

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Микафунгин Ромфарм 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
Miconfungin Rompharm 100 mg powder for concentrate for solution for infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 100 mg микафунгин (miconfungin) (като натриева сол).
След приготвяне на разтвора всеки ml съдържа 20 mg микафунгин (като натриева сол).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор
Бяла, до почти бяла, компактна маса или прах

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Микафунгин Ромфарм е показан за приложение при:

Възрастни, юноши > 16-годишна възраст и хора в старческа възраст:

- Лечение на инвазивна кандидоза
- Лечение на кандидоза на хранопровода при пациенти, при които интравенозното лечение е подходящо
- Профилактика на Candida инфекция при пациенти, подложени на алогенна трансплантация на хемопоестични стволови клетки, или пациенти, при които се очаква неутропения (абсолютен брой неутрофили < 500 клетки/mm³) 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 хемопоестични стволови клетки или пациенти, при които се очаква неутропения (абсолютен брой неутрофили < 500 клетки/mm³) за 10 или повече дни.

При вземане на решението за прилагане на Микафунгин Ромфарм трябва да се държи сметка за потенциалния риск от поява на чернодробни тумори (вж. точка 4.4). Поради това, Микафунгин Ромфарм 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 Ромфарм трябва да бъде започнато от лекар с опит в лечението на гъбични инфекции.

Дозировка

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	2022 0113
Разрешение №	01-08-2024
BG/MA/MP -	66182
Одобрение №	



Преди началото на терапията трябва да се вземат проби за гъбична култура и други съответни лабораторни изследвания (включително хистопатология), за да се изолира и идентифицира причинителят/ите. Лечението може да започне преди получаването на резултатите от културата 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	100 mg/ден*	2 mg/kg/ден*
Лечение на езофагеална кандидоза	150 mg/ден	3 mg/kg/ден
Профилактика на Candida инфекция	50 mg/ден	1 mg/kg/ден

*Ако отговорът на пациента е неадекватен, например персистиране на културите или липса на подобрене в клиничното състояние, дозата може да се увеличи 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 прояви и симптоми на инфекцията.

Езофагеална кандидоза: Микафунгин трябва да се прилага поне една седмица след отзвучаване на клиничните прояви 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 Candida 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 увеличена 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 Candida инфекция	2 mg/kg/ден

*Дозата микафунгин от 4 mg/kg при деца на възраст по-малка от 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). За момента 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 при деца (включително новородени) на възраст по-малка от 4 месеца при дози 4 и 10 mg/kg за лечение на инвазивна кандидоза със засягане на ЦНС не са адекватно 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 като интравенозна инфузия в продължение на около 1 час. По-бързото вливане може да доведе до по-чести хистамин-медиранни реакции.

За инструкции за приготвяне вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност 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:

Развитие на огнища с променени хепатоцити (foci of altered hepatocytes, FAH), както и хепатоцелуларни тумори са наблюдавани след лечение в продължение на 3 или повече месеца при плъхове. Предполаганият праг за развитие на тумори при плъхове попада приблизително в диапазона на клиничната експозиция. Клиничната значимост на тази находка е неизвестна. Функцията на черния дроб трябва да се следи внимателно по време на лечението с микафунгин. За да се сведе до минимум рискът от адаптивна регенерация и възможното последващо развитие на чернодробни тумори, препоръчва се 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 нарушение на функцията на черния дроб 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 с хепатотоксични и/или генотоксични свойства.

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 болни. При някои пациенти се съобщава за по-тежко нарушение на чернодробната функция, хепатит или чернодробна недостатъчност, включително смъртни случаи. Пациентите в детска възраст < 1 година може да са по-податливи на чернодробно увреждане (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, които развиват клинични или лабораторни данни за хемолиза по време на лечението с микафунгин, трябва да бъдат стриктно наблюдавани с оглед доказване влошаването на тези състояния и съответно оценка на съотношението риск/полза от продължаване на лечението с микафунгин.

