

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Mikafungin Actavis, 50 mg, prašak za koncentrat za rastvor za infuziju

Mikafungin Actavis, 100 mg, prašak za koncentrat za rastvor za infuziju

INN: mikafungin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Mikafungin Actavis, 50 mg, prašak za koncentrat za rastvor za infuziju

Jedna bočica sadrži 50 mg mikafungina (u obliku mikafungin-natrijuma).

Nakon rekonstitucije, 1 ml rastvora sadrži 10 mg mikafungina (u obliku mikafungin-natrijuma).

Mikafungin Actavis 100 mg, prašak za koncentrat za rastvor za infuziju

Jedna bočica sadrži 100 mg mikafungina (u obliku mikafungin-natrijuma).

Nakon rekonstitucije, 1 ml rastvora sadrži 20 mg mikafungina (u obliku mikafungin-natrijuma).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za rastvor za infuziju.

Beo do skoro beo prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Mikafungin Actavis je indikovano za:

Odrasli, adolescenti uzrasta ≥ 16 godina i starije osobe:

- Lečenje invazivne kandidijaze;
- Lečenje ezofagealne kandidijaze kod pacijenata kod kojih je intravenska primena odgovarajući način primene leka;
- Profilaksu *Candida* infekcije kod pacijenata podvrgnutih alogenoj transplantaciji matičnih ćelija hematopoeze ili kod pacijenata kod kojih se očekuje neutropenija (apsolutni broj neutrofila < 500 ćelija/mikrolitru) tokom 10 ili više dana.

Deca (uključujući novorođenčad) i adolescenti uzrasta < 16 godina:

- Lečenje invazivne kandidijaze.
- Profilaksu *Candida* infekcije kod pacijenata podvrgnutih alogenoj transplantaciji matičnih ćelija hematopoeze ili kod pacijenata kod kojih se očekuje neutropenija (apsolutni broj neutrofila < 500 ćelija/mikrolitru) tokom 10 ili više dana.

Pri donošenju odluke o primeni leka Mikafungin Actavis treba uzeti u obzir mogući rizik za razvoj tumora jetre (videti odeljak 4.4). Iz tog razloga lek Mikafungin Actavis treba primenjivati samo

ukoliko drugi antimikotici nisu odgovarajući.

Potrebno je razmotriti zvanične/nacionalne smernice o pravilnoj primeni antimikotika.

4.2. Doziranje i način primene

Primenu leka Mikafungin Actavis treba da započne lekar sa iskustvom u lečenju gljivičnih infekcija.

Doziranje

Pre početka lečenja treba uzeti uzorke za kultivaciju kulture gljivica i obaviti druga bitna laboratorijska ispitivanja (uključujući histopatologiju) kako bi se izolovali i utvrdili uzročnici. Primena leka se može započeti pre nego što se dobiju rezultati kultivisanih kultura i drugih laboratorijskih ispitivanja. Međutim, nakon dobijanja rezultata, lečenje gljivične infekcije treba uskladiti prema dobijenim rezultatima.

Doziranje leka Mikafungin Actavis zavisi od telesne mase pacijenta, kako je prikazano u sledećim tabelama.

Primena kod odraslih, adolescenata ≥ 16 godina i starijih osoba

Indikacija	Telesna masa	
	> 40 kg	≤ 40 kg
Lečenje invazivne kandidijaze	100 mg dnevno*	2 mg/kg dnevno*
Lečenje ezofagealne kandidijaze	150 mg dnevno	3 mg/kg dnevno
Profilaksa <i>Candida</i> infekcije	50 mg dnevno	1 mg/kg dnevno

*Ako odgovor pacijenata na primenjeno lečenje nije odgovarajući, npr. kultura je i dalje pozitivna ili ako se kliničko stanje pacijenta ne poboljšava, doza se može povećati na 200 mg dnevno kod pacijenata telesne mase > 40 kg ili 4 mg/kg dnevno kod pacijenata telesne mase ≤ 40 kg.

Trajanje terapije

Invazivna kandidijaza: Infekcije *Candidom* treba lečiti najmanje 14 dana. Lečenje antimikoticima treba nastaviti najmanje nedelju dana nakon što se uzastopno dobiju dve negativne hemokulture i **nakon** nestanka kliničkih znakova i simptoma infekcije.

Ezofagealna kandidijaza: Za lečenje ezofagealne kandidijaze, lek Mikafungin Actavis treba primenjivati još najmanje jednu nedelju nakon nestanka kliničkih znakova i simptoma.

Profilaksa *Candida* infekcije: Za profilaksu *Candida* infekcije, lek Mikafungin Actavis treba primenjivati još najmanje jednu nedelju nakon oporavka neutrofila.

Primena kod dece uzrasta ≥ 4 meseca do uzrasta adolescenata < 16 godina

Indikacija	Telesna masa	
	> 40 kg	≤ 40 kg
Lečenje invazivne kandidijaze	100 mg dnevno*	2 mg/kg dnevno*
Profilaksa <i>Candida</i> infekcije	50 mg dnevno	1 mg/kg dnevno

*Ako odgovor pacijenata na primenjeno lečenje nije odgovarajući, npr. kultura je i dalje pozitivna ili ako se kliničko stanje pacijenata ne poboljšava, doza se može povećati na 200 mg dnevno kod pacijenata telesne mase > 40 kg ili 4 mg/kg dnevno kod pacijenata telesne mase ≤ 40 kg.

Primena kod dece (uključujući novorođenčad) uzrasta < 4 meseca

<u>Indikacija</u>	
Lečenje invazivne kandidijaze	4-10 mg/kg dnevno*
Profilaksa <i>Candida</i> infekcije	2 mg/kg dnevno

* Dozom mikafungina od 4 mg/kg kod dece mlađe od 4 meseca se postiže izloženost leku približno kao kod odraslih koji primaju dozu od 100 mg dnevno u lečenju invazivne kandidijaze. Ako se sumnja na infekciju centralnog nervnog sistema (CNS) treba primeniti veću dozu (npr. 10 mg/kg), zbog dozno zavisne penetracije mikafungina u CNS (videti odeljak 5.2).

