

LIITE I

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Mycamine 50 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten
Mycamine 100 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Mycamine 50 mg

Yksi injektiopullo sisältää 50 mg mikafungiinia (mikafungiininatriumina).
Yksi ml käyttövalmiiksi sekoitettua liuosta sisältää 10 mg mikafungiinia (mikafungiininatriumina).

Mycamine 100 mg

Yksi injektiopullo sisältää 100 mg mikafungiinia (mikafungiininatriumina).
Yksi ml käyttövalmiiksi sekoitettua liuosta sisältää 20 mg mikafungiinia (mikafungiininatriumina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokuiva-aine, liuosta varten.
Valkoinen, kiinteä jauhe.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Mycamine on tarkoitettu seuraaviin käyttöaiheisiin:

Aikuiset, ≥ 16-vuotiaat nuoret sekä iäkkäät potilaat:

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

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

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

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

Viralliset/kansalliset ohjeet sienilääkkeiden asianmukaisesta käytöstä on otettava huomioon.

4.2 Annostus ja antotapa

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

Annostus

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

Mikafungiinin annostus riippuu potilaan painosta, seuraavissa taulukoissa esitetyllä tavalla:

Käyttö aikuisille, ≥ 16-vuotiaille nuorille sekä iäkkäille potilaille

<u>Käyttöaihe</u>		
	Paino > 40 kg	Paino ≤ 40 kg
Invasiivisen kandidiaasin hoito	100 mg/vrk*	2 mg/kg/vrk*
Ruokatorven kandidiaasin hoito	150 mg/vrk	3 mg/kg/vrk
<i>Candida</i> -infektion estohoito	50 mg/vrk	1 mg/kg/vrk

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

Hoidon kesto

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

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

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

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

<u>Käyttöaihe</u>		
	Paino > 40 kg	Paino ≤ 40 kg
Invasiivisen kandidiaasin hoito	100 mg/vrk*	2 mg/kg/vrk*
<i>Candida</i> -infektion estohoito	50 mg/vrk	1 mg/kg/vrk

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

Käyttö < 4 kuukauden ikäisille lapsille (vastasyntyneet mukaan lukien)

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

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

Hoidon kesto

Invasiivinen kandidiaasi: *Candida*-infektion hoidon tulee kestää vähintään 14 vuorokautta. Sienilääkitystä on jatkettava vähintään yhden viikon ajan sen jälkeen, kun veriviljelyistä on saatu

kaksi peräkkäistä negatiivista tulosta *ja sen jälkeen*, kun infektion kliiniset merkit ja oireet ovat hävinneet.

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

Maksan vajaatoiminta

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Pediatriset potilaat

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

Antotapa

Laskimonsisäinen käyttö

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

Ohjeet käyttövalmiiksi sekoittamisesta löytyvät kohdasta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Maksaan kohdistuvat vaikutukset:

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

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

Anafylaktiset reaktiot

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

Iho-oireet

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

Hemolyysi

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

Munuaisvaikutukset

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

Interaktiot muiden lääkkeiden kanssa

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

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

Pediatriset potilaat

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

Mikafungiinin ja amfoterisiini B desoksikolaatin yhteiskäytössä todettiin amfoterisiini B desoksikolaatin altistuksen lisääntyvän 30 %. Koska tällä saattaa olla kliinistä merkitystä, näitä tulisi

antaa samanaikaisesti ainoastaan silloin, kun hyödyt ylittävät selvästi riskit, ja potilasta on seurattava tarkasti amfoterisiini B desoksikolaatin toksisuuden varalta (ks. kohta 4.4).

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

Mycaminea ei pitäisi käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö mikafungiini äidinmaitoon. Eläintutkimuksissa on todettu mikafungiinin erittyvän imettävien eläinten maitoon. Päätös imetyksen jatkamisesta/lopettamisesta tai Mycamine-hoidon jatkamisesta/lopettamisesta on tehtävä ottamalla huomioon imetyksen hyöty lapselle ja Mycamine-hoidon hyöty äidille.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Mikafungiinilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Potilaille tulee kuitenkin kertoa, että mikafungiinihoidon aikana on raportoitu heitehuimausta.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