Ефекти върху бъбреците

Микафунгин може да причини бъбречни проблеми, бъбречна недостатъчност и отклонения в бъбречните функционални тестове. Пациентите трябва строго да се наблюдават за влошаване на бъбречната функция.

Взаимодействия с други лекарствени продукти

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

Пациентите, приемащи сиролимус, нифедипин или итраконазол в комбинация с микафунгин трябва да бъдат наблюдавани за токсичност на сиролимус, нифедипин или итраконазол и дозата на сиролимус, нифедипин или итраконазол трябва да бъде намалена, ако е необходимо (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) на флакон, т.е. по същество е „без 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-медираните 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 не е наблюдавано доказателство за променена фармакокинетика на микафунгин. Не е необходимо коригиране на дозата на микафунгин, когато тези лекарства се прилагат едновременно. Експозицията (AUC)



на итраконазол, сиролимус и нифедипин е била леко повишена в присъствието на микафунгин (съответно 22%, 21% и 18%).

Едновременното прилагане на микафунгин и амфотерицин В дезоксихолат се свързва с повишаване с 30% на експозицията на амфотерицин В дезоксихолат. Тъй като това може да е клинично значимо, едновременното прилагане трябва да се извършва само когато ползите категорично превишават рисковете, при внимателно мониториране за токсичност на амфотерицин В дезоксихолат (вж. точка 4.4).

Пациенти, приемащи сиролимус, нифедипин или итраконазол в комбинация с микафунгин, трябва да бъдат наблюдавани за токсичност на 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 за употребата на микафунгин при бременни жени. При проучвания при животни микафунгинът преминава през плацентарната бариера и се наблюдава репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора е неизвестен.

Микафунгин Ромфарм не трябва да се използва по време на бременност, освен ако не е крайно необходимо.

Кърмене

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

Фертилитет

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Микафунгин не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране или работа 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

Резюме 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 били гадене (2,8%), повишени нива на серумната алкална фосфатаза (2,7%), флебит (2,5%, главно при HIV-инфектирани пациенти с периферен венозен катетър), повръщане (2,5%) и повишение на аспартат аминотрансферазата (2,3%).

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

В следната таблица нежеланите реакции са изброени според системно-органната класификация и предпочитан термин по MedDRA. При всяко групиране според честотата нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната тежест.



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
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 имунната система		анафилактични / анафилактоидни реакции (вж. точка 4.4), свръхчувствителност		анафилактичен и анафилактоиден шок (вж. точка 4.4)
Нарушения на ендокринната система		хиперхидроза		
Нарушения на метаболизма и храненето	хипокалиемия, хипомагнезиемия, хипокалциемия	хипонатриемия, хиперкалиемия, хипофосфатемия, анорексия		
Психични нарушения		безсъние, потиснатост, объркване		
Нарушения на нервната система	главоболие	сомнолентност, тремор, замаяност, дисгеузия		
Сърдечни нарушения		тахикардия, палпитации, брадикардия		



Съдови нарушения	флебит	хипотония, хипертония, зачервяване		шок
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		диспнея		
Стомашно-чревни нарушения	гадене, повръщане, диария, болки в корема	диспепсия, запек		
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)
Хепатобилиарни нарушения	повишена алкална фосфатаза в кръвта, повишена аспартат аминотрансфераза, повишена аланин аминотрансфераза, повишен билирубин в кръвта (включително хипербилирубинемия), отклонения в показателите на чернодробните функционални тестове	чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.4), повишена гама-глутамилтрансфераза, жълтеница, холестаза, хепатомегалия, хепатит		хепатоцелуларно увреждане, включително и смъртни случаи (вж. точка 4.4)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	обрив	уртикария, пруритус, еритема		токсичен кожен обрив, еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза (вж. точка 4.4)



Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		повишаване на креатинина в кръвта, повишена урея в кръвта, задълбочаване на бъбречната недостатъчност		бъбречно увреждане (вж. точка 4.4), остра бъбречна недостатъчност
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	пирексия, студени тръпки	тромбоза на мястото на инжектирането, възпаление на мястото на инфузията, болка в мястото на инжекцията, периферен оток		
Изследвания		повишена лактат дехидрогеназа в кръвта		

