна от 2020-02-04):

<i>Candida</i> щамове	MIC гранични стойности (mg/l)	
	≤S (Чувствителни)	>R (Резистентни)
<i>Candida albicans</i> ¹	0,016	0,016
<i>Candida glabrata</i>	0,03	0,03
<i>Candida parapsilosis</i>	2	2
<i>Candida tropicalis</i> ²	Недостатъчно данни	
<i>Candida krusei</i> ²	Недостатъчно данни	
<i>Candida guilliermondii</i> ²	Недостатъчно данни	
Гранични стойности, несвързани с вида на <i>Candida</i> ³	Недостатъчно данни	

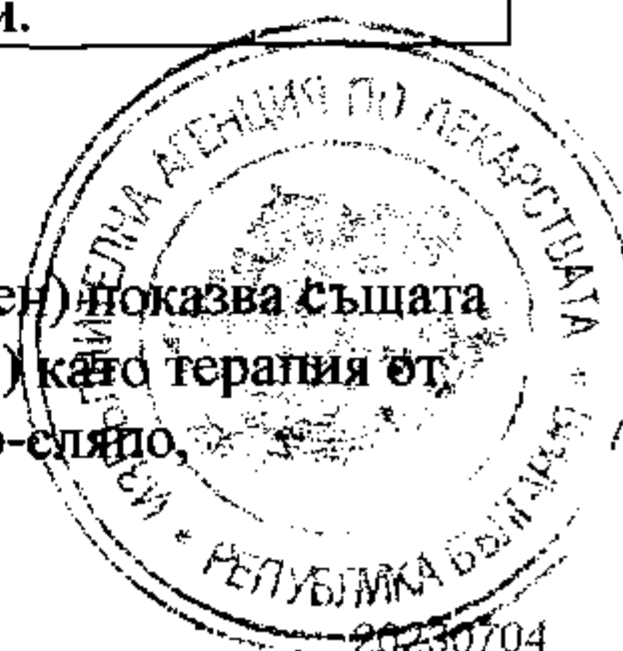
¹Областта на техническа неопределеност (area of technical uncertainty, ATU) е 0,03 mg/l. Ако е S към анидулафунгин, докладвайте като S и добавете следния коментар: „Изолати, чувствителни към анидулафунгин с MIC на микафунгин от 0,03 mg/l, без *fks* мутация, придаваща резистентност към ехинокандините“. Ако не е S към анидулафунгин, докладвайте като R и се обърнете към референтната лаборатория за *fks* секвениране и потвърждение на MIC.

²MIC за *C. tropicalis* са с 1-2 пъти по-високи двукратни разреждания отколкото за *C. albicans* и *C. glabrata*. При клинични проучвания успешният изход е числено малко по-нисък за *C. tropicalis* от този за *C. albicans* при двете дозировки (100 и 150 mg дневно). Въпреки че разликата не е значима, не е известно дали тя се превръща в значима клинична разлика. MIC за *C. krusei* са с приблизително три пъти по-високи двукратни разреждания отколкото за *C. albicans*, и аналогично, тези за *C. guilliermondii* са с приблизително осем пъти по-високи двукратни разреждания. В допълнение, при клиничните проучвания тези щамове са включени само в малък брой случаи. Това означава, че има недостатъчно доказателства, за да се покаже дали дивият тип популация на тези патогени може да се считат за чувствителни на микафунгин.

³Граничните стойности, несвързани с видовете, са определени главно на база на ФК/ФД данни и не зависят от разпределението на MIC за определени видове *Candida*. Те са предназначени само за организми, които нямат специфични гранични точки.

Клинична ефикасност и безопасност

Кандидемия и инвазивна кандидоза: Микафунгин (100 mg/ден или 2 mg/kg/ден) показва същата ефективност и се понася по-добре от липозомалния амфотерицин В (3 mg/kg) като терапия от първа линия на кандидемия и инвазивна кандидоза в рандомизирано, двойно-сляпо, мултинационално неинфериорно проучване.



