

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Мусамине 50 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор  
Мусамине 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

### Мусамине 50 mg

Всеки флакон съдържа 50 mg микафунгин (micafungin) (като натриева сол).  
След приготвяне на разтвора всеки ml съдържа 10 mg микафунгин (като натриева сол).

### Мусамине 100 mg

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

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор  
Бял компактен прах

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Мусамине е показан за приложение при:

#### Възрастни, юноши $\geq$ 16-годишна възраст и хора в старческа възраст:

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

#### Деца (включително новородени) и юноши на възраст $< 16$ години:

- Лечение на инвазивна кандидоза
- Профилактика на Candida инфекция при пациенти подложени на алогенна трансплантация на хемопоетични стволови клетки или пациенти, при които се очаква неутропения (абсолютен брой неутрофили  $< 500$  клетки/ $\mu$ l) за 10 или повече дни.

При вземане на решението за прилагане на Мусамине трябва да се държи сметка за потенциалния риск от поява на чернодробни тумори (вж. точка 4.4). Поради това, Мусамине трябва да се употребява само когато другите антимикотични средства не са подходящи.

Трябва да се вземат предвид официалните/националните ръководства за правилната употреба на антимикотични средства.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Мусамине трябва да бъде започнато от лекар с опит в лечението на гъбични инфекции.

### Дозировка

Преди началото на терапията трябва да се вземат проби за гъбична култура и други съответни лабораторни изследвания (включително хистопатология), за да се изолира и идентифицира причинителят/ите. Лечението може да започне преди получаването на резултатите от културата и другите лабораторни изследвания. Въпреки това, щом резултатите станат готови, противогъбичната терапия трябва да се коригира в съответствие с тях.

Режимът на дозиране на микафунгин зависи от телесното тегло на пациента, както е представено на следните таблици:

*Приложение при възрастни, юноши на възраст  $\geq 16$  години и в старческа възраст*

<u>Показание</u>	Телесно тегло > 40 kg	Телесно тегло $\leq$ 40 kg
Лечение на инвазивна кандидоза	100 mg/ден*	2 mg/kg/ден*
Лечение на езофагеална кандидоза	150 mg/ден	3 mg/kg/ден
Профилактика на Candida инфекция	50 mg/ден	1 mg/kg/ден

\*Ако отговорът на пациента е неадекватен, например персистиране на културите или липса на подобрение в клиничното състояние, дозата може да се увеличи до 200 mg/ден при пациенти с тегло > 40 kg или 4 mg/kg/ден при пациенти  $\leq$  40 kg.

### *Продължителност на лечението*

Инвазивна кандидоза: Продължителността на лечението при Candida инфекция трябва да бъде минимум 14 дни. Антимикотичното лечение трябва да продължи поне една седмица след получаването на две последователни отрицателни хемокултури и *след* отзвучаване на клиничните прояви и симптоми на инфекцията.

Езофагеална кандидоза: Микафунгин трябва да се прилага поне една седмица след отзвучаване на клиничните прояви и симптоми.

Профилактика на Candida инфекция: Микафунгин трябва да се прилага поне една седмица след възстановяване на броя на неутрофилите.

*Приложение при деца на възраст  $\geq 4$  месеца до юноши < 16-годишна възраст*

<u>Показание</u>	Телесно тегло > 40 kg	Телесно тегло $\leq$ 40 kg
Лечение на инвазивна кандидоза	100 mg/ден*	2 mg/kg/ден*
Профилактика на Candida инфекция	50 mg/ден	1 mg/kg/ден

\*Ако отговорът на пациента е неадекватен, например персистиране на положителна култура или ако клиничното състояние не се подобри, дозата може да бъде увеличена до 200 mg/ден при пациенти с тегло > 40 kg или 4 mg/kg/ден при пациенти с тегло  $\leq$  40 kg.

*Приложение при деца (включително новородени) < 4-месечна възраст*

<u>Показание</u>	
Лечение на инвазивна кандидоза	4 -10 mg/kg/ден*
Профилактика на Candida инфекция	2 mg/kg/ден

\*Дозата микафунгин от 4 mg/kg при деца на възраст по-малка от 4 месеца доближава лекарствената експозиция, постигната при възрастни, получаващи 100 mg/ден за лечение на инвазивна кандидоза. Ако се подозира инфекция на централната нервна система (ЦНС), трябва да се използва по-висока доза (напр. 10 mg/kg) поради дозозависимата пенетрация на микафунгин в ЦНС (вж. точка 5.2).

### *Продължителност на лечението*

Инвазивна кандидоза: Продължителността на лечението при Candida инфекция трябва да бъде минимум 14 дни. Антимикотичното лечение трябва да продължи поне една седмица след

получаването на две последователни отрицателни хемокултури и *след* отзвучаване на клиничните прояви и симптоми на инфекцията.

Профилактика на Candida инфекции: Микафунгин трябва да се прилага поне една седмица след възстановяване на броя на неутрофилите. Опитът с Мусамине при пациенти на възраст под 2 години е ограничен.

#### *Чернодробно увреждане*

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане (вж. точка 5.2). За момента данните за употребата на микафунгин при пациенти с тежко чернодробно увреждане са недостатъчни и приложението му при такива пациенти не се препоръчва (вж. точки 4.4 и 5.2).

#### *Бъбречно увреждане*

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

#### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността при деца (включително новородени) на възраст по-малка от 4 месеца при дози 4 и 10 mg/kg за лечение на инвазивна кандидоза със засягане на ЦНС не са адекватно установени. Наличните към момента данни са описани в точки 4.8, 5.1, 5.2.

#### Начин на приложение

За интравенозно приложение.

След приготвяне и разреждане разтворът трябва да се приложи като интравенозна инфузия в продължение на около 1 час. По-бързото вливане може да доведе до по-чести хистамин-медиирани реакции.

За инструкции за приготвяне вижте точка 6.6.

### **4.3 Противопоказания**

Свърхчувствителност към активното вещество, към други ехинокандини или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

##### **Ефекти върху черния дроб:**

Развитие на огнища с променени хепатоцити (foci of altered hepatocytes, FАН), както и хепатоцелуларни тумори са наблюдавани след лечение в продължение на 3 или повече месеца при плъхове. Предполагаемият праг за развитие на тумори при плъхове попада приблизително в диапазона на клиничната експозиция. Клиничната значимост на тази находка е неизвестна. Функцията на черния дроб трябва да се следи внимателно по време на лечението с микафунгин. За да се сведе до минимум рискът от адаптивна регенерация и възможното последващо развитие на чернодробни тумори, препоръчва се ранно прекъсване на лечението, ако е налице значително и трайно повишаване на ALT/AST. Лечението с микафунгин трябва да се провежда след внимателна преценка на съотношението полза/риск, особено при пациенти с тежко нарушение на функцията на черния дроб или с хронично чернодробно заболяване, за което е известно, че представлява преканцерозно състояние, като например напреднала чернодробна фиброза, цироза, вирусен хепатит, неонатално заболяване на черния дроб или вродени ензимни дефекти, или при съпътстваща терапия с хепатотоксични и/или генотоксични свойства.

