

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Mikafungin Teva 100 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Mikafungin Teva 100 mg

En injektionsflaska innehåller mikafunginnatrium motsvarande 100 mg mikafungin.
Efter beredning innehåller varje ml 20 mg mikafungin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
Vitt till benvitt pulver

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Mikafungin Teva är indicerat för:

Vuxna, ungdomar ≥ 16 år samt äldre:

- Behandling av invasiv candidiasis.
- Behandling av esophageal candidiasis hos patienter där intravenös behandling är lämplig.
- Profylax mot *Candida*-infektion hos patienter som genomgår allogen hematopoetisk stamcellstransplantation eller patienter som förväntas ha neutropeni (absolut neutrofilantal < 500 celler/ μ l) under 10 eller fler dagar.

Barn (inklusive nyfödda) och ungdomar < 16 år:

- Behandling av invasiv candidiasis.
- Profylax mot *Candida*-infektion hos patienter som genomgår allogen hematopoetisk stamcellstransplantation eller patienter som förväntas ha neutropeni (absolut neutrofilantal < 500 celler/ μ l) under 10 eller fler dagar.

I beslutet att använda Mikafungin Teva bör den potentiella risken för utveckling av levertumörer tas i beaktande (se avsnitt 4.4). Mikafungin Teva ska därför endast användas om andra antimykotika inte är lämpliga.

Officiella/nationella riktlinjer bör beaktas beträffande lämplig användning av antimykotika.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Mikafungin Teva bör initieras av läkare med erfarenhet av behandling av svampinfektioner.

Dosering

Prover på svampkultur bör tas och relevanta laboratoriestudier (inklusive histopatologi) bör göras före behandling, för att isolera och identifiera sjukdomsalstrande organismer. Behandlingen kan påbörjas före provsvar och resultat från laboratoriestudier föreligger, men när dessa blir tillgängliga, bör behandlingsregimen justeras i enlighet med resultaten.

Doseringsregimen för mikafungin beror på patientens kroppsvikt enligt nedanstående tabeller:

Användning hos vuxna, ungdomar ≥ 16 år samt äldre

Indikation		
	Kroppsvikt > 40 kg	Kroppsvikt ≤ 40 kg
Behandling av invasiv candidiasis	100 mg/dygn*	2 mg/kg/dygn*
Behandling av esofageal candidiasis	150 mg/dygn	3 mg/kg/dygn
Profylax mot <i>Candida</i> -infektion	50 mg/dygn	1 mg/kg/dygn

*Om patienten inte svarar tillfredsställande på behandlingen, t.ex. om kulturerna eller symtomen kvarstår, kan dosen ökas till 200 mg/dygn hos patienter med kroppsvikt > 40 kg eller till 4 mg/kg/dygn hos patienter med kroppsvikt ≤ 40 kg.

Behandlingstid

Invasiv candidiasis: Vid *Candida*-infektion bör behandlingstiden vara minst 14 dagar. Infektionsbehandlingen bör fortsätta minst en vecka efter att två på varandra följande negativa blodprover har tagits och **efter** att de kliniska tecknen och symtomen på infektionen försvunnit.

Esofageal candidiasis: Mikafungin bör ges ytterligare en vecka efter att de kliniska tecknen och symtomen försvunnit.

Profylax mot *Candida*-infektion: Mikafungin bör ges ytterligare en vecka efter att neutrofilnivån är återställd.

Användning hos barn ≥ 4 månader upp till ungdom < 16 år

Indikation		
	Kroppsvikt > 40 kg	Kroppsvikt ≤ 40 kg
Behandling av invasiv candidiasis	100 mg/dygn*	2 mg/kg/dygn*
Profylax mot <i>Candida</i> -infektion	50 mg/dygn	1 mg/kg/dygn

*Om patienten inte svarar tillfredsställande på behandlingen, t.ex. om kulturerna eller symtomen kvarstår, kan dosen ökas till 200 mg/dygn hos patienter med kroppsvikt > 40 kg eller till 4 mg/kg/dygn hos patienter med kroppsvikt ≤ 40 kg.

Användning hos barn (inklusive nyfödda) < 4 månader

Indikation	
Behandling av invasiv candidiasis	4 – 10 mg/kg/dygn*
Profylax mot <i>Candida</i> -infektion	2 mg/kg/dygn

*Mikafungin med doseringen 4 mg/kg hos barn yngre än 4 månader, närmar sig läkemedelsexponeringen hos vuxna med doseringen 100 mg/dygn för behandling av invasiv candidiasis. Vid misstanke om en infektion i centrala nervsystemet (CNS) bör en högre dos användas (t.ex. 10 mg/kg) på grund av den dosberoende penetrationen av mikafungin i CNS (se avsnitt 5.2).