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

Taulukkoyhteenveto haittavaikutuksista

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

Elinjärjestelmä	Yleinen ≥ 1/100 - < 1/10	Melko harvinainen ≥ 1/1 000 - < 1/100	Harvinainen ≥ 1/10 000 - < 1/1 000	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Veri ja imukudos	leukopenia, neutropenia, anemia	pansytopenia, trombositopenia, eosinofilia, hypoalbuminemia	hemolyyttinen anemia, hemolyysi (ks. kohta 4.4)	disseminoitu- nut intravasku- laarinen koagulaatio
Immuuni- järjestelmä		anafylaktinen / anafylaktoidinen reaktio (ks. kohta 4.4), yliherkkyys		anafylaktinen ja anafylak- toidinen sokki (ks. kohta 4.4)
Umpieritys		hyperhidroosi		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	hypokalemia, hypomagnesemia, hypokalsemia	hyponatremia, hyperkalemia, hypofosfatemia, anoreksia		
Psyykkiset häiriöt		unettomuus, ahdistuneisuus, sekavuus		
Hermosto	päänsärky	uneliaisuus, vapina, huimaus, makuhäiriö		
Sydän		takykardia, sydämentykytys, bradykardia		
Verisuonisto	laskimotulehdus	hypotensio, hypertensio, punoitus/kuumoitus		sokki
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		hengenahdistus		
Ruoansulatus- elimistö	pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakipu	ruoansulatushäiriöt, ummetus		
Maksa ja sappi	kohonnut veren alkalinen fosfataasi, kohonnut aspartaattiamino- transferaasi, kohonnut alaniini- aminotransferaasi, kohonnut veren bilirubiini (hyperbilirubinemia mukaan lukien), ja maksan toimintakokeiden arvojen poikkeavuudet	maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4), kohonnut gammaglutamyli- transferaasi, keltatauti, kolestaasi, hepatomegalia, hepatiitti		maksasolujen vaurioituminen, mukaan lukien kuolemaan johtaneet tapaukset (ks.kohta 4.4)

Elinjärjestelmä	Yleinen ≥ 1/100 - < 1/10	Melko harvinainen ≥ 1/1 000 - < 1/100	Harvinainen ≥ 1/10 000 - < 1/1 000	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Iho ja ihonalainen kudος	ihottuma	nokkosihottuma, kutina, punoitus		toksinen lääkeaine- ihottuma, erythema multiforme, Stevens- Johnsonin oireyhtymä, Lyellin oireyhtymä (ks. kohta 4.4)
Munuaiset ja virtsatiet		kohonnut veren kreatiniinipitoisuus, kohonnut veren ureapitoisuus, munuaisten vajaatoiminnan paheneminen		munuaisten toiminnan heikkeneminen (ks. kohta 4.4), akuutti munuaisten vajaatoiminta
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	kuume, vilunväristykset	pistoskohdan tromboosi, infuusiokohdan tulehdus, pistoskohdan kipu, perifeerinen edeema		
Tutkimukset		kohonnut veren laktaattidehydro- genaasi		

Kuvaus valituista haittavaikutuksista

Mahdolliset allergian kaltaiset oireet

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

Maksaan kohdistuneet haittavaikutukset

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

Pistoskohdan reaktiot

Mitkään pistoskohdan haittavaikutuksista eivät olleet hoitoa rajoittavia.

Pediatriset potilaat

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

Veri ja imukudos

yleinen trombosytopenia

Sydän

yleinen takykardia

Verisuonisto

yleinen hypertensio, hypotensio

Maksa ja sappi

yleinen hyperbilirubinemia, hepatomegalia

Munuaiset ja virtsatiet

yleinen akuutti munuaisten vajaatoiminta, veren ureapitoisuuden nousu

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

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

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

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

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

PK/PD-suhde

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

Resistenssimekanismi(t)

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

Herkkyysrajat

EUCAST-herkkyysrajat

<u><i>Candida</i>-lajit</u>	<u>MIC-herkkyysraja (mg/l)</u>	<u>>R (resistentti)</u>
	S ≤ (herkkä)	
<i>Candida albicans</i>	<u>0,016</u>	<u>0,016</u>
<i>Candida glabrata</i>	<u>0,03</u>	<u>0,03</u>
<i>Candida parapsilosis</i>	<u>0,002</u>	2
<i>Candida tropicalis</i> ¹	<u>riittämätön näyttö</u>	
<i>Candida krusei</i> ¹	<u>riittämätön näyttö</u>	
<i>Candida guilliermondii</i> ¹	<u>riittämätön näyttö</u>	
<i>Muut Candida-lajit</i> ¹	<u>riittämätön näyttö</u>	

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

Kliinisistä tutkimuksista saatuja tietoja

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

Vastaavuus todistettiin aikuispotilaiden kohdalla, ja samanlaisia löydöksiä esiintyi lapsipotilaiden alapopulaatioissa (vastasyntyneet ja keskoset mukaan lukien). Tehokkuutta koskevat löydökset olivat yhdenmukaiset riippumatta infektion aiheuttaneen *Candida*-sienen lajista, ensisijaisesta infektiokohdasta ja neutropeniailanteesta (ks. Taulukko). Mikafungiinin arvioidun glomerulusten suodattumisnopeuden huippuvähennämisen keskiarvo oli hoidon aikana pienempi (p < 0,001) ja

infuusioon liittyvien reaktioiden ilmaantuvuus ($p = 0,001$) niin ikään pienempi kuin liposomaalisen amfoterisiini B:n vastaavat arvot.

