

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Micafungin Mylan 50 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
Micafungin Mylan 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Micafungin Mylan 50 mg

Yksi injektiopullo sisältää mikafungiininatriumia vastaten 50 mg mikafungiinia.

Yksi ml käyttövalmiiksi saatettua liuosta sisältää mikafungiininatriumia vastaten 10 mg mikafungiinia.

Micafungin Mylan 100 mg

Yksi injektiopullo sisältää mikafungiininatriumia vastaten 100 mg mikafungiinia.

Yksi ml käyttövalmiiksi saatettua liuosta sisältää mikafungiininatriumia vastaten 20 mg mikafungiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
Kylmäkuivattu valkoinen tai luonnonvalkoinen jauhe

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Micafungin Mylan on tarkoitettu seuraaviin käyttöaiheisiin:

Aikuiset, ≥ 16-vuotiaat nuoret sekä iäkkäät potilaat:

- Invasiivisen kandidiaasin hoito.
- Ruokatorven kandidiaasin hoito potilailla, joilla laskimonsisäinen hoito on tarkoituksenmukaista.
- *Candida*-infektion estohoito allogeenista hematopoeettista kantasolusiirtohoitoa saavilla potilailla tai potilailla, joilla odotetaan olevan neutropeniaa (absoluuttinen neutrofiilien määrä < 500 solua/μl) vähintään 10 vuorokauden ajan.

Lapset (vastasyntyneet mukaan lukien) ja < 16-vuotiaat nuoret:

- Invasiivisen kandidiaasin hoito.
- *Candida*-infektion estohoito allogeenista hematopoeettista kantasolusiirtohoitoa saavilla potilailla tai potilailla, joilla odotetaan olevan neutropeniaa (absoluuttinen neutrofiilien määrä < 500 solua/μl) vähintään 10 vuorokauden ajan.

Tehtäessä päätöstä Micafungin Mylanin käytöstä on otettava huomioon maksakasvainten kehittymisen riski (ks. kohta 4.4). Micafungin Mylania tulee siksi käyttää ainoastaan, jos muiden antimykoottien käyttö ei ole tarkoituksenmukaista.

Viralliset/kansalliset ohjeet sienilääkkeiden asianmukaisesta käytöstä on otettava huomioon.

4.2 Annostus ja antotapa

Micafungin Mylan -hoidon saa aloittaa lääkäri, jolla on kokemusta sieni-infektioiden hoidosta.

Annostus

Ennen hoidon aloittamista on otettava näytteet sieniviljelyä ja muita oleellisia laboratoriotutkimuksia (myös histopatologisia tutkimuksia) varten, jotta taudinaiheuttajaeliö(t) voidaan eristää ja tunnistaa. Hoito voidaan aloittaa, ennen kuin viljelyiden ja muiden laboratoriotutkimusten tulokset ovat tiedossa. Kun tulokset saadaan, sienilääkitystä on kuitenkin muutettava tarvittaessa niiden mukaan.

Mikafungiinin annostus riippuu potilaan painosta seuraavissa taulukoissa esitetyllä tavalla:

Käyttö aikuisille, ≥ 16 -vuotiaille nuorille sekä iäkkäille potilaille

Käyttöaihe	Paino > 40 kg	Paino \leq 40 kg
	Invasiivisen kandidiaasin hoito	100 mg/vrk*
Ruokatorven kandidiaasin hoito	150 mg/vrk	3 mg/kg/vrk
<i>Candida</i> -infektion estohoito	50 mg/vrk	1 mg/kg/vrk

*Jos potilaan vaste ei ole riittävä, eli esim. jos viljelytulokset pysyvät positiivisina tai jos kliininen tila ei parane, annosta voidaan suurentaa enimmäisannokseen 200 mg/vrk > 40 kg painavilla potilailla tai 4 mg/kg/vrk \leq 40 kg painavilla potilailla.

Hoidon kesto

Invasiivinen kandidiaasi: *Candida*-infektion hoidon tulee kestää vähintään 14 vuorokautta. Sienilääkitystä on jatkettava vähintään yhden viikon ajan sen jälkeen, kun veriviljelyistä on saatu kaksi peräkkäistä negatiivista tulosta **ja sen jälkeen**, kun infektion kliiniset merkit ja oireet ovat hävinneet.

Ruokatorven kandidiaasi: Mikafungiinia on käytettävä vähintään yhden viikon ajan sen jälkeen, kun kliiniset merkit ja oireet ovat hävinneet.

Candida-infektioiden estohoito: Mikafungiinia tulee käyttää vähintään viikon ajan neutrofiilien lukumäärän normalisoitumisen jälkeen.

Käyttö ≥ 4 kuukauden ikäisille lapsille ja < 16-vuotiaille nuorille

Käyttöaihe	Paino > 40 kg	Paino \leq 40 kg
	Invasiivisen kandidiaasin hoito	100 mg/vrk*
<i>Candida</i> -infektion estohoito	50 mg/vrk	1 mg/kg/vrk

*Jos potilaan vaste ei ole riittävä, eli esim. jos viljelytulokset pysyvät positiivisina tai jos kliininen tila ei parane, annosta voidaan suurentaa enimmäisannokseen 200 mg/vrk > 40 kg painavilla potilailla tai 4 mg/kg/vrk \leq 40 kg painavilla potilailla.

Käyttö < 4 kuukauden ikäisille lapsille (vastasyntyneet mukaan lukien)

Käyttöaihe	
Invasiivisen kandidiaasin hoito	4–10 mg/kg/vrk*
<i>Candida</i> -infektion estohoito	2 mg/kg/vrk

* Alle 4 kuukauden ikäisille lapsille annettu mikafungiini annoksella 4 mg/kg vastaa suunnilleen lääkeainealtistusta, joka saavutettiin aikuisilla annoksella 100 mg/vrk invasiivisen kandidiaasin hoidossa. Epäiltäessä keskushermoston infektiota on käytettävä suurempaa annosta (esim. 10 mg/kg) johtuen mikafungiinin annosriippuvaisesta penetraatiosta keskushermostoon (ks. kohta 5.2).

Hoidon kesto

Invasiivinen kandidiaasi: *Candida*-infektion hoidon tulee kestää vähintään 14 vuorokautta. Sienilääkitystä on jatkettava vähintään yhden viikon ajan sen jälkeen, kun veriviljelyistä on saatu kaksi peräkkäistä negatiivista tulosta *ja sen jälkeen*, kun infektion kliiniset merkit ja oireet ovat hävinneet.

Candida-infektion estohoito: Mikafungiinia tulee käyttää vähintään viikon ajan neutrofiilien palautumisen jälkeen. Tietoja Micafungin Mylanin käytöstä alle 2-vuotiaiden potilaiden lääkkeeksi on vähän.

Maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 5.2). Tiedot mikafungiinin käytöstä vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ovat riittämättömät. Siksi sen käyttöä näillä potilailla ei suositella (ks. kohta 4.4 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 5.2).

Pediatriiset potilaat

Turvallisuutta ja tehoa alle 4 kuukauden ikäisillä lapsilla (vastasyntyneet mukaan lukien) annoksilla 4 mg/kg ja 10 mg/kg invasiivisen kandidiaasin hoidossa, johon liittyy keskushermostovaikutuksia, ei ole varmistettu. Tällä hetkellä saatavissa olevat tiedot on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2.