Behandlingstid

Invasiv candidiasis: Vid *Candida*-infektion bör behandlingstiden vara minst 14 dagar. Infektionsbehandlingen bör fortsätta minst en vecka efter att två på varandra följande negativa blodprover har tagits och **efter** att de kliniska tecknen och symtomen på infektionen försvunnit.

Profylax mot *Candida*-infektion: Mikafungin bör ges ytterligare en vecka efter att neutrofilnivån är återställd. Erfarenheten av mikafungin hos patienter under 2 års ålder är begränsad.

Nedsatt leverfunktion

Dosjustering är inte nödvändig för patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2). Data rörande användning av mikafungin hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion är otillräckliga. Användning rekommenderas inte för dessa patienter (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Dosjustering är inte nödvändig för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för barn (inklusive nyfödda) yngre än 4 månader med doser på 4 och 10 mg/kg för behandling av invasiv candidiasis med CNS-påverkan, har inte adekvat fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2.

Administreringsätt

För intravenös användning.

Efter beredning och spädning bör lösningen ges som intravenös infusion under cirka 1 timme.

Snabbare infusioner kan leda till en högre frekvens av histaminmedierade reaktioner. Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot andra echinocandiner eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Leverpåverkan:

Efter en behandlingsperiod om 3 månader eller mer, observerades utveckling av foci av förändrade hepatocyter (FAH) och hepatocellulära tumörer hos råtta. Det uppskattade tröskelvärdet för tumörutveckling hos råtta låg ungefär inom området för klinisk exponering. Den kliniska relevansen av denna observation är inte känd. Leverfunktionen ska följas noga under mikafunginbehandling. För att minimera risken för adaptiv regenerering och möjlig efterföljande levertumörbildning, rekommenderas tidig utsättning vid signifikant och ihållande förhöjning av ASAT/ALAT-värden. Mikafunginbehandling bör ges först efter noggrant övervägande av risk/nytta-förhållandet, särskilt hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion eller kronisk leversjukdom med preneoplastiska tillstånd såsom avancerad leverfibros, cirros, virushepatit, neonatal leversjukdom eller medfödda enzymdefekter, eller för patienter som får samtidig behandling som kan medföra levertoxicitet och/eller genotoxicitet.

Mikafunginbehandling har associerats med signifikant försämrad leverfunktion (förhöjt ASAT, ALAT eller totalt bilirubin > 3 gånger det övre normalvärdet) hos både friska frivilliga och patienter. Hos vissa patienter har allvarligare leversjukdomar, hepatit, eller leversvikt inklusive dödsfall rapporterats. Barn < 1 år kan ha en större benägenhet att få leverskada (se avsnitt 4.8).

Anafylaktiska reaktioner

Under behandling med mikafungin kan anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner, såsom anafylaktisk chock, uppträda. Om dessa reaktioner skulle inträffa bör mikafungininfusionen avbrytas och adekvat behandling ges.

Hudreaktioner

Exfoliativa hudreaktioner, såsom Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys har rapporterats. Patienter som utvecklar hudutslag bör övervakas noggrant och mikafunginbehandlingen bör avbrytas om hudförändringarna förvärras.

Hemolys

Sällsynta fall av hemolys, inklusive akut intravaskulär hemolys eller hemolytisk anemi, har rapporterats hos patienter som behandlats med mikafungin. Patienter som utvecklar kliniska eller laborativa tecken på hemolys under mikafunginbehandlingen bör följas noggrant för tecken på försämring av dessa symtom. Risken/nyttan av fortsatt behandling bör utvärderas.

Njurpåverkan

Mikafungin kan orsaka njurbesvär, njursvikt och onormala njurfunktionsvärden vid test. Patienter bör följas noggrant beträffande försämrad njurfunktion.

Interaktioner med andra läkemedel

Samtidig administrering av mikafungin och amfotericin B-desoxikolat, bör endast ske när fördelarna klart överväger riskerna och under noggrann övervakning av amfotericin B-desoxikolats toxicitet (se avsnitt 4.5).

Patienter som får sirolimus, nifedipin eller itraconazol i kombination med mikafungin bör övervakas med avseende på sirolimus, nifedipins eller itraconazols toxicitet och dosen sirolimus, nifedipin eller itraconazol bör reduceras om nödvändigt (se avsnitt 4.5).

Pediatrisk population

Vissa biverkningar förekom oftare hos barn än hos vuxna patienter (se avsnitt 4.8).

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per injektionsflaska d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Mikafungin har låg interaktionspotential med läkemedel som metaboliseras genom CYP3A-medierade nedbrytningsvägar.

Interaktionsstudier hos friska frivilliga har genomförts för att utvärdera interaktionspotentialen mellan mikafungin och mykofenolatmofetil, ciklosporin, takrolimus, prednisolon, sirolimus, nifedipin, flukonazol, ritonavir, rifampicin, itraconazol, vorikonazol och amfotericin B. I dessa studier sågs inga tecken på påverkan av mikafungins farmakokinetik. Dosjustering av mikafungin är därför inte nödvändig när dessa mediciner ges samtidigt. Exponeringen (AUC) för itraconazol, sirolimus och nifedipin var något förhöjd i närvaro av mikafungin (22 %, 21 % respektive 18 %).

