

UA/19764/01/01
UA/19764/01/02
вип 25.11.2022⁶⁵

**Переклад Інструкції для медичного застосування лікарського засобу:
інформація для пацієнта, що планується до ввозу на територію України**

accord

Листок-вкладиш, що додається до упаковки:
інформація для споживача

**Мікафунгін Аккорд, 50 мг,
порошок для концентрату для розчину для інфузій
Мікафунгін Аккорд, 100 мг,
порошок для концентрату для розчину для інфузій**

Micafunginum

Перед застосуванням препарату належить уважно ознайомитися зі змістом цього листка-вкладиша, тому що вона містить важливу для пацієнта інформацію.

- Цей листок-вкладиш потрібно зберегти, щоб у разі необхідності мати можливість повторно її прочитати.
- В разі будь-яких сумнівів слід звернутися до лікаря або фармацевта.
- Якщо у пацієнта виникнуть будь-які небажані симптоми, в тому числі будь-які небажані симптоми, незгадані в цьому листку-вкладишу, необхідно сказати про це лікареві або фармацевту. Дивись пункт 4.

Зміст листка-вкладиша:

1. Що таке препарат Мікафунгін Аккорд і з якою метою його застосовують
2. Важлива інформація перед застосуванням препарату Мікафунгін Аккорд
3. Як застосовувати препарат Мікафунгін Аккорд
4. Можливі побочні реакції
5. Як зберігати препарат Мікафунгін Аккорд
6. Вміст упаковки та інша інформація

1. Що таке препарат Мікафунгін Аккорд і з якою метою його застосовують

Препарат Мікафунгін Аккорд містить діючу речовину мікафунгін. Препарат Мікафунгін Аккорд ми називаємо протигрибковим препаратом, оскільки він використовується для лікування інфекцій, спричинених клітинами грибів.

Препарат Мікафунгін Аккорд використовується для лікування грибкових інфекцій, спричинених клітинами грибів або патогенних дріжджових грибів з назвою *Candida*. Препарат Мікафунгін Аккорд є ефективним в лікуванні системних інфекцій (таких, які потрапили всередину організму). Він впливає на процес утворення елементу клітинної стінки гриба. Неушкоджена клітинна стінка є необхідною для правильного розвитку і зростання клітин грибів. Препарат Мікафунгін Аккорд ушкоджує клітинну стінку, що унеможливорює подальший розвиток і зростання грибів.

Лікар, якщо є недоступним інше відповідне протигрибкове лікування (дивись пункт 2), порекомендує препарат Мікафунгін Аккорд в наступних випадках:

- лікування дорослих, підлітків і дітей, у тому числі новонароджених, з тяжкою грибковою інфекцією, що називається інвазивним кандидозом (інфекція, яка проникає в організм);
- лікування дорослих і молоді у віці ≥ 16 років з грибковим ураженням стравоходу, при якому доцільно вводити препарат у вену (внутрішньовенне лікування);

- у разі профілактики інфекцій, спричинених *Candida*, у пацієнтів, які проходять процедури аlogenної трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин, або у пацієнтів, у яких передбачається виникнення нейтропенії (зменшення кількості нейтрофілів, вид лейкоцитів), що триває 10 чи більше днів.

2. Важлива інформація перед застосуванням препарату Мікафунгін Аккорд

Коли не застосовується препарат Мікафунгін Аккорд

- якщо пацієнт має алергію на мікафунгін, інші ехінокандини (анідулафунгіни або каспофунгіни) чи на будь-які інші складові цього препарату (згадані в пункті б).

Попередження та запобіжні заходи

Довготривале лікування мікафунгінном у щурів призводило до ушкодження печінки і в результаті до новоутворень печінки. Про потенційний ризик розвитку новоутворення печінки у людей невідомо; перед початком лікування лікар оцінить користь та ризик застосування препарату Мікафунгін Аккорд. Належить сказати лікареві, якщо є тяжкі захворювання печінки (напр., печінкова недостатність чи гепатит) або результати функціональних аналізів печінки показують відхилення від норми. Протягом лікування за функцією печінки буде здійснюватися більш ретельний моніторинг.

Перед застосуванням Мікафунгін Аккорд необхідно обговорити це з лікарем чи фармацевтом.

- якщо у пацієнта є алергія на будь-який препарат;
- якщо пацієнт має гемолітичну анемію (анемія, що спричинена розпадом еритроцитів) або гемоліз (розпад еритроцитів);
- якщо пацієнт має захворювання нирок (напр., ниркова недостатність і результати функціональних аналізів печінки показують відхилення від норми).

В такому випадку лікар може рекомендувати більш докладний моніторинг функції нирок.

Мікафунгін може спричинити тяжке запалення/висипання на шкірі та слизових оболонках [синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла)].

Препарат Мікафунгін Аккорд та інші ліки

Лікареві чи фармацевту необхідно сказати про всі ліки, які вживає пацієнт в даний час або останнім часом, а також про ліки, які пацієнт планує застосувати.

Особливо важливо сказати лікареві про застосування дезоксихолана амфотерицину В або ітраконазолу (протигрибкові антибіотики), сиролімусу (імунодепресант) або ніфедипіну (антагоніст кальцію, що використовується для лікування артеріальної гіпертонії). Лікар може прийняти рішення про коригування дози тих лікарських засобів.

Мікафунгін Аккорд з їжею та питвом

Через те, що препарат Мікафунгін Аккорд вводиться внутрішньовенно (у вену), немає жодних обмежень стосовно застосування препарату з їжею та питвом.

Вагітність і годування груддю

Якщо пацієнтка є вагітною або годує груддю, припускає, що вона може бути вагітною чи планує мати дитину, перед застосуванням цього препарату вона повинна порадитися з лікарем або фармацевтом.

Препарат Мікафунгін Аккорд не можна застосовувати під час вагітності, якщо тільки за оцінкою лікаря це не є абсолютно необхідним. Під час прийому препарату Мікафунгін Аккорд не можна годувати груддю.

Керування транспортними засобами та обслуговування механізмів

Малоймовірно, що мікафунгін впливає на здатність керувати транспортними засобами та обслуговувати механізми. Однак, у деяких пацієнтів під час прийому препарату може виникнути запаморочення і тоді пацієнт не повинен ні керувати транспортними засобами, ні

обслуговувати механізми. Належить сказати лікарю, якщо з'являться будь-які симптоми, що можуть викликати ускладнення при керуванні транспортними засобами та обслуговуванні механізмів.

Препарат Мікафунгін Аккорд містить натрій

Цей препарат містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) у флаконі, тобто препарат вважається вільним від натрію.

3. Як застосовувати препарат Мікафунгін Аккорд

Препарат Мікафунгін Аккорд повинен готуватися і вводитися лікарем або іншим медичним персоналом.

Препарат Мікафунгін Аккорд необхідно вводити один раз на добу шляхом повільного внутрішньовенного вливання (у вену). Добову дозу препарату Мікафунгін Аккорд встановлює лікар-куратор.

Дорослі, підлітки у віці ≥ 16 років та пацієнти похилого віку

- В лікуванні інвазивного захворювання *Candida* зазвичай застосовується доза 100 мг на добу для пацієнтів з масою тіла більше ніж 40 кг і 2 мг/кг мт на добу для пацієнтів з масою тіла 40 кг або менше.
- В лікуванні інфекцій стравоходу *Candida* добова доза складає 150 мг для пацієнтів з масою тіла більше ніж 40 кг і 3 мг/кг мт на добу для пацієнтів з масою тіла 40 кг або менше.
- Для профілактики інвазивних захворювань, спричинених *Candida*, зазвичай застосовується доза 50 мг на добу для пацієнтів з масою тіла більше ніж 40 кг і 1 мг/кг мт на добу для пацієнтів з масою тіла 40 кг або менше.

Діти у віці ≥ 4 місяців та підлітки у віці < 16 років

- В лікуванні інвазивного захворювання *Candida* зазвичай застосовується доза 100 мг на добу для пацієнтів з масою тіла більше ніж 40 кг і 2 мг/кг мт на добу для пацієнтів з масою тіла 40 кг або менше.
- Для профілактики інвазивних захворювань, спричинених *Candida*, зазвичай застосовується доза 50 мг на добу для пацієнтів з масою тіла більше ніж 40 кг і 1 мг/кг мт на добу для пацієнтів з масою тіла 40 кг або менше.

Діти та новонароджені у віці < 4 місяців

- В лікуванні інвазивного захворювання *Candida* зазвичай застосовується доза від 4 мг/кг мт на добу до 10 мг/кг мт на добу.
- Для профілактики інвазивних захворювань, спричинених *Candida*, зазвичай застосовується доза 2 мг/кг мт на добу.

Застосування більшої ніж рекомендована доза препарату Мікафунгін Аккорд

Лікар встановить відповідну дозу препарату Мікафунгін Аккорд на підставі відповіді на лікування і стану здоров'я пацієнта. У разі сумніву чи не була застосована занадто велика доза препарату Мікафунгін Аккорд, належить негайно зв'язатися з лікарем або з іншим представником медичного персоналу.

Пропуск застосування Мікафунгін Аккорд

Лікар вирішить про необхідність лікування зі вживанням препарату Мікафунгін Аккорд на підставі відповіді на лікування і стану здоров'я пацієнта. У разі сумніву чи не пропущена доза препарату Мікафунгін Аккорд, належить негайно зв'язатися з лікарем або з іншим представником медичного персоналу.

У випадку будь-яких подальших сумнівів, зв'язаних із застосуванням цього препарату, належить звернутися до лікаря або фармацевта.

4. Можливі побічні реакції

Як кожен препарат цей препарат може привести до побічних реакцій, хоча не в кожного вони можуть виникнути.

Якщо проявиться алергічна реакція або гостра шкірна реакція (напр., утворення пухирів і лущення шкіри), необхідно негайно повідомити лікаря або медсестру.

Препарат Мікафунгін Аккорд може привести до інших наступних побічних ефектів:

Часто (можуть виникнути не частіше ніж у 1 з 10 пацієнтів)

- результати дослідження крові з відхиленням від норми (зменшення кількості лейкоцитів [лейкопенія; нейтропенія]); зменшення кількості еритроцитів (анемія)
- зменшення концентрації калію в крові (гіпокаліємія); зменшення концентрації магнію в крові (гіпомагніємія); зменшення концентрації вапна в крові (гіпокальціємія)
- головний біль
- запалення стінки вени (в місці ін'єкції)
- нудота; блювання; діарея; біль у животі
- відхилення від норми результатів функціональних аналізів печінки (збільшення активності лужної фосфатази, збільшення активності аспаратамінотрансферази, збільшення активності аланінамінотрансферази)
- збільшення концентрації білірубину в крові (гіпербілірубінемія)
- висипання
- лихоманка
- озноб

Не дуже часто (можуть виникнути не частіше ніж у 1 з 100 пацієнтів)

- результати дослідження крові з відхиленням від норми (зменшення кількості кров'яних клітин [панцитопенія]); зменшення кількості кров'яних пластинок (тромбоцитопенія); збільшення кількості певного виду білих кров'яних тілець (еозинофілів); зменшення концентрації альбуміну в крові (гіпоальбумінемія)
- підвищена чутливість
- підвищене потовиділення
- зменшення концентрації натрію в крові (гіпонатріємія); збільшення концентрації калію в крові (гіперкаліємія); зменшення концентрації фосфатів в крові (гіпофосфатемія); анорексія (ситофобія)
- безсоння (проблеми зі сном); страх; сплутаність
- сомнолентність (сонливість); запаморочення; дисгевзія
- прискорене серцебиття; посилене серцебиття; нерівномірне серцебиття
- артеріальна гіпертензія або артеріальна гіпотензія; почервоніння шкіри
- задишка
- диспепсія; запор
- печінкова недостатність; збільшення активності печінкових ензимів (гамма-глутамілтрансфераза); жовтяниця (жовте забарвлення шкіри або склери, яке виникає внаслідок ураження печінки чи крові); застій жовчі перед її витоком у кишку (холестази); збільшення печінки; гепатит
- висип з свербіжем (кропив'янка); свербіж; почервоніння шкіри (еритема)
- результати дослідження нирок з відхиленням від норми (збільшення концентрації креатиніну в крові; збільшення концентрації сечовини в крові); загострення ниркової недостатності
- збільшення активності ферменту, що має назву лактатдегідрогеназа

- тромбоз в місці ін'єкції; запалення в місці ін'єкції; біль в місці ін'єкції; затримання рідини в організмі

Рідко (можуть виникнути не частіше ніж у 1 з 1000 пацієнтів)

- анемія, викликана розпадом червоних кров'яних тілець (гемолітична анемія); розпад червоних кров'яних тілець (гемоліз)

Частота невідома (частота не може бути оцінена на підставі наявних даних)

- порушення системи згортання крові
- шок (алергічний)
- ушкодження клітин печінки, що також може призвести до летального випадку
- проблеми з нирками; гостра ниркова недостатність

Додаткові побічні реакції у дітей та підлітків

Зазначені нижче реакції частіше спостерігалися у дітей, ніж у дорослих пацієнтів:

Часто (можуть виникнути не частіше ніж у 1 з 10 пацієнтів)

- зменшення кількості кров'яних пластинок (тромбоцитопенія)
- збільшення частоти серцевих скорочень (тахікардія)
- гіпертензія або гіпотензія
- збільшення концентрації білірубину в крові (гіпербілірубінемія); збільшення печінки
- гостра ниркова недостатність; збільшення концентрації сечовини в крові

Повідомлення про побічні реакції

Якщо виникнуть будь-які побічні симптоми, в тому числі різні побічні симптоми, незгадані у цьому листку-вкладишу, належить сказати про це лікареві або фармацевту. Про побічні реакції можна безпосередньо повідомляти до Департаменту Моніторингу Побічних Ефектів Лікарських Засобів Управління Реєстрації Лікарських Засобів, Медичних Виробів і Біоцидних Засобів:

Ал. Єрозолімське, 181С

02-222 Варшава

Тел.: 22 49-21-301

Факс: 22 49-21-309

Сайт: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Про побічні реакції можна також повідомляти відповідального суб'єкта.

