

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Micafungin Accord 100 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Micafungin Accord 100 mg

Každá injekčná liekovka obsahuje sodnú soľ mikafungínu zodpovedajúcu 100 mg mikafungínu. Po rekonštitúcii obsahuje každý ml sodnú soľ mikafungínu zodpovedajúcu 20 mg mikafungínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na koncentrát na infúzny roztok
Biely lyofilizovaný prášok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Micafungin Accord je indikovaný pre:

Dospelých, dospievajúcich vo veku ≥ 16 rokov a starších:

- Liečba invazívnej kandidózy.
- Liečba kandidózy ezofágu u pacientov, pre ktorých je vhodná intravenózna terapia.
- Profylaxia infekcie vyvolanej rodom *Candida* u pacientov, ktorí podstúpili alogénnu transplantáciu hematopoetických kmeňových buniek, alebo u pacientov s očakávanou neutropéniou (absolútny počet neutrofilov < 500 buniek/ μ l) trvajúcou 10 alebo viac dní.

Deti (vrátane novorodencov) a dospievajúcich vo veku < 16 rokov:

- Liečba invazívnej kandidózy.
- Profylaxia infekcie vyvolanej rodom *Candida* u pacientov, ktorí podstúpili alogénnu transplantáciu hematopoetických kmeňových buniek, alebo u pacientov s očakávanou neutropéniou (absolútny počet neutrofilov < 500 buniek/ μ l) trvajúcou 10 alebo viac dní.

Pri rozhodovaní o používaní lieku Micafungin Accord sa má vziať do úvahy možné riziko vzniku nádorov pečene (pozri časť 4.4). Z tohto dôvodu sa má Micafungin Accord používať iba v prípade, ak iné antimykotiká nie sú vhodné.

Do úvahy sa má vziať aj oficiálne/národné usmernenie týkajúce sa vhodného použitia antimykotík.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu liekom Micafungin Accord má začať lekár so skúsenosťami v liečbe mykotických infekcií.

Dávkovanie

Odber vzoriek na mykologické kultivačné vyšetrenie a na ďalšie relevantné laboratórne vyšetrenia (vrátane histopatológie) sa majú vykonať ešte pred začiatkom liečby s cieľom izolovať a identifikovať pôvodcu(ov) infekcie. Liečba sa môže začať aj skôr, ako sú známe výsledky kultivácií a ďalších laboratórnych vyšetrení. Hneď ako budú tieto výsledky k dispozícii, antimykotická liečba sa má upraviť podľa nich.

Dávkovací režim mikafungínu závisí od telesnej hmotnosti pacienta, ako je uvedené v nasledujúcich tabuľkách:

Použitie u dospelých, dospievajúcich vo veku ≥ 16 rokov a starších pacientov

Indikácia		
	Telesná hmotnosť > 40 kg	Telesná hmotnosť ≤ 40 kg
Liečba invazívnej kandidózy	100 mg/deň*	2 mg/kg/deň*
Liečba kandidózy ezofágu	150 mg/deň	3 mg/kg/deň
Profylaxia infekcie vyvolanej rodom <i>Candida</i>	50 mg/deň	1 mg/kg/deň

*V prípade, že terapeutická odpoveď zo strany pacienta nie je adekvátne, napr. pretrvávajú kultivačný nález, alebo nedochádza k zlepšeniu klinického stavu, dávku možno zvýšiť na 200 mg/deň u pacientov s telesnou hmotnosťou > 40 kg alebo na 4 mg/kg/deň u pacientov s telesnou hmotnosťou ≤ 40 kg.

Dĺžka liečby

Invazívna kandidóza: Dĺžka liečby infekcie vyvolanej rodom *Candida* má trvať minimálne 14 dní. Antimykotická liečba má pokračovať najmenej týždeň po získaní dvoch po sebe nasledujúcich negatívnych hemokultúr a **po** ústupe klinických prejavov a príznakov infekcie.

Kandidóza ezofágu: Mikafungín sa má podávať ešte najmenej týždeň po ústupe klinických prejavov a príznakov.

Profylaxia infekcie vyvolanej rodom *Candida*: Mikafungín sa má podávať ešte najmenej týždeň po dosiahnutí normálnych hodnôt neutrofilov.

Použitie u detí vo veku ≥ 4 mesiace a dospievajúcich až do veku < 16

Indikácia		
	Telesná hmotnosť > 40 kg	Telesná hmotnosť ≤ 40 kg
Liečba invazívnej kandidózy	100 mg/deň*	2 mg/kg/deň*
Profylaxia infekcie vyvolanej rodom <i>Candida</i>	50 mg/deň	1 mg/kg/deň

*V prípade, že terapeutická odpoveď zo strany pacienta nie je adekvátne, napr. pretrvávajú kultivačný nález, alebo nedochádza k zlepšeniu klinického stavu, dávku možno zvýšiť na 200 mg/deň u pacientov s telesnou hmotnosťou > 40 kg alebo na 4 mg/kg/deň u pacientov s telesnou hmotnosťou ≤ 40 kg.

Použitie u detí (vrátane novorodencov) vo veku < 4 mesiace

Indikácia	
Liečba invazívnej kandidózy	4 – 10 mg/kg/deň*
Profylaxia infekcie vyvolanej rodom <i>Candida</i>	2 mg/kg/deň

*U detí mladších ako 4 mesiace sa mikafungín v dávke 4 mg/kg približuje expozícii lieku, ktorá sa dosiahne pri liečbe invazívnej kandidózy u dospelých dostávajúci 100 mg/deň. V prípade podozrenia na infekciu centrálného nervového systému (CNS), sa má použiť vyššia dávka (napr. 10 mg/kg) vzhľadom na penetráciu mikafungínu do CNS, ktorá je závislá od dávky (pozri časť 5.2).

