CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Micafungin Pharmazac, 50 mg

Każda fiolka zawiera 50 mg mykafunginy (w postaci soli sodowej).
Po rozpuszczeniu każdy ml zawiera 10 mg mykafunginy (w postaci soli sodowej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

Micafungin Pharmazac, 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 sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji jest stałą substancją barwy białej lub białawej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Micafungin Pharmazac jest wskazany:

u dorosłych, młodzieży w wieku ≥ 16 lat i osób w podeszłym wieku:
- w leczeniu inwazyjnej kandydozy;
- w leczeniu kandydozy przełyku u pacjentów, u których właściwe jest zastosowanie leczenia dożylnego;
- w profilaktyce zakażeń wywołanych *Candida* u pacjentów poddawanych zabiegom przeszczepiania allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych lub u pacjentów, u których przewiduje się wystąpienie neutropenii (bezwzględna liczba neutrofilów < 500 komórek/µl) utrzymującej się przez 10 lub więcej dni;

u dzieci (w tym noworodków) i młodzieży w wieku < 16 lat:
- w leczeniu inwazyjnej kandydozy;
- w profilaktyce zakażeń wywołanych *Candida* u pacjentów poddawanych zabiegom przeszczepiania allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych lub u pacjentów, u których przewiduje się wystąpienie neutropenii (bezwzględna liczba neutrofilów < 500 komórek/µl) utrzymującej się przez 10 lub więcej dni.

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

Należy przestrzegać oficjalnych/lokalnych wytycznych dotyczących właściwego stosowania leków przeciwgrzybiczych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Micafungin Pharmazac powinno być rozpoczęte przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu zakażeń grzybiczych.

Dawkowanie
W celu izolacji i identyfikacji szczepów chorobotwórczych, przed rozpoczęciem leczenia zaleca się pobranie próbek w celu wykonania posiewów mikologicznych oraz innych badań laboratoryjnych (w tym badania histopatologicznego). Leczenie można rozpocząć przed otrzymaniem wyników posiewów i innych badań. 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 ≥ 16 lat i pacjentów w podeszłym wieku

Wskazanie		
	Masa ciała > 40 kg	Masa ciała ≤ 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 *Candida*	50 mg/dobę	1 mg/kg mc./dobę

*W przypadku niezadowalającej odpowiedzi na leczenie, np. utrzymywania się dodatnich wyników posiewów lub braku poprawy klinicznej, dawkę można zwiększyć do 200 mg/dobę u pacjentów ważących > 40 kg lub do 4 mg/kg mc./dobę u pacjentów ważących ≤ 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: mykafunginę należy podawać co najmniej przez tydzień po ustąpieniu przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażenia.

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

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

Wskazanie		
	Masa ciała > 40 kg	Masa ciała ≤ 40 kg
Leczenie inwazyjnej kandydozy	100 mg/dobę*	2 mg/kg mc./dobę*
Profilaktyka zakażeń wywołanych *Candida*	50 mg/dobę	1 mg/kg mc./dobę

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

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

Wskazanie	
Leczenie inwazyjnej kandydozy	4 do 10 mg/kg mc./dobę*
Profilaktyka zakażeń wywołanych *Candida*	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. Jeżeli podejrzewa się zakażenie ośrodkowego układu nerwowego (OUN), należy zastosować większą 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*: mykafunginę należy podawać co najmniej przez tydzień po stwierdzeniu normalizacji liczby neutrofilów. Doświadczenie dotyczące stosowania produktu Micafungin Pharmazac u pacjentów poniżej 2 lat jest ograniczone.

Zaburzenia czynności wątroby
U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie jest konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2). Obecnie nie ma wystarczających 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 pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

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

Sposób podawania

Podanie dożylne
Po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu roztwór 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 raków wątrobowokomórkowych po 3-miesięcznym lub dłuższym okresie leczenia u szczurów. Zakładany próg dla rozwoju nowotworów u szczurów w przybliżeniu mieści się w zakresie ekspozycji klinicznej. Znaczenie kliniczne tej obserwacji nie jest znane. 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/anafilaktoidalne, w tym wstrząs. W razie wystąpienia powyższych reakcji należy przerwać wlew i zastosować odpowiednie leczenie.