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

	Mikafungiini		Liposomaalinen amfoterisiini B		% -ero [95 %:n luottamusväli]
	N	n (%)	N	n (%)	
Aikuispotilaat					
Hoidon kokonaisuonnistuminen	202	181 (89,6)	190	170 (89,5)	0,1 [-5,9, 6,1] †
Hoidon kokonaisuonnistuminen neutropeniatilanteen perusteella arvioituna					
Lähtötilanteessa neutropenia	24	18 (75,0)	15	12 (80,0)	0,7 [-5,3, 6,7]
Lähtötilanteessa ei neutropeniaa	178	163 (91,6)	175	158 (90,3)	‡
Lapsipotilaat					
Hoidon kokonaisuonnistuminen	48	35 (72,9)	50	38 (76,0)	-2,7
Alle 2-vuotiaat	26	21 (80,8)	31	24 (77,4)	[-17,3, 11,9] §
Keskokset	10	7 (70,0)	9	6 (66,7)	
Vastasyntyneet (0 vrk - alle 4 viikon ikäiset)	7	7 (100)	5	4 (80)	
2–15-vuotiaat	22	14 (63,6)	19	14 (73,7)	
Aikuiset ja lapset yhteensä, hoidon kokonaisuonnistuminen <i>Candida</i>-lajeittain					
<i>Candida albicans</i>	102	91 (89,2)	98	89 (90,8)	
<i>Ei-albicans</i> ¶: kaikki	151	133 (88,1)	140	123 (87,9)	
<i>C. tropicalis</i>	59	54 (91,5)	51	49 (96,1)	
<i>C. parapsilosis</i>	48	41 (85,4)	44	35 (79,5)	
<i>C. glabrata</i>	23	19 (82,6)	17	14 (82,4)	
<i>C. krusei</i>	9	8 (88,9)	7	6 (85,7)	

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

‡ Neutropeniatilanteen suhteen painotettu; ensisijainen päätetapahtuma.

§ Lapsipopulaation otoskoko ei mitoitettu vastaavuuden arvioimista varten.

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

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

Estohoito: Mikafungiini oli flukonatsolia tehokkaampi invasiivisten sieni-infektioiden ehkäisyssä populaatioissa, johon kuuluvilla potilailla oli suuri systeemiseen sieni-infektioon sairastumisen vaara (hematopoieettista kantasolusiirtohoitoa [HSCT] saavat potilaat satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa). Hoito katsottiin onnistuneeksi, jos potilaalla ei ollut varmasti todettua, todennäköistä tai epäiltyä systeemistä sieni-infektiota hoidon loppuun mennessä eikä varmasti todettua tai todennäköistä systeemistä sieni-infektiota tutkimuksen loppuun mennessä. Useimmilla potilaista (97 %, N=882) oli lähtötilanteessa neutropenia (< 200 neutrofiilia/ μ l). Neutropenian keston mediaani oli 13 vuorokautta. Mikafungiinia annettiin sama 50 mg:n annos (1,0 mg/kg) päivittäin ja flukonatsolia vastaavasti 400 mg (8 mg/kg) päivittäin. Hoidon keston mediaani aikuispopulaatioissa (N=798) oli 19 vuorokautta mikafungiinin kohdalla ja 18 vuorokautta flukonatsolin kohdalla ja lapsipopulaatioissa (N=84) 23 vuorokautta kummassakin hoitohaarassa.