Dĺžka liečby

Invazívna kandidóza: Dĺžka liečby infekcie vyvolanej rodom *Candida* má trvať minimálne 14 dní. Antimykotická liečba má pokračovať najmenej týždeň po získaní dvoch po sebe nasledujúcich negatívnych hemokultúr a **po** ústupe klinických prejavov a príznakov infekcie.

Profylaxia infekcie vyvolanej rodom *Candida*: Mikafungín sa má podávať ešte najmenej týždeň po dosiahnutí normálnych hodnôt neutrofilov. Skúsenosti s liekom Micafungin Accord u pacientov mladších ako 2 roky sú obmedzené.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávkovania (pozri časť 5.2). V súčasnosti nie sú k dispozícii dostačujúce údaje o použití mikafungínu u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene, jeho použitie u týchto pacientov sa neodporúča (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávkovania (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť dávok 4 a 10 mg/kg na liečbu invazívnej kandidózy postihujúcej CNS u detí (vrátane novorodencov) mladších ako 4 mesiace neboli v kontrolovaných klinických skúšaniach adekvátne stanovené. Aktuálne dostupné údaje sú uvedené v časti 4.8, 5.1, 5.2.

Spôsob podania

Na intravenózne použitie.

Po rekonštitúcii a zriedení sa číry bezfarebný roztok podáva formou intravenózneho infúzie v priebehu približne 1 hodiny. Pri rýchlejšom podávaní infúzie sa môžu častejšie vyskytnúť histamínom sprostredkované reakcie.

Návod na rekonštitúciu je uvedený v časti 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo, na iné echinokandíny alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Účinky na pečeň:

Vznik ložísk zmenených hepatocytov (FAH) a hepatocelulárnych nádorov po liečbe trvajúcej 3 mesiace alebo dlhšie bol pozorovaný pri potkanoch. Predpokladaný prah pre vznik nádoru pri potkanoch je približne v rozmedzí klinickej expozície. Klinický význam tohto nálezu nie je známy. Počas liečby mikafungínom sa má dôkladne monitorovať funkcia pečene. Na minimalizáciu rizika adaptívnej regenerácie a potenciálneho následného vzniku nádoru pečene sa odporúča v prípade signifikantného a pretrvávajúceho zvýšenia ALT/AST včasné prerušenie liečby. Liečba mikafungínom má byť nasadená po starostlivom zvážení pomeru rizika a prínosu, predovšetkým u pacientov s ťažkým poškodením pečene a chronickými chorobami pečene, ktoré sú známe ako preneoplastické stavy, napríklad pokročilá fibróza pečene, cirhóza, vírusová hepatitída, novorodenecká žltáčka alebo vrodené enzýmové poruchy, alebo u pacientov so súbežnou liečbou, ktorá má hepatotoxické a/alebo genotoxické účinky.

Liečba mikafungínom bola spojená so signifikantným zhoršením funkcie pečene (zvýšenie ALT, AST alebo celkového bilirubínu > 3-násobok hornej hranice normálnych hodnôt) u zdravých dobrovoľníkov a pacientov. U niektorých pacientov bola hlásená ťažká hepatálna dysfunkcia,

hepatitída alebo zlyhanie pečene, vrátane smrteľných prípadov. U pediatrických pacientov vo veku < 1 rok môže byť tendencia k poškodeniu pečene vyššia (pozri časť 4.8).

Anafylaktické reakcie

Počas podávania mikafungínu sa môžu vyskytnúť anafylaktické/anafylaktoidné reakcie, vrátane šoku. Ak sa takéto reakcie objavia, má sa prerušiť infúzia s mikafungínom a poskytnúť náležitá liečba.

Kožné reakcie

Boli hlásené exfoliatívne kožné reakcie, ako je Stevensov-Johnsonov syndróm a toxická epidermálna nekrolýza. Ak sa u pacientov objavia vyrážky, majú byť dôsledne sledovaní a pri progresii lézií sa má podávanie mikafungínu ukončiť.

Hemolýza

U pacientov liečených mikafungínom boli hlásené zriedkavé prípady hemolýzy, vrátane akútnej intravaskulárnej hemolýzy alebo hemolytickej anémie. Pacienti, u ktorých sa počas liečby mikafungínom rozvinú laboratórne alebo klinické prejavy hemolýzy, sa majú starostlivo sledovať, aby nedošlo k zhoršeniu stavu, a má sa zvážiť pomer rizika/prínosu pri pokračovaní v liečbe mikafungínom.

Renálne účinky

Mikafungín môže spôsobiť problémy s obličkami, zlyhanie obličiek a výsledky testu funkcie obličiek mimo normy. Pacienti majú byť starostlivo sledovaní, aby nedošlo k zhoršeniu funkcie obličiek.

Interakcie s inými liekmi

Súbežné podávanie mikafungínu a amfotericín B deoxycholátu sa má použiť len vtedy, ak prínos jasne prevyšuje riziko, pričom sa má dôkladne sledovať toxicita amfotericín B deoxycholátu (pozri časť 4.5).

Pacienti liečení sirolimom, nifedipínom alebo itraconazolom v kombinácii s mikafungínom musia byť monitorovaní pre toxicitu sirolimu, nifedipínu alebo itraconazolu a dávkovanie sirolimu, nifedipínu alebo itraconazolu sa má v prípade potreby znížiť (pozri časť 4.5).

Pediatrická populácia

Incidencia niektorých nežiaducich reakcií bola vyššia u pediatrických pacientov ako u dospelých pacientov (pozri časť 4.8).