Описание на избрани нежелани реакции

Възможни симптоми, наподобяващи на алергия

При клинични изпитвания са съобщени симптоми като обрив и тръпки. По-голямата част от тях са били с лека или умерена интензивност и не са ограничавали лечението. Тежки реакции (напр. анафилактични реакции 0,2%, 6/3028) са съобщавани рядко по време на лечението с микафунгин и само при пациенти с тежки основни заболявания (пр. напреднал СПИН, злокачествени заболявания), изискващи лечение с голям брой едновременно прилагани лекарствени продукти.

Чернодробни нежелани реакции

Общата честота на чернодробните нежелани реакции при пациенти, лекувани с микафунгин, при клиничните проучвания е била 8,6% (260/3028). Повечето чернодробни нежелани реакции са били леки или умерени. Най-честите реакции са били повишение на АФ (2,7%), AST (2,3%), ALT (2,0%), билирубин в кръвта (1,6%) и отклонения от нормата на показателите на чернодробните функционални тестове (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 педиатричните пациенти на възраст < 1 година са страдали два пъти по-често от повишено ниво на ALT, AST и AP 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 при клиничните проучвания. Към момента на включване в проучването, частта на педиатрични пациенти с неутропения няколко пъти по-голяма, отколкото при възрастните пациенти (съответно 40,2% и 7,3% 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 изпитвания 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 общо укрепващи 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

Начин 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 растящи хифи на видове *Aspergillus*.

Фармакокинетично/фармакодинамично отношение

В животински модели на кандидоза се наблюдава връзка 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 Микафунгин Ромфарм, тези съотношения са постижими за дивия тип разпределение на *Candida spp.*

Механизъм/ми на резистентност



Подобно на всички антимикробни агенти, съобщени са случаи на намалена чувствителност и резистентност, като също не може да бъде изключена и кръстосана резистентност с други ехинокандини. Намалената чувствителност към ехинокандини се свързва с мутации на гени Fks1 и Fks2, кодиращи основната поделница на глюкансинтазата.

Гранични стойности
EUCAST гранични стойности

Candida щамове	MIC гранични стойности (mg/l)	
	≤ S (Чувствителен)	>R (Резистентен)
Candida albicans	0.016	0.016
	ATU [*] : 0,03	
Candida glabrata	0.03	0,03
Candida parapsilosis	2	2
Candida tropicalis ¹	Недостатъчно данни	
Candida krusei ¹	Недостатъчно данни	
Candida guilliermondii ¹	Недостатъчно данни	
Други Candida spp.	Недостатъчно данни	

¹MIC за *C. tropicalis* са с 1-2 пъти по-високи двукратни стъпки на разреждане отколкото за *C. albicans* и *C. glabrata*. При клинични проучвания успешният изход с 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 стъпки на разреждане отколкото за *C. Albicans*, и аналогично, тези за *C. guilliermondii* са с приблизително осем пъти по-високи двукратни стъпки на разреждане. 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 счита за чувствителна на микафунгин.