Reakcje skórne
Zgłaszano skórne reakcje złuszczające, takie jak zespół Stevensa-Johnsona oraz toksyczno-rozpływną martwicę naskórka. Pacjentów, u których wystąpi wysypka należy dokładnie monitorować, a jeżeli zmiany postępują, należy przerwać stosowanie mykafunginy.

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

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

Populacja pediatryczna
Częstość występowania niektórych działań niepożądanych była większa u pacjentów pediatrycznych niż u pacjentów dorosłych (patrz punkt 4.8).

Substancje pomocnicze
Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, to znaczy uznaje się go 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 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 podawanie mykafunginy i dezoksycholanu amfoterycyny B wiązało się z 30% zwiększeniem ekspozycji na dezoksycholan amfoterycyny B. Ponieważ może to mieć znaczenie

kliniczne, mykafunginę i dezoksycholan amfoterycyny B powinno się podawać jednocześnie tylko wówczas, gdy korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko stosowania. Należy dokładnie monitorować toksyczne działanie dezoksycholanu amfoterycyny B (patrz punkt 4.4).

Pacjentów, którzy stosują syrolimus, nifedypinę lub itrakonazol jednocześnie z 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 jest danych dotyczących stosowania mykafunginy u kobiet w 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 Pharmazac nie należy stosować w czasie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

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

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 obsługiwania maszyn

Mykafungina nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Mogą jednak wystąpić działania niepożądane, które mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Tabelaryczny wykaz 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.

Klasyfikacja układów i narządów	**Często** ≥ 1/100 do < 1/10	**Niezbyt często** ≥ 1/1 000 do < 1/100	**Rzadko** ≥ 1/10 000 do < 1/1 000	**Nieznana** (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	leukopenia, neutropenia, niedokrwistość	pancytopenia, trombocytopenia, eozynofilia, hipoalbuminemia	niedokrwistość hemolityczna, hemoliza (patrz punkt 4.4)	uogólnione wykrzepianie wewnątrz-naczyniowe
Zaburzenia układu immunologicznego		reakcje anafilaktyczne/reakcje anafilaktoidalne (patrz punkt 4.4), nadwrażliwość		wstrząs anafilaktyczny i anafilaktoidalny (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia endokrynologiczne		nadmierne pocenie się		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hipokaliemia, hipomagnezemia, hipokalcemia	hiponatremia, hiperkaliemia, hipofosfatemia, jadłowstręt		
Zaburzenia psychiczne		bezsenność, lęk, splątanie		
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	senność, drżenie, zawroty głowy, zaburzenia smaku		
Zaburzenia serca		tachykardia, kołatania serca, bradykardia		
Zaburzenia naczyniowe	zapalenie żył	niedociśnienie, nadciśnienie, nagłe zaczerwienienie twarzy		wstrząs
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		duszność		
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha	niestrawność, zaparcia		

Klasyfikacja układów i narządów	**Często** ≥ 1/100 do < 1/10	**Niezbyt często** ≥ 1/1 000 do < 1/100	**Rzadko** ≥ 1/10 000 do < 1/1 000	**Nieznana** (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia 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 gamma-glutamylotransferazy, żółtaczka, 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, martwica toksyczno-rozpływna naskórka (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, nasilenie niewydolności nerek		upośledzenie 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.