Завдяки повідомленням про побічні реакції, можна зібрати більше інформації про безпеку цього препарату.

5. Як зберігати препарат Мікафунгін Аккорд

Препарат необхідно зберігати в у непомітному та недоступному для дітей місці.

Не застосовувати Мікафунгін Аккорд після закінчення терміну придатності, що міститься на флаконі та коробці. Термін придатності – останній день даного місяця.

Закритий флакон не потрібно зберігати в спеціальних умовах.

Підготовлений концентрат і розведений розчин для інфузій необхідно використати невідкладно, тому що вони не містять жодних консервантів з метою захисту від бактеріального забруднення. Цей препарат може готувати до застосування тільки підготовлений працівник служби охорони здоров'я після докладного ознайомлення зі всією інструкцією.

Не застосовувати розведеного каламутного розчину або розчину з осадом.

Пляшку (пакет) з розведеним розчином належить помістити до закритої упаковки для захисту від світла.

Флакон призначається виключно для одноразового застосування.
Підготовлений, але невикористаний концентрат необхідно негайно утилізувати

6. Вміст упаковки та інша інформація

Що містить препарат Мікафунгін Аккорд

- Діючою речовиною є мікафунгін (у формі мікафунгіну натрію). 1 флакон містить 50 мг або 100 мг мікафунгіну (у формі мікафунгіну натрію).
- Інші компоненти: лактози, моногідрат, лимонну кислоту та натрію гідроксиду.

Як виглядає препарат Мікафунгін Аккорд і що містить упаковка

Мікафунгін Аккорд 50 мг або 100 мг порошок для концентрату для розчину для інфузій – це білий або майже білий агломерований порошок.

Препарат Мікафунгін Аккорд поставляється в упаковках, які містять 1 флакон.

Відповідальний суб'єкт

Аккорд Хелскеа Полска Сп. з.о.о.
вул. Тасмова 7,
02-677 Варшава

Виробник

«ФармІдеа СІА»
вул. Рупніцу 4
2114 Олайне
Латвія

Цей лікарський засіб допущений до застосування в державах-членах Європейської економічної зони під такими назвами:

Іспанія	Micafungina Accord
Польща	Micafungin Accord
Португалія	Micafungina Accord

Дата останньої актуалізації листка: 04/2021

Інформація, що призначається винятково для медичного персоналу або для працівників охорони здоров'я:

Препарат Мікафунгін Аккорд не дозволяється змішувати або вводити при вливанні одночасно з іншими лікарськими засобами, за винятком згаданих нижче. Препарат Мікафунгін Аккорд в асептичних умовах та при кімнатній температурі належить підготовляти у такий спосіб:

1. З флакона належить зняти пластикову кришку і продезінфікувати пробку спиртом.
2. В асептичних умовах до кожного флакону належить повільно ввести, по внутрішній стінці, 5 мл 9 мг/мл (0,9 %) розчину натрію хлориду для інфузій або розчину глюкози 50 мг/мл (5 %) для інфузій (взятий із 100 мл флакона/пакета). Незважаючи на вспінення концентрату, необхідно докласти всіх зусиль, щоб кількість піни, яка утворюється, по можливості була мінімальною. З метою отримання відповідної дози препарату в мг, належить приготувати концентрат, використовуючи належну кількість флаконів засобу Мікафунгін Аккорд (дивись таблицю нижче).
3. Флакон слід обережно перевертати. НЕ СТРУШУВАТИ! Порошок повністю розчиниться. Підготовлений концентрат має бути прозорим і безбарвним. Концентрат потрібно використати невідкладно. Флакон призначається виключно для одноразового застосування. Підготовлений, але невикористаний концентрат необхідно негайно утилізувати.
4. Всю кількість підготовленого концентрату слід перенести з флаконів у пляшку (пакет) з розчином для інфузій, з якої він був первісно взятий. Розчинений розчин для інфузій необхідно ввести невідкладно. Підготовлений розчин зберігає хімічну та фізичну стабільність протягом 96 годин при температурі 25 °С, якщо він захищений від світла і був розведений відповідно до вищенаведеної інструкції.
5. Пляшку (пакет) з розчином для інфузій слід обережно перевернути з метою докладного перемішування розведеного розчину і НЕ струшувати, щоб уникнути утворення піни. Розчин не можна вводити, якщо він каламутний або містить осад.
6. Пляшку (пакет) з розведеним розчином належить помістити до закритої упаковки, захищеної від світла.

Приготування розчину для інфузій

Доза (мг)	Кількість флаконів засобу Мікафунгін Аккорд для використання (мг/флакон)	Об'єм розчину хлориду натрію (0,9 %) або глюкози (5 %), який необхідно додати до флакону	Об'єм (концентрація) розведеного порошку	Стандартний розчин для інфузій (після доповнення до 100 мл) Кінцева концентрація
50	1 x 50	5 мл	приблизно 5 мл (10 мг/мл)	0,5 мг/мл
100	1 x 100	5 мл	приблизно 5 мл (20 мг/мл)	1,0 мг/мл
150	1 x 100 + 1 x 50	5 мл	приблизно 10 мл	1,5 мг/мл
200	2 x 100	5 мл	приблизно 10 мл	2,0 мг/мл

UA / 19764 / 01 / 01
UA / 19764 / 01 / 02
leg 25. 11. 2022

ХАРАКТЕРИСТИКА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Мікафунгін Аккорд, 50 мг, порошок для концентрату для розчину для інфузій
Мікафунгін Аккорд, 100 мг, порошок для концентрату для розчину для інфузій

2. ЯКІСНИЙ ТА КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД

Мікафунгін Аккорд, 50 мг

Кожен флакон містить 50 мг мікафунгін (у формі мікафунгін натрію). Після розведення кожен мл концентрату для розчину для інфузій містить 10 мг мікафунгін (у формі мікафунгін натрію).

Мікафунгін Аккорд, 100 мг

Кожен флакон містить 100 мг мікафунгін (у формі мікафунгін натрію). Після розчинення кожен мл концентрату для розчину для інфузій містить 20 мг мікафунгін (у формі мікафунгін натрію).

Повний перелік допоміжних речовин див. у розділі 6.1.

3. ЛІКАРСЬКА ФОРМА

Порошок для концентрату для розчину для інфузій.

Від білого до майже білого агломерованого порошку або порошку.

Рівень рН відновленого розчину становить 5,0-7,0.

4. КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ

4.1. Показання до застосування

Лікарський засіб Мікафунгін Аккорд показаний:

у дорослих, підлітків старше 16 років та людей похилого віку:

- при лікуванні інвазивного кандидозу;
- для лікування кандидозу стравоходу у пацієнтів, яким доцільна внутрішньовенна терапія;
- для профілактики інфекцій *Candida* у пацієнтів, яким проводиться аlogenна трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин, або у пацієнтів, у яких очікується розвиток нейтропенії (абсолютна кількість нейтрофілів < 500 клітин/мкл) протягом 10 або більше днів;

у дітей (включаючи новонароджених) та підлітків віком до 16 років:

- при лікуванні інвазивного кандидозу;
- для профілактики інфекцій, спричинених *Candida* у пацієнтів, яким проводиться аlogenна трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин, або у пацієнтів із

Самею І.І. Фр

прогнозованою нейтропенією (абсолютна кількість нейтрофілів <500 клітин/мкл) протягом 10 або більше днів.

При прийнятті рішення про застосування Мікафунгіну Аккорд слід враховувати потенційний ризик розвитку новоутворень печінки (див. розділ 4.4). Тому Мікафунгін Аккорд слід застосовувати лише тоді, коли застосування інших протигрибкових засобів є недоцільним. Слід дотримуватися офіційних та/або місцевих вказівок щодо належного використання протигрибкових препаратів.

4.2. Дозування та спосіб застосування

Лікування лікарським засобом Мікафунгін Аккорд повинен розпочинати лікар, який має досвід лікування грибкових інфекцій.

Дозування

Для виділення та ідентифікації патогенних штамів перед початком лікування рекомендується взяти зразки для мікологічного посіву та інші лабораторні дослідження (включаючи патогістологічне дослідження). Лікування можна розпочати до отримання результатів посівів та інших тестів. Однак після отримання результатів цих тестів протигрибкове лікування слід відповідним чином скоригувати.

Дозування мікафунгіну залежить від маси тіла пацієнта, як показано в таблицях нижче:

Застосування у дорослих, підлітків старше 16 років та пацієнтів похилого віку

Показання	Маса тіла > 40 кг	Маса тіла ≤ 40 кг
Лікування інвазивного кандидозу	100 мг/добу*	2 мг/кг мт/добу*
Лікування кандидозу стравоходу	150 мг/добу	3 мг/кг мт/добу
Профілактика інфекцій, спричинених <i>Candida</i>	50 мг/добу	1 мг/кг мт/добу

* У разі незадовільної відповіді на лікування, наприклад стійких позитивних результатів посіву або відсутності клінічного покращення, дозу можна збільшити до 200 мг/добу для пацієнтів з масою тіла > 40 кг або до 4 мг/кг/добу для пацієнтів з масою тіла ≤ 40 кг.

Тривалість лікування

Інвазивний кандидоз: тривалість лікування інфекції, спричиненої *Candida*, має становити не менше 14 днів. Протигрибкове лікування слід продовжувати щонайменше протягом тижня після отримання двох послідовних негативних посівів крові та **після** зникнення ознак і симптомів інфекції.

Кандидоз стравоходу: мікафунгін слід призначати протягом принаймні одного тижня після зникнення ознак і симптомів інфекції.

Профілактика інфекцій, спричинених *Candida*: мікафунгін слід застосовувати щонайменше протягом тижня після нормалізації кількості нейтрофілів.

Застосування дітям віком від 4 місяців та підліткам віком до 16 років

Показання	Маса тіла > 40 кг	Маса тіла ≤ 40 кг
Лікування інвазивного кандидозу	100 мг/добу*	2 мг/кг мт/добу*
Профілактика інфекцій, спричинених <i>Candida</i>	50 мг/добу	1 мг/кг мт/добу

* У разі незадовільної відповіді на лікування, наприклад стійких результатів посіву або відсутності клінічного покращення, дозу можна збільшити до 200 мг/добу для пацієнтів з масою тіла > 40 кг або до 4 мг/кг/добу для пацієнтів з масою тіла ≤ 40 кг.