Trajanje lečenja

Invazivna kandidijaza: Infekciju *Candidom* treba lečiti najmanje 14 dana. Lečenje antimikoticima treba da se nastavi još najmanje jednu nedelju nakon što se uzastopno dobiju dve negativne hemokulture i **nakon** nestanka kliničkih znakova i simptoma infekcije.

Profilaksa Candida infekcije: Za profilaksu *Candida* infekcije, lek Mikafungin Actavis treba primenjivati još najmanje jednu nedelju nakon oporavka neutrofila. Iskustvo sa lekom Mikafungin Actavis kod pacijenata mlađih od 2 godine je ograničeno.

Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 5.2). Trenutno nema dovoljno podataka o primeni leka Mikafungin Actavis kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre i njegova primena se ne preporučuje kod ovih pacijenata (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak 5.2).

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost doze od 4 i 10 mg/kg, primenjene u lečenju invazivne kandidijaze sa zahvaćenošću CNS kod dece mlađe od 4 meseca (uključujući novorođenčad), nije ustanovljena na odgovarajući način putem kontrolisanih kliničkih ispitivanja. Trenutno dostupni podaci su opisani u odeljcima 4.8, 5.1, 5.2.

Način primene

Za intravensku upotrebu.

Nakon rekonstitucije i razblaživanja, rastvor treba primeniti intravenskom infuzijom u trajanju od približno 1 sat. Brže infuzije mogu dovesti do učestalijeg ispoljavanja reakcija sa oslobađanjem histamina kao medijatora.

Uputstvo o rekonstituciji i razblaživanju videti u odeljku 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu, na druge ehinokandine ili na bilo koju od pomoćnih supstanci, navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Dejstvo na jetru:

Kod pacova je, nakon lečenja od 3 meseca ili duže, primećen razvoj žarišta izmenjenih hepatocita i hepatocelularnih tumora. Pretpostavljeni prag za razvoj tumora kod pacova se nalazi otprilike u opsegu kliničke izloženosti leku. Klinički značaj ovog nalaza nije poznat. Tokom lečenja mikafunginom potrebno je pažljivo pratiti funkciju jetre. Da bi se smanjio rizik od adaptivne regeneracije i posledično mogućeg nastanka tumora jetre, preporučuje se rano prekidanje terapije ako su vrednosti ALT/AST značajno i neprekidno povećane. Terapiju mikafunginom treba sprovesti na osnovu pažljive procene odnosa rizika i koristi, naročito kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre ili hroničnim oboljenjima jetre za koja je poznato da predstavljaju preneoplastično stanje, kao što su uznapredovala fibroza jetre, ciroza, virusni hepatitis, neonatalna bolest jetre ili urođeni enzimski poremećaji, ili istovremena primena lekova koji imaju hepatotoksična i/ili genotoksična svojstva.

Primena mikafungina je bila povezana sa značajnim oštećenjem funkcije jetre (povećane vrednosti ALT-a, AST-a ili ukupnog bilirubina > 3 puta iznad gornje granice normalnih vrednosti) kod zdravih dobrovoljaca i kod pacijenata. Kod nekih pacijenata su zabeleženi teži poremećaji funkcije jetre, hepatitis ili insuficijencija jetre uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom. Pedijatrijski pacijenti uzrasta do 1 godine mogu biti skloniji oštećenju jetre (videti odeljak 4.8).

Anafilaktičke reakcije

Tokom primene mikafungina mogu se javiti anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije, uključujući i šok. Ukoliko se pojave ove reakcije, infuziju mikafungina treba prekinuti i primeniti odgovarajuće lečenje.

Reakcije na koži

Zabeležene su eksfolijativne reakcije na koži, kao što su *Stevens-Johnson*-ov sindrom i toksična epidermalna nekroliza. Ako se kod pacijenata razvije osip, potrebno je pažljivo pratiti pacijenta i prekinuti primenu mikafungina u slučaju napredovanja lezija.

Hemoliza

Kod pacijenata na terapiji mikafunginom su zabeleženi retki slučajevi hemolize, uključujući i akutnu intravaskularnu hemolizu ili hemolitičku anemiju. Pacijente kod kojih se jave klinički ili laboratorijski znaci hemolize tokom primene mikafungina, treba pažljivo pratiti zbog mogućeg pogoršanja ovih stanja i treba proceniti odnos rizika i koristi za nastavak lečenja mikafunginom.

Dejstvo na bubrege

Mikafungin može prouzrokovati probleme sa bubrežima, bubrežnu insuficijenciju i poremećene rezultate testova funkcije bubrega. Pacijente treba pažljivo pratiti zbog mogućeg pogoršanja funkcije bubrega.

Interakcije s drugim lekovima

Mikafungin i amfotericin B dezoksiholat se smeju istovremeno primenjivati samo ukoliko je jasno dokazana korist od ovakve primene u odnosu na rizike, a istovremeno treba pažljivo pratiti toksičnost amfotericin B dezoksiholata (videti odeljak 4.5).

Pacijente koji primaju sirolimus, nifedipin ili itrakonazol u kombinaciji sa lekom Mikafungin Actavis treba pratiti zbog toksičnosti sirolimusa, nifedipina ili itrakonazola i, ako je neophodno, treba smanjiti dozu sirolimusa, nifedipina ili itrakonazola (videti odeljak 4.5).

Pedijatrijska populacija

Učestalost pojave nekih neželjenih reakcija je bila veća kod pedijatrijskih pacijenata nego kod odraslih pacijenata (videti odeljak 4.8).