Лечението с микафунгин е свързано със значително нарушение на чернодробната функция (повишаване на ALT, AST или на общия билирубин > 3 пъти ULN) както при здрави доброволци, така и при болни. При някои пациенти се съобщава за по-тежко нарушение на чернодробната функция, хепатит или чернодробна недостатъчност, включително смъртни случаи. Пациентите в детска възраст < 1 година може да са по-податливи на чернодробно увреждане (вж. точка 4.8).

##### Анафилактични реакции

По време на прилагането на микафунгин могат да се появят анафилактични/анафилактоидни реакции, включително шок. При появата на такива реакции инфузията на микафунгин трябва да бъде прекратена и да се приложи подходящо лечение.

##### Кожни реакции

Съобщени са ексфолиативни кожни реакции като синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза. Ако пациентите получат обрив трябва внимателно да се проследяват и ако лезиите прогресират микафунгин да се спре.

##### Хемолиза

Редки случаи на хемолиза, включително остра интраваскуларна хемолиза или хемолитична анемия са съобщени при пациенти, лекувани с микафунгин. Пациенти, които развиват клинични или лабораторни данни за хемолиза по време на лечението с микафунгин, трябва да бъдат стриктно наблюдавани с оглед доказване влошаването на тези състояния и съответно оценка на съотношението риск/полза от продължаване на лечението с микафунгин.

##### Ефекти върху бъбреците

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

##### Взаимодействия с други лекарствени продукти

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

Пациентите, приемащи сиролимус, нифедипин или итраконазол в комбинация с микафунгин трябва да бъдат наблюдавани за токсичност на сиролимус, нифедипин или итраконазол и дозата на сиролимус, нифедипин или итраконазол трябва да бъде намалена, ако е необходимо (вж. точка 4.5).

#### Педиатрична популация

Честотата на някои нежелани лекарствени реакции е по-висока при педиатрични пациенти, отколкото при възрастни (вж. точка 4.8).

#### Помощни вещества

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Микафунгин има нисък потенциал за взаимодействие с лекарства, метаболизиращи се чрез CYP3A-медираните пътища.

Провеждани са проучвания на лекарствените взаимодействия при здрави хора с цел оценяване на потенциала за взаимодействие между микафунгин и микофенолат мофетил, циклоспорин, такролимус, преднизолон, сиролимус, нифедипин, флуконазол, ритонавир, рифампицин, итраконазол, вориконазол и амфотерицин В. При тези проучвания не е наблюдавано доказателство за променена фармакокинетика на микафунгин. Не е необходимо коригиране на дозата на микафунгин, когато тези лекарства се прилагат едновременно. Експозицията (AUC) на итраконазол, сиролимус и нифедипин е била леко повишена в присъствието на микафунгин (съответно 22%, 21% и 18%).

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

Пациенти, приемащи сиролимус, нифедипин или итраконазол в комбинация с микафунгин, трябва да бъдат наблюдавани за токсичност на сиролимус, нифедипин или итраконазол и дозата на сиролимус, нифедипин или итраконазол трябва да бъде намалена, ако е необходимо (вж. точка 4.4).

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Бременност

Няма данни за употребата на микафунгин при бременни жени. При проучвания при животни микафунгинът преминава през плацентарната бариера и се наблюдава репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора е неизвестен.

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

#### Кърмене

Не е известно дали микафунгин се екскретира в човешката кърма. Проучвания върху животни сочат, че микафунгин се излъчва в млякото. Решението дали да продължи/спре кърменето или

да продължи/спре лечението с Мусамине трябва да се вземе, като се вземе под внимание ползата от кърменето за детето и ползата от лечението с Мусамине за майката.

#### Фертилитет

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

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Микафунгин не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране или работа с машини. Въпреки това, пациентите трябва да бъдат информирани, че по време на лечение с микафунгин, се съобщава за замайване (вж. точка 4.8).

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

##### Обобщение на профила на безопасност

Въз основа на опита от клинични изпитвания, общо 32,2% от пациентите са получили нежелани лекарствени реакции. Най-често съобщаваните нежелани реакции са били гадене (2,8%), повишени нива на серумната алкална фосфатаза (2,7%), флебит (2,5%, главно при HIV-инфектирани пациенти с периферен венозен катетър), повръщане (2,5%) и повишение на аспартат аминотрансферазата (2,3%).

##### Списък на нежеланите реакции в табличен вид

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

<b>Системо-органен клас</b>	<b>Чести</b> ≥ 1/100 до < 1/10	<b>Нечести</b> ≥ 1/1 000 до < 1/100	<b>Редки</b> ≥ 1/10 000 до < 1/1 000	<b>С неизвестна честота</b> (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Нарушения на кръвта и лимфната система	левкопения, неутропения, анемия	панцитопения, тромбоцитопения, еозинофилия, хипоалбуминемия	хемолитична анемия, хемолиза (вж. точка 4.4)	дисеминирана вътресъдова коагулация
Нарушения на имунната система		анафилактични / анафилactoидни реакции (вж. точка 4.4), свръхчувствителност		анафилактичен и анафилactoиден шок (вж. точка 4.4)
Нарушения на ендокринната система		хиперхидроза		

<b>Системо- органен клас</b>	<b>Чести</b> ≥ 1/100 до < 1/10	<b>Нечести</b> ≥ 1/1 000 до < 1/100	<b>Редки</b> ≥ 1/10 000 до < 1/1 000	<b>С неизвестна честота</b> (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Нарушения на метаболизма и храненето	хипокалиемия, хипомагнезиемия, хипокалциемия	хипонатриемия, хиперкалиемия, хипофосфатемия, анорексия		
Психични нарушения		безсъние, потиснатост, объркване		
Нарушения на нервната система	главоболие	сомнолентност, тремор, замаяност, дисгеузия		
Сърдечни нарушения		тахикардия, палпитации, брадикардия		
Съдови нарушения	флебит	хипотония, хипертония, зачервяване		шок
Респираторни, гърдни и медиастинални нарушения		диспнея		
Стомашно- чревни нарушения	гадене, повръщане, диария, болки в корема	диспепсия, запек		
Хепато- билиарни нарушения	повишена алкална фосфатаза в кръвта, повишена аспартат аминотрансфераза, повишена аланин аминотрансфераза, повишен билирубин в кръвта (включително хипербилирубинемия), отклонения в показателите на чернодробните функционални тестове	чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.4), повишена гама- глутамилтрансфера за, жълтеница, холестаза, хепатомегалия, хепатит		хепатоцелуларно увреждане, включително смъртни случаи (вж. точка 4.4)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	обрив	уртикария, пруритус, еритем		токсичен кожен обрив, еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза (вж. точка 4.4)



Системо-органен клас	Чести ≥ 1/100 до < 1/10	Нечести ≥ 1/1 000 до < 1/100	Редки ≥ 1/10 000 до < 1/1 000	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		повишаване на креатинина в кръвта, повишена урея в кръвта, задълбочаване на бъбречната недостатъчност		бъбречно увреждане (вж. точка 4.4), остра бъбречна недостатъчност
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	пирексия, студени тръпки	тромбоза на мястото на инжектирането, възпаление на мястото на инфузията, болка в мястото на инжекцията, периферен оток		
Изследвания		повишена лактат дехидрогеназа в кръвта		

#### Описание на избрани нежелани реакции

##### *Възможни симптоми, наподобяващи на алергия*

При клинични изпитвания са съобщени симптоми като обрив и тръпки. По-голямата част от тях са били с лека или умерена интензивност и не са ограничавали лечението. Тежки реакции (напр. анафилактични реакции 0,2%, 6/3 028) са съобщавани рядко по време на лечението с микафунгин и само при пациенти с тежки основни заболявания (пр. напреднал СПИН, злокачествени заболявания), изискващи лечение с голям брой едновременно прилагани лекарствени продукти.