Застосування у дітей віком до 4 місяців (включаючи новонароджених)

Показання	
Лікування інвазивного кандидозу	від 4 до 10 мг/кг мт/добу*
Профілактика інфекцій, спричинених <i>Candida</i>	2 мг/кг мт/добу

* Після введення 4 мг/кг маси тіла Мікафунгін у дітей віком до 4 місяців досягає подібної до дорослих експозиції при застосуванні 100 мг/добу для лікування інвазивного кандидозу. Якщо є підозра на інфекцію центральної нервової системи (ЦНС), слід застосовувати вищу дозу (наприклад, 10 мг/кг маси тіла) через дозозалежне проникнення мікафунгину в ЦНС (див. розділ 5.2).

Тривалість лікування

Інвазивний кандидоз: тривалість лікування інфекції, спричиненої *Candida*, має становити не менше 14 днів. Протигрибкове лікування слід продовжувати щонайменше протягом тижня після отримання двох послідовних негативних посівів крові та зникнення ознак і симптомів інфекції.

Профілактика інфекцій, спричинених *Candida*: мікафунгін слід застосовувати щонайменше протягом тижня після нормалізації кількості нейтрофілів. Досвід застосування Мікафунгину Аккорд пацієнтам віком до 2 років обмежений.

Порушення функції печінки

Пацієнтам із легким та помірним порушенням функції печінки корекція дози не потрібна (див. розділ 5.2). Наразі недостатньо даних щодо застосування мікафунгину пацієнтам із тяжкою печінковою недостатністю, тому застосування цій групі пацієнтів не рекомендується (див. розділи 4.4 та 5.2).

Проблеми з нирками

Пацієнтам із порушенням функції нирок корекція дози не потрібна (див. розділ 5.2).

Діти та підлітки

Безпека та ефективність мікафунгину в дозах 4 мг/кг маси тіла і 10 мг/кг маси тіла належним чином не встановлені при лікуванні інвазивного кандидозу з інфекцією ЦНС у дітей віком до 4 місяців (включаючи новонароджених). Наявні дані представлені в розділах 4.8, 5.1.5 2.

Спосіб застосування

Внутрішньовенне застосування.

Після відновлення та розведення розчин слід повільно вводити у вену протягом приблизно 1 години. Більш швидкі інфузії можуть призвести до більш частих реакцій, опосередкованих гістаміном.

Інструкції щодо підготовки продукту до використання див. у розділі 6.6.

4.3. Протипоказання

Підвищена чутливість до діючої речовини, інших ехінокандинів або до будь-якої з допоміжних речовин, перелічених у розділі 6.1.

4.4. Особливі застереження та застереження при застосуванні

Вплив на печінку:

Розвиток вогнищ змінених гепатоцитів (ФАН) і гепатоцелюлярних новоутворень спостерігався через 3 місяці або більше лікування у щурів. Передбачуваний поріг розвитку новоутворень у щурів знаходиться приблизно в межах клінічного опромінення. Клінічна значущість цього спостереження невідома. Під час лікування мікафунгіном необхідно ретельно контролювати функцію печінки. З метою мінімізації ризику адаптивної регенерації та подальшого можливого утворення пухлин печінки рекомендується дострокове припинення лікування у разі значного та стійкого підвищення АЛТ/АСТ. Лікування мікафунгіном слід проводити після ретельної оцінки користі та ризику, особливо у пацієнтів із тяжкою печінковою недостатністю або хронічними передпухлинними захворюваннями печінки, такими як прогресуючий фіброз печінки, цироз печінки, вірусний гепатит, неонатальна хвороба печінки або вроджена недостатність ферментів, або у пацієнтів, які отримують одночасно препарати з гепатотоксичними та/або генотоксичними властивостями.

Лікування мікафунгіном було пов'язане зі значним порушенням функції печінки (підвищення АЛТ, АСТ або підвищення загального білірубину > 3 рази ВМН) як у здорових добровольців, так і у пацієнтів. У деяких пацієнтів спостерігалися більш серйозні порушення функції печінки, гепатит або печінкова недостатність, включаючи летальні випадки. Діти віком до 1 року можуть бути більш схильними до ураження печінки (див. розділ 4.8).

Анафілактичні реакції

При застосуванні мікафунгіну можуть виникати анафілактичні/анафілактоїдні реакції, включаючи шок.

Якщо ці реакції виникають, інфузію слід припинити та розпочати відповідне лікування.

Шкірні реакції

Повідомлялося про реакції ексfolіації шкіри, такі як синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайелла). Пацієнти, у яких з'являється висип, повинні перебувати під ретельним наглядом і припинити застосування мікафунгіну, якщо ураження прогресує.

Гемоліз

У пацієнтів, які отримували мікафунгін, рідко повідомлялося про гемолітичні ускладнення, такі як гострий внутрішньосудинний гемоліз або гемолітична анемія. Пацієнти, у яких під час терапії мікафунгіном розвиваються клінічні ознаки гемолізу або гемоліз при лабораторному дослідженні, повинні перебувати під ретельним наглядом щодо погіршення цих симптомів, а також слід враховувати ризику та переваги продовження терапії мікафунгіном.

Вплив на нирки

Мікафунгін може спричинити захворювання нирок, ниркову недостатність і аномальні показники функції нирок. За пацієнтами слід ретельно спостерігати щодо погіршення функції нирок.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами

Мікафунгін і дезоксихолат амфотерицину В слід застосовувати одночасно, лише якщо переваги явно переважають ризику. Слід ретельно контролювати токсичність амфотерицину В дезоксихолату (див. розділ 4.5.).

Пацієнтам, які застосовують сиролімус, ніфедипін або ітраконазол одночасно з мікафунгіном, слід контролювати токсичність сиролімусу, ніфедипіну або ітраконазолу та, якщо необхідно, зменшити дози сиролімусу, ніфедипіну або ітраконазолу (див. розділ 4.5.).

Діти та підлітки

Частота деяких побічних реакцій була вищою у дітей та підлітків, ніж у дорослих (див. розділ 4.8.).

Вміст натрію

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг) натрію на флакон, тобто практично не містить натрію.

4.5. Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Мікафунгін має низький потенціал взаємодії з препаратами, які метаболізуються CYP3A.

Метою досліджень взаємодії у здорових добровольців було оцінити потенціал взаємодії мікафунгіну з мифетиллом мікофенолату, циклоспорином, такролімусом, преднізолоном, сиролімусом, ніфедипіном, флуконазолом, ритонавіром, рифампіцином, ітраконазолом, вориконазицином В.

У цих дослідженнях не було змін у фармакокінетиці мікафунгіну. При одночасному застосуванні вищевказаних препаратів корекція дози мікафунгіну не потрібна. Біодоступність (AUC) ітраконазолу, сиролімусу та ніфедипіну незначно збільшувалась у присутності мікафунгіну (22 %, 21 % та 18 % відповідно).

Одночасне застосування мікафунгіну та амфотерицину В дезоксихолату було пов'язане з 30 % збільшенням експозиції амфотерицину В дезоксихолату. Оскільки це може бути клінічно значущим, мікафунгін та амфотерицину В дезоксихолат слід застосовувати одночасно, лише якщо користь явно переважає ризики. Слід ретельно контролювати токсичність амфотерицину В дезоксихолату (див. розділ 4.4.).

Пацієнтів, які застосовують сиролімус, ніфедипін або ітраконазол одночасно з мікафімігініном, слід контролювати на предмет токсичності сиролімусу, ніфедипіну або ітраконазолу та, якщо необхідно, зменшити дози сиролімусу, ніфедипіну або ітраконазолу (див. розділ 4.4.).

4.6. Вплив на фертильність, вагітність і лактацію

Вагітність

Дані щодо застосування мікафунгіну вагітним жінкам відсутні. У дослідженнях на тваринах мікафунгін проникав через плаценту, і спостерігався токсичний вплив на репродукцію (див. розділ 5.3.). Потенційний ризик для людини невідомий.

Мікафунгін Аккорд не слід застосовувати під час вагітності, окрім випадків крайньої необхідності.

Грудне вигодовування

Невідомо, чи виділяється мікафунгін у грудне молоко. Дослідження на тваринах показали виділення мікафунгіну в молоко. Рішення щодо продовження/припинення грудного вигодовування або продовження/припинення лікування Мікафунгіном Аккорд слід приймати з урахуванням користі для дитини від годування груддю та користі для матері від лікування Мікафунгіном Аккорд.

Репродуктивна функція

У дослідженнях на тваринах спостерігався токсичний вплив на яєчка (див. розділ 5.3.). Мікафунгін може негативно впливати на чоловічу фертильність.

4.7. Вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами

Мікафунгін не впливає або має незначний вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами. Однак пацієнтів слід поінформувати про випадки запаморочення під час лікування мікафунгіном (див. розділ 4.8.).

4.8. Побічні ефектиКороткий опис профілю безпеки

Виходячи з досвіду клінічних досліджень, загалом у 32,2 % пацієнтів спостерігалися побічні реакції. Найчастішими побічними реакціями, про які повідомлялося, були нудота (2,8 %), підвищення лужної фосфатази крові (2,7 %), флебіт (2,5 %, головним чином у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією та периферичними венозними катетерами), блювання (2,5 %) та підвищення аспаратамінотрансферази крові (2,3 %).

Табличний перелік побічних реакцій

Побічні реакції наведено в таблиці нижче за класами систем органів і термінологією MedDRA. У кожній групі частоти побічні реакції представлені в порядку зменшення серйозності.

Класифікація систем органів	Часто ≥ 1/100 до < 1/10	Нечасто ≥ 1/1000 до < 1/100	Рідко ≥ 1/10 000 до < 1/ 000	Невідома (частота не може бути визначена на підставі наявних даних)
Порушення з боку крові та лімфатичної системи	лейкопенія, нейтропенія, анемія	панцитопенія, тромбоцитопенія, еозинофілія, гіпоальбумінемія	гемолітична анемія, гемоліз (див. розділ 4.4)	генералізоване внутрішньосудинне згортання крові
Порушення з боку імунної системи		реакції анафілактичні/ анафілактоїдні реакції (див. розділ 4.4), гіперчутливість		шок анафілактичний та анафілактоїдний (див. розділ 4.4)
Порушення з боку ендокринної системи		Надмірна пітливість		
Порушення з боку метаболізму і харчування	гіпокаліємія, гіпомагніємія, гіпокальціємія	гіпонатріємія, гіперкаліємія, гіпофосфатемія, анорексія		
Психічні розлади		безсоння, занепокоєння, сплутаність свідомості		

Порушення з боку нервової системи	головний біль	сонливість, тремор, запаморочення, порушення смаку		
Порушення роботи серця		тахікардія, серцебиття, брадикардія		
Судинні розлади	флебіт	гіпотонія, гіпертонія, припливи		шок
Респіраторні, торакальні та середостінні розлади		задишка		
Розлади шлунку і кишечника	нудота, блювання, діарея, біль у шлунку	розлад травлення, закрепи		
Порушення з боку печінки та жовчовивідних шляхів	підвищення лужної фосфатази в крові, підвищення аспартатамінотрансферази в крові, підвищення аланінамінотрансферази в крові, підвищення білірубину в крові (гіпербілірубінемія), аномальні показники функції печінки	печінкова недостатність (див. розділ 4.4.), підвищення гамма-глутамілтрансферази, жовтяниця, холестаза, гепатомегалія, гепатит		пошкодження клітин печінки, включаючи летальні випадки (див. розділ 4.4)
Порушення з боку шкіри та підшкірної тканини	висип	кропив'янка, свербіж, еритема		токсичні висипання шкіри, мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз [синдром Лайелла] (див. розділ 4.4)
Порушення з боку нирок і сечовивідних шляхів		підвищення рівня креатиніну в крові, підвищення рівня сечовини в крові, погіршення ниркової недостатності		порушення функції нирок (див. розділ 4.4.), гостра ниркова недостатність
Загальні розлади та реакції у	лихоманка, озноб	тромб у місці ін'єкції, запалення		

місці введення		у місці ін'єкції, біль у місці ін'єкції, периферичний набряк			
Діагностичні дослідження		підвищення рівня лактатдегідрогеназ и в крові			

Опис окремих побічних ефектів

Можливі алергічні симптоми

Під час клінічних досліджень повідомлялося про такі симптоми, як висип і озноб. У більшості випадків симптоми були легкими або помірними і не обмежували лікування. Серйозні побічні реакції (наприклад, анафілактоїдні реакції у 0,2 %, 6/3028) при лікуванні мікафунгіном спостерігалися зрідка і лише у пацієнтів із серйозними основними захворюваннями (наприклад, прогресивний СНІД, злоякісні новоутворення), що потребували одночасного застосування багатьох інших препаратів.