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

Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych u dorosłych pacjentów po podaniu wielokrotnym dawki dobowej do 8 mg/kg mc. (maksymalna dawka całkowita 896 mg) nie stwierdzono toksyczności ograniczającej dawkę. Zgłoszono pojedynczy przypadek podania noworodkowi dawki 16 mg/kg mc./dobę. Nie stwierdzono u niego działań niepożądanych związanych z podaniem dużej dawki.
Brak doświadczenia z przedawkowaniem 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: leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnego, 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 badaniach kandydozy na modelach zwierzęcych obserwowano korelację między ekspozycją na mykafunginę podzieloną przez MIC (AUC/MIC) a skutecznością działania zdefiniowaną jako stosunek wymagany do zapobiegania postępującemu wzrostowi grzybów. W modelach tych wymagany stosunek dla *C. albicans* wynosił około 2400, a dla *C. glabrata* około 1300. W zalecanej dawce leczniczej produktu Micafungin Pharmazac, wskaźniki te są osiągalne dla dystrybucji *Candida spp.* typu dzikiego.

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

Progi

Progi EUCAST *Candida species*	Progi MIC (mg/L)	
	< S (wrażliwe)	> R (oporne)
Candida albicans	0,016	0,016
Candida glabrata	0,03	0,03
Candida parapsilosis	2	2
Candida tropicalis [1]	Nie ma wystarczających danych	
Candida krusei [1]	Nie ma wystarczających danych	
Candida guilliermondii [1]	Nie ma wystarczających danych	
Inne *Candida spp.*	Nie ma wystarczających danych	

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

Dane z badań klinicznych

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

Powodzenie terapii ogółem w objętej analizą 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 (%)**	
Dorośli pacjenci					
Powodzenie leczenia ogółem	202	181 (89,6)	190	170 (89,5)	0,1 [-5,9, 6,1] †
Powodzenie leczenia ogółem po dokonaniu korekty uwzględniającej występowanie neutropenii					
początkowo z neutropenią	24	18 (75,0)	15	12 (80,0)	0,7 [-5,3, 6,7] ‡
początkowo bez neutropenii	178	163 (91,6)	175	158 (90,3)	
Pacjenci pediatryczni					
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)	
Wcześniaki	10	7 (70,0)	9	6 (66,7)	
noworodki (od 0 dni do < 4 tygodni)	7	7 (100)	5	4 (80)	
od 2 do 15 lat	22	14 (63,6)	19	14 (73,7)	
Dorośli i dzieci łącznie, ogólne powodzenie leczenia wg gatunku *Candida*					
Candida albicans	102	91 (89,2)	98	89 (90,8)	
Gatunki nie-*albicans*¶: wszystkie	151	133 (88,1)	140	123 (87,9)	
C. tropicalis	59	54 (91,5)	51	49 (96,1)	
C. parapsilosis	48	41 (85,4)	44	35 (79,5)	
C. glabrata	23	19 (82,6)	17	14 (82,4)	
C. krusei	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. lusitaniae*, *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, 518 pacjentów otrzymało co najmniej jedną dawkę badanego leku. Mediana czasu leczenia wynosiła 14 dni, a mediana dawki dobowej wynosiła 150 mg w grupie leczonej 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, wieloośrodkowym 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/µl). Mediana czasu utrzymywania się neutropenii wynosiła 13 dni. Podawano stałą dawkę dobową mykafunginy wynoszącą 50 mg (1,0 mg/kg mc.) i 400 mg (8 mg/kg mc.) 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 pacjentów pediatrycznych (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. Nie stwierdza się kumulacji 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 w surowicy ma character 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 w osoczu (10-100 µg/ml). Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (Vss) 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). Narażenie na te metabolity jest niewielkie 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}C (25 mg), przez 28 dni oznaczono 11,6% 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
Pacjenci pediatryczni: U pacjentów pediatrycznych wartości AUC w zakresie dawek 0,5-4,0 mg/kg mc. były proporcjonalne do dawki. Masa ciała pacjentów miała wpływ na klirens, którego średnie wartości, w zależności od masy ciała, u młodszych dzieci (4 miesiące-5 lat) były około 1,35 raza większe, a u dzieci w wieku od 6 do 11 lat 1,14 raza większe. Średnie wartości klirensu u dzieci starszych (12-16 lat) były zbliżone do tych, które stwierdza się u dorosłych pacjentów. Średnie wartości klirensu u wcześniaków (urodzone około 26. tygodnia) były około 5-krotnie większe niż u dorosłych. Średnie wartości klirensu, po dostosowaniu do masy ciała, u dzieci w wieku poniżej 4 miesięcy były około 2,6 raza większe niż u dzieci starszych (12-16 lat) i 2,3 raza większe niż u dorosłych.