Pomocné látky

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Mikafungín má malý potenciál na interakciu s liekmi metabolizovanými prostredníctvom izoenzýmu CYP3A.

Interakčné štúdie u zdravých dobrovoľníkov boli uskutočnené s cieľom zhodnotiť potenciál interakcie medzi mikafungínom a mofetil-mykofenolátom, cyklosporínom, takrolimom, prednizolónom, sirolimom, nifedipínom, flukonazolom, ritonavírom, rifampicínom, itraconazolom, vorikonazolom a amfotericínom B. Tieto štúdie nepriniesli údaje o zmene farmakokinetiky mikafungínu. Pri súbežnom podávaní týchto liekov nie je potrebné upravovať dávkovanie mikafungínu. Pri podávaní mikafungínu sa mierne zvyšuje expozícia (AUC) itraconazolu, sirolimu a nifedipínu (22 %, 21 % a 18 % podľa uvedeného poradia).

Súbežné podávanie mikafungínu a amfotericín B deoxycholátu bolo spojené s 30 % zvýšením expozície amfotericín B deoxycholátu. Vzhľadom na možný klinický význam sa má súbežné

podávanie použiť len vtedy, ak prínos jasne prevyšuje riziko, pričom sa má dôkladne sledovať toxicita amfotericín B deoxycholátu (pozri časť 4.4).

Pacienti liečení sirolimom, nifedipínom alebo itraconazolom v kombinácii s mikafungínom musia byť monitorovaní pre toxicitu sirolimu, nifedipínu alebo itraconazolu a dávkovanie sirolimu, nifedipínu alebo itraconazolu sa má v prípade potreby znížiť (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití mikafungínu u gravidných žien. V štúdiách na zvieratách mikafungín prešiel placentárnou bariérou a bola pozorovaná reprodukčná toxicita (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko pre ľudí.

Micafungin Accord má byť používaný počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch.

Dojčenie

Nie je známe, či sa mikafungín vylučuje do ľudského mlieka. Štúdie na zvieratách preukázali vylučovanie mikafungínu do materského mlieka. Pri rozhodovaní o tom, či pokračovať/nepokračovať v dojčení, alebo či pokračovať/nepokračovať v liečbe liekom Micafungin Accord, sa musí zvážiť prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby liekom Micafungin Accord pre matku.

Fertilita

V štúdiách na zvieratách bola pozorovaná testikulárna toxicita (pozri časť 5.3). Mikafungín môže potenciálne ovplyvniť mužskú fertilitu u ľudí.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Micafungín nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti však majú byť informovaní, že počas liečby mikafungínom boli hlásené závraty (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie profilu bezpečnosti

Na základe skúseností z klinického skúšania sa nežiaduce účinky vyskytli celkovo u 32,2 % pacientov. Najčastejšie hlásenými nežiaducimi účinkami boli nauzea (2,8 %), zvýšená alkalická fosfatáza v krvi (2,7 %), flebitída (2,5 %, najmä u pacientov infikovaných HIV s periférnym venóznym prístupom), vracanie (2,5 %) a zvýšená aspartátaminotransferáza (2,3 %).

Zoznam nežiaducich účinkov vo forme tabuľky

V nasledujúcej tabuľke sú uvedené nežiaduce účinky usporiadané podľa tried orgánových systémov a terminológie databázy MedDRA. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Menej časté ≥ 1/1 000 až < 1/100	Zriedkavé ≥ 1/10 000 až < 1/1 000	Neznáme (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)
Poruchy krvi a lymfatického systému	leukopénia, neutropénia, anémia	pancytopénia, trombocytopenia, eozinofília,	hemolytická anémia, hemolýza	diseminovaná intravaskulárna koagulácia

Trieda orgánových systémov	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Menej časté ≥ 1/1 000 až < 1/100	Zriedkavé ≥ 1/10 000 až < 1/1 000	Neznáme (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)
		hypoalbuminémia	(pozri časť 4.4)	
Poruchy imunitného systému		anafylaktická/ anafylaktoidná reakcia (pozri časť 4.4), hypersenzitivita		anafylaktický a anafylaktoidný šok (pozri časť 4.4)
Poruchy endokrinného systému		hyperhidróza		
Poruchy metabolizmu a výživy	hypokaliémia, hypomagneziémia, hypokalciémia	hyponatriémia, hyperkaliémia, hypofosfatémia, anorexia		
Psychické poruchy		insomnia, úzkosť, zmätenosť		
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	somnolencia, triaska, závraty, porucha vnímania chuti		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		tachykardia, palpitácie, bradykardia		
Poruchy ciev	flebitída	hypotenzia, hypertenzia, začervenanie		šok
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		dyspnoe		
Poruchy gastrointestinál- neho traktu	nauzea, vracanie, hnačka, bolesť brucha	dyspepsia, zápcha		
Poruchy pečene a žľazových ciest	zvýšená alkalická fosfatáza v krvi, zvýšená aspartátamino- transferáza, zvýšená alanínamino- transferáza, zvýšený bilirubín v krvi (vrátane hyperbilirubinémie), pečeňové funkčné testy mimo normy	zlyhanie pečene (pozri časť 4.4), zvýšená gamaglutamyltransfe- -ráza, žltáčka, cholestáza, hepatomegália, hepatitída		hepatocelulárne poškodenie, vrátane fatálnych prípádov (pozri časť 4.4)
Poruchy kože a podkožného tkaniva	vyrážka	urtikária, pruritus, erytém		toxická kožná vyrážka, multiformný