Побічні ефекти з боку печінки

Під час клінічних досліджень за участю пацієнтів, які отримували мікафунгін, загалом у 8,6 % (260/3028) пацієнтів спостерігалися побічні реакції з боку печінки. Більшість побічних ефектів були легкої або середньої інтенсивності. Найбільш поширеними були підвищення рівня лужної фосфатази (2,7 %), АСТ (2,3 %), АЛТ (2,0 %), білірубину крові (1,6 %) та порушення показників функції печінки (1,5 %). Лікування було припинено у кількох пацієнтів через побічну реакцію з боку печінки (1,1 %, 0,4% тяжка). Тяжке порушення функції печінки спостерігалось нечасто (див. розділ 4.4.).

Реакції в місці введення

Жодна з реакцій у місці ін'єкції не обмежувала лікування.

Діти та підлітки

Певні побічні ефекти (наведені в таблиці нижче) частіше спостерігалися у дітей та підлітків, ніж у дорослих. Крім того, у дітей віком до 1 року спостерігалось вдвічі більше підвищення АЛТ, АСТ і лужної фосфатази, ніж у дітей літнього віку (див. розділ 4.4.). Найімовірнішою причиною цих відмінностей, які спостерігалися під час клінічних досліджень, була наявність інших основних захворювань у цієї групи пацієнтів порівняно з дорослими та старшими педіатричними пацієнтами. На початку дослідження частка дітей і підлітків з нейтропенією була в кілька разів більшою, ніж частка дорослих пацієнтів (40,2% дітей і 7,3% дорослих); те саме було вірно для алогенної трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (29,4% і 13,4% відповідно) і злоякісних новоутворень крові (29,1% і 8,7% відповідно).

З боку крові та лімфатичної системи

Часто: тромбоцитопенія

Порушення роботи серця

Часто: тахікардія

Судинні розлади

Часто: артеріальна гіпертонія, гіпотонія

Гепатобіліарні порушення

Часто: гіпербілірубінемія, гепатомегалія

Розлади нирок і сечовивідних шляхів

Часто: гостра ниркова недостатність, підвищення рівня сечовини в крові

Повідомлення про підозрювані побічні ефекти

Важливо повідомляти про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу. Це дозволяє продовжувати моніторинг співвідношення користь/ризик лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції у: Відділ моніторингу побічних ефектів лікарських засобів Управління реєстрації лікарських засобів, виробів медичного призначення та біоцидних препаратів

Ал. Єрозолімське, 181С

02-222 Варшава

Тел.: +48 22 49 21 301

Факс: + 48 22 49 21 309

Веб-сайт: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Про побічні ефекти також можна повідомити власнику реєстраційного посвідчення.

4.9. Передозування

У клінічних дослідженнях у дорослих пацієнтів після призначення багаторазових добових доз до 8 мг/кг маси тіла (максимальна загальна доза 896 мг) не виявлено токсичності, що обмежувала дозування. Повідомлялося про єдиний випадок застосування дози 16 мг/кг/добу новонародженим. Не було жодних побічних реакцій, пов'язаних із застосуванням високих доз.

Досвід передозування мікафунгіну відсутній. У разі передозування слід вжити загальних підтримуючих заходів і розпочати симптоматичне лікування. Мікафунгін значною мірою зв'язується з білками плазми і не видаляється при діалізі.

5. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ**5.1. Фармакодинамічні властивості**

Фармакотерапевтична група: протигрибкові засоби для системного застосування, інші протигрибкові засоби для системного застосування, код АТС: J02AX05.

Механізм дії

Мікафунгін некомпетентно пригнічує синтез 1,3- β -D-глюкану, важливого компонента клітинної стінки грибів. 1,3- β -D-глюкан не зустрічається в клітинах ссавців.

Мікафунгін виявляє фунгіцидну дію проти більшості дріжджових грибів *Candida* і сильно пригнічує ріст активно зростаючих гіф *Aspergillus*.

Співвідношення ФК/ФД

У тваринних моделях кандидозу спостерігалася кореляція між експозицією мікафунгину, поділеною на МІК (AUC/МІК) та ефективністю, яка визначається як співвідношення, необхідне для запобігання прогресуючому росту грибка. У цих моделях необхідне співвідношення становило приблизно 2400 для *C. albicans* і приблизно 1300 для *C. glabrata*. При рекомендованій терапевтичній дозі Мікафунгін Аккорд ці співвідношення є досяжними для поширення *Candida spp* дикого типу.

Механізм(и) резистентності

Як і у випадку з усіма антибактеріальними засобами, повідомлялося про випадки зниження чутливості та резистентності, і не можна виключити перехресну резистентність з іншими ехінокандинами. Знижена чутливість до ехінокандинів була пов'язана з мутаціями в генах *Fks 1* і *Fks2*, що кодують основну субодиницю глікансинтази.

Пороги

Пороги EUCAST

<i>Candida species</i>	Пороги МІС (мг/л)	
	< S (чутливі)	> R (опірні)
<i>Candida albicans</i>	0,016	0,016
<i>Candida glabrata</i>	0,03	0,03
<i>Candida parapsilosis</i>	0,002	2
<i>Candida tropicalis</i> ¹	Даних недостатньо	
<i>Candida krusei</i> 1	Даних недостатньо	
<i>Candida guilliermondii</i> ¹	Даних недостатньо	
<i>Inne Candida spp.</i>	Даних недостатньо	

¹МІК для *C. tropicalis* в 1-2 рази більше, ніж для *C. albicans* і *C. glabrata*.

У клінічному дослідженні позитивний результат був чисельно нижчим для *C. tropicalis*, ніж для *C. albicans* після введення обох доз мікафунгину (100 і 150 мг/день). Однак різниця не була суттєвою, і невідомо, чи означає це відповідну різницю в клінічних умовах. МІК для *C. krusei* становить приблизно 3 2-кратних розведення, ніж для *C. albicans* і, аналогічно, для *C. guilliermondii*, МІК становить приблизно 8 2-кратних розведень. Крім того, було зареєстровано лише невелику кількість випадків у цих видів у клінічних дослідженнях. Це означає, що немає достатніх доказів того, що популяції дикого типу цих збудників можна вважати чутливими до мікафунгину.

Дані клінічних досліджень

Кандидоз та інвазивний кандидоз: мікафунгін (100 мг/день або 2 мг/кг/день) був таким саме ефективним, але краще переносився, ніж ліпосомальний амфотерицин В (3 мг/кг маси тіла), як препарат першої лінії лікування кандидозу та інвазивного кандидозу в рандомізованих подвійних сліпих міжнародних дослідженнях еквівалентності.

Середня тривалість прийому мікафунгину та ліпосомального амфотерицину В становила 15 днів (від 4 до 42 днів для дорослих і від 12 до 42 днів для дітей).

Еквівалентність була продемонстрована в групі дорослих, а подібні результати були отримані в підгрупах дітей (включаючи новонароджених і недоношених дітей). Результати ефективності були подібними, незалежно від виду *Candida*, первинного вогнища інфекції та нейтропенії (див. таблицю). Мікафунгін викликав менші зниження середніх максимальних значень оцінюваної швидкості клубочкової фільтрації під час лікування ($p < 0,001$) і менш часті реакції, пов'язані з внутрішньовенним введенням лікарського засобу ($p = 0,001$), ніж у групі, яка отримувала ліпосомальний амфотерицин В.

Загальний успіх лікування в аналізі популяції пацієнтів, яких лікували згідно з протоколом (англ. *Per Protocol Set*); дослідження стосовно лікування інвазивного кандидозу

	Мікафунгін		Ліпосомальний амфотерицин В		Різниця в % [95 % ДІ]
	N	n (%)	N	n (%)	
Дорослі пацієнти					
Загальний успіх лікування	202	181 (89.6)	190	170 (89,5)	0.1 [-5,9, 6.11 +
Загальний успіх лікування після корекції нейтропенії					
Початково з нейтропенією	24	18(75.0)	15	12 (80,0)	0.7 [-5,3, 6.7] ++
Початково без нейтропенії	178	163 (91.6)	175	158 (90,3)	
Діти і підлітки					
Загальний успіх лікування	48	35 (72.9)	50	38 (76,0)	-2,7 [-17.3. 11.9] §
< 2 років	26	21 (80.8)	31	24 (77,4)	
Недоношені діти	10	7 (70.0)	9	6 (66,7)	
Новонароджені (від 0 днів до < 4 тижнів)	7	7(100)	5	4 (80)	
від 2 до 15 років	22	14(63.6)	19	14 (73,7)	
Дорослі та діти разом, загальний успіх лікування видів <i>Candida</i>					
<i>Candida albicans</i>	102	91 (89.2)	98	89 (90,8)	
Види не- <i>albicans</i> : всі	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)	

† Різниця між показниками успіху лікування в групі лікування мікафунгінном і показниками успіху у групі, яка отримувала ліпосомальний амфотерицин В, і 95% довірчий інтервал у двосторонньому тесті для різниці в загальному успіху лікування, на підставі звичайних наближень для великої вибірки.

‡ Після корекції нейтропенії; первинна кінцева точка..

§ Розмір педіатричної популяції не був достатнім для оцінки еквівалентності (*non-inferiority*)

¶ Також спостерігалася клінічна ефективність (< 5 пацієнтів) проти таких видів *Candida*:

C. guilliermondii, *C. famata*, *C. lusitaniae*, *C. utilis*, *C. inconspicua* та *C. dubliniensis*.

Кандидоз стравоходу: у рандомізованому подвійному сліпому дослідженні, у якому порівнювали мікафунгін і флуконазол як препарати першої лінії для лікування кандидозу стравоходу, 518 пацієнтів отримали принаймні одну дозу досліджуваного препарату. Медіана тривалості лікування становила 14 днів, а медіана добової дози становила 150 мг у групі мікафунгін (N = 260) і 200 мг у групі флуконазолу (N = 258). Наприкінці лікування 0-й

ступінь при ендоскопічній оцінці слизової оболонки стравоходу (ендоскопічно загосна) спостерігався у 87,7% (228/260) і 88,0% (227/258) пацієнтів відповідно, які отримували лікування мікафунгіном і флуконазолом (95% ДІ для різниць: [-5,9%, 5,3%]). Нижня межа 95% ДІ була вищою за заздалегідь визначену межу не меншої ефективності - 10%, таким чином підтверджуючи еквівалентність цих препаратів. Тип і частота побічних ефектів були подібними в обох групах лікування.

Профілактика: у рандомізованому багатоцентровому подвійному сліпому дослідженні мікафунгін був більш ефективним, ніж флуконазол, у запобіганні інвазивним грибковим інфекціям у пацієнтів із високим ризиком розвитку системного мікозу (пацієнти, яким проводять трансплантацію гемопоетичних стовбурових клітин [ТГСК]). Успіх лікування був визначений як відсутність підтвердженої, ймовірної або підозрюваної системної грибкової інфекції до припинення лікування та до завершення дослідження. Більшість пацієнтів (97%, N = 882) мали нейтропенію на початку дослідження (<200 нейтрофілів/л). Медіана тривалості нейтропенії становила 13 днів. Призначена фіксована добова доза мікафунгіну становила 50 мг (1,0 мг/кг маси тіла) і 400 мг (8 мг/кг маси тіла) флуконазолу.

Середня тривалість лікування становила 19 днів для мікафунгіну та 18 днів для флуконазолу у дорослих (N = 798) і 23 дні для обох груп лікування у дітей. (N = 84). Рівень успішності лікування був статистично значно вищим для мікафунгіну порівняно з флуконазолом (1,6 % проти 2,4 % інфекцій після припинення лікування). У групах мікафунгіну та флуконазолу інфекції, викликані *Aspergillus*, після припинення лікування спостерігалися у 1 проти 7 пацієнтів відповідно, тоді як підтвержені або ймовірні інфекції, спричинені *Candida*, після припинення лікування були зареєстровані у 4 проти 2 пацієнтів відповідно. Інші інфекції, викликані припиненням лікування, були спричинені *Fusarium spp.* (1 та 2 пацієнти відповідно) та *Zygomycetes spp.* (1 та 0 пацієнтів відповідно). Тип і частота побічних реакцій були подібними між двома групами лікування.

5.2. Фармакокінетичні властивості

Абсорбція

Фармакокінетика є лінійною в діапазоні добових доз від 12,5 мг до 200 мг і від 3 мг/кг маси тіла до 8 мг/кг маси тіла. Після багаторазового прийому не спостерігається системного накопичення, а рівноважний стан зазвичай досягається через 4-5 днів.