Sadržaj natrijuma

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po dozi, tj. suštinski je bez natrijuma.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Mikafungin ima mali potencijal interakcije sa drugim lekovima koji se metabolišu putem CYP3A.

Sprovedena su ispitivanja interakcije lekova kod zdravih ispitanika kako bi se procenila mogućnost interakcija mikafungina i mikofenolat mofetila, ciklosporina, takrolimusa, prednizolona, sirolimusa, nifedipina, flukonazola, ritonavira, rifampicina, itrakonazola, vorikonazola i amfotericina B. Nisu dokazane promene farmakokinetike mikafungina u ovim ispitivanjima. Kod istovremene primene ovih lekova nisu potrebna prilagođavanja doze mikafungina. Izloženost (PIK) itrakonazolu, sirolimusu i nifedipinu bila je blago povećana u prisustvu mikafungina (22%, 21% odnosno 18%).

Istovremena primena mikafungina sa amfotericin B dezoksiholatom bila je povezana sa povećanjem izloženosti amfotericin B dezoksiholatu za 30%. S obzirom na to da ovo može biti klinički značajno, ovi lekovi se smeju primenjivati istovremeno samo kad korist primene leka jasno premašuje rizike primene leka, uz pažljivo praćenje toksičnosti amfotericin B dezoksiholata (videti odeljak 4.4).

Pacijente koji primaju sirolimus, nifedipin ili itrakonazol u kombinaciji sa lekom Mikafungin Actavis treba pratiti zbog toksičnosti sirolimusa, nifedipina ili itrakonazola i ukoliko je potrebno, smanjiti doze sirolimusa, nifedipina ili itrakonazola (videti odeljak 4.4).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primeni mikafungina kod trudnica. Prilikom ispitivanja na životinjama, mikafungin je prolazio placentu i primećena je reproduktivna toksičnost (videti odeljak 5.3). Mogući rizik za ljude nije poznat.

Lek Mikafungin Actavis ne treba primenjivati tokom trudnoće, osim kada postoji jasna potreba za terapijom.

Dojenje

Nije poznato da li se mikafungin izlučuje u majčino mleko kod ljudi. Ispitivanja na životinjama su pokazala da se mikafungin izlučuje u mleko ženki tokom laktacije. Odluku o nastavku ili prekidu dojenja odnosno nastavku ili prekidu terapije lekom Mikafungin Actavis treba doneti uzimajući u obzir korist dojenja za dete i korist terapije lekom Mikafungin Actavis za majku.

Plodnost

Prilikom ispitivanja na životinjama primećena je testikularna toksičnost (videti odeljak 5.3). Mikafungin može delovati na plodnost kod muškaraca.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Mikafungin nema uticaja ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama. Međutim, pacijente treba obavestiti da je tokom terapije mikafunginom prijavljena vrtoglavica (videti odeljak 4.8).

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Na osnovu iskustva iz kliničkog ispitivanja, ukupno 32,2% pacijenata je imalo neželjene reakcije na lek. Najčešće prijavljene neželjene reakcije su bile mučnina (2,8%), povišena vrednost alkalne fosfataza u krvi (2,7%), flebitis (2,5%), primarno kod pacijenata zaraženih HIV-om sa zahvaćenim perifernim venama), povraćanje (2,5%) i povećana vrednost aspartat aminotransferaze (2,3%).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

U sledećoj tabeli su navedene neželjene reakcije prema klasifikaciji sistema organa i MedDRA preporučenoj terminologiji. Unutar svake grupe prema učestalosti, neželjene reakcije su navedene prema opadajućoj ozbiljnosti.

Klasa sistema organa	Često ≥ 1/100 do < 1/10	Povremeno ≥ 1/1000 do < 1/100	Retko ≥ 1/10000 do < 1/1000	Nepoznato (učestalost se ne može proceniti iz dostupnih podataka)
Poremećaji krvi i limfnog sistema	leukopenija, neutropenija, anemija	pancitopenija, trombocitopenija, eozinofilija, hipoalbuminemija	hemolitička anemija, hemoliza (videti odeljak 4.4)	diseminovana intravaskularna koagulacija
Poremećaji imunskog sistema		anafilaktička / anafilaktoidna reakcija (videti odeljak 4.4), preosetljivost		Anafilaktički/anafilaktoidni šok (videti odeljak 4.4)
Endokrini poremećaji		hiperhidroza		
Poremećaji metabolizma i ishrane	hipokalemija, hipomagnezemija, hipokalcemija	hiponatremija, hiperkalemija, hipofosfatemija, anoreksija		
Psihijatrijski poremećaji		nesanica, anksioznost, stanje konfuzije		
Poremećaji nervnog sistema	glavobolja	somnolencija, tremor, vrtoglavica, disgeuzija		
Kardiološki poremećaji		tahikardija, palpitacije, bradikardija		
Vaskularni poremećaji	flebitis	hipotenzija, hipertenzija, naleti crvenila uz osećaj vrućine		šok

Respiratorni, torakalni, i medijastinalni poremećaji		dispneja		
Gastrointestinalni poremećaji	mučnina, povraćanje, proliv, abdominalni bol	dispepsija, konstipacija		
Hepatobilijarni poremećaji	povećane vrednosti alkalne fosfataze u krvi, povećane vrednosti aspartat aminotransferaze, povećane vrednosti alanin aminotransferaze, povećane vrednosti bilirubina u krvi (uključujući hiperbilirubinemiju), poremećaj rezultata ispitivanja funkcije jetre	insuficijencija jetre (videti odeljak 4.4), povećane vrednosti gama-glutamil transferaza, žutica, holestaza, hepatomegalija, hepatitis		hepatocelularno oštećenje uključujući smrtne slučajeve (videti odeljak 4.4)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip	urtikarija, svrab, eritem		Toksične kožne erupcije, multiformni eritem, <i>Stevens-Johnson-ov</i> sindrom, toksična epidermalna nekroliza (videti odeljak 4.4)
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema		Povećane vrednosti kreatinina u krvi, povećana koncentracija uree u krvi, pogoršanje renalne insuficijencije		oštećenje funkcije bubrega (videti odeljak 4.4), akutna renalna insuficijencija
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	povišena telesna temperatura, rigor	tromboza na mestu primene injekcije, zapaljenje na mestu primene injekcije, bol na mestu primene injekcije, periferni edemi		