Antotapa

Laskimoon.

Käyttövalmiiksi saatettu ja laimennettu liuos annetaan laskimonsisäisenä infuusiona noin 1 tunnin aikana. Tätä nopeammat infuusiot saattavat johtaa tavallista useammin esiintyviin histamiinivälitteisiin reaktioihin.

Katso kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon/laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille ekinokandiineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Maksaan kohdistuvat vaikutukset:

Maksasolumuutospesäkkeitä (FAH) ja maksasolukasvaimia ilmeni rotilla vähintään 3 kuukautta kestäneen hoitajakson jälkeen. Kasvainten kehittymisen oletettu raja-arvo on suurin piirtein kliinisen altistuksen luokkaa. Tämän löydöksen kliininen merkitys on tuntematon. Maksan toimintaa tulee seurata huolellisesti mikafungiinihoidon aikana. Adaptiivisen regeneraation ja mahdollisen myöhemmän maksakasvaimien syntymisen vaaran minimoimiseksi, hoidon lopettaminen on suositeltavaa, jos ALAT/ASAT-arvot ovat merkittävästi ja jatkuvasti koholla. Mikafungiinihoito tulee suorittaa huolelliseen hyöty-haitta-arviointiin perustuen, varsinkin potilailla, joilla esiintyy vaikeaa maksan vajaatoimintaa tai kroonisia, pre-neoplastisiin tiloihin liittyviä maksatauteja, kuten pitkälle kehittyntä maksafibroosia tai kirroosia, virushepatiittia, neonataalista maksasairautta tai perinnöllisiä entsyymien puutoksia, tai jotka saavat samanaikaista hoitoa, johon liittyy hepatotoksisuutta ja/tai genotoksisuutta.

Mikafungiinihoitoon on liittynyt merkittävää maksan toiminnan heikkenemistä (ALAT, ASAT tai kokonaisbilirubiini > 3 kertaa normaalit ylärajat) sekä terveillä vapaaehtoisilla että potilailla. Joillakin potilailla raportoitiin vakavia maksan toimintahäiriöitä, hepatiittia, tai maksan vajaatoimintaa, mukaan lukien kuolemaan johtaneita tapauksia. Alle 1-vuotiaat lapsipotilaat saattavat olla muita alttiimpia maksavaurioille (ks. kohta 4.8).

Anafylaktiset reaktiot

Mikafungiinin antamisen aikana saattaa esiintyä anafylaktisia/anafylaktoidisia reaktioita, myös sokkia. Jos tällaisia reaktioita esiintyy, mikafungiini-infuusio tulee lopettaa ja asianmukainen hoito aloittaa.

Iho-oireet

Hilseileviä iho-oireita, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymää ja Lyellin oireyhtymää, on todettu. Jos potilaille kehittyy ihottuma, heitä on tarkkailtava huolellisesti ja mikafungiinin käyttö lopetettava, jos ihottuma pahenee.

Hemolyysi

Mikafungiinihoitoa saaneilla potilailla on harvinaisissa tapauksissa ilmoitettu esiintyneen hemolyysia, mukaan lukien akuutti intravaskulaarinen hemolyysi ja hemolyyttinen anemia. Potilaita, joilla ilmenee kliinistä tai laboratoriokokeisiin perustuvaa näyttöä hemolyysistä mikafungiinihoidon aikana, on seurattava huolellisesti tilan mahdollisen heikkenemisen varalta ja mikafungiinihoidon jatkamisen haitta/hyöty arvioitava.

Munuaisvaikutukset

Mikafungiini saattaa aiheuttaa munuaisvaivoja ja munuaisten vajaatoimintaa sekä poikkeavuuksia munuaisten toimintakokeissa. Potilaita on seurattava huolellisesti munuaisten toiminnan heikkenemisen varalta.

Interaktiot muiden lääkkeiden kanssa

Mikafungiinia ja amfoterisiini B desoksikolaattia tulisi antaa samanaikaisesti ainoastaan silloin, kun hyödyt ylittävät selvästi riskit, ja potilasta on seurattava tarkasti amfoterisiini B desoksikolaatin toksisuuden varalta (ks. kohta 4.5).

Jos potilas saa sirolimuusia, nifedipiiniä tai itrakonatsolia yhdessä mikafungiinin kanssa, häntä on seurattava näiden lääkkeiden aiheuttaman toksisuuden varalta. Sirolimuusin, nifedipiinin ja itrakonatsolin annosta on tarvittaessa pienennettävä (ks. kohta 4.5).

Pediatriset potilaat

Joidenkin haittavaikutusten ilmaantuvuus oli suurempi lapsipotilailla kuin aikuispotilailla (ks. kohta 4.8).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Mikafungiinin ja CYP3A-välitteisesti metaboloituvien lääkkeiden välisten yhteisvaikutusten mahdollisuus on vähäinen.

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty terveillä henkilöillä mikafungiinin ja seuraavien lääkkeiden mahdollisten yhteisvaikutusten arvioimiseksi: mykofenolaattimofetiili, siklosporiini, takrolimuusi, prednisoloni, sirolimuusi, nifedipiini, flukonatsoli, ritonaviiri, rifampisiini, itrakonatsoli, vorikonatsoli ja amfoterisiini B. Näissä tutkimuksissa ei havaittu viitteitä mikafungiinin farmakokinetiikan muuttumisesta. Mikafungiiniannosta ei tarvitse muuttaa, kun näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti. Itrakonatsolin, sirolimuusin ja nifedipiinin aikaansaama altistus (AUC-arvo) suureni hieman mikafungiinia käytettäessä (itrakonatsolin 22 %, sirolimuusin 21 % ja nifedipiinin 18 %).

Mikafungiinin ja amfoterisiini B desoksikolaatin yhteiskäytössä todettiin amfoterisiini B desoksikolaatin altistuksen lisääntyvän 30 %. Koska tällä saattaa olla kliinistä merkitystä, näitä tulisi antaa samanaikaisesti ainoastaan silloin, kun hyödyt ylittävät selvästi riskit, ja potilasta on seurattava tarkasti amfoterisiini B desoksikolaatin toksisuuden varalta (ks. kohta 4.4).

Jos potilas saa sirolimuusia, nifedipiiniä tai itrakonatsolia yhdessä mikafungiinin kanssa, häntä on seurattava näiden lääkkeiden aiheuttaman toksisuuden varalta. Sirolimuusin, nifedipiinin ja itrakonatsolin annosta on tarvittaessa pienennettävä (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja mikafungiinin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa mikafungiini on läpäissyt istukkaesteen ja lisääntymistoksisuutta on havaittu (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta.