Розподіл

Після внутрішньовенного введення зниження концентрації мікафунгіну в сироватці крові проявляється двофазним способом. Препарат швидко транспортується в тканини.

У системному кровотоці мікафунгін майже повністю (>99%) зв'язується з білками плазми, головним чином з альбуміном. Зв'язування з альбуміном не залежить від концентрації мікафунгіну в плазмі (10-100 мкг/мл). Об'єм розподілу в рівноважному стані (V_{ss}) становив приблизно 18-19 літрів.

Метаболізм

У системному кровотоці мікафунгін присутній переважно в незміненому вигляді. Показано, що мікафунгін метаболізується до ряду сполук, з яких у кровообігу виявлено похідні М-1 (катехол), М-2 (метокси-М-1) і М-5 (після гідроксилювання бічного ланцюга). Вплив цих метаболітів низький, і вони не сприяють загальній ефективності мікафунгіну.

Хоча за умов *in vitro* мікафунгін є субстратом для СYP3A, гідроксилювання з боку СYP3A не є основним шляхом метаболізму мікафунгіну за умов *in vivo*.

Елімінація та виведення

Середній кінцевий період напіввиведення становив приблизно 10-17 годин і не змінювався в діапазоні доз до 8 мг/кг маси тіла як після одноразового, так і багаторазового введення. Загальний кліренс становив 0,15-0,3 мл/хв/кг маси тіла у здорових добровольців і дорослих пацієнтів і не залежав від дози після одноразового та багаторазового введення.

Після введення однієї внутрішньовенної дози мікафунгіну (25 мг), міченої ізотопом ^{14}C , здоровим добровольцям за 28 діб у сечі визначено 11,6 % ізотопу, у фекаліях – 71 %. Ці дані показують, що елімінація мікафунгіну відбувається переважно не нирками. Метаболіти М-1 і М-2 були виявлені в плазмі лише в слідових кількостях, причому найбільш поширений метаболіт М-5 становив 6,5 % від початкової дози мікафунгіну.

Особливі групи населення

Діти та підлітки

У дітей і підлітків значення AUC в межах доз 0,5-4,0 мг/кг маси тіла були пропорційні дозі. Маса тіла пацієнта впливала на кліренс, середні значення якого, залежно від маси тіла, у дітей молодшого віку (4 місяці-5 років) були більшими приблизно в 1,35 рази, а у дітей у віці 6-11 років – в 1,14 рази. Середні значення кліренсу у дітей старшого віку (віком 12-16 років) були подібними до тих, що були виявлені у дорослих пацієнтів. Середні значення кліренсу з поправкою на масу тіла у дітей віком до 4 місяців були приблизно в 2,6 рази вищими, ніж у дітей старшого віку (12-16 років) і в 2,3 рази вищими, ніж у дорослих.

Перехідні дослідження ФК/ФД показали дозозалежне проникнення мікафунгіну в центральну нервову систему з мінімальним значенням AUC 170 мкг*год/л, яке необхідне для максимального знищення грибка з тканин ЦНС. Популяційні ФК моделі показали, що доза 10 мг/кг маси тіла у дітей віком до 4 місяців буде достатньою для досягнення цільової експозиції в лікуванні інфекцій *Candida* центральної нервової системи.

Пацієнти похилого віку

Після введення 50 мг мікафунгіну у вигляді однієї внутрішньовенної інфузії протягом 1 години фармакокінетика мікафунгіну у пацієнтів похилого віку (66-78 років) подібна до такої у молодих осіб (20-24 роки). Для пацієнтів похилого віку корекція дози не потрібна.

Пацієнти з порушеннями функції печінки

У дослідженні, проведеному за участю пацієнтів із помірним порушенням функції печінки (індекс Чайлда-П'ю 7-9) (n = 8), фармакокінетика мікафунгіну суттєво не відрізнялася від фармакокінетики здорових добровольців (n = 8). Тому корекція дози для пацієнтів із легким та помірним порушенням функції печінки не потрібна. У дослідженні за участю пацієнтів із тяжкою печінковою недостатністю (індекс Чайлда-П'ю 10-12) (n = 8) були виявлені нижчі концентрації мікафунгіну в плазмі та вищі концентрації гідроксильного метаболіту (М-5) порівняно зі здоровими суб'єктами (n = 8). Цих даних недостатньо для встановлення дозування для пацієнтів із тяжкою печінковою недостатністю.

Пацієнти з порушенням функції нирок

Тяжке порушення функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації [ШКФ] <30 мл/хв) істотно не впливало на фармакокінетику мікафунгіну. Пацієнтам із порушенням функції нирок корекція дози не потрібна.

Стать/раса

Стать і расова приналежність пацієнтів (кавказька, чорношкіра та східна) істотно не впливали на фармакокінетику мікафунгіну. Корекція дози залежно від статі чи раси не потрібна.

Савченко Т. О.

5.3. Доклінічні дані безпеки

У щурів розвиток вогнищ змінених гепатоцитів (FAN) і гепатоцелюлярних карцином залежав як від дози, так і від тривалості лікування мікафунгіном. FAN, що спостерігалися після лікування протягом 13 тижнів або більше, зберігалися після 13 тижнів відміни препарату та прогресували до гепатоцелюлярної карциноми після припинення періоду лікування, який включав решту очікуваної тривалості життя у щурів. Стандартні дослідження канцерогенності не проводилися, але розвиток FAN оцінювали у самок щурів до 20 місяців після введення дози протягом 3 місяців і до 18 місяців після 6 місяців лікування. В обох дослідженнях спостерігалось збільшення захворюваності/кількості гепатоцелюлярних карцином через 18 і 20 місяців після припинення прийому препарату в групі високої дози 32 мг/кг/добу, а також у групі нижчої дози (хоча це не було статистично значущим). Діапазон концентрації в плазмі при передбачуваному пороговому значенні пухлини у щурів (тобто доза, при якій FAN не спостерігався і не було виявлено пухлин печінки) був у тому ж діапазоні, що й клінічні концентрації. Зв'язок між канцерогенним впливом мікафунгіну на печінку у щурів та його терапевтичними властивостями у людей залишається невідомим.

У токсикологічних дослідженнях мікафунгіну після багаторазових внутрішньовенних доз на щурах і/або собаках спостерігалися побічні реакції з боку печінки, сечовивідних шляхів, еритроцитів і статевих органів самців. Концентрації, при яких ці ефекти не спостерігалися (NOAEL), були в тому ж діапазоні, що й клінічні концентрації, або були нижчими. Таким чином, під час клінічного застосування мікафунгіну у людей можна очікувати настання цих небажаних ефектів.

У стандартних фармакологічних дослідженнях стосовно безпеки застосування вплив мікафунгіну на серцево-судинну систему та на вивільнення гістаміну був чітко визначений та залежав від тривалості впливу дози, що перевищує порогову. Подовження часу інфузії зменшувало пікову концентрацію препарату в плазмі крові, що, очевидно, зменшувало вищевказаний вплив.

У дослідженнях токсичності після багаторазових доз на щурах гепатотоксичний вплив спостерігався як підвищення рівня печінкових ферментів і поява дегенеративних змін гепатоцитів із ознаками компенсаторної регенерації. У собак вплив на печінку включав збільшення ваги та концентричну часточкову гіпертрофію; дегенеративних змін гепатоцитів не спостерігалося.

Вакуолізація епітелію ниркової миски та вакуолізація та потовщення (гіперплазія) епітелію сечового міхура спостерігалися під час досліджень багаторазових доз на щурах протягом 26 тижнів. У другому дослідженні, яке тривало 26 тижнів, гіперплазія клітин перехідного епітелію в сечовому міхурі була набагато рідше. Ці результати вказують на оборотність протягом 18-місячного періоду спостереження. Тривалість лікування мікафунгіном у цих дослідженнях на щурах (6 місяців) була довшою, ніж стандартна тривалість лікування мікафунгіном у пацієнтів (див. розділ 5.1).

У дослідженнях за умов *in vitro* мікафунгін викликав гемоліз у крові кроликів. У щурів ознаки гемолітичної анемії спостерігалися після багаторазового швидкого введення мікафунгіну внутрішньовенною болюсною ін'єкцією. У дослідженнях із застосуванням багаторазових доз на собаках не спостерігалося гемолітичної анемії.

У дослідженнях репродуктивної токсичності та токсичності для розвитку було виявлено зниження ваги дитинчат. У дослідженнях на кроликах, яким вводили дозу 32 мг/кг маси тіла/добу, був один випадок викидня. У самців щурів, які отримували внутрішньовенне

введення, спостерігалася вакуолізація епітеліальних клітин проток придатка яєчка, збільшення ваги придатка яєчка та зменшення кількості сперматозоїдів (на 15%); однак у 13-тижневому та 26-тижневому дослідженнях ці зміни не спостерігалися. Після тривалого (39 тижнів) лікування у дорослих собак спостерігалася атрофія сім'яних каналців і вакуолізація сім'яного епітелію та зменшення кількості сперми в придатках яєчка; ці зміни не відбулися після 13 тижнів лікування. У дослідженні на молодих собаках лікування протягом 39 тижнів не спричинило дозозалежних уражень яєчок і епідидиму після припинення лікування, але дозозалежне збільшення частоти цих уражень у групах лікування, коли лікування було досягнуто, спостерігалася через 13 тижнів після припинення лікування. У дослідженнях фертильності та раннього ембріонального розвитку не спостерігалася порушення чоловічої чи жіночої фертильності.

Мікафунгін не був мутагенним або кластогенним у стандартних дослідженнях за умов *in vitro* та *in vivo*, включаючи дослідження *in vitro* з позаплановим аналізом синтезу ДНК (англ. *unscheduled DNA synthesis*), в якому було використано гепатоцити щурів.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНІ ДАНІ

6.1. Перелік допоміжних речовин

Лактози, моногідрат
Лимонна кислота (для регулювання рН)
Натрію гідроксид (для регулювання рН)

6.2. Фармацевтична несумісність

Не змішувати та не вводити лікарський засіб з іншими лікарськими засобами, крім зазначених у розділі 6.6.

6.3. Термін дії

2 роки

Концентрат, приготовлений у флаконі:

Відновлений концентрат хімічно та фізично стабільний протягом 48 годин при температурі 25 °С у разі приготування з використанням 9 мг/мл (0,9 %) розчину натрію хлориду для інфузій або 50 мг/мл (5 %) розчину глюкози для інфузій.

Розведений розчин для інфузій:

Відновлений розчин хімічно та фізично стабільний протягом 96 годин при температурі 25 °С, якщо він зберігається у захищеному від світла місці та для його розведення використовували розчин натрію хлориду 9 мг/мл (0,9%) для інфузій або 50 мг/мл (5%) розчин глюкози для інфузій.

Мікафунгін Аккорд не містить консервантів. З мікробіологічної точки зору відновлені та розведені розчини слід використовувати негайно. Якщо лікарський засіб не введено негайно, відповідальність за час і умови зберігання несе особа, яка вводить препарат. Тривалість зберігання не повинна перевищувати 24 години при температурі від 2 до 8 С, за винятком випадків, коли відновлення та розведення проводилися в контрольованих та невідповідних асептичних умовах.

6.4. Особливі застереження при зберіганні

Особливих вказівок щодо зберігання лікарського засобу немає.

Умови зберігання відновленого та розведеного лікарського засобу див. у розділі 6.3.

6.5. Характер і вміст упаковки

Флакон із безбарвного скла I типу об'ємом 10 мл із пробкою з бромбутилової гуми, покритою фторполімером, та алюмінієвим відкидним ковпачком із поліпропіленовою кришкою, в картонній коробці. Флакон обгорнутий фольгою, що захищає від УФ-опроміювання.

Вміст упаковки: 1 флакон.

6.6. Особливі запобіжні заходи щодо утилізації та поводження

Будь-який невикористаний продукт, а також допоміжні матеріали слід утилізувати відповідно до місцевих правил.