Laboratorijski nalazi		Povećane vrednosti laktat dehidrogenaze u krvi		
-----------------------	--	--	--	--

Opis odabranih neželjenih reakcija

Mogući simptomi slični alergiji

U kliničkim ispitivanjima su zabeleženi simptomi poput osipa i rigora. Većinom su bili blagog do umerenog intenziteta i nisu ograničavali primenu leka. Ozbiljne reakcije (npr. anafilaktoidna reakcija 0,2%, 6/3028) povremeno su beležene tokom terapije mikafunginom i samo kod pacijenata sa ozbiljnim osnovnim bolestima (npr. uznapredovali AIDS, maligne bolesti) koje su zahtevale istovremeno lečenje većim brojem lekova.

Neželjene reakcije koje su se ispoljile na jetri

Ukupna incidenca neželjenih reakcija koje su se ispoljile na jetri kod pacijenata lečenih mikafunginom u kliničkim ispitivanjima iznosila je 8,6% (260/3028). Neželjene reakcije su uglavnom bile blage i umerene. Najčešće reakcije bile su povećanje vrednosti AP (2,7%), AST (2,3%), ALT (2,0%), bilirubina u krvi (1,6%) i poremećaj rezultata ispitivanja funkcije jetre (1,5%). Kod nekoliko pacijenata je (1,1%; 0,4% ozbiljne) prekinuta terapija zbog neželjenog događaja. Slučajevi ozbiljnog poremećaja funkcije jetre su se javljali povremeno (videti odeljak 4.4).

Reakcije na mestu primene injekcije

Ni jedna neželjena reakcija na mestu primene injekcije nije ograničavala primenu leka.

Pedijatrijska populacija

Incidenca nekih neželjenih reakcija (navedenih u sledećoj tabeli) bila je veća kod pedijatrijskih pacijenata nego kod odraslih pacijenata. Osim toga, povećanje vrednosti ALT, AST i AP se javljalo oko dva puta češće kod pedijatrijskih pacijenata u uzrastu do 1 godine nego kod starijih pedijatrijskih pacijenata (videti odeljak 4.4). Najverovatniji razlog za pojavu ovih razlika su različite osnovne bolesti kod odraslih ili starijih pedijatrijskih pacijenata uočene u kliničkim ispitivanjima. Na početku ispitivanja, udeo pedijatrijskih pacijenata sa neutropenijom bio je nekoliko puta veći nego kod odraslih pacijenata (40,2% kod dece i 7,3% kod odraslih), kao i udeo pacijenata na alogenoj transplantaciji matičnih ćelija hematopoeze (29,4% odnosno 13,4%) i sa hematološkom malignom bolešću (29,1% odnosno 8,7%).

Poremećaji krvi i limfnog sistema

često trombocitopenija

Kardiološki poremećaji

često tahikardija

Vaskularni poremećaji

često hipertenzija, hipotenzija

Hepatobilijarni poremećaji

često hiperbilirubinemija, hepatomegalija

Poremećaji bubrega i urinarnog sistema

često akutna insuficijencija bubrega, povećana koncentracija uree u krvi

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

U kliničkim ispitivanjima kod odraslih pacijenata primenjene su ponovljene dnevne doze do 8 mg/kg (maksimalna ukupna doza 896 mg) bez zabeležene toksičnosti koja limitira dozu. Zabeležen je jedan slučaj spontane primene doze od 16 mg/kg na dan kod novorođenčeta. Nisu bile primećene neželjene reakcije povezane sa ovako velikom dozom.

Nema iskustava sa predoziranjem mikafunginom. U slučaju predoziranja potrebno je primeniti opšte suportivne mere i simptomatsko lečenje. Mikafungin je u velikoj meri vezan za proteine plazme i ne može se ukloniti dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antimikotici za sistemsku primenu; ostali antimikotici za sistemsku primenu

ATC šifra: J02AX05

Mehanizam delovanja

Mikafungin nekompetitivno inhibira sintezu 1,3- β -D-glukana, osnovne komponente ćelijskog zida gljivice. 1,3- β -D-glukan nije prisutan u ćelijama sisara.

Mikafungin pokazuje fungicidno delovanje protiv većine vrsta *Candida* i izrazito inhibira aktivni rast hifa kod vrsta *Aspergillus*.

Farmakodinamski efekti

U modelima kandidijaze ispitivanim na životinjama uočena je povezanost količnika vrednosti izloženosti mikafunginu i minimalne inhibitorne koncentracije (AUC/MIC) sa efikasnošću, koja se definiše kao odnos neophodan da spreči progresivni rast gljivica. U ovim modelima je bio potreban odnos od ~2400 za *C. Albicans*, a ~1300 za *C. Glabrata*. U preporučenom terapijskom doziranju leka Mikafungin Actavis, ovi odnosi se mogu postići za distribuciju „divljih tipova“ *Candida* sojeva.

Mehanizam (mehanizmi) rezistencije

Kao i za sve antimikrobne lekove, zabeleženi su slučajevi smanjene osetljivosti i rezistencije pa se ne može isključiti unakrsna rezistencija sa drugim ehinokandinima. Smanjena osetljivost na ehinokandine povezana je sa mutacijama u genima Fks1 i Fks2 koji kodiraju glavnu subjedinicu glukana sinteze.