Микафунгин и липозомният амфотерицин В са прилагани с медиана на продължителност 15 дни (диапазон 4 до 42 дни при възрастни; 12 до 42 дни при деца).

Не по-малката ефективност е доказана при възрастни пациенти, а подобни находки се демонстрират при педиатричната субпопулация (включително новородени и недоносени деца). Данните за ефикасност си съответстват и са независими от инвазивния вид *Candida*, първичното огнище на инфекция и неутропеничния статус (вж. Таблицата). Микафунгин понижава по-слабо средната максимална стойност на изчислената скорост на гломерулна филтрация по време на лечението ($p < 0,001$) и предизвиква по-ниска честота на реакциите, свързани с инфузията ($p = 0,001$) отколкото липозомният амфотерицин В.

Общ успех на лечението в групата по протокол, Проучване на инвазивна кандидоза

	Микафунгин		Липозомен Амфотерицин В		% Разлика [95% CI]
	N	n (%)	N	n (%)	
Възрастни пациенти					
Общ успех на лечението	202	181 (89,6)	190	170 (89,5)	0,1 [-5,9, 6,1]†
Общ успех на лечението според неутропеничния статус					
Неутропения на изходно ниво	24	18 (75,0)	15	12 (80,0)	0.7 [-5,3, 6,7]‡
Без неутропения на изходно ниво	178	163 (91,6)	175	158 (90,3)	
Педиатрични пациенти§					
Общ успех на лечението	48	35 (72,9)	50	38 (76,0)	-2.7 [-17,3, 11,9]§
< 2-годишна възраст	26	21 (80,8)	31	24 (77,4)	
Недоносени	10	7 (70,0)	9	6 (66,7)	
Новородени (0 дни до < 4 седмици)	7	7 (100)	5	4 (80)	
От 2 до 15 –годишна възраст	22	14 (63,6)	19	14 (73,7)	
Възрастни и деца комбинирано, общ лечебен успех спрямо вида <i>Candida</i>					
<i>Candida albicans</i>	102	91 (89,2)	98	89 (90,8)	
Видове <i>Candida</i> , различни от <i>albicans</i> : общо	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)	

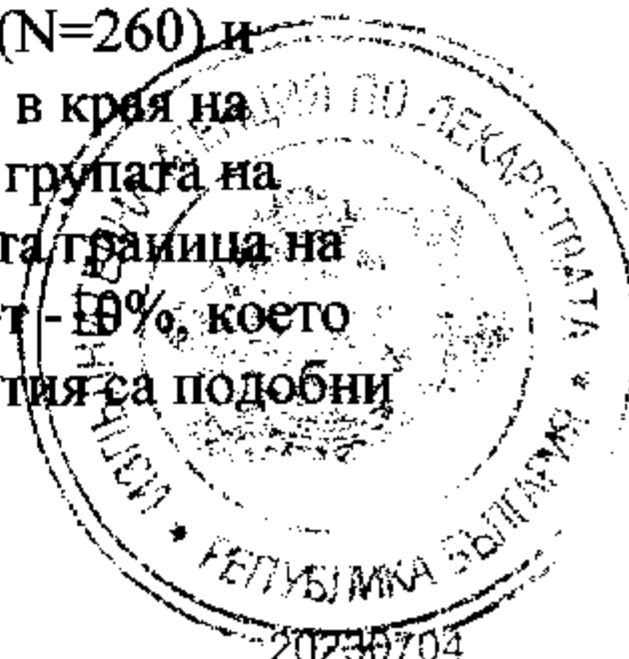
† Нивото на микафунгин минус нивото на липозомния амфотерицин В и 2-странен 95% доверителен интервал за разликата в честотата на общия успех на базата на голяма извадка с нормално приближение.

‡ Адаптирана за неутропеничен статус; първична крайна точка.

§ Педиатричната популация не е била с размер за изпитване на неинфериорност.

¶ Клинична ефективност е наблюдавана също (< 5 пациенти) при следните видове *Candida*: *C. guilliermondii*, *C. famata*, *C. lusitaniae*, *C. utilis*, *C. inconspicua* и *C. dubliniensis*.