Mikafungiinihoidon onnistumisprosentti oli tilastollisesti merkitsevästi suurempi kuin flukonatsoliinohoidon (1,6 % *versus* 2,4 % lääkityksen läpäiseviä infektioita). Lääkityksen läpäiseviä *Aspergillus*-infektioita havaittiin 1 potilaalla mikafungiiniiryhmässä *versus* 7 potilaalla flukonatsoliiniryhmässä, ja varmasti todettuja ja todennäköisiä lääkityksen läpäiseviä *Candida*-infektioita havaittiin 4 potilaalla mikafungiiniiryhmässä *versus* 2 potilaalla flukonatsoliiniryhmässä. Muita läpäiseviä infektioita aiheuttivat *Fusarium* (1 potilas mikafungiiniiryhmässä ja 2 potilasta flukonatsoliiniryhmässä) ja *Zygomycetes* (1 potilas mikafungiiniiryhmässä ja 0 potilasta flukonatsoliiniryhmässä). Haittavaikutukset olivat luonteeltaan ja ilmaantuvuudeltaan samanlaisia kummassakin hoitoryhmässä.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

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

Jakautuminen

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

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

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

Biotransformaatio

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

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

Eliminaatio ja erittyminen

Keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika on noin 10–17 tuntia, ja se pysyy yhdenmukaisena annokseen 8 mg/kg saakka sekä kerta-annoksilla että toistuvilla annoksilla. Kokonaispuhdistuma oli terveillä koehenkilöillä ja aikuispotilailla 0,15–0,3 ml/min/kg, eikä se riipu annoksesta, kun lääkettä annetaan joko kerta-annoksina tai toistuvasti.

Kun terveille vapaaehtoisille annettiin laskimoon kerta-annoksena ¹⁴C-mikafungiinia (25 mg), 11,6 % radioaktiivisuudesta siirtyi virtsaan ja 71,0 % ulosteisiin 28 vuorokauden kuluessa. Nämä tiedot osoittavat, että mikafungiini eliminoituu pääasiassa muulla tavalla kuin munuaisten kautta. Plasmassa M-1- ja M-2-metaboliitteja havaittiin vain jäämätasuuksina, ja runsaammin esiintyvän M-5-metaboliitin määrä oli kaikkiaan 6,5 % suhteessa kanta-aineeseen.

Erityisryhmät

Lapsipotilaat: Lapsipotilailla AUC-arvot olivat suhteessa annokseen 0,5–4 mg/kg annoksilla. Paino vaikutti puhdistumaan, nuoremmilla lapsilla (4 kuukautta–5 vuotta) painoon suhteutetun puhdistuman keskiarvo oli 1,35 kertaa suurempi ja 6–11-vuotiailla lapsilla 1,14 kertaa suurempi. Vanhemmilla lapsilla (12–16-vuotiaat) puhdistuman keskiarvo oli samanlainen kuin aikuisilla määritetty. Alle

4 kuukauden ikäisillä lapsilla painoon suhteutettu keskimääräinen puhdistuma on n. 2,6-kertainen vanhempiin lapsiin verrattuna (12–16-vuotiaat) ja 2,3-kertainen aikuisiin verrattuna.

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

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

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

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

Sukupuoli/rotu: Sukupuoli ja rotu (valkoihoinen, tummaihoisin, itämainen) eivät merkittävästi vaikuttaneet mikafungiinin farmakokineettisiin parametreihin. Mikafungiiniannosta ei tarvitse muuttaa sukupuolen tai rodun vuoksi.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

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

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

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

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

Lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevissa tutkimuksissa havaittiin poikasten syntymäpainon laskua. Kaniineilla havaittiin yksi tiineyden keskeytyminen käytettäessä annosta 32 mg/kg/vrk. Urosrotille 9 viikon ajan annettu laskimonsisäinen hoito aiheutti lisäkivestiehyiden duktaalisten epididymaalisten solujen vakuolisaatiota, lisäsi lisäkivesten painoa ja vähensi siittiösolujen määrää (15 %:lla). 13 ja 26 viikkoa kestäneissä tutkimuksissa näitä muutoksia ei kuitenkaan esiintynyt. Täysi-ikäisillä koirilla todettiin siementiehyiden atrofiaa ja siementiehyeen epiteelin vakuolisaatiota sekä siittiöiden määrän vähenemistä lisäkiveksissä pitkäkestoisen hoidon jälkeen (39 viikkoa), mutta ei 13 viikon hoidon jälkeen. Nuorilla koirilla 39 viikon hoito ei aiheuttanut leesioita kiveksissä eikä lisäkiveksissä annosriippuvaisesti hoidon lopulla, mutta 13 viikon lääkkeettömän jakson jälkeen havaittiin hoidettujen koirien ryhmissä annosriippuvainen lisäys näiden leesioiden määrässä. Rotilla tehdyissä hedelmällisyyttä ja alkion varhaiskehitystä koskevissa tutkimuksissa ei havaittu hedelmällisyyden heikkenemistä uroksilla eikä naarailla.

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti
Vedetön sitruunahappo (pH:n säätämiseen)
Natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen)

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kesto aika

Avaamaton injektio-pullo: 3 vuotta.