За винятком перерахованих нижче, Мікафунгін Аккорд не можна змішувати або вводити одночасно з іншими лікарськими засобами. Приготування Мікафунгін Аккорд здійснювати в асептичних умовах і при кімнатній температурі таким чином:

1. З флакона слід зняти пластиковий ковпачок, а пробку продезінфікувати спиртом.
2. В асептичних умовах 5 мл натрію хлориду 9 мг/мл (0,9 %) розчину для інфузій або глюкози 50 мг/мл (5 %) розчину для інфузій (взятих із 100 мл пляшки для інфузій) слід повільно ввести в кожен флакон, по внутрішній стінці. Незважаючи на те, що концентрат піниться, слід докласти всіх зусиль, щоб забезпечити якомога меншу кількість піни. Щоб отримати правильну дозу лікарського засобу в мг, слід приготувати концентрат, використовуючи відповідну кількість флаконів Мікафунгін Аккорд (див. таблицю нижче).
3. Флакон слід акуратно перевернути. НЕ СТРУШУВАТИ! Порошок повністю розчиниться. Приготовлений концентрат повинен бути прозорим і безбарвним. Концентрат слід використовувати негайно. Флакон призначений для одноразового використання. Готовий, але невикористаний концентрат необхідно негайно утилізувати.
4. Усю кількість відновленого концентрату слід перенести з флаконів у пляшку (пакет) для інфузій, з якого спочатку було відібрано розчин. Розведений інфузійний розчин слід ввести негайно. Відновлений розчин хімічно та фізично стабільний протягом 96 годин при 25 °C у захищеному від світла та якщо він був розведений, як описано вище.
5. Інфузійну пляшку (пакет) слід обережно перевернути, щоб ретельно перемішати розведений розчин, і НЕ струшувати, щоб уникнути утворення піни. Розчин не можна використовувати, якщо він мутний або має осад.
6. Флакон (пакет) з розведеним розчином слід помістити в закриту тару, що захищає від світла.

Приготування розчину для інфузій

Доза (мг)	Кількість флаконів продукту	Об'єм розчину натрію хлориду (0,9%) або	Об'єм (концентрація) розчиненого	Стандартний розчин для інфузій (після
-----------	-----------------------------	---	----------------------------------	---------------------------------------

	Мікафунгін Аккорд для застосування (мг/флакон)	глюкози (5%), який потрібно дати у флакон	порошку	заповнення до 100 мл) Кінцева концентрація
50	1 x 50	5 мл	близько 5 мл (10 мг/мл)	0,5 мг/мл
100	1 x 100	5 мл	близько 5 мл (20 мг/мл)	1,0 мг/мл
150	1 x 100 + 1 x 50	5 мл	близько 10 мл	1,5 мг/мл
200	2 x 100	5 мл	Близько 10 мл	2,0 мг/мл

Після відновлення та розведення розчин слід повільно вводити у вену протягом приблизно 1 години.

7. ВІДПОВІДАЛЬНИЙ СУБ'ЄКТ, ВЛАСНИК ДОЗВОЛУ НА ВИПУСК НА РИНОК

Аккорд Хелскеа Полска Сп. з.о.о.
вул. Гасмова, 7
02-677 Варшава

8. НОМЕРИ ДОЗВОЛІВ НА ВИПУСК НА РИНОК

9. ДАТА ВИДАЧІ ПЕРШОГО ДОЗВОЛУ НА ВИПУСК НА РИНОК І ДАТА ПОДОВЖЕННЯ ДОЗВОЛУ

Дата видачі першого дозволу на випуск на ринок:

10. ДАТА ЗАТВЕРДЖЕННЯ АБО ЧАСТКОВОЇ ЗМІНИ ТЕКСТУ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПРОДУКТУ

UA/19764/01/01
 UA/19765/01/02
 bij 25.11.2022

accord

Ulotka dołączona do opakowania:
 Informacja dla użytkownika

**Micafungin Accord, 50 mg,
 proszek do sporządzania koncentratu
 roztworu do infuzji**
**Micafungin Accord, 100 mg,
 proszek do sporządzania koncentratu
 roztworu do infuzji**
 Micafunginum

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Micafungin Accord i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Micafungin Accord
3. Jak stosować lek Micafungin Accord
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Micafungin Accord
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Micafungin Accord i w jakim celu się go stosuje

Lek Micafungin Accord zawiera substancję czynną mykafunginę. Lek Micafungin Accord nazywamy lekiem przeciwgrzybiczym, ponieważ stosuje się go w leczeniu zakażeń spowodowanych przez komórki grzybowe.

Lek Micafungin Accord stosuje się w leczeniu zakażeń grzybiczych spowodowanych przez komórki grzybowe lub drożdżaków o nazwie Candida. Lek Micafungin Accord jest skuteczny w leczeniu zakażeń układułowych (takich jakże przedostały się do wnętrza organizmu). Wpływa na proces tworzenia ścianki komórkowej grzyba. Nieuszkodzona ściana komórkowa jest niezbędna do prawidłowego rozwoju i wzrostu komórek grzybowych. Lek Micafungin Accord uszkadza ścianę komórkową, co uniemożliwia dalszy rozwój i wzrost grzybowy.

Lekarz zaleci lek Micafungin Accord w następujących przypadkach, jeśli nie jest dostępne inne odpowiednie leczenie przeciwgrzybicze (patrz punkt 2):

- leczenie dorosłych, młodzieży i dzieci, w tym noworodków, z ciężkim zakażeniem grzybiczym zwanym inwazyjną kandydozą (zakażenie, które penetruje organizm);
- leczenie dorosłych i młodzieży w wieku ≥ 16 lat z zakażeniem grzybiczym przełyku, w którym celowe jest podawanie leku do żyły (leczenie dożylnie);
- w profilaktyce zakażeń wywołanych Candida u pacjentów poddawanych zabiegom przeciśpięcia alogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych lub u pacjentów, u których przewidywane jest wystąpienie neutropenii (zmniejszenie liczby neutrofilów, rodzaj białych krwinek) utrzymującej się przez 10 lub więcej dni.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Micafungin Accord

Kiedy nie stosować leku Micafungin Accord
 • jeżeli pacjent ma uczulenie na mykafunginę, inne echinokandyny (anidulafunginy lub kasopunginy) lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

• Długotrwałe leczenie mykafunginą u szczurów prowadziło do uszkodzenia wątroby i w następstwie do nowotworów wątroby. Potencjalne ryzyko rozwoju nowotworu wątroby u ludzi nie jest znane; przed rozpoczęciem leczenia lekarz oceni korzyści i ryzyko stosowania leku Micafungin Accord. Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli występują ciężkie choroby wątroby (np. niewydolność lub zapalenie wątroby) lub stwierdzono nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby. W trakcie leczenia czynność wątroby będzie dokładnie monitorowana.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia:

Leku Micafungin Accord nie wolno mieszać lub podawać we wiele jednocześnie z innymi produktami leczniczymi, z wyjątkiem wymienionych poniżej. W warunkach aseptycznych i w temperaturze pokojowej lek Micafungin Accord należy przygotowywać w następujący sposób:

1. Plastikowe wieczko należy usunąć z fiolki i zdezynfekować korek alkoholem.
2. W warunkach aseptycznych do każdej fiolki należy wstrzyknąć: powoli, po ścisłej weryfikacji, 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 dokonać wszelkich starań, żeby ilość tworzącej się piany była możliwie jak najmniejsza. W celu uzyskania właściwej dawki leku w mg należy sporządzić koncentrat, używając odpowiedniej liczby fiolek produktu Micafungin Accord (patrz tabela poniżej).
3. Fiolkę należy dokładnie obrócić. NIE WSTRZYWAĆ! Proszek rozpuści się całkowicie. Sporządzony koncentrat powinien być przezroczysty i bezbarwny. Koncentrat należy użyć niezwłocznie. Fiolka przeznaczona jest wyłącznie do jednorazowego użytku. Sporządzony, lecz niezaużyty koncentrat należy natychmiast ubrać. 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.

K-K5-685/01A

Przed rozpoczęciem stosowania Micafungin Accord należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą

- jeżeli pacjent ma uczulenie na jakiegokolwiek lek;
- jeśli u pacjenta występuje niedokrwistość hemolityczna (niedokrwistość spowodowana rozpadem krwinek czerwonych) lub hemoliza (rozpad krwinek czerwonych);
- jeśli u pacjenta występują choroby nerek (np. niewydolność nerek i nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych nerek). W takim przypadku lekarz może zlecić dokładniejsze monitorowanie czynności nerek.

Mykafungina może wywołać ciężki stan zapalny/wykwit na skórze i błonach śluzowych (zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka (zespół Lyella)).

Lek Micafungin Accord i inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Szczególnie ważne jest, aby powiedzieć lekarzowi o stosowaniu dezoksycholanu amfoterycyny B lub itrakonazolu (antybiotyki przeciwgrzybicze), syrolimusu (lek immunosupresyjny) lub nifedypiny (antagonista wapnia stosowany w leczeniu nadciśnienia tętniczego). Lekarz może zdecydować o dostosowaniu dawki tych produktów leczniczych.

Micafungin Accord z jedzeniem i pićm

Ponieważ lek Micafungin Accord podaje się dożylnie (do żyły), nie ma żadnych ograniczeń dotyczących stosowania leku z jedzeniem i pićm.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Leku Micafungin Accord nie wolno stosować w czasie ciąży, jeśli w opinii lekarza nie jest to bezwzględnie konieczne. Podczas stosowania leku Micafungin Accord nie należy karmić piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwania maszyn

Jest mało prawdopodobne, aby mykafungina miała wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Jednakże, u niektórych pacjentów mogą wystąpić zawroty głowy podczas przyjmowania leku i wtedy pacjent nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn. Należy poinformować lekarza, jeśli wystąpią jakiegokolwiek działania, które mogą spowodować trudności w prowadzeniu pojazdów i obsługiwaniu maszyn.

Lek Micafungin Accord zawiera sód

Lek ten zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w fiole, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Micafungin Accord

Lek Micafungin Accord musi być przygotowany i podawany przez lekarza lub inny personel medyczny.

Lek Micafungin Accord należy podawać raz na dobę w powolnym wlewie dożylnym (do żyły). Dawkę dobową leku Micafungin Accord ustala lekarz prowadzący.

Stosowanie u dorosłych, młodzieży w wieku ≥ 16 lat i pacjentów w podwyższonym wieku

- W leczeniu inwazyjnego zakażenia Candida zazwyczaj stosuje się dawkę 100 mg na dobę u pacjentów o masie ciała większej niż 40 kg i 2 mg/kg mc. na dobę u pacjentów o masie ciała 40 kg lub mniejszej.
- W leczeniu zakażenia przełyku Candida dawka dobową wynosi 150 mg u pacjentów o masie ciała większej niż 40 kg i 3 mg/kg mc. na dobę u pacjentów o masie ciała 40 kg lub mniejszej.
- W profilaktyce inwazyjnych zakażeń wywołanych Candida zazwyczaj stosuje się dawkę 50 mg na dobę u pacjentów o masie ciała większej niż 40 kg i 1 mg/kg mc. na dobę u pacjentów o masie ciała 40 kg lub mniejszej.

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

- W leczeniu inwazyjnego zakażenia Candida zazwyczaj stosuje się dawkę 100 mg na dobę u pacjentów o masie ciała większej niż 40 kg i 2 mg/kg mc. na dobę u pacjentów o masie ciała 40 kg lub mniejszej.
- W profilaktyce inwazyjnych zakażeń wywołanych Candida zazwyczaj stosuje się dawkę 50 mg na dobę u pacjentów o masie ciała większej niż 40 kg i 1 mg/kg mc. na dobę u pacjentów o masie ciała 40 kg lub mniejszej.

Stosowanie u dzieci i noworodków w wieku < 4 miesięcy

- Wdki zazwyczaj stosuje się dawkę od 4 mg/kg mc. na dobę do 10 mg/kg mc. na dobę.
- W profilaktyce inwazyjnych zakażeń wywołanych Candida zazwyczaj stosuje się dawkę 2 mg/kg mc. na dobę.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Micafungin Accord

Lekarz ustali właściwą dawkę leku Micafungin Accord na podstawie odpowiedzi na leczenie i stanu zdrowia pacjenta. W razie wątpliwości, czy nie zastosowano zbyt dużej dawki leku Micafungin Accord, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub innym personelem medycznym.

5. Butelkę (worki) z roztworem do infuzji należy delikatnie odwrócić w celu dokładnego wymieszania się rozcieńczonego roztworu i NIE wstrząsać, aby uniknąć powstawania piany. Roztwór nie należy podawać, jeżeli jest mętny lub zawiera wytrącony osad.
6. Butelkę (worki) z rozcieńczonym roztworem należy umieścić w zamkniętym opakowaniu chroniącym przed światłem.