Samtidig administrering av mikafungin och amfotericin B-desoxikolat har associerats med en 30 %-ig ökning av exponeringen för amfotericin B-desoxikolat. Då detta kan vara av klinisk betydelse bör sådan samtidig administrering endast ske när fördelarna klart överväger riskerna och under noggrann övervakning av amfotericin B-desoxikolats toxicitet (se avsnitt 4.4).

Patienter som får sirolimus, nifedipin eller itraconazol kombinerat med mikafungin bör övervakas med avseende på sirolimus, nifedipins och itraconazols toxicitet och sirolimus-, nifedipin- och itraconazoldosen bör reduceras om nödvändigt (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Data från mikafunginbehandling av gravida saknas. I djurstudier passerade mikafungin placentabarriären och reproduktionstoxicitet sågs (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd.

Mikafungin Teva bör inte användas under graviditet om det inte är absolut nödvändigt.

Amning

Det är inte känt om mikafungin utsöndras i bröstmjolk. Djurstudier har påvisat utsöndring av mikafungin i dimjolk. Ett beslut om att fortsätta/avbryta amningen eller fortsätta/avbryta mikafunginbehandlingen bör tas. Barnets nytta av att ammas bör då vägas mot nyttan med moderns mikafunginbehandling.

Fertilitet

Testikulär toxicitet sågs i djurstudier (se avsnitt 5.3). Mikafungin kan potentiellt påverka manlig fertilitet hos människa.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Mikafungin har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter bör dock informeras om att yrsel har rapporterats under behandling med mikafungin (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Baserat på erfarenhet från kliniska studier, upplevde totalt 32,2 % av patienterna biverkningar. De mest frekvent rapporterade biverkningarna var illamående (2,8 %), förhöjda halter av alkaliskt fosfatas i blodet (2,7 %), flebit (2,5 %, huvudsakligen hos hiv-infekterade patienter med perifer venkateter), kräkningar (2,5 %) och förhöjda ASAT-halter (2,3 %).

Tabell över biverkningar

I nedanstående tabell anges biverkningar per organsystem enligt MedDRA-terminologin.

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Organsystem	Vanliga ≥ 1/100, < 1/10	Mindre vanliga ≥ 1/1 000, < 1/100	Sällsynta ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Blodet och lymfsystemet	leukopeni, neutropeni, anemi	pancytopeni, trombocytopeni, eosinofili, hypoalbuminemi	hemolytisk anemi, hemolys (se avsnitt 4.4)	disseminerad intravasal koagulation (DIC)
Immunsystemet		anafylaktiska/ anafylaktoida reaktioner (se avsnitt 4.4), överkänslighet		anafylaktisk - och anafylaktoid chock (se avsnitt 4.4)
Endokrina systemet		hyperhidros		

Organsystem	Vanliga ≥ 1/100, < 1/10	Mindre vanliga ≥ 1/1 000, < 1/100	Sällsynta ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Metabolism och nutrition	hypokalemi, hypomagnesemi, hypokalcemi	hyponatremi, hyperkalemi, hypofosfatemi, anorexi		
Psykiska störningar		sömnlöshet, ångest, förvirring		
Centrala och perifera nervsystemet	huvudvärk	somnolens, darrningar, yrsel, smakrubbningar		
Hjärtat		takykardi, hjärtklappning, bradykardi		
Blodkärll	flebit	hypotension, hypertension, rodnad		chock
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		dyspné		
Magtarmkanalen	illamående, kräkningar, diarré, magsmärtor	dyspepsi, konstipation		
Lever och gallvägar	förhöjda alkaliska fosfataser i blodet, förhöjt ASAT, förhöjt ALAT, förhöjda bilirubinnivåer i blodet (inklusive hyperbilirubinemi), onormala leverfunktionstester	leversvikt (se avsnitt 4.4), förhöjda gammaglutamyl-transferaser, gulsot, gallstas, leverförstoring, hepatit		levercellskada inklusive dödsfall (se avsnitt 4.4)
Hud och subkutan vävnad	hudutslag	urtikaria, pruritus, erytem		toxiska hudutslag, erytema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys (se avsnitt 4.4)
Njurar och urinvägar		förhöjd kreatininhalt i blodet, förhöjt blodurea, förvärrad njursvikt		nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4), akut njursvikt
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	feber, stelhet	trombos vid injektionsstället, inflammation vid infusionsstället, smärta vid injektionsstället, perifert ödem		