Езофагеална кандидоза: В рандомизирано, двойно-сляпо сравнително проучване между микафунгин и флуконазол като терапия от първа линия за езофагеална кандидоза 518 пациенти получават поне единична доза от проучваното лекарство. Средната продължителност на лечение е 14 дни, а медианата на средната дневна доза е 150 mg за микафунгин (N=260) и 200 mg за флуконазол (N=258). Ендоскопска степен 0 (ендоскопско излекуване) в края на лечението се наблюдава при 87,7% (228/260) и 88,0% (227/258) от пациентите в групата на микафунгин и флуконазол, съответно (95% CI за разлика: [-5,9%, 5,3%]). Долната граница на 95% CI е над предварително определената граница за по-малката ефективност от -10%, което доказва не по-малката ефективност. Естеството и честотата на нежеланите събития са подобни в двете групи на лечение.



Профилактика: Микафунгин е по-ефективен от флуконазол за предотвратяване на инвазивни гъбични инфекции при популация пациенти с висок риск от развитие на системна гъбична инфекция (при пациенти, подложени на трансплантация на хемопоетични стволови клетки [HSCT] в рандомизирано, двойно-сляпо, многоцентрово проучване). Успехът от лечението е определен като липса на доказана, вероятна или подозирана системна гъбична инфекция до края на лечението и липса на доказана или вероятна системна гъбична инфекция до края на проучването. Повечето пациенти (97%, N=882) са с неутропения (< 200 неутрофила/ μ l) на изходно ниво. Неутропенията персистира с медиана 13 дни. Приложена е фиксирана дневна доза 50 mg (1,0 mg/kg) микафунгин и 400 mg (8 mg/kg) флуконазол. Средния период на лечение е 19 дни за микафунгин и 18 дни за флуконазол при популацията възрастни (N=798) и 23 дни за двете подгрупи на лечение при педиатричната популация (N=84).

Процентът на успех от лечението е статистически значимо по-висок за микафунгин в сравнение с флуконазол (1,6% спрямо 2,4% остри инфекции). Остри инфекции с *Aspergillus* се наблюдават съответно при 1 *спрямо* 7 пациенти, като доказаните или вероятните остри *Candida* инфекции се наблюдават при 4 *спрямо* 2 пациенти съответно в групите, лекувани с микафунгин и с флуконазол. Други остри инфекции са причинени от *Fusarium* (съответно 1 и 2 пациенти) и *Zygomycetes* (съответно 1 и 0 пациенти). Естеството и честотата на нежеланите реакции при двете групи на лечение са подобни.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Фармакокинетиката е линейна в диапазона на дневната доза от 12,5 mg до 200 mg и от 3 mg/kg до 8 mg/kg. Няма доказателства за системно кумулиране при многократно приложение, а стационарното състояние се достига обикновено в рамките на 4 до 5 дни.

Разпределение

След интравенозно приложение концентрациите на микафунгин показват биекспоненциален спад. Лекарственото вещество се разпределя бързо в тъканите.

В системното кръвообращение микафунгин се свързва с плазмените протеини във висока степен (> 99%), главно с албумина.

Свързването с албумина не зависи от концентрацията на микафунгин (10–100 μ g/ml).

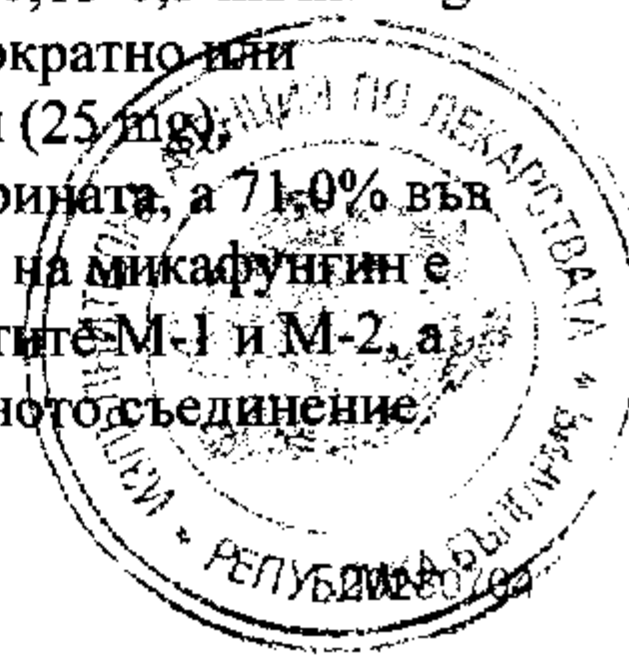
Обемът на разпределение в стационарно състояние (V_{ss}) е приблизително 18-19 литра.