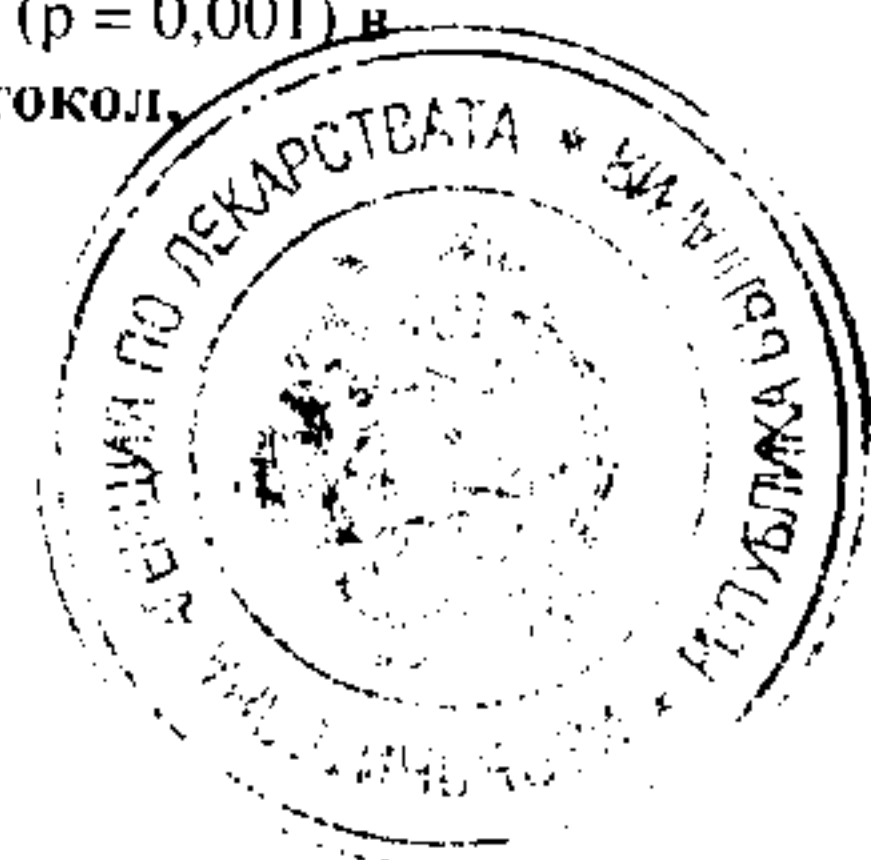
^{*}По отношение на изолати с MIC=0,03mg/l (област на техническа несигурност, ATU): Ако е S към анидалафунгин, докладвайте като S със следния коментар: Изолати, чувствителни към анидалафунгин с MIC на микафунгин от 0.03 mg/l, не съдържат fks мутация, придаваща резистентност към ехинокандините. Ако не е S към анидалафунгин, докладвайте като R и се обърнете към референтната лаборатория за fks секвениране и потвърждение на MIC.

Информация от клиничните проучвания

Кандидемия и инвазивна кандидоза: Микафунгин (100 mg/ден или 2 mg/kg/ден) показва същата ефективност и е по-добре понасян от липозомалния амфотерицин В (3 mg/kg) като лечение от първа линия на кандидемия и инвазивна кандидоза при рандомизирано, двойнослепо, мултинационално периферно проучване. Микафунгин и липозомният амфотерицин В са прилагани с медiana 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 педнатричната субпопулация (включително новородени и недоносени деца). Данните за ефективност си съответстват и са независими от вида *Candida*, първичното огнище на инфекция и неутропеничния статус (вж. таблицата, по-долу). Микафунгин показва по-малко понижение на средната пикова стойност на изчислената скорост на гломерулна филтрация по време на лечението ($p < 0,001$) и по-ниска честота на реакциите, свързани с инфузията ($p = 0,001$) в сравнение с липозомния амфотерицин В. **Общ успех на лечението в групата по протокол.**

Проучване на инвазивна кандидоза



	Микафунгин		Липозомен амфотерицин В		% разлика [95% CI (доверителен интервал)]
	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, 119] §
< 2-годишна възраст	26	21 (80,8)	31	24 (77,4)	
Преждевременно родени	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 по вид Candida					
<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.

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

Кандидоза на хранопровода: В рандомизирано, двойносляпо проучване за сравняване на микафунгин и флуконазол като лечение от първа линия за кандидоза на хранопровода 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 -10%, което доказва не по-малката ефективност. Естеството и честотата на нежеланите лекарствени реакции 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 (пациенти, подложени на трансплантация на хемопоетични стволови клетки [ТХСК] в рандомизирано, двойносляпо, 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 на лечението е статистически достоверно по-висок за микафунгин в сравнение с флуконазол (1,6% спрямо 2,4% пробивни инфекции). Пробивни инфекции с *Aspergillus* се наблюдават съответно при 1 спрямо 7 пациенти, като доказаните или вероятните пробивни *Candida* инфекции се наблюдават при 4 спрямо 2 пациенти съответно в групите, лекувани с микафунгин и с флуконазол. Други пробивни 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 са подобни.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Фармакокинетиката показва линейна зависимост за дневна доза, която варира от 12,5 mg до 200 mg и от 3 mg/kg до 8 mg/kg. Няма доказателства за системно кумулиране при многократно приложение и стационарното състояние се достига обикновено в рамките на 4 до 5 дни.