Mikafungiinia ei pidä käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö mikafungiini ihmisen rintamaitoon. Eläinkokeissa on todettu mikafungiinin erittyvän imettävien eläinten maitoon. On päätettävä, jatketaanko rintaruokintaa vai lopetetaanko se tai jatketaanko mikafungiinihoitoa vai lopetetaanko se, ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja mikafungiinihoidosta koituvat hyödyt äidille.m

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa on havaittu kivistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mikafungiini voi mahdollisesti vaikuttaa miehen hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Mikafungiinilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilaille tulee kuitenkin kertoa, että mikafungiinihoidon aikana on raportoitu huimausta (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Kliinisten tutkimusten perusteella kaikkiaan 32,2 %:lla potilaista esiintyi lääkkeiden haittavaikutuksia. Yleisimmin ilmoitettuja lääkkeiden haittavaikutuksia olivat pahoinvointi (2,8 %), veren AFOS-arvon suureneminen (2,7 %), laskimotulehdus (2,5 %, pääasiassa HIV-potilailla, joilla oli perifeerinen kanyyli), oksentelu (2,5 %) ja ASAT-arvon suureneminen (2,3 %).

Taulukko yhteenveto haittavaikutuksista

Haittavaikutukset on lueteltu seuraavassa taulukossa elinjärjestelmittäin ja MedDRAn suositteleman termistön mukaisesti. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä	Yleinen ≥1/100, <1/10	Melko harvinainen ≥1/1 000, <1/100	Harvinainen ≥1/10 000, <1/1 000	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Veri ja imukudos	leukopenia, neutropenia, anemia	pansytopenia, trombosytopenia, eosinofilia, hypoalbuminemia	hemolyyttinen anemia, hemolyysi (ks. kohta 4.4)	disseminoitunut intravaskulaarinen koagulaatio
Immuunijärjestelmä		anafylaktinen / anafylaktoidinen reaktio (ks. kohta 4.4), yliherkkyys		anafylaktinen ja anafylaktoidinen sokki (ks. kohta 4.4)
Umpieritys		hyperhidroosi		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	hypokalemia, hypomagnesemia, hypokalsemia	hyponatremia, hyperkalemia, hypofosfatemia, anoreksia		
Psyykkiset häiriöt		unettomuus, ahdistuneisuus, sekavuus		
Hermosto	päänsärky	uneliaisuus, vapina, huimaus, makuhäiriö		
Sydän		takykardia, sydämentykytys, bradykardia		

Elinjärjestelmä	Yleinen ≥1/100, <1/10	Melko harvinainen ≥1/1 000, <1/100	Harvinainen ≥1/10 000, <1/1 000	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Verisuonisto	laskimotulehdus	hypotensio, hypertensio, punoitus/kuumoitus		sokki
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		hengenhädistys		
Ruuansulatus- elimistö	pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakipu	ruuansulatushäiriöt, ummetus		
Maksa ja sappi	kohonnut veren alkalinen fosfataasi, kohonnut aspartaattiamino- transferaasi, kohonnut alaniiniamino- transferaasi, kohonnut veren bilirubiini (hyperbilirubinemia mukaan lukien), maksan toimintakokeiden arvojen poikkeavuudet	maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4), kohonnut gammaglutamyyli- transferaasi, keltatauti, kolestaasi, hepatomegalia, hepatiitti		maksasolujen vaurioituminen mukaan lukien kuolemaan johtaneet tapaukset (ks. kohta 4.4)
Iho ja ihonalainen kudos	ihottuma	nokkosihottuma, kutina, punoitus		toksinen lääkeaine- ihottuma, erythema multiforme, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, Lyellin oireyhtymä (ks. kohta 4.4)
Munuaiset ja virtsatiet		kohonnut veren kreatiinipitoisuus, kohonnut veren ureapitoisuus, munuaisten vajaatoiminnan paheneminen		munuaisten toiminnan heikkeneminen (ks. kohta 4.4), akuutti munuaisten vajaatoiminta
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	kuume, vilunväristykset	pistoskohdan tromboosi, infuusiokohdan tulehdus, pistoskohdan kipu, perifeerinen edeema		
Tutkimukset		kohonnut veren laktaattidehydro- genaasi		

Kuvaus valituista haittavaikutuksista

Mahdolliset allergian kaltaiset oireet

Kliinisissä tutkimuksissa on ilmoitettu esiintyneen oireina mm. ihottumaa ja vilunväristyksiä. Useimmat oireista olivat lieviä tai kohtalaisia, eivätkä rajoittaneet hoitoa. Vakavia reaktioita (esim. anafylaktoidisia reaktioita 0,2 %, 6/3028) ilmoitettiin esiintyneen melko harvoin mikafungiinihoidon aikana ja vain potilailla, joilla oli jokin useita muita samanaikaisia lääkityksiä edellyttävä vakava perussairaus (esim. pitkälle edennyt AIDS tai maligniteetteja).

Maksaan kohdistuneet haittavaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa maksavaikutusten kokonaisilmaantuvuus mikafungiinihoitoa saaneilla potilailla oli 8,6 % (260/3 028). Suurin osa maksaan kohdistuneista haittavaikutuksista oli lieviä tai kohtalaisia. Yleisimpiä reaktioita olivat AFOS-arvon nousu (2,7 %), ASAT-arvon nousu (2,3 %), ALAT-arvon nousu (2,0 %), veren bilirubiinin lisääntyminen (1,6 %) ja maksan toimintakokeiden arvojen poikkeavuudet (1,5 %). Vain harvat potilaat (1,1 %; 0,4 % vakavia) keskeyttivät hoidon maksatapahtuman vuoksi. Vakavia maksan toimintahäiriöitä esiintyi melko harvoin (ks. kohta 4.4).

Pistoskohdan reaktiot

Mitkään pistoskohdan haittavaikutuksista eivät olleet hoitoa rajoittavia.

Pediatriset potilaat

Joidenkin haittavaikutusten (jotka on lueteltu alla olevassa taulukossa) ilmaantuvuus oli lapsipotilailla korkeampi kuin aikuispotilailla. Lisäksi alle 1-vuotiailla lapsipotilailla esiintyi ALAT-, ASAT- ja AFOS-arvojen kohoamista kaksi kertaa useammin kuin vanhemmilla lapsipotilailla (ks. kohta 4.4). Näiden erojen todennäköisin syy oli perustautien erilaisuus kliinisissä tutkimuksissa tarkkailun kohteena oleviin aikuisiin ja vanhempiin lapsipotilaisiin verrattuna. Tutkimuksen sisäänottovaiheessa neutropeniaa sairastavia lapsipotilaita oli suhteessa moninkertaisesti enemmän kuin neutropeniaa sairastavia aikuispotilaita (40,2 % lapsista ja 7,3 % aikuisista), samoin kuin allogeenista HSCT:tä saavia (29,4 % lapsista ja 13,4 % aikuisista), sekä hematologista maligniteettia sairastavia (29,1 % lapsista ja 8,7 % aikuisista).

Veri ja imukudos

Yleinen

trombosytopenia

Sydän

Yleinen

takykardia

Verisuonisto

Yleinen

hypertensio, hypotensio

Maksa ja sappi

Yleinen

hyperbilirubinemia, hepatomegalia

Munuaiset ja virtsatiet

Yleinen

akuutti munuaisten vajaatoiminta, veren ureapitoisuuden nousu

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa aikuispotilaille on annettu toistuvina vuorokausiannoksina enimmillään 8 mg/kg (enimmäiskokonaisannos 896 mg) ilman, että annosta rajoittavaa toksisuutta olisi ilmoitettu esiintyneen. Yhdessä spontaanissa tapauksessa ilmoitettiin, että vastasyntyneelle oli käytetty annosta 16 mg/kg/vrk. Tähän suureen annokseen liittyviä haittavaikutuksia ei havaittu.