Sekoitettu konsentraatti injektiopullossa

Käytössä olevan valmisteen on todettu pysyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti vakaana 48 tuntia 25 °C:ssa sekoitettuna 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusioliuokseen tai 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infuusioliuokseen.

Laimennettu infuusioliuos

Käytössä olevan valmisteen on todettu pysyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti vakaana 96 tuntia 25 °C:ssa valolta suojattuna ja laimennettuna 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusioliuoksella tai 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infuusioliuoksella.

Mycamine ei sisällä säilytysaineita. Mikrobiologiselta kannalta katsoen sekoitetut ja laimennetut liuokset tulisi käyttää välittömästi. Jos niitä ei käytetä heti, ovat säilytysaika ja olosuhteet ennen käyttöä käyttäjän vastuulla, eikä säilytyksen tulisi normaalisti ylittää 24 tuntia 2-8 °C:ssa, ellei käyttövalmiiksi sekoittaminen ja laimentaminen ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Avaamattomat injektiopullot

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

10 ml:n injektiopullo tyyppin I lasia, jossa on PTFE-laminoitu isobutyleeni-isopreenikumitulppa ja repäisysojous. Injektiopullo on kääritty UV-säteilyltä suojaavaan kalvoon.

Pakkauskoko: 1 injektiopullon pakkauksissa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Mycaminea ei saa sekoittaa tai infusoida yhdessä muiden kuin alla mainittujen lääkevalmisteiden kanssa. Mycamine sekoitetaan ja laimennetaan huoneenlämmössä aseptista tekniikkaa käyttäen seuraavasti:

1. Muovinen suojuus tulee poistaa injektiopullostani ja tulppa desinfioida alkoholilla.
2. 5 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusioliuosta tai 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infuusioliuosta (otetaan 100 ml:n pullosta) injisoidaan aseptisesti ja hitaasti jokaiseen injektiopulloon sisäseinää pitkin. Vaikka konsentraatti vaahtoutuu, kaikki mahdollinen tulee tehdä muodostuvan vaahdon määrän minimoimiseksi. Riittävä määrä Mycamine-injektiopulloja sekoitetaan käyttövalmiiksi, jotta saadaan vaadittava annos mg:na (katso alla oleva taulukko).
3. Injektiopulloa pyöritellään varovaisesti. ÄLÄ RAVISTA. Jauhe liukenee kokonaan. Konsentraatti tulee käyttää välittömästi. Injektiopullo on tarkoitettu ainoastaan kertakäyttöön. Sen vuoksi käyttämättä jäänyt sekoitettu konsentraatti on välittömästi hävitettävä.
4. Kaikki käyttövalmiiksi sekoitettu konsentraatti vedetään ulos jokaisesta injektiopullostani ja palautetaan infuusiopulloon/-pussiin, josta se alun perin otettiin. Laimennettu infuusioliuos tulee käyttää välittömästi. Käytössä olevan valmisteen on todettu pysyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti vakaana 96 tuntia 25 °C:ssa valolta suojattuna ja edellä kuvatulla tavalla laimennettuna.

5. Infuusiopulloa/-pussia käännettään varovaisesti laimennetun liuoksen sekoittamiseksi, mutta EI ravistella vaahtoutumisen välttämiseksi. Liuosta ei saa käyttää jos se on sameaa tai saostunut.
6. Laimennetun infuusioliuoksen sisältävä infuusiopullo/-pussi sijoitetaan suljettavaan valoa läpäisemättömään pussiin liuoksen suojaamiseksi valolta.

Infuusioliuoksen valmistaminen

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

Käyttövalmiiksi sekoitettu ja laimennettu liuos annetaan infuusiona laskimoon noin 1 tunnin aikana.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25. huhtikuuta 2008
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 19. helmikuuta 2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla <http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA (VASTAAVAT) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Astellas Ireland Co. Ltd
Killorglin
Co. Kerry
Ireland

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2)

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että lääkkeen määrääjät saavat heille tarkoitetun tarkistuslistan ennen lääkkeen määräämistä.

Myyntiluvan haltijan on sovittava lääkkeen määrääjille tarkoitetun tarkistuslistan lopullisesta sisällöstä, muodosta ja jakelutavasta kunkin jäsenvaltion kansallisen viranomaisen kanssa ja varmistettava, että dokumenteissa on alla mainitut tärkeimmät seikat.