##### *Чернодробни нежелани реакции*

Общата честота на чернодробните нежелани реакции при пациенти, лекувани с микафунгин, при клиничните проучвания е била 8,6% (260/3 028). Повечето чернодробни нежелани реакции са били леки или умерени. Най-честите реакции са били повишение на АФ (2,7%), AST (2,3%), ALT (2,0%), билирубин в кръвта (1,6%) и отклонения от нормата на показателите на чернодробните функционални тестове (1,5%). При малък брой пациенти (1,1%; 0,4% сериозни) се прекратява лечението поради чернодробно събитие. Случаи на тежка чернодробна дисфункция се срещат нечесто (вж. точка 4.4).

##### *Реакции на мястото на инжектирането*

Никоя от нежеланите реакции от мястото на инжектирането не е ограничавала лечението.

#### Педиатрична популация

Честотата на някои нежелани реакции (изброени в таблицата по-долу) са по-високи при педиатрични пациенти, отколкото при възрастни. Освен това педиатричните пациенти на възраст < 1 година са страдали два пъти по-често от повишено ниво на ALT, AST и AP в

сравнение с педиатричните пациенти на по-голяма възраст (вж. точка 4.4). Най-вероятната причина за тези различия са различни основни заболявания в сравнение с възрастните пациенти и с педиатрични пациенти на по-голяма възраст, наблюдавани при клиничните проучвания. Към момента на включване в проучването, частта на педиатрични пациенти с неутропения е няколко пъти по-голяма, отколкото при възрастните пациенти (съответно 40,2% и 7,3% от децата и възрастните), както и случаите с алогенна HSCT (съответно 29,4% и 13,4%) и хематологични злокачествени заболявания (съответно 29,1% и 8,7%).

Нарушения на кръвта и лимфната система <i>чести</i>	тромбоцитопения
Сърдечни нарушения <i>чести</i>	тахикардия
Съдови нарушения <i>чести</i>	хипертония, хипотония
Хепато-билиарни нарушения <i>чести</i>	хипербилирубинемия, хепатомегалия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища <i>чести</i>	остра бъбречна недостатъчност, увеличение на уреята в кръвта

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

## 4.9 Предозиране

Многократни дневни дози до 8 mg/kg (максимална обща доза 896 mg) при възрастни пациенти са прилагани в клинични изпитвания без съобщаване на доза-лимитираща токсичност. Има едно спонтанно съобщение за доза 16 mg/kg/ден, приложена при новородено. Не са отбелязани нежелани реакции, свързани с тази висока доза.

Липсва опит с предозиране на микафунгин. В случай на предозиране трябва да се приложат общоукрепващи мерки и симптоматично лечение. Микафунгин има висока степен на свързване с протеините и не се диализира.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антимикотични средства за системно приложение, други антимикотични средства за системно приложение. АТС код: J02AX05

#### Начин на действие

Микафунгин инхибира неконкурентно синтеза на 1,3- $\beta$ -D-глюкан – важен компонент на гъбичната клетъчна стена. 1,3- $\beta$ -D-глюкан не се съдържа в клетките на бозайниците. Микафунгин проявява фунгицидно действие срещу повечето видове *Candida* и подчертано инхибира активно растящи хифи на видове *Aspergillus*.

### Фармакокинетично/фармакодинамично отношение

В животински модели на кандидоза се наблюдава връзка между експозицията на микафунгин разделена на MIC (AUC/MIC) и ефикасността, определена като съотношението, необходимо за спиране на прогресивния гъбичен растеж. При тези модели се изисква съотношение ~2400 и ~1300, съответно, за *C. Albicans* и *C. Glabrata*. При препоръчителната терапевтична доза Мусамине, тези съотношения са постижими за дивия тип разпределение на *Candida spp.*

### Механизъм/ми на резистентност

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

### Гранични стойности

EUCAST гранични стойности (версия 10.0, валидна от 2020-02-04)

<i>Candida щамове</i>	MIC гранични стойности (mg/l)	
	≤S (Чувствителен)	>R (Резистентен)
<i>Candida albicans</i>	0,016	0,016
<i>Candida glabrata</i>	0,03	0,03
<i>Candida parapsilosis</i>	2	2
<i>Candida tropicalis</i> <sup>1</sup>	Недостатъчно данни	
<i>Candida krusei</i> <sup>1</sup>	Недостатъчно данни	
<i>Candida guilliermondii</i> <sup>1</sup>	Недостатъчно данни	
Други <i>Candida spp.</i>	Недостатъчно данни	

<sup>1</sup> MIC за *C. tropicalis* са с 1-2 пъти по-високи двукратни стъпки на разреждане отколкото за *C. albicans* и *C. glabrata*. При клинични проучвания успешният изход е числено малко по-нисък за *C. tropicalis* от този за *C. albicans* при двете дозировки (100 и 150 mg дневно). Въпреки че разликата не е значима, не е известно дали тя се превръща в клинично значима разлика. MIC за *C. krusei* са с приблизително три пъти по-високи двукратни стъпки на разреждане отколкото за *C. Albicans*, и аналогично, тези за *C. guilliermondii* са с приблизително осем пъти по-високи двукратни стъпки на разреждане. В допълнение, при клиничните проучвания тези щамове са влючени само в малък брой случаи. Това означава, че има недостатъчно доказателства, за да се покаже дали дивият тип популация на тези патогени може да се считат за чувствителни на микафунгин.

### Информация от клиничните проучвания

**Кандидемия и инвазивна кандидоза:** Микафунгин (100 mg/ден или 2 mg/kg/ден) показва същата ефективност и е по-добре понасян от липозомалния амфотерицин В (3 mg/kg) като лечение от първа линия на кандидемия и инвазивна кандидоза при рандомизирано, двойносляпо, мултинационално неинфериорно проучване. Микафунгин и липозомният амфотерицин В са прилагани с медиана на продължителност 15 дни (диапазон 4 до 42 дни при възрастни; 12 до 42 дни при деца).

Не по-малката ефективност е доказана при възрастни пациенти, а подобни данни се демонстрират при педиатричната субпопулация (включително новородени и недоносени деца). Данните за ефективност си съответстват и са независими от вида *Candida*, първичното огнище на инфекцията и неутропеничния статус (вж. таблицата). Микафунгин показва по-малко понижение на средната пикова стойност на изчислената скорост на гломерулна филтрация по

време на лечението ( $p < 0,001$ ) и по-ниска честота на реакциите, свързани с инфузията ( $p = 0,001$ ) в сравнение с липозомния амфотерицин В.