Tietoja mikafungiinin yliannostuksesta ei ole. Yliannostustapauksessa annetaan yleishoitoa ja oireenmukaista hoitoa. Mikafungiini sitoutuu proteiineihin suuressa määrin, eikä se ole poistettavissa elimistöstä hemodialyysillä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset sienilääkkeet, muut systemiset sienilääkkeet, ATC-koodi: J02AX05

Vaikutusmekanismi

Mikafungiini estää non-kompetiivisesti sienen soluseinän olennaisen osan, 1,3-β-D-glukaanin, synteesiä. 1,3-β-D-glukaanin ei ole nisäkässoluissa.

Mikafungiini on fungisidinen useimpia *Candida*-lajeja vastaan ja inhiboi merkittävästi aktiivisesti kasvavien *Aspergillus*-lajien rihmastoa.

PK/PD-suhde

Kandidiaasin eläinmalleissa havaittiin mikafungiinialtistuksen - MIC-arvolla jaettuna (AUC/MIC) - ja tehon - määriteltynä tasona, jolla sienen jatkuva kasvu estettiin - välinen korrelaatio. Näissä malleissa edellytetyt suhdeluvut olivat *C. albicans*ille noin 2400 ja *C. glabrata*lle noin 1300. Mikafungiinin Mylanin suosittelulla hoitoannoksilla nämä suhteet ovat saavutettavissa *Candida* spp.:n villin tyypin jakautumisessa.

Resistenssimekanismi(t)

Kuten kaikkien mikrobilääkkeiden on mikafungiinin yhteydessä raportoitu tapauksia, joissa on ilmennyt herkkyuden vähenemistä ja resistenssin kehittymistä. Mahdollista ristikkäisresistenssiä muiden ekinokandiinien kanssa ei myöskään voida poissulkea. Vähenyneen herkkyuden ekinokandiineille on katsottu liittyvän mutaatioihin Fks 1- ja Fks 2 -geeneissä, jotka koodaavat merkittävää osaa glukaanisynteesin alayksiköstä.

Herkkyysrajat

EUCAST-herkkyysrajat

<i>Candida</i> -lajit	MIC-arvot (mg/l)	
	≤S (Herkkä)	>R (Resistentti)
<i>Candida albicans</i>	0,016	0,016
	ATU: 0,03	
<i>Candida glabrata</i>	0,03	0,03
<i>Candida parapsilosis</i>	2	2
<i>Candida tropicalis</i> ¹	Riittämätön näyttö	
<i>Candida krusei</i> ¹	Riittämätön näyttö	
<i>Candida guilliermondii</i> ¹	Riittämätön näyttö	
Other <i>Candida</i> spp.	Riittämätön näyttö	

¹*C. tropicalis* -lajin MIC-arvot ovat 1-2 kaksinkertaista laimennusvaihetta suurempia kuin *C. albicans* ja *C. glabrata* -lajien. Kliinisessä tutkimuksessa onnistunut hoitotulos oli numeerisesti hieman alhaisempi *C. tropicalis* -lajille kuin *C. albicans* -lajille molemmilla annoksilla (100 ja 150 mg päivässä). Eroavaisuudet eivät kuitenkaan olleet merkittäviä eikä ole tiedossa, ovatko erot kliinisesti merkitseviä. *C. krusei* MIC-arvot ovat noin kolme kaksinkertaista laimennusvaihetta suurempia kuin *C. albicans* -lajin ja vastaavasti *C. guilliermondii* -lajin MIC-arvot ovat noin kahdeksan kaksinkertaista laimennusvaihetta suurempia. Lisäksi kliinisissä tutkimuksissa vain muutama tapaus sisälsi näitä lajeja. Tästä syystä ei ole olemassa riittävästi todisteita siitä, että näiden patogeenien villikantapopulaatiota voitaisiin pitää herkkänä mikafungiinille.

Kommentti liittyen ATU-arvoon

Jos herkkä (S) anidulafungiinille, raportoi herkkänä (S) ja lisää seuraava kommentti: ”anidulafungiinille herkkät isolaatit, joiden MIC-arvo mikafungiinille on 0,03 mg/l, eivät kannata ekinokandiiniresistenssiä aiheuttavaa fks-mutaatiota”. Jos ei ole herkkä (S) anidulafungiinille, raportoi resistenttinä (R) ja katso vertailulaboratoriosta fks-sekvensointi ja MIC-arvojen vahvistus.

Kliinisistä tutkimuksista saatuja tietoja

Kandidemia ja invasiivinen kandidiaasi: Mikafungiini (100 mg/vrk tai 2 mg/kg/vrk) oli yhtä tehokas ja paremmin siedetty kuin liposomaalinen amfoterisiini B (3 mg/kg) kandidemian ja invasiivisen kandidiaasin ensivaiheen hoitona satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, monikansallisessa samanveroisuustutkimuksessa. Mikafungiinin ja liposomaalisen amfoterisiini B:n annostelun mediaani oli 15 vuorokautta (vaihteluväli 4–42 vrk aikuisilla; 12–42 vrk lapsilla).

Samanveroisuus (non-inferiority) todistettiin aikuispotilaiden kohdalla, ja samanlaisia löydöksiä esiintyi lapsipotilaiden alapopulaatioissa (vastasyntyneet ja keskoset mukaan lukien). Tehokkuutta koskevat löydökset olivat yhdenmukaiset riippumatta infektion aiheuttaneen *Candida*-sienen lajista, ensisijaisesta infektiokohdasta ja neutropeniatilanteesta (ks. Taulukko). Mikafungiinin arvioitujen glomerulusten suodattumisnopeuden huippuvähenemän keskiarvo oli hoidon aikana pienempi ($p < 0,001$) ja infuusion liittyvien reaktioiden ilmaantuvuus ($p = 0,001$) niin ikään pienempi kuin liposomaalisen amfoterisiini B:n vastaavat arvot.

Hoidon kokonaisuonnistuminen *per protocol* -populaatioissa, invasiivista kandidiaasia koskeva tutkimus

	Mikafungiini		Liposomaalinen amfoterisiini B		% -ero [95 %:n luottamusväli]
	N	n (%)	N	n (%)	
Aikuispotilaat					
Hoidon kokonaisuonnistuminen	202	181 (89,6)	190	170 (89,5)	0,1 [-5,9; 6,1] †
Hoidon kokonaisuonnistuminen neutropeniatilanteen perusteella arvioituna					
Lähtötilanteessa neutropenia	24	18 (75,0)	15	12 (80,0)	0,7 [-5,3; 6,7] ‡
Lähtötilanteessa ei neutropeniamia	178	163 (91,6)	175	158 (90,3)	
Pediatriiset potilaat					
Hoidon kokonaisuonnistuminen	48	35 (72,9)	50	38 (76,0)	-2,7 [-17,3; 11,9] §
Alle 2-vuotiaat	26	21 (80,8)	31	24 (77,4)	
Keskoset	10	7 (70,0)	9	6 (66,7)	
Vastasyntyneet (0 vrk – alle 4 viikon ikäiset)	7	7 (100)	5	4 (80)	
2–15-vuotiaat	22	14 (63,6)	19	14 (73,7)	
Aikuiset ja lapset yhteensä, hoidon kokonaisuonnistuminen <i>Candida</i>-lajeittain					
<i>Candida albicans</i>	102	91 (89,2)	98	89 (90,8)	

<i>Ei-albicans</i> -lajit ¶: kaikki	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)

† Mikafungiinia ja liposomaalista amfoterisiini B:tä koskevien prosenttilukujen välinen erotus ja kokonaisuunnistumislukujen välisen erotuksen kaksisuuntainen 95 %:n luottamusväli, joka perustuu suuren otoksen normaaliapproksimaatioon.