Organsystem	Vanliga ≥ 1/100, < 1/10	Mindre vanliga ≥ 1/1 000, < 1/100	Sällsynta ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Undersökningar		förhöjd halt av laktatdehydrogenas i blodet		

Beskrivning av utvalda biverkningar

Möjliga allergiliknande symtom

Symtom som hudutslag och stelhet har rapporterats i kliniska studier. En majoritet av dessa var av mild till måttlig intensitet och begränsade inte behandlingen. Allvarliga reaktioner (t.ex. anafylaktoida reaktioner, 0,2 %, 6/3028) rapporterades som mindre vanliga biverkningar vid behandling med mikafungin och bara till patienter med allvarliga bakomliggande sjukdomar (t.ex. framskriden AIDS, maligniteter) som krävde en omfattande samtidig annan medicinering.

Leverbiverkningar

Den totala leverbiverkningsincidensen hos patienter som behandlats med mikafungin i de kliniska studierna var 8,6 % (260/3028). Majoriteten av dessa biverkningar var milda eller måttliga. Vanligast var förhöjt ALP (2,7 %), förhöjt ASAT (2,3 %), förhöjt ALAT (2,0 %), förhöjt blodbilirubin (1,6 %) och onormala leverfunktionstester (1,5 %). Ett fåtal patienter (1,1 %, 0,4 % allvarliga) avbröt behandling p.g.a. leverpåverkan. Fall av allvarlig leverfunktionsnedsättning var mindre vanliga (se avsnitt 4.4).

Reaktioner vid injektionsstället

Ingen av biverkningarna vid injektionsstället var begränsande för behandlingen.

Pediatrisk population

Vissa biverkningar (anges i nedanstående tabell) förekom oftare hos barn än hos vuxna patienter. Dessutom sågs förhöjda ALP-, ALAT- och ASAT värden hos barn < 1 år ungefär dubbelt så ofta som hos äldre barn (se avsnitt 4.4). Den mest sannolika orsaken till dessa skillnader var olika bakomliggande tillstånd jämfört med vuxna eller äldre barn i de kliniska studierna. Vid studiestart var andelen barn med neutropeni flerfaldigt högre än motsvarande andel hos vuxna patienter (40,2 % barn, 7,3 % vuxna). Detsamma gäller för allogen HSCT (29,4 % respektive 13,4 %) och hematologisk malignitet (29,1 % respektive 8,7 %).

Blodet och lymfsystemet

Vanliga trombocytopeni

Hjärtat

Vanliga takykardi

Blodkärl

Vanliga hypertension, hypotension

Lever och gallvägar

Vanliga hyperbilirubinemi, leverförstoring

Njurar och urinvägar

Vanliga akut njursvikt, förhöjt blodurea

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Upprepade dagliga doser om upp till 8 mg/kg (maximal total dos 896 mg) har getts till vuxna patienter i kliniska försök utan att någon dosbegränsande toxicitet har rapporterats. Ett spontant feldoseringsfall av en administrerad dos om 16 mg/kg/dag till en nyfödd, rapporterades. Inga biverkningar kunde förknippas med denna höga dos.

Erfarenhet saknas beträffande överdosering med mikafungin. Om överdosering inträffar, ska understödjande åtgärder och symtomatisk behandling sättas in. Mikafungin har en hög proteinbindningsgrad och är därför inte dialyserbart.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antimykotika för systemiskt bruk, övriga antimykotika för systemiskt bruk, ATC-kod: J02AX05

Verkningsmekanism

Mikafungin hämmar icke-kompetitivt 1,3- β -D-glukansyntesen, en viktig komponent i svampens cellvägg. 1,3- β -D-glukan förekommer inte i däggdjursceller.

Mikafungin uppvisar fungicid effekt mot flertalet *Candida*-arter och verkar starkt hämmande på växande hyfer hos *Aspergillus*-arter.

Farmakodynamisk effekt

En korrelation mellan exponering av mikafungin dividerat med MIC (AUC/MIC) och effekt, definierad som förhållandet som krävs för att uppnå åtminstone en statistisk effekt, observerades i djurmodeller av candidiasis. Ett förhållande på ~2400 och ~1300 krävdes för *C. albicans* respektive *C. glabrata* i dessa modeller. Vid den rekommenderade terapeutiska dosen av mikafungin är dessa förhållanden uppnåeliga för vildtyp fördelningen av *Candida* spp.

Resistensmekanism(er)

Liksom för alla antimikrobiella medel, har fall av nedsatt känslighet och resistens rapporterats och korsresistens med andra echinocandiner kan inte uteslutas. Minskad känslighet mot echinocandiner har förknippats med mutationer i Fks 1 och Fks 2-generna som kodar för en viktig subenhet i glukansyntas.