**Общ успех на лечението в групата по протокол, Проучване на инвазивна кандидоза**

	Микафунгин		Липозомен амфотерицин В		% разлика [95% CI (доверителен интервал)]
	N	n (%)	N	n (%)	
<b>Възрастни пациенти</b>					
Общ успех на лечението	202	181 (89,6)	190	170 (89,5)	0,1 [-5,9, 6,1] †
Общ успех на лечението според неутропеничния статус					
Неутропения на изходно ниво	24	18 (75,0)	15	12 (80,0)	0,7 [-5,3, 6,7] ‡
Без неутропения на изходно ниво	178	163 (91,6)	175	158 (90,3)	
<b>Педиатрични пациенти</b>					
Общ успех на лечението	48	35 (72,9)	50	38 (76,0)	-2,7 [-17,3, 119] §
< 2-годишна възраст	26	21 (80,8)	31	24 (77,4)	
Преждевременно родени	10	7 (70,0)	9	6 (66,7)	
Новородени (0 дни до < 4 седмици)	7	7 (100)	5	4 (80)	
От 2- до 15-годишна възраст	22	14 (63,6)	19	14 (73,7)	
<b>Възрастни и деца комбинирано, общ лечебен успех по вид Candida</b>					
<i>Candida albicans</i>	102	91 (89,2)	98	89 (90,8)	
Видове Candida, различни от <i>albicans</i> ¶ общо:	151	133 (88,1)	140	123 (87,9)	
<i>C. tropicalis</i>	59	54 (91,5)	51	49 (96,1)	
<i>C. parapsilosis</i>	48	41 (85,4)	44	35 (79,5)	
<i>C. glabrata</i>	23	19 (82,6)	17	14 (82,4)	
<i>C. krusei</i>	9	8 (88,9)	7	6 (85,7)	

† Нивото на микафунгин минус нивото на липозомния амфотерицин В и 2-странен 95% доверителен интервал за разликата в честотата на общия успех на базата на голяма извадка с нормално приближение.

‡ Адаптирана за неутропеничен статус; първична крайна точка.

§ Педиатричната популация не е била с размер за изпитване на неинфекриорност.

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

**Кандидоза на хранопровода:** В рандомизирано, двойносляпо проучване за сравняване на микафунгин и флуконазол като лечение от първа линия за кандидоза на хранопровода 518 пациенти получават поне единична доза от проучваното лекарство. Средната продължителност на лечение е 14 дни, а медианата на средната дневна доза е 150 mg за микафунгин (N=260) и 200 mg за флуконазол (N=258). Ендоскопска степен 0 (ендоскопско излекуване) в края на лечението се наблюдава при 87,7% (228/260) и 88,0% (227/258) от пациентите в групата на микафунгин и флуконазол, съответно (95% CI за разлика: [-5,9%, 5,3%]). Долната граница на 95% CI е над предварително определената граница за по-малката ефективност -10%, което доказва не по-малката ефективност. Естеството и честотата на нежеланите лекарствени реакции са подобни в двете групи на лечение.

**Профилактика:** Микафунгин е по-ефективен от флуконазол за предотвратяване на инвазивни гъбични инфекции при популация пациенти с висок риск от развитие на системна гъбична инфекция (пациенти, подложени на трансплантация на хемопоеични стволови клетки [HSCT] в рандомизирано, двойносляпо, многоцентрово проучване). Успехът от лечението е определен като липса на доказана, вероятна или подозирана системна гъбична инфекция до края на лечението и липса на доказана или вероятна системна гъбична инфекция до края на проучването. Повечето пациенти (97%, N=882) са с неутропения (< 200 неутрофила/ $\mu$ l) на изходно ниво. Неутропенията персистира с медиана 13 дни. Приложена е фиксирана дневна доза 50 mg (1,0 mg/kg) микафунгин и 400 mg (8 mg/kg) флуконазол. Средния период на лечение

е 19 дни за микафунгин и 18 дни за флуконазол при популацията възрастни (N=798) и 23 дни за двете подгрупи на лечение при педиатричната популация (N=84).

Процентът на успех на лечението е статистически достоверно по-висок за микафунгин в сравнение с флуконазол (1,6% спрямо 2,4% пробивни инфекции). Пробивни инфекции с *Aspergillus* се наблюдават съответно при 1 спрямо 7 пациенти, като доказаните или вероятните пробивни *Candida* инфекции се наблюдават при 4 спрямо 2 пациенти съответно в групите, лекувани с микафунгин и с флуконазол. Други пробивни инфекции са причинени от *Fusarium* (съответно 1 и 2 пациенти) и *Zygomycetes* (съответно 1 и 0 пациенти). Естеството и честотата на нежеланите реакции при двете групи са подобни.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

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

### Разпределение

След интравенозно приложение концентрациите на микафунгин показват биекспоненциален спад. Лекарственият продукт се разпределя бързо в тъканите. В системното кръвообращение микафунгин е свързан с плазмените протеини във висока степен (> 99%), главно с албумин. Свързването с албумина не зависи от концентрацията на микафунгин (10–100 µg/ml). Обемът на разпределение в стационарно състояние ( $V_{ss}$ ) е приблизително 18-19 литра.

### Биотрансформация

Непромененият микафунгин е основната циркулираща компонента в системното кръвообращение. Доказано е, че микафунгин се метаболизира до няколко метаболита, от които М-1 (катехолна форма), М-2 (метокси-форма на М-1) и М-5 (хидроксилиране на страничната верига) метаболити на микафунгин бяха установени в системното кръвообращение. Експозицията на тези метаболити е ниска и те не оказват влияние върху общата ефикасност на микафунгин. Въпреки, че микафунгин е субстрат на CYP3A *in vitro*, хидроксилирането от CYP3A не е главен път в метаболизма на микафунгин *in vivo*.

### Елиминиране и екскреция

Средният терминален полуживот е приблизително 10-17 часа и остава непроменен при дози до 8 mg/kg и след еднократно или многократно приложение. Общият клирънс е 0,15-0,3 ml/min/kg при здрави хора и възрастни пациенти и не зависи от дозата след еднократно или многократно приложение.

След единична интравенозна доза  $^{14}\text{C}$ -микафунгин (25 mg), приложена на здрави доброволци, 11,6% от радиоактивността се открива в урината, а 71,0% във фекалиите в продължение на 28 дни. Тези данни показват, че елиминирането на микафунгин е предимно извънбъбречно. В плазмата са установени само следи от метаболитите М-1 и М-2, а М-5 – метаболитът в по-голямо количество – възлиза общо на 6,5% от основното съединение.

### Специални популации

Педиатрични пациенти: При педиатрични пациенти стойностите на AUC са пропорционални на дозата, за дози над 0,5-4 mg/kg. Клирънсът се влияе от теглото, със средни стойности на коригирания спрямо теглото клирънс 1,35 пъти по-високи при по-малки деца (4 месеца до 5 години) и 1,14 пъти по-високи при педиатрични пациенти на възраст от 6 до 11 години. По-големи деца (12-16 години) имат средни стойности на клирънса подобни на тези, установени при възрастни пациенти. Средната стойност на клирънса коригирана спрямо теглото при деца на възраст по-малка от 4 месеца е приблизително 2,6 пъти по-голяма от тази при по-големи деца (12-16 години) и 2,3 пъти по-голяма от тази при възрастни.

Свързващо ФК/ФД проучване демонстрира дозозависима пенетрация на микафунгин в ЦНС с минимална AUC 170  $\mu\text{g}\cdot\text{час}/\text{l}$ , необходима за постигане на максимална ерадикация на гъбичките в тъканите на ЦНС. Популационно ФК моделиране демонстрира, че доза 10 mg/kg, при деца на възраст по-малка от 4 месеца, би била достатъчна за достигане на целевата експозиция за лечението на ЦНС инфекции с Candida.