‡ Neutropeniatilanteen suhteen painotettu; ensisijainen päätetapahtuma.

§ Lapsipopulaation otoskokoa ei mitoitettu samanveroisuuden (non-inferiority) arvioimista varten.

¶ Kliininen teho todettiin (< 5 potilaalla) myös seuraavien *Candida*-lajien kohdalla: *C. guilliermondii*, *C. famata*, *C. lusitanae*, *C. utilis*, *C. inconspicua* ja *C. dubliniensis*.

Ruokatorven kandidiaasi: Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa, jossa verrattiin mikafungiinia flukonatsoliin ruokatorven kandidiaasin ensivaiheen hoidossa, 518 potilasta sai vähintään yhden kerta-annoksen tutkimuslääkettä. Hoidon keston mediaani oli 14 vuorokautta ja keskimääräisen vuorokausiannoksen mediaani oli 150 mg mikafungiiniryhmässä (N=260) ja 200 mg flukonatsoliryhmässä (N=258). Endoskooppinen 0-aste (endoskooppisesti todettu paraneminen) hoidon päättyessä havaittiin 87,7 %:lla (228/260) potilaista mikafungiiniryhmässä ja 88,0 %:lla (227/258) potilaista flukonatsoliryhmässä (vastaavat erot 95 %:n luottamusvälillä: [-5,9 % ja 5,3 %]). 95 %:n luottamusvälin alaraja oli ennalta määritellyn -10 %:n suuruisen samanveroisuusmarginaalin yläpuolella, mikä on todistus samanveroisuudesta (non-inferiority). Haittavaikutukset olivat luonteeltaan ja ilmaantuvuudeltaan samanlaisia kummassakin hoitoryhmässä.

Estohoito: Mikafungiini oli flukonatsolia tehokkaampi invasiivisten sieni-infektioiden ehkäisyssä populaatioissa, johon kuuluvilla potilailla oli suuri systeemiseen sieni-infektioon sairastumisen vaara (hematopoieettista kantasolusiirtohoitoa [HSCT] saavat potilaat satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa). Hoito katsottiin onnistuneeksi, jos potilaalla ei ollut varmasti todettua, todennäköistä tai epäiltyä systeemistä sieni-infektiota hoidon loppuun mennessä eikä varmasti todettua tai todennäköistä systeemistä sieni-infektiota tutkimuksen loppuun mennessä. Useimmilla potilaista (97 %, N=882) oli lähtötilanteessa neutropenia (< 200 neutrofiilia/ μ l). Neutropenian keston mediaani oli 13 vuorokautta. Mikafungiinia annettiin sama 50 mg:n annos (1,0 mg/kg) päivittäin ja flukonatsolia vastaavasti 400 mg (8 mg/kg) päivittäin. Hoidon keston mediaani aikuispopulaatioissa (N=798) oli 19 vuorokautta mikafungiinin kohdalla ja 18 vuorokautta flukonatsolin kohdalla ja lapsipopulaatioissa (N=84) 23 vuorokautta kummassakin hoitohaarassa. Mikafungiinihoidon onnistumisprosentti oli tilastollisesti merkitsevästi suurempi kuin flukonatsoliin hoidon (1,6 % versus 2,4 % lääkityksen läpäiseviä infektioita). Lääkityksen läpäiseviä *Aspergillus*-infektioita havaittiin 1 potilaalla mikafungiiniryhmässä versus 7 potilaalla flukonatsoliryhmässä, ja varmasti todettuja ja todennäköisiä lääkityksen läpäiseviä *Candida*-infektioita havaittiin 4 potilaalla mikafungiiniryhmässä versus 2 potilaalla flukonatsoliryhmässä. Muita läpäiseviä infektioita aiheuttivat *Fusarium* (1 potilas mikafungiiniryhmässä ja 2 potilasta flukonatsoliryhmässä) ja *Zygomycetes* (1 potilas mikafungiiniryhmässä ja 0 potilasta flukonatsoliryhmässä). Haittavaikutukset olivat luonteeltaan ja ilmaantuvuudeltaan samanlaisia kummassakin hoitoryhmässä.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Farmakokinetiikka on lineaarista vuorokausiannosalueilla 12,5 mg–200 mg ja 3 mg/kg–8 mg/kg. Toistuvasti annetun lääkkeen kertymisestä elimistöön ei ole viitteitä, ja vakaa tila saavutetaan yleensä 4–5 vuorokauden kuluessa.

Jakautuminen

Kun mikafungiinia annetaan laskimoon, sen pitoisuus pienenee annon jälkeen bi-eksponentiaalisesti. Lääkeaine jakautuu kudoksiin nopeasti.

Systeemisessä verenkierrössä mikafungiini sitoutuu plasman proteiineihin suuressa määrin (> 99 %), pääasiassa albumiiniin. Albumiiniin sitoutuminen ei riipu mikafungiinin pitoisuudesta (10–100 μ g/ml).

Jakautumistilavuus vakaassa tilassa (V_{ss}) oli noin 18–19 litraa.

Biotransformaatio

Mikafungiini esiintyy systeemissä verenkierrassa pääasiassa muuttumattomassa muodossaan. Mikafungiinin on osoitettu metaboloituvan useiksi eri yhdisteiksi, ja näistä M-1:tä (katekolimuoto), M-2:tä (M-1:n metoksimuoto) sekä M-5:tä (hydroksylaatio sivuketjussa) on havaittu systeemissä verenkierrassa. Näille metaboliiteille altistuminen on vähäistä, eikä metaboliiteilla ole vaikutusta mikafungiinin kokonaistehokkuuteen.

Vaikka mikafungiini on CYP3A-substraatti *in vitro*, CYP3A:n aikaansaama hydroksylaatio ei ole mikafungiinin merkittävä metaboliareitti *in vivo*.