Granice testiranja osetljivosti

Kriterijumi za tumačenje MIC (minimalne inhibitorne koncentracije) za testiranje osetljivosti utvrdio je Evropski komitet za testiranje osetljivosti na antimikrobne lekove (EUCAST) za mikafungin i navedeni su ovde:

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

Klinička efikasnost i bezbednost

Kandidemija i invazivna kandidijaza: Mikafungin (100 mg dnevno ili 2 mg/kg dnevno) je bio podjednako delotvoran i bolje se podnosio od lipozomalnog amfotericina B (3 mg/kg) kao prva linija terapije kandidemije i invazivne kandidijaze u randomizovanom, dvostruko slepom, multinacionalnom ispitivanju neinferiornosti. Medijana trajanja primene mikafungina i lipozomalnog amfotericina B je bila 15 dana (raspon, 4 do 42 dana kod odraslih; 12 do 42 dana kod dece).

Neinferiornost je bila dokazana kod odraslih pacijenata, a slični nalazi su dobijeni i za pedijatrijske subpopulacije (uključujući novorođenčad i nedonoščad). Rezultati delotvornosti bili su dosledni, nezavisno od vrste infektivne gljivice *Candida*, primarnog mesta infekcije i neutropenijskog statusa (videti tabelu).

Mikafungin je imao manje smanjenje prosečne maksimalne procenjene brzine glomerularne filtracije tokom terapije ($p < 0,001$) i manju incidencu reakcija vezanih za primenu infuzije ($p = 0,001$) od lipozomalnog amfotericina B.

Ukupni uspeh terapije prema planu ispitivanja, Ispitivanje invazivne kandidijaze

	Mikafungin		Lipozomalni amfotericin B		% razlike [95% CI]
	N	n (%)	N	n (%)	
Odrasli pacijenti					
Ukupni uspeh terapije	202	181 (89,6)	190	170 (89,5)	0,1 [-5,9; 6,1] †
Ukupni uspeh terapije prema neutropenijskom statusu					
Neutropenija na početku	24	18 (75,0)	15	12 (80,0)	0,7 [-5,3; 6,7] ‡
Bez neutropenije na početku	178	163 (91,6)	175	158 (90,3)	
Pedijatrijski pacijenti					
Ukupni uspeh terapije	48	35 (72,9)	50	38 (76,0)	-2,7 [-17,3; 11,9] §
u uzrastu < 2 godine	26	21 (80,8)	31	24 (77,4)	
nedonoščad	10	7 (70,0)	9	6 (66,7)	
novorođenčad (u uzrastu od 0 dana do < 4 nedelje)	7	7 (100,0)	5	4 (80,0)	
u uzrastu od 2 do 15 godina	22	14 (63,6)	19	14 (73,7)	
Odrasli i deca zajedno, ukupni uspeh terapije prema vrstama <i>Candida</i>					
<i>Candida albicans</i>	102	91 (89,2)	98	89 (90,8)	
Ne- <i>albicans</i> vrste: ¶ sve	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)	

† Stopa za mikafungin umanjena za stopu za lipozomalni amfotericin B i dvostrani 95% interval poverenja za razliku stope ukupnog uspeha terapije, na osnovu normalne aproksimacije velikog uzorka.

‡ Prilagođeno prema neutropenijskom statusu; primarni parametar praćenja.

§ Pedijatrijska populacija nije bila prikladne veličine za ispitivanje neinferiornosti.

¶ Klinička efikasnost je takođe bila zapažena (< 5 pacijenata) kod sledećih vrsta *Candida*: *C. guilliermondii*, *C. famata*, *C. lusitaniae*, *C. utilis*, *C. inconspicua* i *C. dubliniensis*.

Ezofagealna kandidijaza: U randomizovanom, dvostruko slepom ispitivanju mikafungina u poređenju sa flukonazolom, u prvoj liniji lečenja kandidijaze jednjaka, 518 pacijenata je primilo najmanje jednu dozu ispitivanog leka. Medijana trajanja terapije iznosila je 14 dana, a medijana prosečne dnevne doze iznosila je 150 mg za mikafungin (N = 260) i 200 mg za flukonazol (N = 258). Endoskopski stepen 0 (endoskopski utvrđeno izlečenje) na kraju terapije zapaženo je kod 87,7% (228/260) pacijenata u grupi na terapiji sa mikafunginom i 88,0% (227/258) pacijenata u grupi na terapiji flukonazolom (95% CI za razliku: [-5,9%, 5,3%]). Donja granica 95% CI bila je iznad unapred definisane granice neinferiornosti od -10%, čime se dokazala neinferiornost. Priroda i incidenca neželjenih reakcija bile su slične u obe grupe.

Profilaksa: Mikafungin je bio delotvorniji od flukonazola u sprečavanju invazivnih gljivičnih infekcija kod populacije pacijenata sa velikim rizikom od razvoja sistemske gljivične infekcije (pacijenti na transplantaciji hematopoetskih matičnih ćelija, u randomizovanom, dvostruko slepom, multicentričnom ispitivanju). Uspeh lečenja definisan je kao odsustvo dokaza, verovatnoće ili sumnje na sistemske gljivične infekcije do kraja terapije i odsustvo dokaza ili verovatnoće za sistemske gljivične infekcije do kraja ispitivanja. Većina pacijenata (97%, N = 882) imala je neutropeniju na početku ispitivanja (< 200 neutrofila/mikrolitru). Medijana vremena trajanja neutropenije iznosila je 13 dana. Fiksna dnevna doza mikafungina iznosila je 50 mg (1,0 mg/kg), a flukonazola 400 mg (8 mg/kg). Prosečan period terapije iznosio je 19 dana za mikafungin i 18 dana za flukonazol kod odrasle populacije (N = 798) i 23 dana kod obe terapijske grupe kod pedijatrijske populacije (N = 84).