Brytpunkter för resistensbestämning

Tolkningskriterierna för MIC (minsta hämmade koncentration) vid resistensbestämning har fastställts av europeiska kommittén för resistensbestämning (EUCAST) för mikafungin och listas här:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Klinisk effekt och säkerhet

Candidemi och invasiv candidiasis: Mikafungin (100 mg/dag eller 2 mg/kg/dag) var lika effektivt och tolererades bättre än liposomal amfotericin B (3 mg/kg) som förstahandsbehandling av candidemi och invasiv candidiasis i en randomiserad, dubbelblind, multinationell non-inferiority-studie.

Medianbehandlingstiden för mikafungin och liposomalt amfotericin B var 15 dagar (4 till 42 dagar hos vuxna och 12 till 42 dagar hos barn).

Non-inferiority påvisades för vuxna patienter och liknande resultat sågs för subpopulationer med barn (inklusive nyfödda och för tidigt födda spädbarn). Effekten var oberoende av *Candida*-art, vilken vävnad som primärt var påverkad av infektionen och neutropenistatus (se tabell). Mikafungin uppvisade en mindre medelvärdesreduktion i uppskattad glomerulär filtrationshastighet under behandlingen ($p < 0,001$) och en lägre incidens av infusionsrelaterade reaktioner ($p = 0,001$) än liposomalt amfotericin B.

Totalt positivt behandlingsresultat i per protokoll analysen, invasiv candidiasisstudie

	Mikafungin		Liposomalt amfotericin B		% skillnad [95 % KI]
	N	n (%)	N	n (%)	
Vuxna patienter					
Totalt positivt behandlingsresultat	202	181 (89,6)	190	170 (89,5)	0,1 [-5,9, 6,1]†
Totalt positivt behandlingsresultat, neutropenistatus					
Neutropeni vid baseline	24	18 (75,0)	15	12 (80,0)	0,7 [-5,3, 6,7]‡
Ingen neutropeni vid baseline	178	163 (91,6)	175	158 (90,3)	
Barn					
Totalt positivt behandlingsresultat	48	35 (72,9)	50	38 (76,0)	-2,7 [-17,3, 11,9]§
Ålder < 2 år	26	21 (80,8)	31	24 (77,4)	
För tidigt födda	10	7 (70,0)	9	6 (66,7)	
Nyfödda (0 dagar till < 4 veckor)	7	7 (100)	5	4 (80)	
Ålder 2 till 15 år	22	14 (63,6)	19	14 (73,7)	
Vuxna och barn kombinerat, totalt positivt behandlingsresultat uppdelat på <i>Candida</i>-art					
<i>Candida albicans</i>	102	91 (89,2)	98	89 (90,8)	
Övriga <i>Candida</i> -arter ¶: samtliga	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)	

† Skillnaden mellan mikafungin och liposomalt amfotericin B avseende totalt positivt behandlingsresultat och 2-sidigt 95 % konfidensintervall.

‡ Justerat för neutropenistatus; primär endpoint.

§ Barnpopulationens storlek tillät inte test med avseende på non-inferiority.

¶ Klinisk effekt sågs också (< 5 patienter) mot följande *Candida*-arter: *C. guilliermondii*, *C. famata*, *C. lusitaniae*, *C. utilis*, *C. inconspicua* och *C. dubliniensis*.

Esofageal candidiasis: I en randomiserad dubbelblind studie som jämförde mikafungin med flukonazol som förstahandsbehandling av esofageal candidiasis, gavs 518 patienter minst en singeldos av det studerade läkemedlet. Medianbehandlingstiden var 14 dagar och den dagliga mediandosen var 150 mg för mikafungin (n=260) och 200 mg för flukonazol (n=258). En endoskopigrad på 0 (endoskopisk eradikation) vid slutet av behandlingen sågs hos 87,7 % (228/260) och 88,0 % (227/258) av patienterna i mikafungingruppen respektive flukonazolgruppen (95 % KI för skillnaden: [-5,9 %, 5,3 %]). Det nedre området för det 95-procentiga konfidensintervallet låg över den fördefinierade non-inferioritymarginalen på -10 %, vilket visar på non-inferiority. De biverkningar som sågs var likartade för de båda behandlingsgrupperna, både vad gäller förekomst och art.