Eliminaatio ja erittyminen

Keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika on noin 10–17 tuntia, ja se pysyy yhdenmukaisena annokseen 8 mg/kg saakka sekä kerta-annoksilla että toistuvilla annoksilla. Kokonaispuhdistuma oli terveillä koehenkilöillä ja aikuispotilailla 0,15–0,3 ml/min/kg, eikä se riipu annoksesta, kun lääkettä annetaan joko kerta-annoksina tai toistuvasti. Kun terveille vapaaehtoisille annettiin laskimoon kerta-annoksena ¹⁴C-mikafungiinia (25 mg), 11,6 % radioaktiivisuudesta siirtyi virtsaan ja 71,0 % ulosteisiin 28 vuorokauden kuluessa. Nämä tiedot osoittavat, että mikafungiini eliminoituu pääasiassa muulla tavalla kuin munuaisten kautta. Plasmassa M-1- ja M-2-metaboliitteja havaittiin vain jäämämääriksi, ja runsaammin esiintyvän M-5-metaboliitin määrä oli kaikkiaan 6,5 % suhteessa kanta-aineeseen.

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat:

Lapsipotilailla AUC-arvot olivat suhteessa annokseen 0,5–4 mg/kg annoksilla. Paino vaikutti puhdistumaan, nuoremmilla lapsilla (4 kuukautta–5 vuotta) painoon suhteutetun puhdistuman keskiarvo oli 1,35 kertaa suurempi ja 6–11-vuotiailla lapsilla 1,14 kertaa suurempi. Vanhemmilla lapsilla (12–16-vuotiaat) puhdistuman keskiarvo oli samanlainen kuin aikuisilla määritetty. Alle 4 kuukauden ikäisillä lapsilla painoon suhteutettu keskimääräinen puhdistuma on n. 2,6-kertainen vanhempiin lapsiin verrattuna (12–16-vuotiaat) ja 2,3-kertainen aikuisiin verrattuna.

PK/PD-suhdetta käsittelevä yhteenvetotutkimus osoitti mikafungiinin annosriippuvaisen penetraation keskushermostoon, jolloin sienen tehokas hävittäminen keskushermostokudoksista edellytti vähintään AUC-arvoa 170 µg*h/litra. Populaation PK-mallinnus osoitti, että alle 4 kuukauden ikäisille lapsille annos 10 mg/kg on riittävä, jotta saavutetaan tavoiteltu altistus keskushermoston *Candida*-infektioiden hoidossa.

Iäkkäät potilaat:

Kun iäkkäille potilaille (ikä 66–78 vuotta) annettiin 50 mg mikafungiinia tunnin kestäväenä kerta-annosinfuusiona, sen farmakokinetiikka oli vastaavanlainen kuin nuorilla henkilöillä (ikä 20–24 vuotta). Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen iäkkäitä potilaita hoidettaessa.

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat:

Kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (Child-Pugh-arvo 7–9) (n=8) suoritettussa tutkimuksessa mikafungiinin farmakokinetiikka ei eronnut merkittävästi terveillä tutkittavilla havaitusta (n=8). Siksi annosta ei tarvitse muuttaa lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (Child-Pugh -arvo 10–12) (n=8) tehdyssä tutkimuksessa todettiin alempia plasman mikafungiinipitoisuuksia ja korkeampia plasman hydroksidimetaboliittipitoisuuksia (M-5) kuin terveillä tutkittavilla (n=8). Nämä tulokset ovat riittämättömät annossuosituksen antamiseksi vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat:

Vaikea munuaisten vajaatoiminta (glomerulusfiltraatio [GFR] < 30 ml/min) ei merkittävästi vaikuttanut mikafungiinin farmakokinetiikkaan. Annosta ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Sukupuoli/etnisyys:

Sukupuoli ja etnisyys (valkoihoinen, tummaihoisen, itämainen) eivät merkittävästi vaikuttaneet mikafungiinin farmakokineettisiin parametreihin. Mikafungiiniannosta ei tarvitse muuttaa sukupuolen tai etnisyyden vuoksi.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Maksasolumuutospesäkkeiden (FAH) ja maksasolukasvainten kehittyminen rotilla oli riippuvaista sekä annoksesta että mikafungiinihoidon kestosta. Vähintään 13 viikkoa kestäneiden hoitojen jälkeen havaitut maksasolumuutospesäkkeet (FAH) eivät olleet hävinneet 13 viikkoa kestäneen lääkkeettömän jakson jälkeen ja kehittyivät maksasolukasvaimiksi rottien elinajan kestäneen lääkkeettömän jakson jälkeen. Mitään tavanmukaisia karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty, mutta FAH:n kehitystä naarasrotilla arvioitiin 20 kuukauden ajan 3 kuukautta kestäneen mikafungiinihoidon päättymisen jälkeen ja 18 kuukauden ajan 6 kuukautta kestäneen hoidon jälkeen. Kummassakin tutkimuksessa havaittiin maksasolukasvainten ilmaantuvuuden/määrän lisääntymistä 18 ja 20 kuukauden lääkkeettömän jakson jälkeen sekä suuren annoksen (32 mg/kg/vrk) ryhmässä että pienemmän annoksen ryhmässä (lisäys ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkitsevä). Plasma-altistus kasvainten kehittymisen oletetulla kynnyksellä rotilla (s.o. annoksella, jolla ei FAH:ta eikä maksakasvaimia havaittu) oli samaa luokkaa kuin kliininen altistus. Mikafungiinin mahdollisen kyvyn aiheuttaa maksakasvaimia rotilla merkitystä ihmisen hoidon kannalta ei tiedetä.

Mikafungiinin toksikologisissa tutkimuksissa toistuvan suonensisäisen annostelun jälkeen rotilla ja/tai koirilla osoitettiin haitallisia vasteita maksassa, virtsateissä, punasoluissa ja urosten lisääntymiselimissä. Altistustasot, joilla näitä vaikutuksia ei esiintynyt (NOAEL), olivat samaa luokkaa tai alhaisempia kuin kliiniset altistustasot. Näiden haitallisten vasteiden voidaan siis odottaa esiintyvän myös mikafungiinin kliinisessä käytössä ihmisellä.

Tavanmukaisissa turvallisuutta koskevissa farmakologisissa kokeissa mikafungiinilla havaittiin olevan sydämeen ja verisuoniin kohdistuvia ja histamiinia vapauttavia vaikutuksia, ja nämä vaikutukset näyttivät riippuvan siitä, kuinka pitkän aikaa kynnysarvo ylittyi. Infuusioajan pidentäminen, joka pienensi plasman pitoisuushuippua, näytti vähentävän näitä vaikutuksia.

Rotilla tehdyissä toistuvia annoksia koskevissa toksisuustutkimuksissa maksatoksisuuden merkkejä olivat maksaentsyymien nousu ja maksasolujen rappeumamuutokset, joihin liittyi kompensoivan regeneraation merkkejä. Koiralla maksaan kohdistuneita vaikutuksia olivat maksan painon lisääntyminen ja sentrilobulaarinen hypertrofia. Maksasolujen degeneratiivisia muutoksia ei havaittu.

Rotilla tehdyissä 26-viikon toistuvia annoksia koskevissa tutkimuksissa havaittiin munuaisaltaan epiteelin vakuolisaatiota ja virtsarakon epiteelin vakuolisaatiota ja paksuuntumista (hyperplasiaa). Toisessa 26 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa virtsarakon välimuotoisen epiteelin solujen hyperplasian ilmaantuvuus oli kuitenkin paljon vähäisempi. Nämä löydökset osoittivat korjautuvuutta 18 kuukauden seurantajakson aikana. Mikafungiinin annostelun kesto näissä rotilla tehdyissä tutkimuksissa (6 kuukautta) on pitempi kuin mikafungiiniannostelun tavallinen kesto potilailla (ks. kohta 5.1).