Määrääjän tarkistuslista

- Päätettäessä Mycaminen käytöstä on otettava huomioon maksakasvainten kehittymisen mahdollinen riski. Mycaminea tulee sen vuoksi käyttää ainoastaan silloin, kun muut sienilääkkeet eivät sovellu.
- Varovaisuutta on noudatettava potilailla:
 - joilla esiintyy vaikeaa maksan vajaatoimintaa
 - joilla on kroonisia pre-neoplastisiin tiloihin tunnetusti liittyviä maksatauteja (kuten esim. pitkälle kehittyntä maksafibroosia, kirroosia, virushepatiittia, neonataalista maksasairautta tai perinnöllisiä entsyymien puutoksia)
 - jotka saavat samanaikaista hoitoa, johon liittyy hepatotoksisuutta ja /tai genotoksisuutta

- joilla on anamneesissa hemolyysia, hemolyyttista anemiaa tai munuaisten vajaatoimintaa.
- Potilaita on tarkkailtava huolellisesti maksavaurioiden ja munuaisten toiminnan heikkenemisen varalta.
- Adaptiivisen regeneraation ja mahdollisen myöhemmän maksakasvaimien syntymisen vaaran minimoimiseksi, hoidon lopettaminen on suositeltavaa, jos ALAT/ASAT-arvot ovat merkittävästi ja jatkuvasti koholla.
- Potilaita, joilla ilmenee kliinistä tai laboratoriokokeisiin perustuvaa näyttöä hemolyysista mikafungiinihoidon aikana, on seurattava huolellisesti tilan mahdollisen heikkenemisen varalta, ja mikafungiinihoidon jatkamisen haitta/hyöty on arvioitava.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Mycamine 50 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten
mikafungiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektioampulli sisältää: 50 mg mikafungiinia (mikafungiininatriumina).
Yksi ml käyttövalmiiksi sekoitettua liuosta sisältää 10 mg mikafungiinia (mikafungiininatriumina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Laktoosimonohydraatti, vedetön sitruunahappo ja natriumhydroksidi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokuiva-aine, liuosta varten
1 injektioampulli

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/448/001

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Mycamine 50 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten
mikafungiini
Laskimoon.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

50 mg

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Mycamine 100 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten
mikafungiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää: 100 mg mikafungiinia (mikafungiinatriumina).
Yksi ml käyttövalmiiksi sekoitettua liuosta sisältää 20 mg mikafungiinia (mikafungiinatriumina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Laktoosimonohydraatti, vedetön sitruunahappo ja natriumhydroksidi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokuiva-aine, liuosta varten
1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/448/002

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Mycamine 100 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten
mikafungiini
Laskimoon.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

100 mg

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Mycamine 50 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten **Mycamine 100 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten**

mikafungiini

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Mycamine on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Mycaminea
3. Miten Mycaminea käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Mycaminen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Mycamine on ja mihin sitä käytetään

Mycaminen vaikuttava aine on mikafungiini. Mycaminea kutsutaan antimykoottiseksi lääkkeeksi, koska sitä käytetään sienisolujen aiheuttamien infektioiden hoitoon.

Mycaminea käytetään *Candida*-nimisten sieni- tai hiivasolujen aiheuttamien sieni-infektioiden hoitoon. Mycamine on tehokas systeemisten (elimistöön päässeiden) infektioiden hoidossa. Se estää sienien soluseinän erään osan kasvua. Vahingoittumaton soluseinä on välttämätön sienien elämisen ja kasvamisen kannalta. Mycamine aiheuttaa vaurioita sienien soluseinään, tehden sienien elämisen ja kasvamisen mahdottomaksi.

Lääkärisi on määrännyt sinulle Mycaminea seuraavissa tapauksissa, kun muita sopivia vaihtoehtoisia antimykoottisia hoitoja ei ole käytettävissä (ks. kohta 2):

- Aikuisten, nuorten, lasten ja vastasyntyneiden hoitoon, joilla on vakava sieni-infektio jota kutsutaan invasiiviseksi kandidiaasiksi (joka on elimistöön päässyt infektio).
- Aikuisten ja ≥ 16 -vuotiaiden nuorten hoitoon, joilla on ruokatorven sieni-infektio ja joille suonensisäinen hoito soveltuu.
- *Candida*-infektion estohoitoon potilailla, joille ollaan tekemässä luuydinsiirtoa, tai joilla odotetaan olevan vähintään 10 päivää kestävä neutropenia (neutrofiilien eli tiettytyyppisten valkosolujen niukkuus).