Profylax: Mikafungin förhindrade invasiva svampinfektioner mer effektivt än flukonazol hos en patientpopulation med hög risk för att utveckla en systemisk svampinfektion (patienter som genomgår haematopoetisk stamcellstransplantation [H SCT] i en randomiserad, dubbelblind, multicenterstudie). Positivt behandlingsresultat definierades som frånvaro av bevisad, trolig eller misstänkt systemisk svampinfektion vid slutet av behandlingen eller frånvaro av bevisad, trolig eller misstänkt systemisk svampinfektion vid slutet av studien. De flesta patienterna (97 %, n=882) hade neutropeni vid baseline (< 200 neutrofiler/µl). Mediandurationen för neutropeni var 13 dagar. Läkemedlen gavs i fasta dagliga doser om 50 mg (1,0 mg/kg) för mikafungin och 400 mg (8 mg/kg) för flukonazol. Medelvärde för behandlingstiden var 19 dagar för mikafungin och 18 dagar för flukonazol i vuxenpopulationen (n=798) och 23 dagar för båda grupperna i barnpopulationen (n=84). Det totala positiva behandlingsresultatet var signifikant högre för mikafungin än för flukonazol (1,6 % respektive 2,4 % genombrottsinfektioner). Genombrottsinfektioner med *Aspergillus* observerades hos 1 respektive 7 patienter, och bekräftade eller troliga genombrottsinfektioner av *Candida* observerades hos 4 respektive 2 patienter i mikafungin- respektive flukonazolgruppen. Övriga genombrottsinfektioner orsakades av *Fusarium* (1 respektive 2 patienter) och *Zygomycetes* (1 respektive 0 patienter). De biverkningar som sågs var likartade för de båda behandlingsgrupperna, både vad gäller förekomst och art.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Farmakokinetiken är linjär över det dagliga doseringsintervallet från 12,5 mg till 200 mg och från 3 mg/kg till 8 mg/kg. Någon systemisk ackumulering har inte visats efter upprepad dosering. Steady state uppnås generellt inom 4 till 5 dagar.

Distribution

Efter intravenös administrering sjunker mikafunginkoncentrationen biexponentiellt. Läkemedlet distribueras snabbt ut till vävnaderna.

Mikafungin har en hög plasmaproteinbindningsgrad i systemkretsloppet (> 99 %), huvudsakligen till albumin. Bindningen till albumin är oberoende av mikafunginkoncentrationen (10-100 µg/ml). Distributionsvolymen vid steady state (V_{ss}) är cirka 18-19 liter.

Metabolism

Mikafungin återfinns huvudsakligen i oförändrad form i systemkretsloppet. Det har påvisats att mikafungin metaboliseras till flera olika nedbrytningsprodukter; av dessa har M-1 (katekolform), M-2 (metoxiform av M-1) och M-5 (hydroxylering av sidokedjan) kunnat detekteras i systemkretsloppet. Exponeringen för dessa är låg och metaboliterna medverkar inte till mikafungins totala effekt. Även om mikafungin är substrat för CYP3A *in vitro*, är hydroxylering genom CYP3A inte någon huvudsaklig nedbrytningsväg för mikafungin *in vivo*.

Eliminering och utsöndring

Den terminala medelhalveringstiden är cirka 10-17 timmar och förblir oförändrad vid doser på upp till 8 mg/kg och efter singeldos såväl som vid upprepad dosering. Totalt clearance var 0,15-0,3 ml/min/kg hos friska frivilliga och hos vuxna patienter och är dosoberoende vid både singeldos och upprepad dosering. Under 28 dagar efter administrering av en intravenös singeldos ¹⁴C-mikafungin (25 mg) till friska frivilliga, återfanns 11,6 % av radioaktiviteten i urin och 71,0 % i faeces. Detta tyder på att mikafungin huvudsakligen elimineras icke-renalt. I plasma återfanns metaboliterna M-1 och M-2 endast i mycket små koncentrationer och halten av huvudmetaboliten M-5 stod för totalt 6,5 % jämfört med modersubstansen.

Särskilda patientgrupper

Barn:

Hos barn var AUC-värdena proportionella mot doserna inom dosintervallet 0,5-4 mg/kg. Clearance påverkades av vikt, med medelvärden för viktjusterad clearance på 1,35 gånger högre hos yngre barn (4 månader till 5 år) och 1,14 gånger högre hos barn i åldrarna 6 till 11 år. Äldre barn (12-16 år) hade clearancemedelvärden likvärdiga med de som erhållits hos vuxna. Medelviktsjusterad clearance hos barn yngre än 4 månader, är cirka 2,6 gånger högre än hos äldre barn (12-16 år) och 2,3 gånger högre än hos vuxna.

PK/PD överbryggingsstudie demonstrerade en dosberoende penetration av mikafungin i CNS med en AUC på minimum 170 µg*timme/l erforderlig för att nå maximal utrotning av svampinfektionen i CNS-vävnad. Populations PK moduleringsstudie demonstrerade att en dos på 10 mg/kg hos barn yngre än 4 månader, skulle vara tillräcklig för att nå exponeringsmålet för behandling av CNS *Candida*-infektioner.

Äldre:

När en singeldos om 50 mg mikafungin gavs som en 1-timmes infusion till äldre patienter (ålder 66-78 år), liknade farmakokinetiken den för yngre försökspersoner (20-24 år). Dosjustering för äldre är inte nödvändig.