Mikafungiini aiheutti veren hemolyysiä kaniineilla *in vitro*. Rotilla havaittiin hemolyyttisen anemian merkkejä toistuvien mikafungiini-bolusinjektioiden jälkeen. Toistuvia annoksia koskevissa tutkimuksissa koirilla ei havaittu hemolyyttistä anemiaa.

Lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevissa tutkimuksissa havaittiin poikasten syntymäpainon laskua. Kaniineilla havaittiin yksi tiineyden keskeytyminen käytettäessä annosta 32 mg/kg/vrk. Urosrotille 9 viikon ajan annettu laskimonsisäinen hoito aiheutti lisäkivestiehäiden duktaalisten epididymaalisten solujen vakuolisaatiota, lisäsi lisäkivesten painoa ja vähensi siittiösolujen määrää (15 %:lla). 13 ja 26 viikkoa kestäneissä tutkimuksissa näitä muutoksia ei kuitenkaan esiintynyt. Täysi-ikäisillä koirilla todettiin siementiehyiden atrofiaa ja siementiehyeen epiteelin vakuolisaatiota sekä siittiöiden määrän vähenemistä lisäkiveksissä pitkäkestoisen hoidon jälkeen (39 viikkoa), mutta ei 13 viikon hoidon jälkeen. Nuorilla koirilla 39 viikon hoito ei aiheuttanut leesioita kiveksissä eikä

lisäkiveksissä annosriippuvaisesti hoidon lopulla, mutta 13 viikon lääkkeettömän jakson jälkeen havaittiin hoidettujen koirien ryhmissä annosriippuvainen lisäys näiden leesiodien määrässä. Rotilla tehdyissä hedelmällisyyttä ja alkion varhaiskehitystä koskevissa tutkimuksissa ei havaittu hedelmällisyyden heikkenemistä uroksilla eikä naarailla.

Mikafungiinin ei todettu olevan mutageeninen eikä klastogeeninen, kun sitä arvioitiin tavanmukaisella koesarjalla *in vitro* ja *in vivo*, sekä rotan maksasoluilla tehdyllä UDS-kokeella (Unscheduled DNA Synthesis) *in vitro*.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti
Sitruunahappo (pH:n säätämiseksi)
Natriumhydroksidi (pH:n säätämiseksi)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa tai infusoida yhdessä muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

Avaamaton injektiopullo:

Micafungin Mylan 50 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos: 3 vuotta

Micafungin Mylan 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos: 30 kuukautta

Käyttökuntoon saatettu konsentraatti injektiopullossa

Käytössä olevan valmisteen on todettu pysyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti vakaana 24 tuntia 25 °C:ssa sekoitettuna 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusioliuokseen tai 50 mg/ml (5 %) dekstroosi-infuusioliuokseen.

Laimennettu infuusioliuos

Käytössä olevan valmisteen on todettu pysyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti vakaana 24 tuntia 25 °C:ssa valolta suojattuna ja laimennettuna 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusioliuoksella tai 50 mg/ml (5 %) dekstroosi-infuusioliuoksella.

Mikrobiologiselta kannalta katsoen käyttökuntoon saadetut ja laimennetut liuokset tulisi käyttää välittömästi. Jos niitä ei käytetä heti, ovat säilytysaika ja olosuhteet ennen käyttöä käyttäjän vastuulla, eikä säilytyksen tulisi normaalisti ylittää 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa.

6.4 Säilytys

Avaamattomat injektiopullot

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Lääkevalmiste kestää suoraa valoaltistusta enintään 60 vuorokautta (2 kuukautta).

Käyttökuntoon saatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

10 ml:n injektiopullo kirkasta tyyppin I lasia, joka on suljettu harmaalla isobutyleeni-isopreenikumitulpalla ja alumiinisinetillä, jossa sininen muovinen repäisykorkki (Micafungin Mylan 50 mg) ja punainen muovinen repäisykorkki (Micafungin Mylan 100 mg). Injektiopullo on kääritty UV-säteilyltä suojaavaan kalvoon.

Saatavana 1 injektiopullon pakkauksissa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Micafungin Mylan sekoitetaan ja laimennetaan seuraavasti:

1. Muovinen suojus tulee poistaa injektiopullostaa ja tulppa desinfioida alkoholilla.
2. 5 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusioliuosta tai 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infuusioliuosta (otetaan 100 ml:n pullosta/pussista) injisoidaan aseptisesti ja hitaasti jokaiseen injektiopulloon sisäseinää pitkin. Vaikka konsentraatti vaahtoutuu, kaikki mahdollinen tulee tehdä muodostuvan vaahton määrän minimoimiseksi. Riittävä määrä Micafungin Mylan -injektiopulloja saatetaan käyttövalmiiksi, jotta saadaan vaadittava annos mg:na (katso alla oleva taulukko).
3. Injektiopulloa pyöritellään varovaisesti. ÄLÄ RAVISTA. Jauhe liukenee kokonaan. Konsentraatti tulee käyttää välittömästi. Injektiopullo on tarkoitettu ainoastaan kertakäyttöön. Sen vuoksi käyttämättä jäänyt konsentraatti on välittömästi hävitettävä.
4. Kaikki käyttövalmiiksi saatettu konsentraatti vedetään ulos jokaisesta injektiopullostaa ja palautetaan infuusiopulloon/-pussiin, josta liuos alun perin otettiin. Laimennettu infuusioliuos tulee käyttää välittömästi. Käytössä olevan valmisteen on todettu pysyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti vakaana 24 tuntia 25 °C:ssa valolta suojattuna ja edellä kuvatulla tavalla laimennettuna.
5. Infuusiopulloa/-pussia käännettäessä varovaisesti laimennetun liuoksen sekoittamiseksi, mutta EI ravistella, vaahtoutumisen välttämiseksi. Liuosta ei saa käyttää jos se on sameaa tai saostunut.
6. Laimennetun infuusioliuoksen sisältävä infuusiopullo/-pussi sijoitetaan suljettavaan valoa läpäisemättömään pussiin liuoksen suojaamiseksi valolta.

Infuusioliuoksen valmistaminen

Annos (mg)	Käytettävä Micafungin Mylan -injektiopullo (mg/injektiopullo)	Injektiopulloon lisättävän natriumkloridin 9 mg/ml (0,9 %) tai glukoosin 50 mg/ml (5 %) tilavuus	Käyttövalmiiksi saatetun kuiva-aineen tilavuus (pitoisuus)	Tavanomainen infuusio (lisätään 100 millilitraksi) Lopullinen pitoisuus
50	1 x 50	5 ml	n. 5 ml (10 mg/ml)	0,5 mg/ml
100	1 x 100	5 ml	n. 5 ml (20 mg/ml)	1,0 mg/ml
150	1 x 100 + 1 x 50	5 ml	n. 10 ml	1,5 mg/ml
200	2 x 100	5 ml	n. 10 ml	2,0 mg/ml

Käyttövalmiiksi saatettu ja laimennettu liuos annetaan laskimonsisäisenä infuusiona noin 1 tunnin aikana.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Mylan AB
Box 23033
10435 Stockholm
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

50 mg: 37150
100 mg: 37151

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.06.2020

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Micafungin Mylan 50 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
Micafungin Mylan 100 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Micafungin Mylan 50 mg

En injektionsflaska innehåller mikafunginnatrium motsvarande 50 mg mikafungin.
Efter beredning innehåller varje ml mikafunginnatrium motsvarande 10 mg mikafungin.