Trieda orgánových systémov	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Menej časté ≥ 1/1 000 až < 1/100	Zriedkavé ≥ 1/10 000 až < 1/1 000	Neznáme (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)
				erytém, Stevensov- Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza (pozri časť 4.4)
Poruchy obličiek a močových ciest		zvýšený kreatinín v krvi, zvýšená močovina v krvi, zhoršenie obličkového zlyhávania		poškodenie obličiek (pozri časť 4.4), akútne renálne zlyhanie
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	horúčka, zimnica	trombóza v mieste intravenózneho podania, zápal v mieste podania infúzie, bolesť v mieste podania injekcie, periférny edém		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		zvýšená laktátdehydrogenáza v krvi		

Popis vybraných nežiaducich účinkov*Možné symptómy pripomínajúce alergiu*

Počas klinických štúdií boli hlásené symptómy ako vyrážka a zimnica. Väčšina z nich mala miernu alebo strednú intenzitu a neobmedzovala ďalšiu liečbu. Hlásenia o závažných reakciách (napríklad anafylaktoidná reakcia 0,2 %, 6/3 028) boli počas liečby mikafungínom menej časté a vyskytli sa len u pacientov so závažnými základnými ochoreniami (napr. pokročilý AIDS, malignity), ktorí vyžadovali súbežnú liečbu viacerými liekmi.

Hepatálne nežiaduce účinky

V klinických štúdiách predstavovala celková incidencia hepatálnych nežiaducich reakcií u pacientov liečených mikafungínom 8,6 % (260/3 028). Väčšina hepatálnych nežiaducich reakcií mala miernu alebo strednú intenzitu. Najčastejšími reakciami boli zvýšená alkalická fosfatáza AP (2,7 %), aspartátaminotransferáza AST (2,3 %), alanínaminotransferáza ALT (2,0 %), bilirubín v krvi (1,6 %) a pečenné funkčné testy mimo normy (1,5 %). Z dôvodu nežiaducej udalosti týkajúcej sa pečene prerušilo liečbu niekoľko pacientov (1,1 %; 0,4 % závažných). Prípady závažnej pečenevej dysfunkcie boli menej časté (pozri časť 4.4).

Reakcie v mieste intravenózneho podania

Žiadna z nežiaducich reakcií v mieste podania neobmedzila ďalšiu liečbu.

Pediatrická populácia

Incidencia niektorých nežiaducich reakcií (uvedených v tabuľke nižšie) bola vyššia u pediatrických pacientov ako u dospelých pacientov. Okrem toho došlo u pediatrických pacientov vo veku < 1 rok približne dvakrát častejšie k zvýšeniu ALT, AST a AP ako u starších pediatrických pacientov (pozri časť 4.4). Najpravdepodobnejším dôvodom týchto rozdielov boli rozdielne základné ochorenia v porovnaní s dospelými pacientmi alebo staršími pediatrickými pacientmi sledovanými v klinických štúdiách. V čase zaradenia do štúdie bol podiel pediatrických pacientov s neutropéniou niekoľkonásobne vyšší ako dospelých pacientov (40,2 % detí a 7,3 % dospelých), rovnako ako u pacientov s alogénnou transplantáciou hematopoetických kmeňových buniek (29,4 % detí a 13,4 % dospelých) a s hematologickými malignitami (29,1 % detí a 8,7 % dospelých).

Poruchy krvi a lymfatického systému

Časté trombocytopénia

Poruchy srdca a poruchy srdcovej činnosti

Časté tachykardia

Cievne poruchy

Časté hypertenzia, hypotenzia

Poruchy pečene a žlčových ciest

Časté hyperbilirubinémia, hepatomegália

Poruchy obličiek a močových ciest

Časté akútne renálne zlyhanie, zvýšená močovina v krvi

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

V klinických štúdiách bola dospelým pacientom opakovane podávaná denná dávka až do 8 mg/kg (maximálna celková dávka 896 mg) bez hlásenia o toxicite obmedzujúcej dávku. V jednom prípade bolo spontánne hlásené podanie dávky 16 mg/kg/deň u novorodenca. Neboli zaznamenané žiadne nežiaduce reakcie v súvislosti s týmito vysokými dávkami.

Nie sú žiadne skúsenosti s predávkovaním mikafungínom. V prípade predávkovania sa majú uplatniť všeobecné podporné opatrenia a má sa podať symptomatická liečba. Mikafungín sa vyznačuje vysokou väzbou na bielkoviny a nie je dialyzovateľný.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antimykotiká na systémové použitie, iné antimykotiká na systémové použitie, ATC kód: J02AX05

Spôsob účinku

Mikafungín nekompetitívne inhibuje syntézu 1,3- β -D-glukánu, ktorý je esenciálnou zložkou bunkovej steny húb. 1,3- β -D-glukán sa nevyskytuje v bunkách cicavcov.

Mikafungín preukazuje fungicídnu aktivitu proti väčšine druhov *Candida* a významne inhibuje aktívne rastúce hýfy druhov *Aspergillus*.

Vzťah PK/PD

Na zvieracích modeloch kandidózy bola pozorovaná korelácia medzi expozíciou mikafungínu delenou minimálnou inhibičnou koncentráciou MIC (MIC/AUC) a účinnosťou, ktorá je definovaná ako pomer požadovaný na dosiahnutie zabránenia progresie rastu kvasiniek. V týchto modeloch boli požadované pomery ~2 400 pre *C. albicans* a ~1 300 pre *C. glabrata*. Tieto pomery sú dosiahnuteľné pri odporúčaných terapeutických dávkach lieku Micafungin Accord pre bežné rozloženie divokých druhov *Candida* spp.