Przygotowanie roztworu do infuzji

Dawka (mg)	Liczba fiolek produktu Micafungin Accord do użycia (mg/fiolki)	Objętość roztworu chlorku sodu (0,9%) lub glukozy (5%), którą należy dodać do fiolek	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	1,5 mg/ml
200	2 x 100	5 ml	około 10 ml	2,0 mg/ml

714583.ind 1

28.04.21 10:44

<p>www.perigord-es.com</p>	Kunde: Selectchemie	Farben: <input checked="" type="checkbox"/> Black	Proof / Datum: 1 26.04.2021 KS
	Kunden-Mat-Nr.: 714583		2 28.04.2021 AT
	Druckabgabe-Nr.: 888A3796		3
	KAUF: 40340290		4
Format: 210 x 480 mm Kleingröße auf 35 x 60 mm		<input checked="" type="checkbox"/> 42x110	5
Im Auftrag von August Falter Bienen PSC Packungsbeilagen			
This information was compiled with utmost care and on completion was subjected to strict internal checks. However, the handling of data always involves a certain degree of risk and the impossibility of error cannot be guaranteed. Therefore, we would ask you to check the proof thoroughly. Perigord assumes no liability for errors identified only after joint approval has been given.			

Please check your overprint settings

КОПІЯ ВІРНА
 Санченко І.І.

Pominięcie zastosowania Micafungin Accord

Lekarz zdecydował o konieczności leczenia z użyciem leku Micafungin Accord na podstawie odpowiedzi na leczenie i stanu zdrowia pacjenta. W razie wątpliwości, czy nie pominięto dawki Micafungin Accord, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub innym personelem medycznym.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, tak ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jesteli wystąpi reakcja alergiczna lub ciężka reakcja skórna (np. powstawanie pęcherzy i złuszczenie skóry) należy natychmiast poinformować lekarza lub pielęgniarkę.

Lek Micafungin Accord może powodować następujące, inne działania niepożądane:

- Często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 pacjentów)**
- nieprawidłowe wyniki badań krwi (zmniejszenie liczby krwinek białych [leukopenia; neutropenia]); zmniejszenie liczby krwinek czerwonych (niedokrwistość)
 - zmniejszenie stężenia potasu we krwi (hipokaliemia); zmniejszenie stężenia magnezu we krwi (hipomagnezemia); zmniejszenie stężenia wapnia we krwi (hipokalcemia)
 - ból głowy
 - zapalenie śluznicy żylnej (w miejscu wstrzyknięcia)
 - nudności (mdłości); wymioty; biegunka; ból brzucha
 - nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby (zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej)
 - zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi (hiperbilirubinemia)
 - wysypka
 - gorączka
 - dreszcze

Niezbyt często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 pacjentów)

- nieprawidłowe wyniki badań krwi (zmniejszenie liczby krwinek [pancytopenia]); zmniejszenie liczby płytek krwi (trombocytopenia); zwiększenie liczby pewnego rodzaju krwinek białych (eozynofilię); zmniejszenie stężenia albumin we krwi (hipoalbuminemia)
- nadwrażliwość
- wzmocniona potliwość
- zmniejszenie stężenia sodu we krwi (hiponatremia); zwiększenie stężenia potasu we krwi (hiperkaliemia); zmniejszenie stężenia fosforanów we krwi (hipofosfatemia); anoreksja (jadowstret)
- bezsenność (problemy ze spaniem); lek; splątanie
- senność (osłabłość); drżenie; zawroty głowy; zaburzenie smaku
- przyspieszone bicie serca; słabsze bicie serca; nierówne bicie serca
- wysokie lub niskie ciśnienie krwi; zaczerwienienie skóry
- duszność
- niestrawność; zaparcie
- niewydolność wątroby; zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (gamma- glutamylotransferaza); żółtaczka (zabłobnienie skóry lub białkówki oczu spowodowane zaburzeniami wątroby lub krwi); zastój żółci przed jej wydalaniem się do jelita (cholestaza); powiększenie wątroby; zapalenie wątroby
- swędząca wysypka (pokrzywka); świąd; zaczerwienienie skóry (rumień)
- nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych nerek (zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi; zwiększenie stężenia mocznika we krwi); nasilenie niewydolności nerek
- zwiększenie aktywności enzymu o nazwie dehydrogenaza mleczanowa
- zakrzepica żyły w miejscu wstrzyknięcia; zapalenie w miejscu wstrzyknięcia; ból w miejscu wstrzyknięcia; zatrzymanie płynów w organizmie

Rzadko (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 1 000 pacjentów)

- niedokrwistość spowodowana rozpadem krwinek czerwonych (niedokrwistość hemolityczna); rozpad krwinek czerwonych (hemoliza)

Nieznanne (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- zaburzenie układu krzepnięcia krwi
- wstrząs (alergiczny)
- uszkodzenie komórek wątroby, prowadzące również do zgonu
- problemy z nerkami; ostra niewydolność nerek

Dodatkowe działania niepożądane występujące u dzieci i młodzieży
Wymienione poniżej reakcje obserwowano częściej u pacjentów pediatrycznych niż u pacjentów dorosłych:

- Często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 pacjentów)**
- zmniejszenie liczby płytek krwi (trombocytopenia)
 - przyspieszenie częstotliwości pracy serca (tachykardia)
 - wysokie lub niskie ciśnienie krwi
 - zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi (hiperbilirubinemia); powiększenie wątroby
 - ostra niewydolność nerek; zwiększenie stężenia mocznika we krwi

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiadomić o tym lekarza lub farmaceutę. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
Tel.: 22 49-21-301
Fax: 22 49-21-309
Strona Internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

Dzięki zgłoszeniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Micafungin Accord

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować Micafungin Accord po upływie terminu ważności zamieszczonego na folie i pudełku. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Zamkniętej folii nie trzeba przechowywać w specjalnych warunkach.

Sporządzony koncentrat i rozcieńczony roztwór do infuzji należy użyć niezwłocznie, ponieważ nie zawierają żadnych konserwantów w celu ochrony przed zanieczyszczeniem bakteryjnym. Ten lek może być przygotowany do użycia wyłącznie przez wyszkolonego pracownika służby zdrowia po dokładnym zapoznaniu się z całą instrukcją.

Nie stosować rozcieńzonego roztworu w przypadku zmętnienia lub wytrącenia osadu.

W celu ochrony przed światłem białe (worki) zawierające rozcieńczony roztwór należy umieścić w zamkniętej osłonie.

Folia jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użycia. Nieużyty, sporządzony koncentrat należy niezwłocznie usunąć.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Micafungin Accord

- Substancją czynną leku jest mykafungina (w postaci mykafunginy sodowej).
- 1 folia zawiera 50 mg lub 100 mg mykafunginy (w postaci mykafunginy sodowej).
- Pozostałe składniki to: laktoza jednowodna, kwas cytrynowy i sodu wodrochloranek.

Jak wygląda lek Micafungin Accord i co zawiera opakowanie

Micafungin Accord 50 mg lub 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji jest białym lub prawie białym zbitym proszkiem lub proszkiem.

Lek Micafungin Accord jest dostarczany w opakowaniach zawierających 1 folię.

Podmiot odpowiedzialny
Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Tasmowa 7
02-077 Warszawa

Wytwórca
Pharmides SIA
Rupnisi Street 4
2114 Ołaine
Łotwa

Ten produkt leczniczy jest dopuszczony do obrotu w krajach członkowskich Europejskiego Obszaru Gospodarczego pod następującymi nazwami:

Hiszpania:	Micafungina Accord
Polska:	Micafungin Accord
Portugalia:	Micafungina Accord

Data ostatniej aktualizacji ulotki: 04/2021

888A9798

888A9798

714583.ind 2

26.04.21 10:44

Zbigniew Bryska



Kolor:	Selectchemie	Farben:	Black
Kunden-Mat-Nr.:	714583		
Druckfreigabe-Nr.:	888A9798		
KADP:	40340290		
Format:	210 x 480 mm Kleinformat auf 35 x 60 mm		Kontrast

Proof / Datum	
1	26.04.2021 KS
2	28.04.2021 AT
3	
4	
5	
6	
7	
8	

Im Auftrag von August Faller Birzen PSC Packungsbeilagen

The information was compiled with utmost care and on completion was subjected to strict internal checks. However, the handling of data always involves a certain degree of risk and the impossibility of error cannot be guaranteed. Therefore we would ask you to check the proof thoroughly. Perigord assumes no liability for errors identified only after print approval has been given.

X Please check your overprint settings X

КОPIЯ ВІРНА
Санченко І.І.

UA/19764/01/01
UA/19764/01/02
bif 25.11.2022²⁷

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Micafungin Accord, 50 mg

Każda fiolka zawiera 50 mg mykafunginy (w postaci mykafunginy sodowej). Po rozpuszczeniu każdy ml koncentratu roztworu do infuzji zawiera 10 mg mykafunginy (w postaci mykafunginy sodowej).

Micafungin Accord, 100 mg

Każda fiolka zawiera 100 mg mykafunginy (w postaci mykafunginy sodowej). Po rozpuszczeniu każdy ml koncentratu roztworu do infuzji zawiera 20 mg mykafunginy (w postaci mykafunginy sodowej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Biały lub prawie biały zbrylony proszek lub proszek.

pH przygotowanego roztworu wynosi 5,0-7,0.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Micafungin Accord 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 alogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych lub u pacjentów, u których przewiduje się wystąpienie neutropenii (bezwzględna liczba neutrofilów < 500 komórek/ μ l) 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 alogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych lub u pacjentów, u których przewiduje się wystąpienie neutropenii (bezwzględna liczba neutrofilów < 500 komórek/ μ l) utrzymującej się przez 10 lub więcej dni.

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Micafungin Accord 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 jak podano 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 <i>Candida</i>	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 o masie ciała > 40 kg lub do 4 mg/kg mc./dobę u pacjentów o masie ciała ≤ 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 w wieku ≥ 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 <i>Candida</i>	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 o masie ciała > 40 kg lub do 4 mg/kg mc./dobę u pacjentów o masie ciała ≤ 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 <i>Candida</i>	2 mg/kg mc./dobę

*Po podaniu 4 mg/kg mc. mykafunginy dzieciom w wieku poniżej 4 miesięcy osiąga się podobną ekspozycję jak u dorosłych po podaniu 100 mg/dobę w leczeniu inwazyjnej kandydozy. 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 Accord u pacjentów w wieku 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).

Dzieci i młodzież

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 (w tym u noworodków). Dostępne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1, 5.2.

Sposób podawania

Podanie dożylnie.

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 nowotworów wątrobowokomórkowych po 3-miesięcznym lub dłuższym okresie leczenia u szczurów. Zakładany próg dla rozwoju nowotworów u szczurów w przybliżeniu mieści się w zakresie ekspozycji klinicznej. 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. Dzieci 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 złuszczone, takie jak zespół Stevensa-Johnsona oraz toksyczną nekrolizę naskórka (zespół Lyella). 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 niedokrwiłość 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).

Dzieci i młodzież

Częstość występowania niektórych działań niepożądanych była większa u dzieci i młodzieży niż u pacjentów dorosłych (patrz punkt 4.8).

Zawartość sodu

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Mykafungina ma mały potencjał wchodzenia w interakcje z lekami metabolizowanymi z udziałem 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 itraconazol jednocześnie z mykafunginą, należy monitorować w kierunku toksycznego działania syrolimusu, nifedypiny lub itraconazolu i, jeśli to konieczne, należy zmniejszyć dawki syrolimusu, nifedypiny lub itraconazolu (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 Accord nie należy stosować w czasie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

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

Płodność

W badaniach na zwierzętach obserwowano toksyczny wpływ na jądra (patrz punkt 5.3). Mykafungina może niekorzystnie wpływać na płodność u mężczyzn.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Mykafungina nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy jednak poinformować pacjentów, że podczas leczenia mykafunginą zgłaszano zawroty głowy (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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, hypoalbuminemia	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		nadmierna potliwość		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hipokaliemia, hipomagnezemia, hipokalcemia	hiponatremia, hiperkaliemia, hipofosfatemia, jadłowstręt		
Zaburzenia psychiczne		bezsenna, 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		

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, żółtaczką, cholestazą, powiększenie wątroby, zapalenie wątroby		uszkodzenie komórek wątrobowych, w tym przypadki zgonów (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka	pokrzywka, świąd, rumień		toksyczne wykwity skórne, rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka [zespół Lyella] (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	zакrzep w miejscu podania, zapalenie w miejscu podania, bolesność w miejscu podania, obrzęk obwodowy		
Badania diagnostyczne		zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi		

Opis wybranych działań niepożądanych

Możliwe objawy alergicznopodobne

W badaniach klinicznych zgłaszano występowanie takich objawów, jak wysypka i dreszcze. W większości przypadków były to objawy o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu i nie stanowiły ograniczenia w leczeniu.