Micafungin Mylan 100 mg

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
Frystorkat vitt till benvitt pulver

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Micafungin Mylan är indicerat för:

Vuxna, ungdomar \geq 16 år samt äldre:

- Behandling av invasiv candidiasis.
- Behandling av esofageal 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 (ANC < 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 (ANC < 500 celler/ μ l) under 10 eller fler dagar.

I beslutet att använda Micafungin Mylan bör den potentiella risken för utveckling av levertumörer tas i beaktande (se avsnitt 4.4). Micafungin Mylan 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 Micafungin Mylan bör initieras av läkare med erfarenhet av behandling av systemiska 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 \leq 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, d.v.s. 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 \leq 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 \leq 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, d.v.s. om kulturerna eller symtomen kvarstår, kan dosen ökas till 200 mg/dygn hos patienter med kroppsvikt > 40 kg eller till 4 mg/kg/dag hos patienter med kroppsvikt \leq 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 Micafungin Mylan 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 fastställts tillräckligt. Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2.

Administreringssätt

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/spädning 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 för 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 noga 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 noga 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).

Hjälpämnen med känd effekt

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, 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 trettioprocentig 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

Det finns inga data från användningen av mikafungin hos gravida kvinnor. I djurstudier passerade mikafungin placentarriären och reproduktionstoxicitet sågs (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd.

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

Amning

Det är inte känt om mikafungin utsöndras i bröstmjölk. Djurstudier har påvisat utsöndring av mikafungin i dimjölk. Ett beslut måste fattas om man ska fortsätta med/avbryta amningen eller fortsätta med/avbryta behandling med mikafungin efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med mikafunginbehandling för modern.

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 fosfat 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 organsystemklass enligt MedDRA-terminologin. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Organsystemklass	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	disseminerad intravasal koagulation (DIC)
Immunsystemet		anafylaktiska/ anafylaktoida reaktioner (se avsnitt 4.4), överkänslighet		anafylaktisk - och anafylaktoid chock (se avsnitt 4.4)
Endokrina systemet		hyperhidros		
Metabolism och nutrition	hypokalemi, hypomagnesemi, hypokalcemi	hyponatremi, hyperkalemi, hypofosfatemi, anorexi		
Psykiska störningar		sömlöshet, ångest, förvirring		
Centrala och perifera nervsystemet	huvudvärk	somnolens, darrningar, yrsel, smakrubbningar		
Hjärtat		takykardi, hjärtklappning, bradykardi		

Blodkärl	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 gammaglutamyltransferaser, 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,		
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.

Pediatriisk 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 dubbelt så ofta som hos äldre patienter (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 godkännts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

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.

PK/PD-förhållande

En korrelation mellan exponering av mikafungin dividerat med MIC (AUC/MIC) och effekt, definierad som förhållandet som krävs för att uppnå åtminstone en statisk 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 Micafungin Mylan är dessa förhållanden uppnåeliga för vildtyp fördelningen av *Candida* spp.

Resistensmekanism(er)

För liksom 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.

Breakpoints

EUCAST breakpoints

<i>Candida</i> -arter	MIC breakpoint (mg/l)	
	≤S (Mottaglig)	>R (Resistent)
<i>Candida albicans</i>	0,016 ATU: 0,03	0,016
<i>Candida glabrata</i>	0,03	0,03
<i>Candida parapsilosis</i>	2	2
<i>Candida tropicalis</i> ¹	Otillräckliga bevis	
<i>Candida krusei</i> ¹	Otillräckliga bevis	
<i>Candida guilliermondii</i> ¹	Otillräckliga bevis	
Övriga <i>Candida</i> spp.	Otillräckliga bevis	

¹ MIC för *C. tropicalis* är 1-2 tvåfaldiga utspädningar högre än för *C. albicans* and *C. glabrata*. I den kliniska studien var det lyckade resultatet numeriskt något mindre för *C. tropicalis* än för *C. albicans* vid båda doserna (100 och 150 mg dagligen). Dock var skillnaden inte signifikant och om den kan översättas till en relevant klinisk skillnad är oklart. MICs för *C. krusei* är cirka tre tvåfaldiga utspädningar högre än för *C. albicans* och på samma sätt, de för *C. guilliermondii* är cirka åtta tvåfaldiga spädningsteg högre. Dessutom var det endast ett litet antal av fallen i de kliniska studierna som involverade dessa arter. Det betyder att det inte finns tillräckligt med bevis för att indikera huruvida vildtyp populationer av dessa patogener kan anses mottagliga för mikafungin.

Kommentar om ATU

Om S till anidulafungin, rapportera som S och lägg till följande kommentar: "Isolater som är känsliga för anidulafungin med mikafungin MIC på 0,03 mg/l har inte en fks-mutation som ger resistens mot echinocandiner". Om inte S till anidulafungin, rapportera som R och hänvisa till referenslaboratorium för fks-sekvensering och bekräftelse av MIC:er.

Information från kliniska studier

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 mediadosen 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/ μ l). Mediandurationen för neutropenin 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. Medelvärden 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 μ g/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 14 C-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 moderssubstanten.

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 överbrygningsstudie 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 modulering 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 orientalsk) 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 upprepad intravenös dosering 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 leverenzymerna 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 hanrättor 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 mutagen eller klastogen när en standarduppsättning av *in vitro*- och *in vivo*-tester, bl.a. en *in vitro* UDS-studie (unscheduled DNA synthesis) på hepatocyter från honrättor, utvärderades.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
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

Oöppnad injektionsflaska:

Micafungin Mylan 50 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning: 3 år.

Micafungin Mylan 100 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning: 30 månader

Rekonstituerat koncentrat i injektionsflaska

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats för upp till 24 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 24 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.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Oöppnade injektionsflaskor

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Läkemedlet tål direkt exponering för ljus i upp till 60 dagar (2 månader).

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning och spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

10 ml klar injektionsflaska av glas (typ I), försluten med grå gummipropp av isobutylen-isopren och en aluminiumförsegling med ett blått flipp-off lock av plast för Micafungin Mylan 50 mg och ett rött flipp-off lock av plast för Micafungin Mylan 100 mg. Flaskan är insvept i en film som skyddar mot UV-ljus.

Levereras i förpackningar med 1 injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Micafungin Mylan bereds och spädes 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, lösning eller glukos 50 mg/ml (5 %) infusionsvätska, lösning (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 Micafungin Mylan 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 24 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, lösning

Dos (mg)	Micafungin Mylan injektionsflaskor att använda (mg/injektionsflaska)	Volym natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) eller glukos 50 mg/ml (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

Mylan AB
Box 23033
10435 Stockholm
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

50 mg: 37150
100 mg: 37151

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

15.06.2020