Биотрансформация

Непромененият микафунгин е основната циркулираща компонента в системното кръвообращение. Доказано е, че микафунгин се метаболизира до няколко метаболита, от които M-1 (катехолна форма), M-2 (метокси-форма на M-1) и M-5 (хидроксилиране на страничната верига) метаболити на микафунгин се откриват в системното кръвообращение. Експозицията на тези метаболити е ниска и те не оказват влияние върху общата ефикасност на микафунгин. Въпреки, че микафунгин е субстрат на CYP3A *in vitro*, хидроксилирането чрез CYP3A не е основен път в метаболизма на микафунгин *in vivo*.

Елиминиране и екскреция

Средният терминален полуживот е приблизително 10-17 часа и остава непроменен при дози до 8 mg/kg и след еднократно или многократно приложение. Общият клирънс е 0,15-0,3 ml/min/kg при здрави доброволци и възрастни пациенти и не зависи от дозата след еднократно или многократно приложение. След единична интравенозна доза 14 C-микафунгин (25 mg), приложена на здрави доброволци, 11,6% от радиоактивността се открива в урината, а 71,0% във фекалиите в продължение на 28 дни. Тези данни показват, че елиминирането на микафунгин е предимно извънбъбречно. В плазмата са установени само следи от метаболитите M-1 и M-2, а M-5 – метаболитът в по-голямо количество – възлиза общо на 6,5% от изходното съединение.



Специални популации

Педиатрични пациенти:

При педиатрични пациенти стойностите на AUC са пропорционални на дозата в дозовия диапазон от 0,5-4 mg/kg. Клирънсът се влияе от теглото, със средни стойности на коригирания спрямо теглото клирънс 1,35 пъти по-високи при по-малки деца (4 месеца до 5 години) и 1,14 пъти по-високи при педиатрични пациенти на възраст от 6 до 11 години. По-големи деца (12-16 години) имат средни стойности на клирънса подобни на тези, установени при възрастни пациенти. Средната стойност на клирънса коригирана спрямо теглото при деца на възраст под 4 месеца е приблизително 2,6 пъти по-голяма от тази при по-големи деца (12-16 години) и 2,3 пъти по-голяма от тази при възрастни.

Свързващо ФК/ФД проучване демонстрира дозозависима пенетрация на микафунгин в ЦНС с минимална AUC 170 $\mu\text{g} \cdot \text{час/l}$, необходима за постигане на максимална ерадикация на гъбичките в тъканите на ЦНС. Популационно ФК моделиране демонстрира, че доза от 10 mg/kg, при деца на възраст под 4 месеца, би била достатъчна за достигане на целевата експозиция за лечението на ЦНС инфекции с *Candida*.

Старческа възраст:

При прилагането на еднократна 1-часова инфузия от 50 mg фармакокинетиката на микафунгин при пациенти в старческа възраст (66-78 годишни) е подобна на тази при млади (20-24 години) индивиди. Не е необходимо адаптиране на дозата за пациенти в старческа възраст.