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Mycaminea

Älä käytä Mycaminea

- jos olet allerginen mikafungiinille, muille ekinokandiineille (Ecalta tai Cancidas) tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Rotilla pitkäaikaisesta hoidosta mikafungiinilla oli seurauksena maksavaurioita ja myöhemmin maksakasvaimia. Maksakasvainten kehittymisen mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Lääkärisi arvioi Mycamine-hoidon hyödyt ja haitat ennen lääkkeen aloittamista. Kerro lääkärillesi, jos sinulla on vakavia maksaongelmia (esim. maksan vajaatoiminta tai maksatulehdus) tai jos maksan toimintakokeissa on ilmennyt poikkeavuuksia. Hoidon aikana maksasi toimintaa tarkkaillaan entistä huolellisemmin.

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät Mycaminea

- jos olet allerginen jollekin toiselle lääkkeelle
- jos sinulla on hemolyyttinen anemia (anemia, joka johtuu punasolujen hajoamisesta) tai hemolyysi (punasolujen hajoaminen).
- jos sinulla on munuaisongelmia (esim. munuaisten vajaatoiminta tai poikkeavuuksia munuaisten toimintakokeissa). Tässä tapauksessa lääkärisi saattaa päättää tarkkailla munuaistesi toimintaa entistä huolellisemmin.

Mikafungiini voi aiheuttaa myös vakavia ihon ja limakalvojen tulehdusreaktioita kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymää ja ihon pintakerroksen (orvaskeden) irtoamista.

Muut lääkevalmisteet ja Mycamine

Kerro lääkäriille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

On erityisen tärkeää kertoa lääkäriille, jos käytät amfoterisiini B desoksikolaattia tai itrakonatsolia (sienilääkkeitä), sirolimuusia (immuunivastetta vähentävä lääkeaine) tai nifedipiiniä (kalsiumkanavan estäjä, jota käytetään korkean verenpaineen hoitoon). Lääkäri saattaa muuttaa näiden lääkkeiden annostusta.

Mycamine ruuan ja juoman kanssa

Koska Mycamine annetaan laskimonsisäisesti (suoneen), ruokaa tai juomaa koskevat rajoitukset eivät ole tarpeen.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Mycaminea ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei tämä ole ehdottoman välttämätöntä. Jos käytät Mycaminea, sinun ei tulisi imettää.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Mikafungiini ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn. Joillakin potilailla saattaa kuitenkin esiintyä huimausta tämän lääkkeen käytön aikana. Jos sinulla esiintyy tällaista, älä aja äläkä käytä mitään työvälineitä tai koneita. Kerro lääkärillesi, jos sinulla esiintyy vaikutuksia, joista saattaa aiheutua sinulle vaikeuksia autolla ajamisen tai muiden koneiden käyttämisen suhteen.

Mycamine sisältää natriumia

Tämä lääke sisältää natriumia vähemmän kuin 1 mmol (23 mg) annosta kohden, eli se on käytännössä natriumitonta.

3. Miten Mycaminea käytetään

Lääkärin tai jonkun muun terveydenhuollon ammattihenkilön tulee valmistaa ja antaa Mycamine sinulle. Mycamine tulee antaa kerran vuorokaudessa hitaana laskimonsisäisenä (annettuna suoneen) infuusiona. Lääkärisi päättää, kuinka paljon Mycaminea saat joka päivä.

Käyttö aikuisille, \geq 16-vuotiaille nuorille sekä iäkkäille potilaille

- Tavanomainen annos invasiivisen *Candida*-infektion hoidossa on 100 mg/vrk yli 40 kg painaville potilaille ja 2 mg/kg/vrk alle 40 kg painaville potilaille.
- Ruokatorven *Candida*-infektion hoidossa käytettävä annos on 150 mg yli 40 kg painaville potilaille ja 3 mg/kg/vrk alle 40 kg painaville potilaille.
- Tavanomainen annos invasiivisten *Candida*-infektioiden estohoidossa on 50 mg/vrk yli 40 kg painaville potilaille ja 1 mg/kg/vrk alle 40 kg painaville potilaille.

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

- Tavanomainen annos invasiivisen *Candida*-infektion hoidossa on 100 mg/vrk yli 40 kg painaville potilaille ja 2 mg/kg/vrk alle 40 kg painaville potilaille.
- Tavanomainen annos invasiivisten *Candida*-infektioiden estohoidossa on 50 mg/vrk yli 40 kg painaville potilaille ja 1 mg/kg/vrk alle 40 kg painaville potilaille.

Käyttö vastasyntyneille ja < 4 kuukauden ikäisille lapsille

- Tavanomainen annos invasiivisen *Candida*-infektion hoidossa on 4-10 mg/kg/vrk.
- Tavanomainen annos invasiivisten *Candida*-infektioiden estohoidossa on 2 mg/kg/vrk.