Старческа възраст: При прилагането на еднократна 1-часова инфузия от 50 mg фармакокинетиката на микафунгин при пациенти в старческа възраст (66-78 годишни) е подобна на тази при млади (20-24 години) пациенти. Не е необходимо адаптиране на дозата за пациенти в старческа възраст.

Пациенти с чернодробно увреждане: В едно проучване, осъществено при пациенти с умерено чернодробно увреждане (скор по Child-Pugh 7 до 9) (n=8), фармакокинетиката на микафунгин не се различава значимо от тази при здрави лица (n=8). Следователно не е необходимо адаптиране на дозата за пациенти с леки до умерени чернодробни увреждания. В проучване, осъществено при пациенти с тежко чернодробно увреждане (скор по Child-Pugh 10 до 12) (n=8) се установяват ниски плазмени концентрации на микафунгин и високи плазмени концентрации на хидрокси-метаболит (M-5) в сравнение със здрави доброволци (n=8). Тези данни не са достатъчни за да се изготвят препоръки за дозиране при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Пациенти с бъбречно увреждане: Тежко бъбречно увреждане (гломерулна филтрация [GFR] < 30 ml/min) не повлияват значително фармакокинетиката на микафунгин. Не е необходимо адаптиране на дозата за пациенти с бъбречно увреждане.

Пол/раса: Полът и расата (европейска, негроидна и монголоидна) не повлияват значително фармакокинетичните параметри на микафунгин. Не е необходимо адаптиране на дозата на микафунгин в съответствие с пола или расата.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Развитието на огнища от променени хепатоцити (FAN) и хепатоцелуларни тумори при плъхове зависи както от дозата, така и от продължителността на лечението с микафунгин. FAN, отчетени след лечение с продължителност от 13 седмици или по-дълго, персистират след 13-седмичен период на отнемане и се развиват до хепатоцелуларни тумори след период от време, в който не се прилага лечение и съвпада с преживяемостта на плъховете. Не са провеждани стандартни проучвания за канцерогенност, но развитието на FAN е било подложено на оценка при женски плъхове след период съответно до 20 и до 18 месеца след прекратяване на лечение с продължителност 3 и 6 месеца. И при двете проучвания е наблюдавано намаляване на честотата/броя на хепатоцелуларни тумори след период от 18 и 20 месеца, в който не се прилага лечение, в групата, третирана с високи дози от 32 mg/kg/ден, а така също и в групата, третирана с ниски дози (въпреки че не е статистически значимо). Плазмената експозиция при приетия минимален праг за развитие на тумор при плъхове (т.е. дозата, при която не се откриват FAN или чернодробни тумори) попада в същия диапазон, в който е и клиничната

експозиция. Не е известна съотносимостта на хепатокарциногенния потенциал на микафунгина към терапевтичната употреба при хора.

Токсикологията на микафунгин след многократно интравенозно приложение при плъхове и/или кучета показва нежелани реакции от страна на черен дроб, пикочния тракт, червените кръвни клетки и мъжки репродуктивни органи. Нивата на експозиция, при които тези ефекти не се наблюдават (NOAEL), са в същия диапазон като нивата на клинична експозиция или са по-ниски. Следователно наличието на тези нежелателни реакции може да бъде очаквано при клиничното приложение при хора.

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

Признаците за хепатотоксичност при проучвания с многократно приложени дози при плъхове се състоят в увеличение на чернодробните ензими и дегенеративни промени в хепатоцитите, съпроводени от признаци на компенсаторна регенерация. При кучета, ефектът върху черния дроб се състои в увеличаване на теглото му и центрилобуларна хипертрофия. Не се наблюдават дегенеративни промени на хепатоцитите.

При плъхове вакуолизацията на епитела на бъбречното легенче, както и вакуолизацията и задебеляването (хиперплазията) на епитела на пикочния мехур са наблюдавани при 26-седмични проучвания с многократно прилагани дози. При второ 26-месечно проучване хиперплазията на преходните клетки в пикочния мехур възниква с много по-малка честота. Тези признаци показват обратимост при проследяване за период от 18 месеца.

Продължителността на приложение на микафунгин при тези проучвания върху плъхове (6 месеца) превишава обичайната продължителност на приложение на микафунгин при пациенти (вж. точка 5.1).

Микафунгин хемолитизира заешка кръв *in vitro*. При плъхове се наблюдават признаци на хемолитична анемия след многократни болус инжекции на микафунгин. При проучвания върху кучета с многократно приложени дози не се наблюдава хемолитична анемия.

При проучвания върху репродуктивната токсичност и токсичност за развитието е наблюдавано намалено тегло на малките при раждане. Наблюдаван е един аборт при зайци при доза 32 mg/kg/ден. Мъжки плъхове, третирани интравенозно в продължение на 9 седмици, показват вакуолизация на епителните дуктални клетки на епидидима, повишено тегло на епидидима и намален брой на сперматоцитите (с 15%), но при проучвания с продължителност 13 и 26 седмици тези промени не се наблюдават. При възрастни кучета са установени атрофия на семенните каналчета с вакуолизация на епитела на каналчетата и намалено количество сперма в епидидимите след продължително третиране (39 седмици), но не и след 13-седмично третиране. При ювенилни кучета лечение с продължителност 39 седмици не индуцира зависими от дозата лезии в тестисите и в епидидимите, но след 13-седмичен период без прилагане на лечението във възстановяващата се третирана група се наблюдава зависимо от дозата увеличаване на броя на тези лезии. Не се наблюдава увреждане на фертилитет при мъжките или женските в проучвания върху фертилитета и ранното ембрионално развитие при плъхове.

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

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Лактоза монохидрат  
Лимонена киселина, безводна (за корекция на рН)  
Натриев хидроксид (за корекция на рН).

### **6.2 Несъвместимости**

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва или влива едновременно с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

### **6.3 Срок на годност**

Неотворен флакон: 3 години

#### Приготвен концентрат във флакона:

Доказана е химична и физична стабилност в периода на използване до 48 часа при температура 25°C след смесване с инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или инфузионен разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5%).

#### Разреден инфузионен разтвор:

Доказана е химична и физична стабилност в периода на използване до 96 часа при температура 25°C, когато е защитен от светлина и е разреден с инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или инфузионен разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5%).

Мусатинe не съдържа консерванти. От микробиологична гледна точка, приготвеният и разреденият разтвор трябва да се употребят веднага. Ако това не стане, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надхвърлят 24 часа при температура от 2 до 8°C, освен ако разтварянето и разреждането са извършени при контролирани и валидирани асептични условия.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

#### Неотворени флакони:

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

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

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

10 ml флакон от стъкло тип I с изобутил-изопренова (ламинирана с филм от флуоро-смола) гумена запушалка и отчупваща се капачка. Флаконът е обвит с UV-защитен филм.