Пациенти с чернодробно увреждане:

В едно проучване, осъществено при пациенти с умерено чернодробно увреждане (скор по Child-Pugh 7 до 9) (n=8), фармакокинетиката на микафунгин не се различава значимо от тази при здрави лица (n=8). Следователно не е необходимо адаптиране на дозата за пациенти с леки до умерени чернодробни увреждания. В проучване, проведено при пациенти с тежко чернодробно увреждане (скор по Child-Pugh 10 до 12) (n=8) се установяват по-ниски плазмени концентрации на микафунгин и по-високи плазмени концентрации на хидроксид-метаболизма (M-5) в сравнение със здрави доброволци (n=8). Тези данни не са достатъчни за да се изготвят препоръки за дозиране при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Пациенти с бъбречно увреждане:

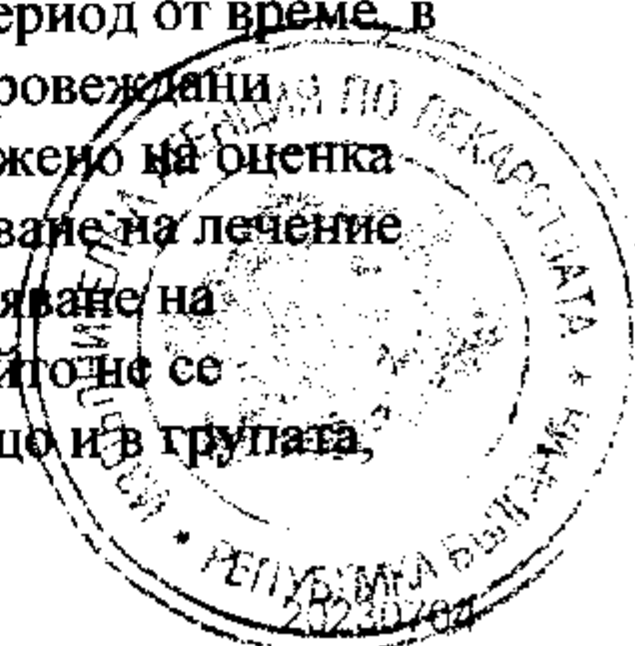
Тежкото бъбречно увреждане (гломерулна филтрация [GFR] < 30 ml/min) не оказва значително влияние върху фармакокинетиката на микафунгин. Не е необходимо адаптиране на дозата за пациенти с бъбречно увреждане.

Пол/раса:

Полът и расата (европейска, негроидна и монголоидна) не повлияват значително фармакокинетичните параметри на микафунгин. Не е необходимо адаптиране на дозата на микафунгин в съответствие с пола или расата.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Развитието на огнища от увредени хепатоцити (FAN) и хепатоцелуларни тумори при плъхове зависи както от дозата, така и от продължителността на лечението с микафунгин. FAN, отчетени след лечение с продължителност от 13 седмици или по-дълго, персистират след 13-седмичен период на отнемане и се развиват до хепатоцелуларни тумори след период от време, в който не се прилага лечение и съвпада с преживяемостта на плъховете. Не са провеждани стандартни проучвания за канцерогенност, но развитието на FAN е било подложено на оценка при женски плъхове след период съответно до 20 и до 18 месеца след прекратяване на лечение с продължителност 3 и 6 месеца. И при двете проучвания е наблюдавано намаляване на честотата/броя на хепатоцелуларни тумори след период от 18 и 20 месеца, в който не се прилага лечение, в групата, третирана с високи дози от 32 mg/kg/ден, а така също и в групата,



третирана с ниски дози (въпреки че не е статистически значимо). При плъхове плазмената експозиция на приетия минимален праг за развитие на тумор (т.е. дозата, при която не се откриват FАН или чернодробни тумори) попада в същия диапазон, в който се намира и клиничната експозиция. Не е известно значението на хепатокарциногенния потенциал на микафунгина относно терапевтичната употреба при хора.

Токсикологията на микафунгин след многократно интравенозно приложение при плъхове и/или кучета показва нежелани реакции от страна на черния дроб, пикочните пътища, еритроцитите и мъжките репродуктивни органи. Нивата на експозиция, при които тези ефекти не се наблюдават (NOAEL), са в същия диапазон като нивата на клинична експозиция или са по-ниски. Следователно наличието на тези нежелателни реакции може да се очаква при клиничното приложение на микафунгин при хора.