Ciężkie działania niepożądane (np. reakcje anafilaktoidalne 0,2%, 6/3028) podczas leczenia mykafunginą zgłaszano niezbyt często i jedynie u pacjentów z ciężkimi chorobami podstawowymi (np. zaawansowany AIDS, nowotwory złośliwe), wymagającymi jednoczesnego stosowania wielu innych leków.

Działania niepożądane ze strony wątroby

W badaniach klinicznych u pacjentów leczonych mykafunginą działania niepożądane ze strony wątroby wystąpiły łącznie u 8,6% (260/3028) pacjentów. W większości przypadków były to działania niepożądane o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu. Najczęściej stwierdzano zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej (2,7%), AspAT (2,3%), AlAT (2,0%), zwiększenie stężenia bilirubiny (1,6%) we krwi oraz nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby (1,5%). U kilku pacjentów przerwano leczenie ze względu na zdarzenie niepożądane dotyczące wątroby (1,1%; 0,4% ciężkie). Ciężkie zaburzenia czynności wątroby występowały niezbyt często (patrz punkt 4.4).

Reakcje w miejscu podania

Żadna z reakcji w miejscu podania nie spowodowała ograniczenia w leczeniu.

Dzieci i młodzież

Niektóre działania niepożądane (wymienione w poniższej tabeli) występowały częściej u dzieci i młodzieży niż u dorosłych. Ponadto u dzieci 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 dzieci i młodzieży z neutropenią był kilkakrotnie większy niż odsetek pacjentów dorosłych (40,2% dzieci i 7,3% dorosłych); podobnie było w przypadku alogenicznego HSCT (odpowiednio 29,4% i 13,4%) oraz nowotworów złośliwych krwi (odpowiednio 29,1% i 8,7%).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Często: trombocytopenia

Zaburzenia serca

Często: tachykardia

Zaburzenia naczyniowe

Często: nadciśnienie, niedociśnienie

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Często: hiperbilirubinemia, hepatomegalia

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Często: ostra niewydolność nerek, zwiększenie stężenia mocznika we krwi

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Fax: + 48 22 49 21 309

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

КОПІЯ ВІРНА

Санченко І.І.



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 Accord, 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

<i>Candida species</i>	Progi MIC (mg/L)	
	< S (wrażliwe)	> R (oporne)
<i>Candida albicans</i>	0,016	0,016
<i>Candida glabrata</i>	0,03	0,03
<i>Candida parapsilosis</i>	0,002	2
<i>Candida tropicalis</i> ¹	Nie ma wystarczających danych	
<i>Candida krusei</i> ¹	Nie ma wystarczających danych	
<i>Candida guilliermondii</i> ¹	Nie ma wystarczających danych	
Inne <i>Candida spp.</i>	Nie ma wystarczających danych	

¹MIC 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 analizie populacji chorych leczonych zgodnie z protokołem (ang. *Per Protocol Set*); badanie dotyczące leczenia inwazyjnej kandydozy

	Mykafungina		Liposomalna amfoterycyna B		Różnica w % [95% CI]
	N	n (%)	N	n (%)	
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)	
Dzieci i młodzież					
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 <i>Candida</i>					
<i>Candida albicans</i>	102	91 (89,2)	98	89 (90,8)	
Gatunki nie- <i>albicans</i> ¶: wszystkie	151	133 (88,1)	140	123 (87,9)	
<i>C. tropicalis</i>	59	54 (91,5)	51	49 (96,1)	
<i>C. parapsilosis</i>	48	41 (85,4)	44	35 (79,5)	
<i>C. glabrata</i>	23	19 (82,6)	17	14 (82,4)	
<i>C. krusei</i>	9	8 (88,9)	7	6 (85,7)	

† Różnica między odsetkiem powodzeń leczenia w grupie leczonej mykafunginą a odsetkiem powodzeń stwierdzonym w grupie leczonej liposomalną amfoterycyną B i 95% przedział ufności w teście dwustronnym dla różnicy dotyczącej powodzenia leczenia ogółem, na podstawie normalnych przybliżeń dla dużej próby.

‡ Po dokonaniu poprawki uwzględniającej występowanie neutropenii; pierwszorzędowy punkt końcowy.

§ Liczebność grupy pacjentów pediatrycznych nie była wystarczająca do oceny równoważności (non-

inferiority).

¶ Skuteczność kliniczną obserwowano również (< 5 pacjentów) wobec następujących gatunków *Candida*: *C. guilliermondii*, *C. famata*, *C. 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, wielośrodkowym 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/ μ l). 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 charakter dwufazowy. Lek jest szybko transportowany do tkanek.

W krążeniu ogólnym mykafungina niemal całkowicie (> 99%) wiąże się z białkami osocza, głównie z albuminami. Wiązanie z albuminami nie zależy od stężenia mykafunginy w osoczu (10-100 μ g/ml). Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{ss}) wynosiła około 18-19 litrów.

Metabolizm

W krążeniu ogólnym mykafungina występuje głównie w stanie niezmienionym. Wykazano, że mykafungina jest metabolizowana do wielu związków, z których w układzie krążenia wykrywano pochodne M-1 (katecholowe), M-2 (metoksyłowa 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 dożylniej 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

Dzieci i młodzież

U dzieci i młodzieży wartości AUC w zakresie dawek 0,5-4,0 mg/kg mc. były proporcjonalne do dawki. Masa ciała pacjentów miała wpływ na klirens, którego średnie wartości, w zależności od masy ciała, u młodszych dzieci (w wieku 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 (w wieku 12-16 lat) były zbliżone do tych, które stwierdza się u dorosłych pacjentów. 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 (w wieku 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 $\mu\text{g}\cdot\text{godz.}/\text{L}$, 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 (choć statystycznie nie istotną). Zakres stężeń w osoczu przy zakładanym progu rozwoju nowotworów u szczurów (tj. dawka, przy której nie obserwowano FAH ani nie stwierdzono nowotworów wątroby) mieścił się w tym samym zakresie, co stężenia kliniczne. Związek rakotwórczego działania mykafunginy na wątrobę u szczurów z jej właściwościami po stosowaniu leczniczym u ludzi pozostaje nieznanym.

W badaniach toksykologicznych mykafunginy po podaniu wielokrotnych dawek dożylnych u szczurów i (lub) psów stwierdzono działania niepożądane ze strony wątroby, dróg moczowych, krwinek czerwonych i męskich narządów płciowych. Stężenia, przy których działania te nie wystąpiły (NOAEL) mieściły się w tym samym zakresie, co stężenia kliniczne lub były mniejsze. Z tego względu, podczas stosowania klinicznego mykafunginy u ludzi można oczekiwać wystąpienia tych działań niepożądanych.

W standardowych badaniach farmakologicznych, dotyczących bezpieczeństwa stosowania, działanie mykafunginy na układ sercowo-naczyniowy oraz na uwalnianie histaminy było 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 zrazików; nie obserwowano zmian zwyrodnieniowych w hepatocytach.

W badaniach na szczurach, którym przez 26 tygodni podawano wielokrotną dawkę, obserwowano wakuolizację nabłonka miedniczek nerkowych oraz wakuolizację i pogrubienie (hiperplazję) nabłonka pęcherza moczowego. W drugim badaniu trwającym 26 tygodni hiperplazja komórek nabłonka przejściowego w pęcherzu moczowym występowała znacznie rzadziej. Wyniki te wskazują na odwracalność w okresie obserwacji trwającym 18 miesięcy. Czas trwania leczenia mykafunginą w tych badaniach na szczurach (6 miesięcy) był dłuższy niż standardowy czas stosowania mykafunginy u pacjentów (patrz punkt 5.1).

W badaniach w warunkach *in vitro* mykafungina powodowała hemolizę krwi króliczej. U szczurów obserwowano oznaki niedokrwistości hemolitycznej po wielokrotnym podaniu mykafunginy w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus). W badaniach po wielokrotnym podaniu leku u psów nie obserwowano niedokrwistości hemolitycznej.

W badaniach oceniających toksyczny wpływ na rozrodczość i rozwój stwierdzono zmniejszenie masy urodzeniowej szczeniąt. W badaniach na królikach, którym podawano dawkę 32 mg/kg mc./dobę, stwierdzono jeden przypadek poronienia. U samców szczurów leczonych dożylnie stwierdzono wakuolizację komórek nabłonka przewodów najądrza, zwiększenie masy najądrza i zmniejszenie liczby plemników (o 15%); jednakże w badaniach trwających 13 i 26 tygodni zmiany te nie występowały. Po długotrwałym (39 tygodni) leczeniu u dorosłych psów stwierdzono zanik kanalików nasiennych i wakuolizację nabłonka nasiennego oraz zmniejszenie ilości nasienia w najądrzach; zmiany te nie występowały po 13 tygodniach leczenia. W badaniu prowadzonym u młodych psów leczenie trwające 39 tygodni nie powodowało zależnych od dawki zmian w jądrach i najądrzach po zakończeniu leczenia, ale po 13 tygodniach od przerwania stosowania leku zaobserwowano zależne od dawki zwiększenie częstości występowania tych zmian w leczonych grupach, w których nastąpiło wyleczenie. W badaniach oceniających toksyczny wpływ na płodność i wczesny rozwój zarodkowy nie obserwowano upośledzenia płodności samców ani samic.

W standardowych badaniach w warunkach *in vitro* oraz *in vivo* mykafungina nie powodowała działania mutagennego ani klastogennego, w tym w badaniu w warunkach *in vitro* w teście nieplanowanej syntezy DNA (ang. *unscheduled DNA synthesis*), w którym wykorzystano hepatocyty szczurów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Kwas cytrynowy (do ustalenia pH)
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego lub nie podawać we wlewie jednocześnie z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

2 lata

Koncentrat przygotowany w fiolce:

Sporządzony koncentrat zachowuje chemiczną i fizyczną stabilność przez 48 godzin w temperaturze 25°C, jeśli do jego przygotowania zastosowano roztwór chlorku sodu 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 Accord nie zawiera konserwantów. Z mikrobiologicznego punktu widzenia sporządzone i rozcieńczone roztwory należy podać natychmiast po przygotowaniu. Jeżeli nie zostaną bezzwłocznie podane, za czas i warunki przechowywania odpowiada osoba podająca lek. Czas przechowywania nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2 do 8°C, chyba że rozpuszczenie i rozcieńczenie miało miejsce w kontrolowanych i zwalidowanych aseptycznych warunkach.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka o pojemności 10 ml z bezbarwnego szkła typu I, z korkiem z gumy bromobutylovej pokrytym fluoropolimerem z aluminiowym wieczkiem typu *flip-off*, z nakładką z PP, w tekturowym pudełku. Fiolka jest owinięta folią zabezpieczającą przed promieniowaniem UV.

Zawartość opakowania: 1 fiolka.

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

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu, jak również materiały użyte do jego podania należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Produktu leczniczego Micafungin Accord 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 Accord należy przygotowywać w następujący sposób:

1. Plastikowe wieczko należy usunąć z fiolki i zdezynfekować korek alkoholem.
2. W warunkach aseptycznych do każdej fiolki należy wstrzyknąć powoli, po ścianie 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 produktu Micafungin Accord (patrz tabela poniżej).
3. Fiolkę należy delikatnie obrócić. **NIE WSTRZĄSAĆ!** Proszek rozpuści się całkowicie. Sporządzony koncentrat powinien być przezroczysty i bezbarwny. Koncentrat należy użyć niezwłocznie. Fiolka przeznaczona jest wyłącznie do jednorazowego użytku. Sporządzony, lecz nieużyty 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 (work) 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 (work) z rozcieńczonym roztworem należy umieścić w zamkniętym opakowaniu chroniącym przed światłem.

Przygotowanie roztworu do infuzji

Dawka (mg)	Liczba fiolek produktu Micafungin Accord 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

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7
02-677 Warszawa

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:

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