Stopa uspeha terapije bila je statistički značajno veća za mikafungin nego za flukonazol (1,6% nasuprot 2,4% probojnih „breakthrough“ infekcija). Proboji infekcije prouzrokovane *Aspergillusom* bili su zapaženi kod jednog pacijenta u grupi koja je primala mikafungin u odnosu na 7 pacijenata u grupi koja je primala flukonazol, a dokazane ili verovatne probojne infekcije prouzrokovane *Candidom* bile su zapažene kod 4 pacijenata u grupi koja je primala mikafungin u odnosu na 2 pacijenta u grupi koja je primala flukonazol. Druge probojne infekcije bile su prouzrokovane gljivicama *Fusarium* (kod 1 odnosno 2 pacijenta) i *Zygomycetes* (kod 1 odnosno 0 pacijenata). Priroda i incidenca neželjenih reakcija bile su slične kod ove dve grupe.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Farmakokinetika je linearna kod raspona dnevnih doza od 12,5 mg do 200 mg i od 3 mg/kg do 8 mg/kg. Nema dokaza sistemskog nakupljanja kod ponovljene primene leka, a koncentracije u stanju ravnoteže (*steady-state*) generalno se postižu u roku od 4 do 5 dana.

Distribucija

Nakon intravenske primene, koncentracije mikafungina pokazuju bieksponencijalni pad. Lek se brzo distribuira u tkiva.

U sistemske cirkulaciji mikafungin je uglavnom vezan za proteine plazme (> 99%), prvenstveno za albumin. Vezivanje za albumin ne zavisi od koncentracije mikafungina (10-100 mikrograma/ml).

Volumen distribucije u stanju ravnoteže (Vss) bio je približno 18-19 litara.

Biotransformacija

Neizmenjeni mikafungin je glavno jedinjenje koje cirkuliše u sistemske cirkulaciji. Pokazalo se da se mikafungin metaboliše na nekoliko jedinjenja; od kojih su M-1 (kateholni oblik), M-2 (metoksi oblik od M-1) i M-5 (hidroksilacija na bočnom lancu) metaboliti otkriveni u sistemske cirkulaciji. Izloženost ovim metabolitima je mala i oni ne doprinose ukupnoj delotvornosti mikafungina.

Iako je mikafungin supstrat enzima CYP3A *in vitro*, hidroksilacija pomoću CYP3A nije glavni put metabolisanja mikafungina *in vivo*.

Eliminacija i izlučivanje

Prosečno poluvreme eliminacije iznosi približno 10-17 sati i toliko iznosi za sve doze do 8 mg/kg nakon pojedinačne kao i nakon ponovljene primene leka. Ukupni klirens bio je 0,15-0,3 ml/min/kg kod zdravih ispitanika i odraslih pacijenata i nije zavisio od doze nakon pojedinačne i ponovljene primene leka.

Nakon pojedinačne intravenske primene doze ¹⁴C-mikafungina (25 mg) kod zdravih dobrovoljaca nađeno je 11,6% radioaktivnosti u urinu, a 71,0% u fecesu tokom 28 dana. Ovi podaci pokazuju da se eliminacija mikafungina primarno odvija izvan bubrega. Metaboliti M-1 i M-2 bili su otkriveni samo u tragovima u plazmi, a metabolit M-5, obilnije prisutan, činio je ukupno 6,5% u odnosu na prekursor.

Posebne populacije

Pedijatrijski pacijenti: Kod pedijatrijskih pacijenata vrednosti PIK-a bile su proporcionalne dozi u rasponu od 0,5-4 mg/kg. Telesna masa je uticala na klirens, i prosečne vrednosti klirensa usklađenog prema telesnoj masi kod mlađe dece (u uzrastu od 4 meseca do 5 godina) su približno 1,35 puta veće a 1,14 puta su veće kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta 6 do 11 godina. Starija deca (12-16 godina) su imala prosečne vrednosti klirensa slične onima koje su bile utvrđene kod odraslih pacijenata. Prosečni klirens usklađen prema telesnoj masi kod dece mlađe od 4 meseca je približno 2,6 puta veći nego kod starije dece (12-16 godina) i 2,3 puta veći nego kod odraslih pacijenata.

Studija dodatnih povezivanja farmakokinetičkih/farmakodinamskih podataka je pokazala dozno zavisnu penetraciju mikafungina u CNS sa minimalnom AUC vrednosti od 170 mikrograma*h/L potrebnom da se postigne maksimalna eradikacija gljivičnog prisustva u tkivu CNS. Farmakokinetički modeli za posebne populacije su pokazali da je doza od 10 mg/kg kod dece mlađe od 4 meseca dovoljna da postigne ciljnu izloženost za terapiju *Candida* infekcija u CNS.

Stariji: Kada je primenjeno 50 mg leka jednokratnom infuzijom u trajanju od jednog sata, farmakokinetika mikafungina kod starijih (starosti od 66-78 godina) bila je slična farmakokinetici mikafungina kod mladih (starosti od 20 do 24 godine) ispitanika. Nije potrebno prilagođavanje doze kod starijih pacijenata.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre: U ispitivanju sprovedenom kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh skor: 7-9), (n = 8), farmakokinetika mikafungina se nije značajno razlikovala od one kod zdravih ispitanika (n = 8). Stoga nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre. U ispitivanju sprovedenom kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh skor: 10-12) (n = 8), zapažene su manje koncentracije mikafungina u plazmi i veće koncentracije hidroksi-metabolita (M-5) u plazmi u poređenju sa vrednostima kod zdravih ispitanika (n = 8). Ovi podaci nisu dovoljni da bi podržali preporuke za doziranje leka kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega: Teško oštećenje funkcije bubrega (brzina glomerularne filtracije < 30 ml/min) nije značajno uticala na farmakokinetiku mikafungina. Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega.