Mechanizmus (mechanizmy) rezistencie

Rovnako ako pri všetkých antimikrobiálnych liečivách boli hlásené prípady zníženej citlivosti a rezistencie a nie je možné vylúčiť skríženú rezistenciu s ostatnými echinokandínmi. Znížená citlivosť k echinokandínom býva spájaná s mutáciou na génoch Fks1 a Fks2, ktoré kódujú hlavnú podjednotku glukansyntázy.

Hraničné hodnoty testovania citlivosti

Interpretačné kritériá MIC (minimálnej inhibičnej koncentrácie) pre testovanie citlivosti stanovil *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) pre mikafungín a sú uvedené tu: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Informácie z klinických štúdií

Kandidémia a invazívna kandidóza: Mikafungín (100 mg/deň alebo 2 mg/kg/deň) bol rovnako účinný a lepšie tolerovaný ako lipozomálny amfotericín B (3 mg/kg), keď bol podávaný ako liek prvej voľby pri kandidémii a invazívnej kandidóze v randomizovanej, dvojito-zaslepenej, medzinárodnej štúdií non-inferiority. Mikafungín a lipozomálny amfotericín B sa podávali s mediánom trvania 15 dní (v rozmedzí 4 až 42 dní u dospelých; 12 až 42 dní u detí).

Non-inferiorita bolo potvrdená pri dospelých pacientoch a podobné výsledky boli preukázané aj pri pediatrickej subpopulácii (vrátane novorodencov a predčasne narodených detí). Závety o účinnosti boli konzistentné, bez závislosti od infikujúcich druhov *Candida*, primárneho miesta infekcie a neutropénie (pozri tabuľku). Mikafungín preukázal počas liečby menší priemerný pokles v očakávanej glomerulárnej filtrácii ($p < 0,001$) a nižší výskyt reakcií vo vzťahu k infúznemu podaniu ($p = 0,001$) ako lipozomálny amfotericín B.

Celková úspešnosť liečby v skupinách podľa protokolu, štúdia na liečbu invazívnej kandidózy

	Mikafungín		Lipozomálny amfotericín B		% rozdiel [95 % CI]
	N	n (%)	N	n (%)	
Dospelí pacienti					
celková úspešnosť liečby	202	181 (89,6)	190	170 (89,5)	0,1 [-5,9; 6,1] †
celková úspešnosť liečby pri neutropénii					
neutropénia na začiatku	24	18 (75,0)	15	12 (80,0)	0,7 [-5,3; 6,7] ‡
bez neutropénie na začiatku	178	163 (91,6)	175	158 (90,3)	
Pediatrickí pacienti					
celková úspešnosť liečby	48	35 (72,9)	50	38 (76,0)	-2,7 [-17,3; 11,9] §
< 2 roky	26	21 (80,8)	31	24 (77,4)	
predčasne narodené deti	10	7 (70,0)	9	6 (66,7)	
novorodenci (0 dní až < 4 týždne)	7	7 (100)	5	4 (80)	
od 2 do 15 rokov	22	14 (63,6)	19	14 (73,7)	
Dospelí a deti spolu, celková úspešnosť liečby pri ochoreniach spôsobených druhmi Candida					
Candida albicans	102	91 (89,2)	98	89 (90,8)	
Iné ako druhy C. albicans ¶: všetky	151	133 (88,1)	140	123 (87,9)	
C. tropicalis	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)

† Účinnosť mikafungínu mínus účinnosť lipozomálneho amfotericínu B a obojstranne ohraničený 95 % interval spoľahlivosti na stanovenie rozdielu v celkovej miere úspešnosti založený na normálnej aproximácii veľkej vzorky.

‡ Korigované na pacientov s neutropéniou; primárny cieľový ukazovateľ.

§ Počet pacientov v pediatrickej populácii nepostačoval na testovanie non-inferiority.

¶: Klinická úspešnosť bola tiež pozorovaná (< 5 pacientov) u nasledujúcich druhov *Candida*: *C. guilliermondii*, *C. famata*, *C. lusitanae*, *C. utilis*, *C. inconspicua* a *C. dubliniensis*.

Kandidóza ezofágu: V randomizovanej, dvojito-zaslepenej klinickej štúdii porovnávajúcej liečbu prvej voľby mikafungínom a flukonazolom pri kandidóze ezofágu bola 518 pacientom podaná minimálne jedna dávka skúšaného lieku. Medián trvania liečby bol 14 dní a medián priemernej dennej dávky bol 150 mg pre mikafungín (N = 260) a 200 mg pre flukonazol (N = 258). Endoskopický nález stupňa 0 (endoskopické vyšetrenie) bol na konci liečby pozorovaný u 87,7 % (228/260) pacientov užívajúcich mikafungín a u 88 % (227/258) pacientov užívajúcich flukonazol (95 % IS na stanovenie rozdielu: [- 5,9 %; 5,3 %]). Dolná hranica 95 % intervalu spoľahlivosti bola nad preddefinovanou hranicou non-inferiority -10 %, čo potvrdilo non-inferioritu. Charakter a incidencia nežiaducich udalostí boli podobné v oboch liečených skupinách.

Profylaxia: Mikafungín bol účinnejší ako flukonazol v prevencii invazívnych mykotických infekcií v populácii pacientov s vysokým rizikom rozvoja systémovej mykotickej infekcie (pacienti podstupujúci transplantáciu hematopoetických kmeňových buniek [HSCT] v randomizovanej, dvojito-zaslepenej, multicentrickej štúdii). Úspešnosť liečby bola definovaná ako absencia potvrdennej, pravdepodobnej alebo suspektnej systémovej mykotickej infekcie v období do ukončenia liečby a absencia potvrdennej alebo pravdepodobnej systémovej mykotickej infekcie v čase ukončenia štúdie. Väčšina pacientov (97 %, N = 882) mala na začiatku neutropéniu (< 200 neutrofilov/ μ l). Medián trvania neutropénie bol 13 dní. Pevne stanovená denná dávka bola pre mikafungín 50 mg (1,0 mg/kg) a pre flukonazol 400 mg (8 mg/kg). Priemerný čas liečby bol v dospeljej populácii (N = 798) pre mikafungín 19 dní a pre flukonazol 18 dní, v pediatrickej populácii (N = 84) 23 dní v oboch liečebných skupinách.