Вид на опаковката: опаковки от 1 флакон.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**



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

Мусамине не трябва да се смесва или влива заедно с други лекарствени продукти освен споменатите по-долу. При използването на асептична техника при стайна температура Мусамине се разтваря и разрежда като следва:

1. Пластмасовата капачка трябва да се отстрани от флакона и запушалката да се дезинфекцира със спирт.
2. Пет ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инфузионен разтвор или на глюкоза 50 mg/ml (5%) инфузионен разтвор (изтеглени от 100 ml бутилка/сак) трябва асептично и бавно да се инжектират във всеки флакон по протежение на вътрешната му стена. Въпреки че концентратът ще се запени, трябва да бъдат положени всички усилия да се намали до минимум количеството на образувалата се пяна. Трябва да се разтворят достатъчен брой флакони с Мусамине, за да се получи необходимата доза в милиграми (вж. таблицата по-долу).
3. Флаконът трябва да се завърти леко. НЕ РАЗКЛАЩАЙТЕ. Прахът ще се разтвори напълно. Концентратът трябва да се използва незабавно. Флаконът е само за еднократна употреба. Поради тази причина, неупотребения разтворен концентрат трябва да се изхвърли веднага.
4. Целият разтворен концентрат трябва да се изтегли от всеки флакон и да се върне в инфузионната бутилка/сак, от която първоначално е бил взет. Разрежданият инфузионен разтвор трябва да се използва незабавно. Доказана е химична и физична стабилност в продължение на 96 часа при температура 25°C, когато е защитен от светлина и разреден съгласно гореописания начин.
5. Инфузионната бутилка/сак трябва да внимателно да се обърне, за да се диспергира разрежданият разтвор, но да НЕ се разклаща, за да се избегне образуването на пяна. Разтворът не трябва да се използва, ако е мътен или има утайка.
6. Инфузионната бутилка/сак, съдържаща разреждания инфузионен разтвор, трябва да се постави в затваряща се непрозрачна торбичка за защита от светлина.

#### Приготвяне на инфузионния разтвор

Доза (mg)	Флакон Мусамине, който да бъде използван (mg/флакон)	Обем на разтвора на натриев хлорид (0,9%) или на глюкозния разтвор (5%), който да се прибави на един флакон	Обем (концентрация) на разтворения прах	Стандартна инфузия (добавена до 100 ml)  Крайна концентрация
50	1 x 50	5 ml	прибл. 5 ml (10 mg/ml)	0,50 mg/ml
100	1 x 100	5 ml	прибл. 5 ml (20 mg/ml)	1,0 mg/ml
150	1 x 100 + 1 x 50	5 ml	прибл. 10 ml	1,5 mg/ml
200	2 x 100	5 ml	прибл. 10 ml	2,0 mg/ml

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

#### 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Astellas Pharma Europe B.V.  
Sylviusweg 62  
2333 BE Leiden  
Нидерландия

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/08/448/001  
EU/1/08/448/002

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

Дата на първо разрешаване: 25 април 2008 г.  
Дата на последно подновяване: 19 февруари 2018

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаването на партиди

Astellas Ireland Co. Ltd  
Killorglin  
Co. Kerry  
Ирландия

Haupt Pharma Wolfratshausen GmbH  
Pfaffenrieder Straße 5  
82515 Wolfratshausen  
Германия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

### **• Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

### **• План за управление на риска (ПУР)**

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Мусамине 50 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор  
микафунгин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всеки флакон съдържа: 50 mg микафунгин (като натриева сол).  
След разтваряне всеки милилитър съдържа 10 mg микафунгин (като натриева сол).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Лактоза монохидрат, безводна лимонена киселина и натриев хидроксид.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Прах за концентрат за инфузионен разтвор  
1 флакон

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Интравенозно приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Astellas Pharma Europe B.V.  
Sylviusweg 62  
2333 BE Leiden  
Нидерландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/08/448/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:



**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКА**

**ФЛАКОН**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Мусамине 50 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор  
микафунгин  
Интравенозно приложение

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

50 mg

**6. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Мусамине 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор  
микафунгин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всеки флакон съдържа: 100 mg микафунгин (като натриева сол).  
След разтваряне всеки милилитър съдържа 20 mg микафунгин (като натриева сол).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Лактоза монохидрат, безводна лимонена киселина и натриев хидроксид.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Прах за концентрат за инфузионен разтвор  
1 флакон

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Интравенозно приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Astellas Pharma Europe B.V.  
Sylviusweg 62  
2333 BE Leiden  
Нидерландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/08/448/002

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКА**

**ФЛАКОН**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Мусамине 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор  
микафунгин  
Интравенозно приложение.

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

100 mg

**6. ДРУГО**

**Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за потребителя

### Мусамине 50 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор Мусамине 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

микафунгин (micafungin)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да прилагате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично за Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Мусамине и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Мусамине
3. Как да използвате Мусамине
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Мусамине
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Мусамине и за какво се използва

Мусамине съдържа активното вещество микафунгин. Мусамине се нарича противогъбично лекарство, защото се използва за лечение на инфекции, причинени от гъбички.

Мусамине се прилага за лечение на инфекции, причинени от гъбички или дрожди, наречени Candida. Мусамине е ефективен при лечение на системни инфекции (такива, които са проникнали в целия организъм). Той пречи на изграждането на част от клетъчната стена на гъбичната клетка. За да продължат да живеят и да растат, на гъбичките им е необходима ненарушена клетъчна стена. Мусамине предизвиква нарушения в гъбичната клетъчна стена и така прави гъбичката неспособна да живее и да расте.

Вашият лекар Ви предписва Мусамине при изброените по-долу състояния, когато не съществуват други подходящи противогъбични лекарства (вижте точка 2):

- За лечение на възрастни, юноши и деца, включително новородени, със сериозна гъбична инфекция, наречена инвазивна кандидоза (инфекция, която е проникнала в организма).
- За лечение на възрастни и юноши на възраст  $\geq 16$  години, които имат гъбична инфекция на хранопровода, при които е подходящо интравенозно лечение (във вена).
- За предотвратяване на инфекция с Candida при пациенти, които имат костномозъчна трансплантация или при които се очаква да имат неутропения (ниски нива на неутрофили, вид бели кръвни клетки) за 10 или повече дни.

## 2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Мусамине

### Не използвайте Мусамине

- ако сте алергични към микафунгин, други ехинокандини (Ecalta или Cancidas) или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

### Предупреждения и предпазни мерки

При плъхове продължителното прилагане на микафунгин е предизвикало увреждане на черния дроб и последващо развитие на чернодробни тумори. Потенциалният риск от развитие на чернодробни тумори при хора не е известен и Вашият лекар ще прецени ползите и рисковете от лечението с Мусамине, преди да започне лечението Ви с това лекарство. Моля, кажете на Вашия лекар, ако страдате от тежки проблеми с черния дроб (например чернодробна недостатъчност или хепатит) или ако Вашите резултати от чернодробните функционални изследвания са показали отклонения от нормата. По време на лечението функцията на Вашия черен дроб ще се следи по-внимателно.

Говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да използвате Мусамине

- ако сте алергични към някое друго лекарство
- ако страдате от хемолитична анемия (анемия, дължаща се на разрушаване на червените кръвни клетки) или хемолиза (разрушаване на червените кръвни клетки).
- ако имате бъбречни проблеми (например бъбречна недостатъчност или отклонения във функционалните изследвания на бъбреците). Ако това се случи, Вашият лекар може да реши да контролира по-строго бъбречната Ви функция.

Микафунгин може да причини също тежко възпаление/обрив на кожата и лигавиците (синдром на Стивънс-Джонсън, токсична епидермална некролиза).