При стандартните фармакологични изследвания за безопасност сърдечно-съдовите и хистамин-освобождаващите ефекти се проявяват и изглежда са зависими от времето над праговите стойности. Изглежда, че удължаването на времето за инфузия, редуциращо максималната плазмена концентрация намалява тези ефекти.

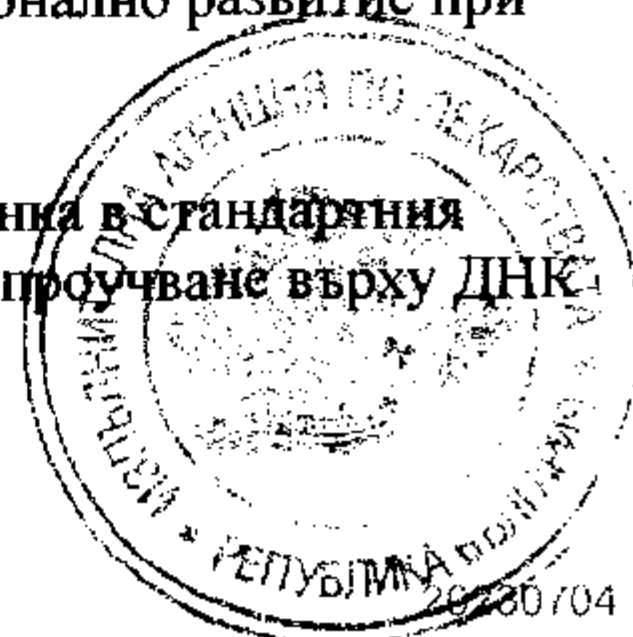
Признаците за хепатотоксичност в проучвания след многократно приложение при плъхове се състоят в увеличение на чернодробните ензими и дегенеративни промени в хепатоцитите, съпроводени от признаци на компенсаторна регенерация. При кучета, ефектът върху черния дроб се изразява в увеличаване на теглото му и центрилобуларна хипертрофия. Не се наблюдават дегенеративни промени на хепатоцитите.

При плъхове вакуолизацията на епитела на бъбречното легенче, както и вакуолизацията и задебеляването (хиперплазията) на епитела на пикочния мехур са наблюдавани при 26-седмични проучвания с многократно прилагани дози. При второ 26-месечно проучване хиперплазията на преходните клетки в пикочния мехур възниква с много по-ниска честота. Тези находки показват обратимост при проследяване за период от 18 месеца. Продължителността на приложение на микафунгин при тези проучвания върху плъхове (6 месеца) превишава обичайната продължителност на приложение на микафунгин при пациенти (вж. точка 5.1).

Микафунгин хемолизира заешка кръв *in vitro*. При плъхове се наблюдават признаци на хемолитична анемия след многократни болус инжекции на микафунгин. При проучвания върху кучета с многократно приложени дози не се наблюдава хемолитична анемия.

При проучвания върху репродуктивната токсичност и токсичност за развитието е наблюдавано намалено тегло на малките при раждане. Наблюдаван е един аборт при зайци при доза 32 mg/kg/ден. При мъжки плъхове, третирани интравенозно в продължение на 9 седмици, се наблюдава вакуолизация на епителните дуктални клетки на епидидима, повишено тегло на епидидима и намален брой на сперматоцитите (с 15%), но при проучвания с продължителност 13 и 26 седмици тези промени не се наблюдават. При възрастни кучета са установени атрофия на семенните каналчета с вакуолизация на епитела на каналчетата и намалено количество сперма в епидидимите след продължително третиране (39 седмици), но не и след 13-седмично третиране. При ювенилни кучета лечение с продължителност 39 седмици не индуцира зависими от дозата лезии в тестисите и в епидидимите, но след 13-седмичен период без прилагане на лечението във възстановяващата се третирана група се наблюдава зависимо от дозата увеличаване на броя на тези лезии. Не се наблюдава увреждане на фертилитет при мъжките или женските в проучвания върху фертилитета и ранното ембрионално развитие при плъхове.

Микафунгин не притежава мутагенен или кластогенен потенциал при оценка в стандартния набор от *in vitro* и *in vivo* тестове, включително в едно извънредно *in vitro* проучване върху ДНК-синтеза в хепатоцити от плъх.