Miera úspešnosti liečby bola štatisticky signifikantne vyššia pre mikafungín ako pre flukonazol (1,6 % oproti 2,4 % vzplanutiu infekcií). Vzplanutie infekcií rodom *Aspergillus* bolo pozorované u 1 v porovnaní so 7 pacientmi a potvrdené alebo pravdepodobné vzplanutie infekcií rodom *Candida* bolo pozorované u 4 oproti 2 pacientom v skupine s mikafungínom a flukonazolom v uvedenom poradí. Ďalšie vzplanutie infekcií bolo spôsobené rodom *Fusarium* (1 pacient v mikafungínovej a 2 pacienti vo flukonazolovej skupine) a *Zygomycetes* (1 pacient v mikafungínovej a 0 pacientov vo flukonazolovej skupine). Charakter a incidencia nežiaducich reakcií boli podobné v oboch liečebných skupinách.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Pri dennom dávkovaní v rozpätí od 12,5 mg do 200 mg a od 3 mg/kg do 8 mg/kg je farmakokinetika mikafungínu lineárna. Pri opakovanom podávaní nedochádza k systémovej akumulácii a rovnovážny stav sa dosiahne spravidla počas 4 až 5 dní.

Distribúcia

Po intravenóznom podaní vykazuje koncentrácia mikafungínu biexponenciálny pokles. Liečivo sa veľmi rýchlo distribuuje do tkanív.

V systémovej cirkulácii sa mikafungín silno viaže na plazmatické bielkoviny (> 99%), hlavne na albumín. Väzba na albumín je nezávislá od koncentrácie mikafungínu (10 – 100 μ g/ml).

Distribučný objem v rovnovážnom stave (Vss) predstavuje približne 18 – 19 litrov.

Biotransformácia

Hlavnou cirkulujúcou zložkou v systémovej cirkulácii je nezmenený mikafungín. Mikafungín sa metabolizuje na viacero zlúčenín; z nich boli v systémovej cirkulácii detegované M-1 (catecholová forma), M-2 (metoxyforma M-1) a M-5 (hydroxylácia na bočnom reťazci). Expozícia týmto metabolitom je nízka a metabolity neprispievajú k celkovému účinku mikafungínu.

Hoci je mikafungín *in vitro* substrátom pre CYP3A, hydroxylácia prostredníctvom CYP3A nie je hlavnou metabolickou cestou pre mikafungín *in vivo*.

Eliminácia a exkrécia

Priemerný terminálny eliminačný polčas je približne 10 – 17 hodín a zostáva rovnaký pri dávkach až do 8 mg/kg, po jednorazovom aj opakovanom podaní. Celkový klírens u zdravých jedincov a dospelých pacientov bol 0,15 – 0,3 ml/min/kg a je nezávislý od dávky po jednorazovom alebo opakovanom podaní.

Po podaní jednorazovej intravenózne dávky ¹⁴C-mikafungínu (25 mg) zdravým dobrovoľníkom sa počas 28 dní zachytilo 11,6 % rádioaktivity v moči a 71 % rádioaktivity v stolici. Tieto údaje naznačujú, že eliminácia mikafungínu prebieha primárne iným spôsobom ako obličkami. V plazme sa podarilo detegovať metabolity M-1 a M-2 len v stopových koncentráciách a metabolit M-5, ktorý sa vyskytoval v najväčšej miere, predstavoval celkovo 6,5 % z materskej zlúčeniny.

Osobitné skupiny pacientov

Pediatrickí pacienti: U pediatrických pacientov boli hodnoty AUC priamoúmerné dávkovaniu v rozmedzí dávok od 0,5 do 4 mg/kg. Klírens bol ovplyvnený hmotnosťou, priemerná hodnota klírnsu podľa hmotnosti bola 1,35-krát vyššia u mladších detí (4 mesiace – 5 rokov) a 1,14-krát vyššia u pediatrických pacientov vo veku 6 až 11 rokov. Staršie deti (12 – 16 rokov) mali podobné priemerné hodnoty klírnsu ako tie, ktoré boli zistené u dospelých pacientov. Priemerný klírens korigovaný na hmotnosť u detí mladších ako 4 mesiace je približne 2,6 násobne vyšší ako u starších detí (12 – 16 rokov) a 2,3 násobne vyšší ako u dospelých.

PK/PD premostujúce (bridging) štúdie preukázali od dávky závislú penetráciu mikafungínu do CNS s minimálnou AUC 170 µg.h/l potrebnou na dosiahnutie maximálneho odstránenia mykotického ložiska v tkanivách CNS. Populačné PK modelovanie ukázalo, že dávka 10 mg/kg u detí mladších ako 4 mesiace by mala byť dostačujúca na dosiahnutie cieľovej expozície na liečbu kandidových infekcií CNS.

Starší pacienti: Keď sa jednorazovo podala intravenózna infúzia s 50 mg mikafungínu v trvaní 1 hodiny starším pacientom (vo veku 66 až 78 rokov), bola farmakokinetika podobná mladším jedincom (20 – 24 rokov). Starší pacienti nevyžadujú žiadnu úpravu dávkovania.