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

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) jest 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 umiarkowanego stopnia zaburzeniami czynności wątroby (wskaźnik Child-Pugh 7-9) (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 u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (wskaźnik Child-Pugh 10-12) (n=8) stwierdzono mniejsze stężenia mykafunginy w osoczu i większe stężenia metabolitu z grupą hydroksylową (M-5) w porównaniu do zdrowych osób (n=8). Dane te nie są wystarczające do ustalenia dawkowania u pacjentów z ciężką niewydolnością 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 raków 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 raki wątrobowokomórkowe po przerwaniu okresu leczenia, który obejmował pozostałą długość życia szczurów. Nie przeprowadzono standardowych badań dotyczących działania rakotwórczego, ale rozwój FAH oceniano u samic szczurów w okresie do 20 miesięcy od zaprzestania podawania leku, które trwało 3 miesiące, i w okresie do 18 miesięcy po 6 miesiącach leczenia. W obu badaniach obserwowano zwiększoną częstość występowania/liczbę raków wątrobowokomórkowych

po 18 i 20 miesiącach od zaprzestania podawania leku w grupie otrzymującej dużą dawkę 32 mg/kg mc./dobę, jak również w grupie otrzymującej mniejszą dawkę (chociaż 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 pozostaje nieznany.

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 wyraźnie 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 zraziков; 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.
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
Bezwodny kwas cytrynowy (E330)
Sodu wodorotlenek (jako roztwór 0,1%)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego nie wolno mieszać lub podawać jednocześnie we wlewie z innymi produktami leczniczymi, z wyjątkiem wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Zamknięta fiolka: 30 miesięcy

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 9 mg/ml (0,9%) do infuzji lub roztwór glukozy 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 9 mg/ml (0,9%) do infuzji lub roztwór glukozy 50 mg/ml (5%) do infuzji.

Produkt Micafungin Pharmazac 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

Zamknięte fiolki

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Lek Micafungin Pharmazac 50 mg proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji pakowany jest w fiolkę ze szkła oranżowego 10R typu I, zamkniętą korkiem z gumy bromobutylowej o średnicy 20 mm i zamykaną jednoczęściowym uszczelnieniem aluminiowym z niebieską plastikową nakładką typu flip-off (kapsel).

Micafungin Pharmazac 100 mg proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji pakowany jest w fiolkę ze szkła oranżowego 10R typu I, zamkniętą korkiem z gumy bromobutylowej o średnicy 20 mm i zamykaną jednoczęściowym uszczelnieniem aluminiowym z czerwoną plastikową nakładką typu flip-off (kapsel).

Wielkość opakowania: opakowania po 1 fiolce.

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

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

przepisami.

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

1. Plastykowe wieczko należy usunąć z fiolki i zdezynfekować korek alkoholem.
2. W warunkach aseptycznych do każdej fiolki należy wstrzyknąć powoli, po ściance wewnętrznej, 5 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do infuzji lub roztworu glukozy 50 mg/ml (5%) do infuzji (pobrane ze 100 ml butelki/worka). 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 (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 niezużyty 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 (worek) z roztworem do infuzji należy delikatnie odwrócić w celu dokładnego wymieszania się rozcieńczonego roztworu i NIE wstrząsać, aby uniknąć powstawania piany. Roztworu nie należy podawać, jeżeli jest mętny lub zawiera wytrącony osad.
6. Butelkę (worek) z rozcieńczonym roztworem należy umieścić w zamkniętym opakowaniu chroniącym przed światłem.

Przygotowanie roztworu do infuzji

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

PHARMAZAC S.A.
31 Naousis Str.
104 47 Ateny
Grecja
tel.: +30 210 3418889-97
pharmazac@pharmazac.com

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: DD-MM-RRRR
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: DD-MM-RRRR

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

DD-MM-RRRR