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Захароза

Лимонена киселина (за коригиране на pH)

Натриев хидроксид (за коригиране на pH)

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва или влива едновременно с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон: 3 години

Приготвен концентрат във флакона:

Доказана е химична и физична стабилност в периода на използване до 48 часа при температура 25°C след смесване с инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или инфузионен разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5%).

Разреден инфузионен разтвор:

Доказана е химична и физична стабилност в периода на използване до 96 часа при температура 25°C, когато е защитен от светлина и е разреден с инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или инфузионен разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5%).

От микробиологична гледна точка, приготвеният и разреденият разтвор трябва да се употребят веднага. Ако това не стане, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надхвърлят 24 часа при температура от 2 до 8°C, освен ако разтварянето и разреждането са извършени при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Неотворени флакони:

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

За условията на съхранение след разтваряне и разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакон от 10 ml от стъкло тип I с бутил гумена запушалка и отчупваща се капачка. Флаконът е обвит с UV-защитен филм.

Видове опаковки: опаковки от 1 флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.



Микафунгин Тева не трябва да се смесва или влива заедно с други лекарствени продукти освен със споменатите по-долу. При използването на асептична техника при стайна температура Микафунгин Тева се разтваря и разрежда като следва:

1. Пластмасовата капачка трябва да се отстрани от флакона и запушалката да се дезинфекцира със спирт.
2. Пет ml инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или инфузионен разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5%) (изтеглени от 100 ml бутилка/сак) трябва асептично и бавно да се инжектират във всеки флакон по протежение на вътрешната му стена. Въпреки че концентратът ще се запени, трябва да бъдат положени всички усилия да се сведе до минимум количеството на образувалата се пяна. Трябва да се разтворят достатъчен брой флакони Микафунгин Тева, за да се получи необходимата доза в милиграми (вж. таблицата по-долу).
3. Флаконът трябва да се завърти леко. НЕ РАЗКЛАЩАЙТЕ. Прахът ще се разтвори напълно. Концентратът трябва да се използва незабавно. Флаконът е само за еднократна употреба. Поради тази причина, неупотребеният разтворен концентрат трябва да се изхвърли веднага.
4. От всеки флакон трябва да се изтегли целият разтворен концентрат и да се върне в инфузионната бутилка/сак, от която е взет първоначално. Разреденият инфузионен разтвор трябва да се използва веднага. Доказана е химична и физична стабилност в продължение на 96 часа при температура 25°C, когато е защитен от светлина и разреден по гореописания начин.
5. Инфузионната бутилка/сак трябва да внимателно да се обърне, за да се диспергира разреденият разтвор, но да НЕ се разклаща, за да се избегне образуването на пяна. Разтворът не трябва да се използва, ако е мътен или има утайка.
6. Инфузионната бутилка/сак, съдържаща разредения инфузионен разтвор, трябва да се постави в затваряща се непрозрачна торбичка за да се предпази от светлина.

Приготвяне на инфузионния разтвор

Доза (mg)	Флакон Микафунгин Тева за използване (mg/флакон)	Обем на натриев хлорид (0,9%) или на глюкоза (5%), който да се прибави на един флакон	Обем (концентрация) на разтворения прах	Стандартна инфузия (добавена до 100 ml) Крайна концентрация
50	1 x 50	5 ml	прибл. 5 ml (10 mg/ml)	0,5 mg/ml
100	1 x 100	5 ml	прибл. 5 ml (20 mg/ml)	1,0 mg/ml
150	1 x 100 + 1 x 50	5 ml	прибл. 10 ml	1,5 mg/ml
200	2 x 100	5 ml	прибл. 10 ml	2,0 mg/ml

След приготвяне и разреждане разтворът трябва да се приложи чрез интравенозна инфузия за период от около 1 час.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Нидерландия



8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Микафунгин Тева 50 mg прах за инфузионен разтвор- рег. № 20190244
Микафунгин Тева 100 mg прах за инфузионен разтвор- рег. № 20190245

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 29.10.2019 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