Pol/rasa: pol i rasa (bela, crna i žuta) nisu značajno uticali na farmakokinetičke parametre mikafungina. Nije potrebno prilagođavanje doze mikafungina prema polu ili rasi.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Razvoj žarišta izmenjenih hepatocita i hepatocelularnih tumora kod pacova zavisio je kako od doze, tako i od trajanja terapije mikafunginom. Žarišta izmenjenih hepatocita zabeležena nakon terapije u trajanju od 13 nedelja ili duže, bila su prisutna i nakon 13 nedelja po prestanku uzimanja leka i razvila su se u hepatocelularne tumore nakon perioda u kom terapija nije primenjena a koji je trajao koliko i životni vek pacova. Nisu sprovedena standardna ispitivanja kancerogenosti, ali procena je data na osnovu razvoja žarišta izmenjenih hepatocita kod ženki pacova do 20 meseci nakon prestanka tromesečnog lečenja i do 18 meseci nakon prestanka šestomesečnog lečenja. U oba ispitivanja zapažena je povećana incidenca / broj hepatocelularnih tumora nakon 18 i 20 meseci perioda bez primene lečenja, kako u grupi koja je primala veliku dozu od 32 mg/kg na dan, tako i u grupi koja je primala manju dozu (iako razlike nisu bile statistički značajne). Izloženost leku u plazmi u procenjenoj graničnoj koncentraciji za razvoj tumora kod pacova (tj. dozi pri kojoj nisu otkrivena ni žarišta izmenjenih hepatocita, ni tumori jetre) bila je u istom rasponu kao i klinička izloženost. Značaj hepatokancerogenog potencijala mikafungina za terapijsku primenu kod ljudi nije poznat.

Toksikologija mikafungina nakon ponovljene intravenske primene kod pacova i/ili pasa pokazala je štetno dejstvo na jetru, urinarni trakt, crvena krvna zrnca i reproduktivne organe mužjaka. Nivo izloženosti pri kome ova dejstva nisu nastajala (NOAEL) bio je u istom rasponu kao i izloženost kod kliničke primene ili manji. Shodno tome, nastanak ovakvih neželjenih odgovora se može očekivati kod kliničke primene mikafungina kod ljudi.

Standardni farmakološki testovi bezbednosti su pokazali da mikafungin ima dejstvo na kardiovaskularni sistem i oslobađanje histamina za koje se činilo da zavisi od trajanja izloženosti koncentraciji iznad granične vrednosti. Produžavanjem trajanja infuzije, čime se smanjuje maksimalna koncentracija u plazmi, smanjuju se ova dejstva.

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza kod pacova, znakovi hepatotoksičnosti sastojali su se od povećanih vrednosti enzima jetre i degenerativnih promena hepatocita, koji su bili praćeni znakovima kompenzatorne regeneracije. Kod psa se ovo dejstvo na jetru ispoljavalo kao povećanje težine jetre i centrolobularne hipertrofije, i nisu zapažene degenerativne promene hepatocita.

Kod pacova je u ispitivanjima ponovljene doze koja su trajala 26 nedelja zapažena vakuolizacija epitela bubrežne karlice, kao i vakuolizacija i zadebljanje (hiperplazija) epitela mokraćne bešike. U drugom 26-nedeljnom ispitivanju, incidenca hiperplazije prelaznog epitela u mokraćnoj bešici bila je znatno manja. Ovi nalazi su se pokazali reverzibilnim tokom perioda praćenja od 18 meseci. Trajanje primene mikafungina u ispitivanjima na pacovima (6 meseci) bilo je duže od uobičajenog trajanja primene mikafungina kod pacijenata (videti odeljak 5.1).

Mikafungin je u *in vitro* uslovima izazvao hemolizu krvi zečeva. Kod pacova su znakovi hemolitičke anemije bili zapaženi nakon ponovljene bolus injekcije mikafungina. U ispitivanjima ponovljene doze kod pasa nije zapažena hemolitička anemija.

U ispitivanjima reproduktivne i razvojne toksičnosti zabeležena je smanjena telesna masa mladunaca. Jedan pobačaj se dogodio kod zečeva pri dozi od 32 mg/kg na dan. Mužjaci pacova lečeni intravenski tokom 9 nedelja su imali vakuolizaciju epitelnih ćelija kanalića epididimisa, povećanu težinu epididimisa i smanjen broj spermatozoida (za 15%), međutim, tokom ispitivanja, u trajanju od 13 i 26 nedelja, ove promene se nisu pojavile. Kod odraslih pasa je zabeležena atrofija seminifernih tubula sa vakuolizacijom seminifernog epitela i smanjenjem količine sperme u

epididimisu nakon produženog lečenja (39 nedelja), ali ne nakon 13 nedelja lečenja. Kod mladih pasa, 39 nedelja lečenja nije izazvalo dozno zavisne lezije testisa i epididimisa na kraju lečenja, ali nakon razdoblja bez primene leka u trajanju od 13 nedelja u lečenim grupama je zabeleženo povećanje ovih lezija u zavisnosti od doze. Oštećenje plodnosti mužjaka ili ženki nije bilo zapaženo tokom ispitivanja uticaja leka na plodnost i rani embrionalni razvoj kod pacova.

Mikafungin nije mutagen ili klastogen tokom procene u standardnoj bateriji *in vitro* i *in vivo* testova, uključujući *in vitro* test neplanirane sinteze DNK na hepatocitima pacova.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Saharoza

Natrijum-hidroksid (za podešavanje pH)

Limunska kiselina, bezvodna (za podešavanje pH)

6.2. Inkompatibilnost

Lek se ne sme mešati niti primenjivati u infuziji zajedno sa drugim lekovima osim sa onim navedenim u odeljku 6.6.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe neotvorene bočice:

3 godine

Rok upotrebe nakon rekonstitucije:

Dokazana je hemijska i fizička stabilnost u toku do 48 sati na temperaturi od 25 °C, nakon rekonstitucije rastvorom za infuziju natrijum-hlorida koncentracije 9 mg/ml (0,9%) ili rastvorom za infuziju glukoze koncentracije 50 mg/ml (5%).