### Други лекарства и Мусамине

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

От особена важност е да информирате Вашия лекар, ако използвате амфотерицин В дезоксихолат или итраконазол (противогъбичен антибиотик), сиролимус (имуносупресор) или нифедипин (блокатор на калциевите канали, използван за лечение на високо кръвно налягане). Вашият лекар може да реши да коригира дозата на тези лекарства.

### Мусамине с храна и напитки

Тъй като Мусамине се прилага интравенозно (във вена), не се налагат ограничения в употребата на храни и напитки.

### Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство. Мусамине не трябва да се употребява по време на бременност освен при несъмнена необходимост. Ако употребявате Мусамине, не трябва да кърмите.

### Шофиране и работа с машини

Малко вероятно е микафунгин да повлияе шофирането или работата с машини. Въпреки това някои хора може да се почувстват замаяни, когато приемат това лекарство и ако това се случи с Вас, не шофирайте и не използвайте никакви инструменти или машини. Моля информирайте Вашия лекар, ако усетите някакво въздействие, което може да Ви причини проблеми при шофиране и работа с машини.

### Мусамине съдържа натрий.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

### 3. Как да използвате Мусамине

Мусамине трябва да се приготвя и да Ви се прилага от лекар или друг медицински специалист. Мусамине трябва да се прилага веднъж дневно чрез бавна интравенозна инфузия (вливане във вена). Вашият лекар ще определи колко Мусамине ще получавате всеки ден.

#### **Употреба при възрастни, юноши $\geq$ 16-годишна възраст и лица в старческа възраст**

- Обичайната доза за лечение на инвазивна Candida инфекция е 100 mg на ден за пациенти с тегло повече от 40 kg и 2 mg/kg на ден за пациенти, тежащи 40 kg или по-малко.
- Дозата за лечение на Candida инфекция на хранопровода е 150 mg за пациенти с тегло повече от 40 kg и 3 mg/kg на ден за пациенти с тегло 40 kg или по-малко.
- Обичайната доза за профилактика на инвазивни Candida инфекции е 50 mg на ден за пациенти с тегло повече от 40 kg и 1 mg/kg на ден за пациенти с тегло 40 kg или по-малко.

#### **Употреба при деца на възраст $\geq$ 4 месеца и юноши < 16-годишна възраст**

- Обичайната доза за лечение на инвазивна Candida инфекция е 100 mg на ден за пациенти с тегло повече от 40 kg и 2 mg/kg на ден за пациенти тежащи 40 kg или по – малко.
- Обичайната доза за профилактика на инвазивни Candida инфекции е 50 mg на ден за пациенти с тегло повече от 40 kg и 1 mg/kg на ден за пациенти с тегло 40 kg или по-малко.

#### **Употреба при деца и новородени на възраст < 4 месеца**

- Обичайната доза за лечение на инвазивна Candida инфекция е 4-10 mg/kg на ден.
- Обичайната доза за профилактика на инвазивни Candida инфекции е 2 mg/kg на ден.

#### **Ако сте получили повече от необходимата доза Мусамине**

Вашият лекар наблюдава отговора на лечението и състоянието Ви, за да определи каква доза Мусамине е необходима. Независимо от това, ако сте обезпокоени, че може да Ви е приложено прекалено голямо количество Мусамине, незабавно разговаряйте с Вашия лекар или друг медицински специалист.

#### **Ако сте пропуснали доза Мусамине**

Вашият лекар наблюдава отговора на лечението и състоянието Ви, за да определи какво лечение с Мусамине е необходимо. Независимо от това, ако сте обезпокоени, че може да сте пропуснали доза, незабавно разговаряйте с Вашия лекар или друг медицински специалист.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

### 4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Трябва да информирате Вашия лекар или медицинска сестра незабавно, ако получите алергичен пристъп или тежка кожна реакция (напр. образуване на мехури и лющене на кожата).

Мусамине може да причини следните други нежелани реакции:

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- отклонения в изследванията на кръвта (намаление на броя на белите кръвни клетки [левкопения, неутропения]; намаление на броя червените кръвни клетки (анемия)
- понижен калий в кръвта (хипокалиемия); понижен магнезий в кръвта (хипомагнезиемия); понижен калций в кръвта (хипокалциемия)
- главоболие
- възпаление на стената на вената (на мястото на инжектиране)
- гадене; повръщане; диария; коремна болка



- отклонения в резултатите от чернодробните функционални изследвания (повишена алкална фосфатаза; повишена аспартат аминотрансфераза, повишена аланин аминотрансфераза)
- повишение на жлъчния пигмент в кръвта (хипербилирубинемия)
- обрив
- висока температура
- студени тръпки (втрисане)

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- отклонение в изследванията на кръвта (намален брой кръвни клетки [панцитопения]); намален брой тромбоцити (тромбоцитопения); увеличение на броя на един вид бели кръвни клетки, наречени еозинофили; намаление на албумините в кръвта (хипоалбуминемия)
- свръхчувствителност
- засилено потене
- намаление на натрия в кръвта (хипонатриемия); повишен калий в кръвта (хиперкалиемия); намаление на фосфатите в кръвта (хипофосфатемия); анорексия (хранително нарушение)
- безсъние, тревожност; обърканост
- сънливост; треперене; световъртеж; нарушен вкус
- ускорена сърдечна честота; сърцебиене; неравномерен сърдечен пулс
- високо или ниско кръвно налягане; зачервяване на лицето
- задух
- лошо храносмилане; запек
- чернодробна недостатъчност; повишение на чернодробни ензими (гамма-глутамилтрансфераза); жълтеница (пожълтяване на кожата или бялото на очите, причинено от чернодробни или проблеми на кръвта); намаляване на жлъчката, достигаща до червата (холестаза); увеличен черен дроб; възпаление на черния дроб
- сърбящ обрив (уртикария); сърбеж; зачервяване на кожата (еритем)
- отклонения във функционалните изследвания на бъбреците (увеличение на креатинина в кръвта; увеличение на уреята в кръвта); влошаване на бъбречна недостатъчност
- увеличение на ензим, наречен лактатдеhidрогеназа
- съсирек във вена на мястото на инжектиране; възпаление на мястото на инжектиране; болка на мястото на инжектиране; задържане на течности в организма Ви

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 души)

- анемия, дължаща се на разрушаване на червените кръвни клетки (хемолитична анемия), разрушаване на червените кръвни клетки (хемолиза)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата)

- нарушение на кръвосъсирването
- (алергичен) шок
- увреждане на чернодробни клетки, включително тяхната смърт
- проблеми с бъбреците, остра бъбречна недостатъчност

#### **Допълнителни нежелани реакции при деца и юноши**

Следните реакции се съобщават по-често при педиатрични пациенти, отколкото при възрастни:

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- намален брой тромбоцити в кръвта (тромбоцитопения)
- ускорена сърдечна честота (тахикардия)
- високо или ниско кръвно налягане
- увеличен жлъчен пигмент в кръвта (хипербилирубинемия); увеличен черен дроб
- остра бъбречна недостатъчност; увеличена урея в кръвта

#### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да

съобщите нежелани реакции директно чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## 5. Как да съхранявате Мусамине

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху флакона и върху картонената кутия. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Неотвореният флакон не изисква специални условия за съхранение. Разтвореният концентрат и разределения инфузионен разтвор трябва да се използват незабавно, тъй като не съдържат консерванти, които да предотвратят замърсяването с бактерии. Само обучен медицински специалист, който е прочел пълните указания, може правилно да приготви това лекарство за употреба.