Разпределение

След интравенозно приложение концентрациите на микафунгин показват биекспоненциален спад. Лекарственият продукт се разпределя бързо в тъканите.

В системното кръвообращение микафунгин е свързан с плазмените протеини във висока степен (> 99%), главно с албумин.

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 (метоксиформа на M-1) и M-5 (хидроксилиране на страничната верига) метаболити на микафунгин бяха установени 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 от CYP3A не е главен 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 хора 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 фекалите 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 основното съединение.

Специални популации

Педиатрични пациенти: При педиатрични пациенти стойностите на AUC са пропорционални на дозата, за дози над 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 1 година) 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 по-малка от 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 10 mg/kg, при деца на възраст по-малка от 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 години) е подобна на тази при млади (20-24 години) пациенти. 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, осъществено при пациенти с тежко чернодробно увреждане (скор по Child-Pugh 10 до 12) (n=8) се установяват ниски плазмени концентрации на микафунгин и високи плазмени концентрации на хидрокси-метаболит (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 бъбречни увреждания: Тежки бъбречни увреждания (гломерулна филтрация [GFR] < 30 ml/min) не повлияват значително фармакокинетиката на микафунгин. Не е необходимо адаптиране на дозата за пациенти с бъбречни увреждания.

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 променени 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, персистерат 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). Плазмената експозиция при приетия минимален праг за развитие на тумор при плъхове (т.е. дозата, при която не се откриват FAN или чернодробни тумори) попада в същия диапазон, в който е и клиничната експозиция. Не е известна съотносимостта на хепатокарциногенния потенциал на микафунгина към терапевтичната употреба при хора.

Токсикологията на микафунгин след многократно интравенозно приложение при плъхове и/или кучета показва нежелани реакции от страна на черен дроб, пикочния тракт, червените кръвни клетки и мъжки 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 бъде очаквано при



клиничното приложение при хора.

При стандартните фармакологични проучвания за безопасност сърдечносъдовите и хистамин-освобождаващите ефекти се проявяват и изглежда са зависими от времето над праговите стойности. Изглежда, че удължаването на времето за инфузия, редуциращо пика на плазмената концентрация, намалява тези ефекти.

Признаците за хепатотоксичност при проучвания с многократно приложени дози 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 състои 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-малка честота. Тези признаци 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 засъска 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. Мъжки плъхове, третирани интравенозно в продължение на 9 седмици, показват 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.