Rok upotrebe nakon razblaživanja:

Dokazana je hemijska i fizička stabilnost u toku 96 sati na temperaturi do 25 °C, zaštićeno od svetlosti, nakon razblaživanja rastvorom za infuziju natrijum-hlorida koncentracije 9 mg/ml (0,9%) ili rastvorom za infuziju glukoze koncentracije 50 mg/ml (5%).

Lek Mikafungin Actavis ne sadrži konzervanse. Sa mikrobiološke tačke gledišta, rekonstituisani i razblaženi rastvor treba odmah primeniti. Ako se odmah ne upotrebi, odgovornost za vreme i uslove čuvanja pre upotrebe preuzima korisnik, a ono ne bi smelo biti duže od 24 sata na temperaturi od 2 do 8°C, osim ako su rekonstitucija i razblaživanje sprovedeni u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Uslovi čuvanja neotvorene bočice: Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

Za uslove čuvanja nakon rekonstitucije i razblaživanja leka, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja, i posebne opreme za upotrebu, primenu ili implantaciju leka

Unutrašnje pakovanje je bočica od bezbojnog stakla tip I, zapremine 10 ml sa butil gumenim zatvaračem i aluminijumskom kapicom sa polipropilenskim *flip-off* poklopcem.

Bočica je omotana filmom za zaštitu od UV-zračenja.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 staklena bočica sa praškom za

koncentrat za rastvor za infuziju i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

Lek Mikafungin Actavis se ne sme mešati niti primenjivati u infuziji zajedno sa drugim lekovima osim lekova navedenih u daljem tekstu, u uputstvu za primenu. Primenom sterilne tehnike na sobnoj temperaturi, lek Mikafungin Actavis se rekonstituiše i razblažuje na sledeći način:

- Plastični poklopac se mora ukloniti sa bočice, a zatvarač dezinfikovati alkoholom.
- 5 ml rastvora za infuziju natrijum-hlorida koncentracije 9 mg/ml (0,9%) ili rastvora za infuziju glukoze koncentracije 50 mg/ml (5%) (koji se uzmu iz boce/kese za infuziju od 100 ml) treba pod aseptičnim uslovima i sporo ubrizgati u svaku bočicu niz unutrašnju stranu zida bočice. Iako će koncentrat zapeniti, potrebno je učiniti sve da količina stvorene pene bude što manja. Mora se rekonstituisati dovoljan broj bočica leka Mikafungin Actavis kako bi se dobila potrebna doza u mg (videti tabelu ispod).
- Bočicu treba nežno okretati. NE TRESTI BOČICU. Prašak će se potpuno rastvoriti. Koncentrat treba odmah primeniti. Bočica je namenjena isključivo za jednokratnu primenu. Zato se mora odmah odbaciti rekonstituisani koncentrat koji nije primenjen.
- Sav rekonstituisani koncentrat treba izvući iz svake bočice i ubaciti u bocu/kesu za infuziju iz koje je prvobitno uzet rastvor. Razblaženi rastvor za infuziju treba odmah primeniti. Dokazana hemijska i fizička stabilnost razblaženog infuzionog rastvora je 96 sati na temperaturi od 25°C kad je zaštićen od svetlosti i razblažen na način kako je prethodno opisano u uputstvu.
- Bocu/kesu za infuziju treba nežno okrenuti tako da se razblaženi rastvor izmeša, ali se NE SME mućkati da se ne stvori pena. Rastvor se ne sme primeniti ako je zamućen ili se stvorio talog.
- Bocu/kesu za infuziju koja sadrži razblaženi rastvor za infuziju treba staviti u neprovidnu kesu koja se može zatvoriti radi zaštite od svetlosti.

Priprema rastvora za infuziju

Doza (mg)	Bočica leka Mikafungin Actavis koji će se primeniti (mg/bočica)	Zapremina rastvora natrijum-hlorida (0,9%) ili glukoze (5%) koji treba dodati po bočici	Zapremina (koncentracija) rekonstituisanog praška	Standardna infuzija (dodato do 100 ml) Konačna koncentracija
50	1 x 50	5 ml	približno 5 ml (10 mg/ml)	0,5 mg/ml
100	1 x 100	5 ml	približno 5 ml (20 mg/ml)	1,0 mg/ml
150	1 x 100 + 1 x 50	5 ml	približno 10 ml	1,5 mg/ml
200	2 x 100	5 ml	približno 10 ml	2,0 mg/ml

Nakon rekonstitucije i razblaživanja, rastvor treba primeniti intravenskom infuzijom u trajanju od približno 1 sat.

7. NOSILAC DOZVOLE

ACTAVIS D.O.O. BEOGRAD
Đorđa Stanojevića 12, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Mikafungin Actavis, 50 mg, prašak za koncentrat za rastvor za infuziju: 002713244 2025

Mikafungin Actavis, 100 mg, prašak za koncentrat za rastvor za infuziju: 002713580 2025

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole:

Mikafungin Actavis, 50 mg, prašak za koncentrat za rastvor za infuziju: 01.10.2020.

Mikafungin Actavis, 100 mg, prašak za koncentrat za rastvor za infuziju: 01.10.2020.

Datum poslednje obnove dozvole:

Mikafungin Actavis, 50 mg, prašak za koncentrat za rastvor za infuziju: 14.01.2026.

Mikafungin Actavis, 100 mg, prašak za koncentrat za rastvor za infuziju: 14.01.2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Januar, 2026.