Pacienti s poškodením pečene: V štúdií na pacientoch so stredne ťažkým poškodením pečene (Childovo-Pughovo skóre 7 – 9), (n = 8), sa farmakokinetika mikafungínu signifikantne nelíšila od farmakokinetiky u zdravých jedincov (n = 8). Z tohto dôvodu pacienti s miernym a stredne ťažkým poškodením pečene nevyžadujú žiadnu úpravu dávkovania. V štúdií na pacientoch s ťažkým poškodením pečene (Childovo-Pughovo skóre 10 – 12), (n = 8) v porovnaní so zdravými jedincami (n = 8) boli zistené nižšie plazmatické koncentrácie mikafungínu a vyššie plazmatické koncentrácie hydroxylového metabolitu (M-5). Tieto údaje sú nedostačujúce na odporúčanie dávkovania u pacientov s ťažkým poškodením pečene.

Pacienti s poškodením obličiek: Ťažké poškodenie obličiek (glomerulárna filtrácia [GFR] < 30 ml/min) neovplyvňuje signifikantne farmakokinetiku mikafungínu. Pacienti s poškodením obličiek nevyžadujú žiadnu úpravu dávkovania.

Pohlavie/rasa: Pohlavie a rasa (biela, čierna a ázijská) neovplyvňujú signifikantne farmakokinetické parametre mikafungínu. V závislosti od pohlavia a rasy nie je nutná žiadna úprava dávkovania mikafungínu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Vznik ložísk zmenených hepatocytov (FAH) a hepatocelulárnych nádorov u potkanov závisel od dávkovania a trvania liečby mikafungínom. FAH zaznamenané po liečbe, ktorá trvala 13 týždňov alebo dlhšie, pretrvávali po 13-týždňovom období bez podávania lieku a vyvinuli sa do hepatocelulárnych nádorov v období bez liečby, ktorá zodpovedala dĺžke života potkanov. Neboli vykonané žiadne štandardné štúdie karcinogenity, avšak vývoj FAH bol hodnotený u samíc potkanov po uplynutí maximálne 20 a 18 mesiacov od ukončenia 3- a 6-mesačnej liečby v uvedenom poradí. V oboch štúdiách bolo po 18 a 20 mesiacoch bez liečby pozorované zvýšenie výskytu/počtu hepatocelulárnych nádorov v skupine užívajúcej vysokú dávku 32 mg/kg/deň ako aj v skupine užívajúcej nižšiu dávku (aj keď štatisticky nevýznamné). Plazmatická expozícia pri predpokladanom prahu pre vznik nádoru u potkanov (teda dávka, pri ktorej neboli zistené žiadne FAH a nádory pečene) bola v rovnakom rozsahu ako klinická expozícia. Závažnosť hepatokarcinogénneho potenciálu mikafungínu pre terapeutické použitie u ľudí nie je známa.

Toxikológia mikafungínu po opakovanom intravenóznom podaní potkanom a/alebo psom preukázala nežiaduce reakcie v pečeni, močových cestách, červených krvinkách a v mužských reprodukčných orgánoch. Úrovně expozície bez pozorovaných nepriaznivých účinkov (NOAEL), boli v rovnakom rozpätí ako klinická expozícia alebo nižšie. Preto môžeme očakávať, že sa pri klinickom použití mikafungínu u človeka tieto nežiaduce účinky vyskytnú.

Počas štandardných farmakologických testov zameraných na bezpečnosť sa objavili kardiovaskulárne účinky mikafungínu a vplyv mikafungínu na uvoľňovanie histamínu, ktoré sa ukázali ako časovo závislé na nadprahových koncentráciách. Predĺženie doby trvania infúzie, ktoré znížilo maximálne plazmatické koncentrácie, viedlo k zmierneniu týchto účinkov.

V prípade štúdií toxicity po opakovanom podávaní lieku potkanom sa hepatotoxicita prejavila ako zvýšenie pečenečných enzýmov a degeneratívne zmeny hepatocytov, ktoré boli sprevádzané prejavmi kompenzačnej regenerácie. U psov spočívali vplyvy na pečeň v náraste jej hmotnosti a v centrilobulárnej hypertrofii, degeneratívne zmeny hepatocytov neboli zaznamenané.

Počas 26-týždňových štúdií po opakovanom podávaní liečiva sa u potkanov pozorovala vakuolizácia epitelu obličkových panvičiek, ako aj vakuolizácia a zhrubnutie (hyperplázia) epitelu močového mechúra. V druhej 26-týždňovej štúdii sa hyperplázia buniek prechodového epitelu močového mechúra objavila s podstatne menšou incidenciou. Tieto zistenia sa v období následného 18-mesačného sledovania ukázali ako reverzibilné. V týchto štúdiách na potkanoch bol mikafungín podávaný dlhšie (6 mesiacov), ako je zvyčajná dĺžka podávania u pacientov (pozri časť 5.1).

Mikafungín hemolyzoval králičiu krv *in vitro*. Prejavy hemolytickej anémie sa pozorovali u potkanov pri opakovanom podaní mikafungínu formou injekčného bolusu. V štúdiách s opakovaným podaním liečiva u psov sa hemolytická anémia nepozorovala.