Patienter med nedsatt leverfunktion:

I en studie på patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-värde 7-9), (n=8) skilde sig inte mikafungins farmakokinetik signifikant från den hos friska försökspersoner (n=8). Dosjustering är därför inte nödvändig för patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. I en studie gjord på patienter med svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-värde 10-12) (n=8) sågs lägre plasmakoncentrationer för mikafungin och högre plasmakoncentrationer för hydroximetaboliten (M-5), jämfört med friska försökspersoner (n=8). Dessa data är otillräckliga som grund för dosrekommendationer till patienter med svårt nedsatt leverfunktion.

Patienter med nedsatt njurfunktion:

Svår njurinsufficiens (GFR (Glomerulär filtrationshastighet) < 30 ml/min) påverkade inte mikafungins farmakokinetik nämnvärt. Dosjustering är inte nödvändig för patienter med nedsatt njurfunktion.

Kön/etnisk härkomst:

Kön och etnisk härkomst (kaukasisk, svart eller orientalisk) påverkade inte mikafungins farmakokinetiska parametrar signifikant. Dosjustering är inte nödvändig baserat på kön eller etnicitet.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Utvecklingen av foci av förändrade hepatocyter (FAH) och hepatocellulära tumörer hos råttor var beroende av både mikafungindosen och behandlingstiden. FAH uppmätt efter behandling i 13 veckor eller mer, kvarstod 13 veckor efter avslutad behandling och utvecklades till hepatocellulära tumörer efter en behandlingsfri period som sträckte sig över råttornas livslängd. Inga standard-karcinogenicitetsstudier har genomförts, men FAH-utvecklingen utvärderades i honråttor 20 respektive 18 månader efter att en 3 respektive 6 månaders behandlingskur avslutats. I båda studierna observerades en högre incidens/ökat antal hepatocellulära tumörer efter den 18 respektive 20 månaders behandlingsfria perioden i såväl högdosgruppen med 32 mg/kg/dag som lågdosgruppen (även om detta inte var statistiskt signifikant). Plasmaexponeringen vid det uppskattade tröskelvärdet för tumörutveckling hos råttor (d.v.s. dosen då inga FAH och levertumörer detekterades) låg inom det kliniska exponeringsintervallet. Relevansen för mikafungins leverkarcinogena potential vid terapeutisk användning hos människa är inte känd.

Toxikologin hos mikafungin efter upprepade intravenösa doseringar hos råttor och/eller hund visade oönskade effekter i lever, urinvägar, röda blodkroppar och fortplantningsorgan hos handjur. Exponeringsnivåerna då dessa effekter inte inträffade (NOAEL), låg inom samma område som den kliniska exponeringen eller lägre. Följaktligen kan förekomst av dessa biverkningar förväntas i klinisk användning av mikafungin hos människa.

I säkerhetsfarmakologiska standardförsök kunde kardiovaskulära och histaminfrisättningseffekter ses och dessa tycktes vara snarare tids- än tröskelvärdesberoende. Förlängning av infusionstiden minskade plasmakoncentrationstoppen, vilket även verkade minska dessa effekter.

I toxikologiska studier med upprepad dosering på råtta sågs tecken på levertoxicitet, såsom förhöjda leverenzymmer och degenerativa förändringar av hepatocyter tillsammans med tecken på kompensatorisk återbildning. Hos hund utgjordes leverpåverkan av ökad vikt och centrilobulär hypertrofi. Inga degenerativa förändringar av hepatocyterna observerades.

I en 26-veckors studie med upprepad dosering på råtta, sågs vakuolisering i epitelcellerna i urinbäckenet och även vakuolisering och förtjockning (hyperplasi) av epitelcellerna i urinblåsan. I en andra 26-veckors studie sågs hyperplasi hos urinblåsans övergångsepitelceller med en mycket lägre incidens. Dessa effekter visade sig vara reversibla under en uppföljningsperiod på 18 månader. Behandlingstiden för mikafungin i dessa råttstudier (6 månader) överskred den vanliga behandlingstiden för patienter (se avsnitt 5.1).

Mikafungin hemolyserade kaninblod *in vitro*. Hos råtta sågs tecken på hemolytisk anemi efter upprepade bolusinjektioner av mikafungin. Hemolytisk anemi sågs inte vid studier med upprepad dosering på hundar.

I reproduktions- och fosterutvecklingstoxikologiska studier sågs minskad födelsevikt hos avkomman. En spontanabort inträffade på kanin vid 32 mg/kg/dag. Hos hanråttor som behandlats intravenöst under 9 veckor, sågs vakuolisering av bitestiklarnas kärlepitelceller, högre bitestikelvikt och minskat antal spermier (med 15 %). Dessa förändringar förekom dock inte vid studier med en varaktighet på 13 eller 26 veckor. Hos vuxna hundar sågs atrofi i sädeskanalerna med vakuolisering av sädeskanalernas epitelceller och minskat antal spermier i bitestiklarna efter längre tids behandling (39 veckor) men inte efter 13 veckors behandling. Hos unga hundar medförde 39 veckors behandling inga dosberoende lesioner på testiklar eller bitestiklar i slutet av behandlingen, men efter en behandlingsfri period om 13 veckor noterades en dosberoende ökning av antalet lesioner i de behandlade återhämningsgrupperna. Ingen påverkan av fertiliteten hos hanar eller honor noterades i studien av fertilitet och tidig fosterutveckling hos råtta.