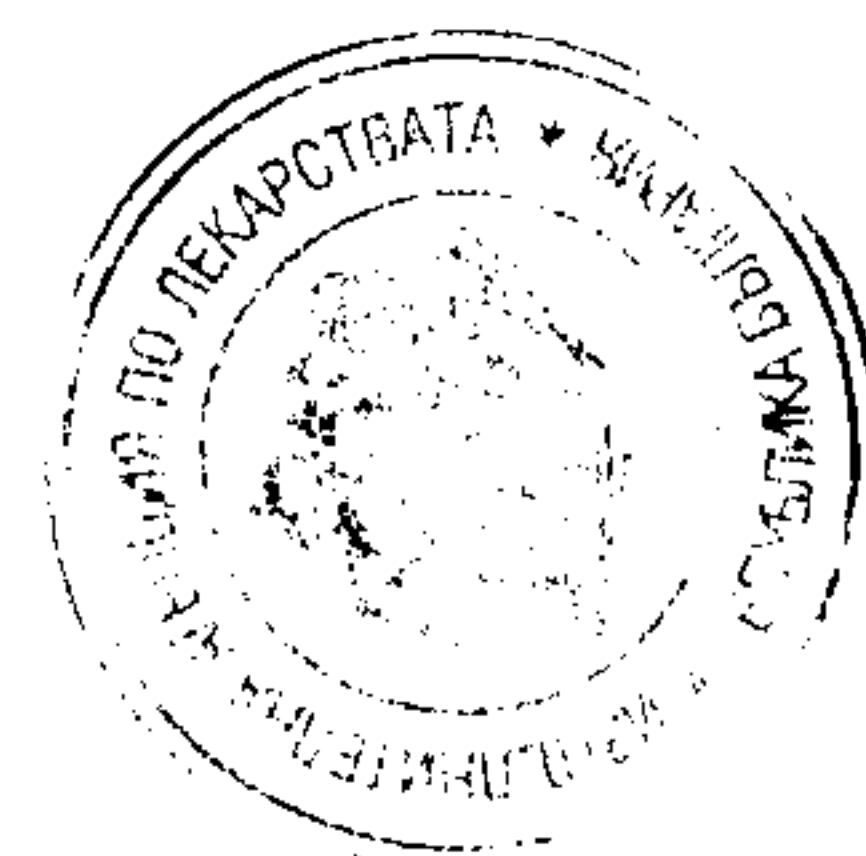
Микафунгин не е мутагенен или кластогенен при оценка в стандартния набор от *in vitro* и *in vivo* тестове, включително в едно непланирано *in vitro* проучване върху ДНК синтеза в хепатоцити от плъх.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат
Лимонена киселина (за корекция на pH)
Натриев хидроксид (за корекция 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, когато е защитен от светлина, 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%).

Микафунгин Ромфарм не съдържа консерванти. 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.

6.4 Специални условия на съхранение

Неотворени флакони:

Да се съхранява под 25° C.

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

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакон от кафяво стъкло тип I, затворен със сива, бромбутилова гумена запушалка, алуминиева обкатка и червено, пластмасово отчупващо се капаче.

Вид на опаковката: опаковки от 1 флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

Микафунгин Ромфарм не трябва да се смесва или влива заедно с други лекарствени продукти освен споменатите по-долу. При използването на асептична техника при стайна температура Микафунгин Ромфарм 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 натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инфузионен разтвор или на глюкоза 50 mg/ml (5%) инфузионен разтвор (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 намали до минимум количеството на образувалата се пяна. Трябва да се разтворят достатъчен брой флакони с Микафунгин Ромфарм, за да се получи необходимата доза в милиграми (виж 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, неупотребения разтворен концентрат трябва да се изхвърли веднага.

4. Целият разтворен концентрат трябва да се изтегли от всеки флакон и да се върне в инфузионната бутилка/сак, от която първоначално е бил взет. Разределеният инфузионен разтвор трябва да се използва незабавно. Доказана е химична и физична стабилност в продължение на 96 часа при температура 25°C, когато е защитен от светлина и разреден с инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0.9%) и до 48 часа при 25°C, когато е защитен от светлина, и разреден с глюкоза 50 mg/ml (5%) инфузионен разтвор.
5. Инфузионната бутилка/сак трябва да внимателно да се обърне, за да се диспергира разределеният 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 разределения инфузионен разтвор, трябва да се постави в затваряща се непрозрачна торбичка за защита от светлина.

Приготвяне на инфузионния разтвор

Доза (mg)	Флакон Микафунгин Ромфарм, който да бъде използван (mg/флакон)	Обем на разтвора на натриев хлорид (0.9%) или на глюкозния разтвор (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)	0,50 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

*За да се получи тази необходима доза в mg, за разтваряне трябва да се използват флакони с подходяща концентрация на активното вещество.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

S.C. Rompharm Company S.R.L.
Eroilor Street, no. 1A, Otopeni, Ilfov County, 075100, Румъния

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен номер: 20220113

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

Дата на първо разрешаване:



04/2022

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

04/2024