Не използвайте разределения инфузионен разтвор, ако е мътен или има утайка.

За да бъде предпазена от светлината, инфузионната бутилка/сак, съдържаща разределения инфузионен разтвор, трябва да бъде поставена в затварящ се непрозрачен плик.

Флаконът е само за еднократна употреба. По тази причина, моля изхвърляйте незабавно неизползвания приготвен концентрат.

## 6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### Какво съдържа Мусамине

- Активното вещество е микафунгин (като натриева сол).  
1 флакон съдържа 50 mg или 100 mg микафунгин (като натриева сол)
- Другите съставки са лактоза монохидрат, безводна лимонена киселина и натриев хидроксид.

### Как изглежда Мусамине и какво съдържа опаковката

Мусамине 50 mg или 100 mg прах за инфузионен разтвор е бял компактен лиофилизиран прах. Мусамине се доставя в кутия, съдържаща 1 флакон.

### Притежател на разрешението за употреба

Astellas Pharma Europe B.V.  
Sylviusweg 62  
2333 BE Leiden  
Нидерландия

### Производител

Astellas Ireland Co., Ltd.  
Killorglin, County Kerry  
Ирландия

Haupt Pharma Wolfratshausen GmbH  
Pfaffenrieder Straße 5  
82515 Wolfratshausen  
Германия

За всякаква информация относно този лекарствен продукт, моля свържете се с местното представителство на Притежателя на разрешението за употреба:

**België/Belgique/Belgien**

Astellas Pharma B.V. Branch  
Tél/Tel: +32 (0)2 5580710

**България**

Астелас Фарма ЕООД  
Тел.: +359 2 862 53 72

**Česká republika**

Astellas Pharma s.r.o.  
Tel: +420 221 401 500

**Danmark**

Astellas Pharma a/s  
Tlf: +45 43 430355

**Deutschland**

Astellas Pharma GmbH  
Tel: +49 (0)89 454401

**Eesti**

Biocodex OÜ  
Tel: +45 4343 0355

**Ελλάδα**

Astellas Pharmaceuticals AEBE  
Τηλ: +30 210 8189900

**España**

Astellas Pharma S.A.  
Tel: +34 91 4952700

**France**

Astellas Pharma S.A.S.  
Tél: +33 (0)1 55917500

**Hrvatska**

Astellas d.o.o.  
Tel: + 385 1 670 01 02

**Ireland**

Astellas Pharma Co. Ltd.  
Tel: +353 (0)1 4671555

**Ísland**

Vistor hf.  
Tel: +354 535 7000

**Lietuva**

Biocodex UAB  
Tel.: +370 37 408 681

**Luxembourg/Luxemburg**

Astellas Pharma B.V. Branch  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 (0)2 5580710

**Magyarország**

Astellas Pharma Kft.  
Tel.: +36 1577 8200

**Malta**

Astellas Pharmaceuticals AEBE  
Greece  
Tel: +30 210 8189900

**Nederland**

Astellas Pharma B.V.  
Tel: +31 (0)71 5455745

**Norge**

Astellas Pharma  
Tlf: +47 6676 4600

**Österreich**

Astellas Pharma Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 8772668

**Polska**

Astellas Pharma Sp.z o.o.  
Tel.: +48 225451 111

**Portugal**

Astellas Farma, Lda.  
Tel: +351 21 4401320

**România**

S.C.Astellas Pharma SRL  
Tel: +40 (0)21 361 04 95/96/92

**Slovenija**

Astellas Pharma d.o.o.  
Tel: +386 (0) 14011 400

**Slovenská republika**

Astellas Pharma s.r.o., organizačná zložka  
Tel: +421 2 4444 2157

**Italia**

Astellas Pharma S.p.A.  
Tel: +39 02 921381

**Suomi/Finland**

Astellas Pharma  
Puh/Tel: +358 (0)9 85606000

**Κύπρος**

Astellas Pharmaceuticals AEBE  
Ελλάδα  
Τηλ: +30 210 8189900

**Sverige**

Astellas Pharma AB  
Tel: +46 (0)40-650 15 00

**Latvija**

Biocodex SIA  
Tel: + 371 67 619365

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Astellas Pharma Co., Limited.  
Free call from Northern Ireland: 0800 783 5018  
International number: +353 (0)1 4671555

**Дата на последно преразглеждане на листовката {мм /гггг}.**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

---

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Мусамине не трябва да се смесва или влива заедно с други лекарствени продукти освен споменатите по-долу. При използването на асептична техника при стайна температура Мусамине се разтваря и разрежда като следва:

1. Пластмасовата капачка трябва да се отстрани от флакона и запушалката да се дезинфекцира със спирт.
2. Пет ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инфузионен разтвор или глюкоза 50 mg/ml (5%) инфузионен разтвор (изтеглени от 100 ml бутилка/сак) трябва асептично и бавно да се инжектират във всеки флакон по протежение на вътрешната му стена. Въпреки че концентратът ще се запени, трябва да бъдат положени всички усилия да се намали до минимум количеството на образувалата се пяна. Трябва да се разтворят достатъчен брой флакони с Мусамине, за да се получи необходимата доза в милиграми (вж. таблицата по-долу).
3. Флаконът трябва да се завърти леко. НЕ РАЗКЛАЩАЙТЕ. Прахът ще се разтвори напълно. Концентратът трябва да се използва незабавно. Флаконът е само за еднократна употреба. Поради тази причина, неупотребения разтворен концентрат трябва да се изхвърли веднага.
4. Целият разтворен концентрат трябва да се изтегли от всеки флакон и да се върне в инфузионната бутилка/сак, от която първоначално е бил взет. Разределеният инфузионен разтвор трябва да се използва незабавно. Доказана е химична и физична стабилност в периода на използване на 96 часа при температура 25°C, когато е защитен от светлина и е разреден по гореописания начин.
5. Инфузионната бутилка/сак трябва внимателно да се обърне, за да се диспергира разределеният разтвор, но да НЕ се разклаща, за да се избегне образуването на пяна. Разтворът не трябва да се използва, ако е мътен или има утайка.
6. Инфузионната бутилка/сак, съдържаща разределения инфузионен разтвор, трябва да се постави в затваряща се непрозрачна торбичка за защита от светлина.

Приготвяне на инфузионния разтвор

<b>Доза (mg)</b>	<b>Флакон Мусатине, който ще бъде използван (mg/флакон)</b>	<b>Обем на разтвора на натриев хлорид (0,9%) или разтвора на глюкоза (5%), които трябва да се прибавят на един флакон</b>	<b>Обем (концентрация) на разтворения прах</b>	<b>Стандартна инфузия (добавена до 100 ml)  Крайна концентрация</b>
50	1 x 50	5 ml	прибл. 5 ml (10 mg/ml)	0,5 mg/ml
100	1 x 100	5 ml	прибл. 5 ml (20 mg/ml)	1,0 mg/ml
150	1 x 100 + 1 x 50	5 ml	прибл. 10 ml	1,5 mg/ml
200	2 x 100	5 ml	прибл. 10 ml	2,0 mg/ml