Mikafungin var inte mutagent eller klastogent när en standarduppsättning av *in vitro*- och *in vivo*-tester, bl.a. en *in vitro* UDS-studie (unscheduled DNA synthesis) på hepatocyter från honråttor, utvärderades.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Sackaros
Citronsyra (för pH-justering)
Natriumhydroxid (för pH-justering)

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas eller infunderas tillsammans med andra läkemedel, förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Öppnad injektionsflaska: 3 år

Rekonstituerat koncentrat i injektionsflaska

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats för upp till 48 timmar vid 25 °C, när pulvret lösts med natriumklorid infusionsvätska, lösning 9 mg/ml (0,9 %) eller glukos infusionsvätska, lösning 50 mg/ml (5 %).

Utspädd infusionslösning

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats för upp till 96 timmar vid 25 °C och i skydd från ljus, när koncentratet späts med natriumklorid infusionsvätska, lösning 9 mg/ml (0,9 %) eller glukos infusionsvätska, lösning 50 mg/ml (5 %).

Ur mikrobiologisk synvinkel ska upplösta och utspädda lösningar användas omedelbart. Om de inte används omedelbart är förvaringstiden och förvaringsvillkoren före administrering användarens ansvar och bör normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 till 8 °C, såvida inte upplösning och spädning skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Oöppnade injektionsflaskor

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Beträffande förvaringsanvisningar efter beredning och spädning av läkemedlet, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

10 ml injektionsflaska av klart typ I-glas med en butylgummipropp och flipp-off lock. Flaskan är insvept i en film som skyddar mot UV-ljus.

Förpackningsstorlek: förpackningar med 1 injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Mikafungin Teva får inte blandas eller infunderas tillsammans med andra läkemedel, förutom de som nämns nedan. Genom användning av aseptisk teknik vid rumstemperatur löses och spädes Mikafungin Teva på följande sätt:

1. Ta av plastlocket från injektionsflaskan och desinficera proppen med alkohol.
2. Överför aseptiskt 5 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska eller glukos 50 mg/ml (5 %) infusionsvätska (som tas från en 100 ml flaska/påse) och injicera långsamt in i varje injektionsflaska utefter innerväggen. Koncentratet kommer att skumma och man ska vidta varje möjlig åtgärd för att minimera mängden skum som bildas. Ett tillräckligt antal injektionsflaskor med Mikafungin Teva ska beredas för att erhålla den dos i milligram som behövs (se tabellen nedan).
3. Roter injektionsflaskan försiktigt. SKAKA INTE. Pulvret löser sig fullständigt. Koncentratet ska användas omedelbart. Injektionsflaskan är endast för engångsbruk. Därför ska oanvänt rekonstituerat koncentrat kasseras omedelbart.
4. Allt rekonstituerat koncentrat ska tas ut från varje injektionsflaska och återföras till infusionsflaskan/påsen som det ursprungligen togs från. Utspädd infusionsvätska ska användas omedelbart. Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats för upp till 96 timmar vid 25 °C och i skydd från ljus, efter spädning enligt ovanstående beskrivning.
5. Vänd infusionsflaskan/påsen försiktigt för att fördela den utspädda lösningen men skaka INTE, för att undvika skumbildning. Lösningen ska inte användas om den är grumlig eller om det finns fällning.
6. Infusionsflaskan/påsen som innehåller den utspädda lösningen läggs i en förslutningsbar ogenomskinlig påse för att skyddas mot ljus.

Beredning av infusionsvätska

Dos (mg)	Injektionsflaska med mikafungin att använda (mg/flaska)	Volym natriumklorid (0,9 %) eller glukos (5 %) som ska tillsättas per injektionsflaska	Volym (koncentration) hos det upplösta pulvret	Standardinfusion (efter tillsats i 100 ml) Slutlig koncentration
50	1 x 50	5 ml	ca 5 ml (10 mg/ml)	0,5 mg/ml
100	1 x 100	5 ml	ca 5 ml (20 mg/ml)	1,0 mg/ml
150	1 x 100 + 1 x 50	5 ml	ca 10 ml	1,5 mg/ml
200	2 x 100	5 ml	ca 10 ml	2,0 mg/ml

Efter beredning och spädning ska lösningen administreras som intravenös infusion under cirka 1 timme.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MTnr 58397

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2020-01-29
Datum för förnyat godkännande: 2024-09-23

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-06-11