V reprodukčných štúdiách a v štúdiách vývinovej toxicity bola zaznamenaná znížená pôrodná hmotnosť šteniat. U králikov sa vyskytol jeden potrat pri dávke 32 mg/kg/deň. U samcov potkanov liečených intravenózne počas 9 týždňov, bola dokázaná vakuolizácia epiteliálnych duktálnych buniek nadsemenníkov, zvýšenie hmotnosti nadsemenníkov a zníženie počtu spermii (o 15%), hoci v štúdiách trvajúcich 13 a 26 týždňov sa tieto zmeny neobjavili. U dospelých psov sa dokázala atrofia semenovodov s vakuolizáciou epitelu semenovodov a zníženie počtu spermii v nadsemenníkoch počas predĺženej liečby (39 týždňov), ale nie po 13-týždňovej liečbe. U mladých psov liečba trvajúca 39 týždňov nevyvolala dávkovo závislý vznik lézií v semenníkoch a nadsemenníkoch na konci liečby, ale v období bez liečby trvajúcom 13 týždňov, bolo v skupine zotavujúcej sa po liečbe pozorované dávkovo závislé zvýšenie počtu lézií. V štúdii fertility a skorého embryonálneho vývinu u potkanov nebolo zaznamenané žiadne zhoršenie samčej ani samičej fertility.

V štandardnom súbore testov *in vitro* a *in vivo*, vrátane štúdie *in vitro* zameranej na test neplánovanej syntézy DNA s použitím potkaních hepatocytov, nepreukázal mikafungín ani mutagénny, ani klastogénny potenciál.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Monohydrát laktózy
Kyselina citrónová (na úpravu pH) (E330)
Hydroxid sodný (na úpravu pH) (E524)

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať alebo spoločne podávať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka
2 roky.

Rekonštituovaný koncentrát v injekčnej liekovke

Chemická a fyzikálna stabilita pripraveného koncentrátu bola preukázaná počas 48 hodín pri 2 – 8 °C a 20 – 25 °C po rekonštitúcii s infúznym roztokom 9 mg/ml (0,9 %) chloridu sodného alebo infúznym roztokom 50 mg/ml (5 %) glukózy.

Zriedený infúzny roztok

Chemická a fyzikálna stabilita pripraveného koncentrátu bola preukázaná počas 96 hodín pri 2 – 8 °C a 20 – 25 °C, ak je chránený pred svetlom po zriedení infúznym roztokom 9 mg/ml (0,9%) chloridu sodného alebo infúznym roztokom 50 mg/ml (5%) glukózy.

Micafungin Accord neobsahuje konzervačné látky. Z mikrobiologického hľadiska sa má rekonštituovaný a zriedený roztok použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ a nemajú byť dlhšie ako 24 hodín pri 2 až 8 °C, ak neboli rekonštitúcia a zriedenie vykonané za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Neotvorená injekčná liekovka

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.
Uchovávajúte injekčnú liekovku vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii a riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

100 mg / injekčná liekovka: Injekčná liekovka z číreho skla typu I (10 ml) s brómbutylovou gumenou zátkou a hliníkovým snímacím viečkom s červeným polypropylénovým uzáverom.

Veľkosť balenia: 1 injekčná liekovka.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Micafungin Accord sa nesmie miešať alebo podávať v infúzii spolu s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené nižšie. Použitím aseptických techník pri izbovej teplote sa Micafungin Accord rekonštituuje a riedi nasledovne:

1. Z injekčnej liekovky sa musí odstrániť plastové viečko a zátku vydezinfikovať alkoholom.
2. 5 ml infúzneho roztoku 9 mg/ml (0,9 %) chloridu sodného alebo infúzneho roztoku 50 mg/ml (5 %) glukózy (odobraté zo 100 ml fľaše/vaku) sa má asepticky a pomaly vstreknúť do každej injekčnej liekovky po vnútornej stene. Koncentrát môže peniť, snažte sa preto množstvo peny minimalizovať. Aby sa pripravila požadovaná dávka v mg, musí sa rozpustiť dostatočný počet injekčných liekoviek Micafungin Accord (pozri tabuľku nižšie).
3. Obsah injekčnej liekovky sa má premiešať jemným krúživým pohybom. NETRIASŤ. Prášok sa úplne rozpustí. Koncentrát sa má použiť ihneď. Injekčná liekovka je len na jednorazové použitie. Preto sa musí nepoužitý rekonštituovaný koncentrát ihneď zlikvidovať.
4. Z každej liekovky sa má odobrať všetok rekonštituovaný koncentrát a vrátiť do infúznej fľaše/vaku, z ktorej bol pôvodne odobratý. Zriedený infúzny roztok sa má použiť ihneď. Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii a riedení lieku, pozri časť 6.3.
5. Na dispergovanie zriedeného roztoku sa má infúzna fľaša/vak jemne prevrátiť, NIE prudko, aby sa predišlo speneniu. Ak je roztok zakalený alebo vyzrážaný nesmie sa použiť.
6. Na ochranu pred svetlom sa má infúzna fľaša/vak so zriedeným infúznym roztokom vložiť do uzatvárateľného nepriehľadného vaku.
7. Používajte iba číre roztoky a prakticky bez častíc.

Príprava roztoku na infúziu

Dávkovanie (mg)	Použije sa injekčná liekovka lieku Micafungin Accord (mg/injekčnú liekovku)	Objem chloridu sodného (0,9 %) alebo glukózy (5 %) pridaný do injekčnej liekovky	Objem (koncentrácia) rekonštituovaného prášku	Štandardná infúzia (pridané do 100 ml) konečná koncentrácia
50	1 x 50	5 ml	približne 5 ml (10 mg/ml)	0,5 mg/ml
100	1 x 100	5 ml	približne 5 ml (20 mg/ml)	1,0 mg/ml
150	1 x 100 + 1 x 50	5 ml	približne 10 ml	1,5 mg/ml
200	2 x 100	5 ml	približne 10 ml	2,0 mg/ml

Číry bezfarebný roztok sa má po rekonštitúcii a zriedení podať intravenóznou infúziou v priebehu približne 1 hodiny.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Taśmowa 7
02-677 Varšava
Poľsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

26/0299/24-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 18. decembra 2024

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2025