Jos saat enemmän Mycaminea kuin sinun pitäisi

Lääkärisi tarkkailee vastettasi ja tilaasi määrittääkseen mikä annos Mycaminea tarvitaan. Jos sinusta kuitenkin tuntuu, että sinulle on saatettu antaa liikaa Mycaminea, kerro siitä välittömästi lääkärillesi tai jollekin muulle terveydenhuollon ammattihenkilölle.

Jos sinulle unohdetaan antaa Mycaminea

Lääkärisi tarkkailee vastettasi ja tilaasi määrittääkseen mitä Mycamine-hoitoa tarvitaan. Jos sinusta kuitenkin tuntuu, että yksi annos on jäänyt väliin, kerro siitä välittömästi lääkärillesi tai jollekin muulle terveydenhuollon ammattihenkilölle.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jos saat allergisen kohtauksen tai vaikean ihoreaktion (esim. ihon rakkulointi tai hilseily), kerro tästä välittömästi lääkärille tai hoitajalle.

Mycamine saattaa aiheuttaa seuraavia muita haittavaikutuksia:

Yleisiä (saattavat esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä)

- poikkeavuudet verikokeissa (valkosolujen määrän väheneminen [leukopenia; neutropenia]); punasolujen määrän väheneminen (anemia)
- veren alentunut kaliumpitoisuus (hypokalemia); veren alentunut magnesiumpitoisuus (hypomagnesemia); veren alentunut kalsiumpitoisuus (hypokalsemia)
- päänsärky
- suonen seinämän tulehdus (pistoskohdassa)
- pahoinvointi; oksentelu; ripuli; vatsakipu
- poikkeavuudet maksan toimintakokeissa (kohonnut alkalinen fosfataasi; kohonnut aspartaattiaminotransferaasi; kohonnut alaniiniaminotransferaasi)
- sappiväriaineen runsaus veressä (hyperbilirubinaemia)
- ihottuma
- kuume
- vilunväristykset

Melko harvinaisia (saattavat esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta)

- poikkeavuudet verikokeissa (kaikkien verisolujen määrän väheneminen [pansytopenia]); verihiutaleiden määrän väheneminen (trombosytopenia); eosinofiili-nimisten valkosolujen määrän lisääntyminen; veren valkuaispitoisuuden lasku (hypoalbuminemia)
- yliherkkyys
- lisääntynyt hikoilu
- alhainen veren natriumpitoisuus (hyponatremia); korkea veren kaliumpitoisuus (hyperkalemia); alhainen veren fosfaattipitoisuus (hypofosfatemia); anoreksia (syömishäiriö)
- unettomuus (nukkumisvaikeudet); ahdistuneisuus; sekavuus
- letargia (uneliaisuus); vapina; heitehuimaus; makuhäiriö
- sykkeen nopeutuminen; voimistuneet sydämen lyönnit; epäsäännölliset sydämen lyönnit
- korkea tai matala verenpaine; ihon punoitus ja kuumotus
- hengästyneisyys
- ruuansulatushäiriö; ummetus
- maksan vajaatoiminta; kohonneet maksaentsyymit (gamma-glutamyyli-transferaasi); keltatauti (veren tai maksan ongelmista johtuva ihon tai silmänvalkuaisien keltaisuus); vähentynyt sapen erityis suolistoon (kolestaasi); suurentunut maksa; maksatulehdus
- kutiava ihottuma (urtikaria); kutina; ihon punoitus (eryteema)
- poikkeavuudet munuaisten toimintakokeissa (korkea veren kreatiniinipitoisuus; korkea veren ureapitoisuus); munuaisten vajaatoiminnan paheneminen
- laktaattidehydrogenaasi-nimisen entsyymien määrän lisääntyminen
- verihyytymät pistoskohdan suonessa; pistoskohdan tulehdus; pistoskohdan kipu; nesteiden keräytyminen kehoon

Harvinaisia (saattavat esiintyä enintään 1 käyttäjällä 1 000:sta)

- punaisten verisolujen hajoamisesta johtuva anemia (hemolyyttinen anemia); punasolujen hajoaminen (hemolyysi)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

- veren hyytymishäiriö
- (allerginen) sokki
- maksasolujen vaurioituminen; myös kuolema
- munuaisvaivat; akuutti munuaisten vajaatoiminta

Lapsilla ja nuorilla esiintyvät muut haittavaikutukset

Seuraavia reaktioita on raportoitu useammin lapsipotilailla kuin aikuispotilailla:

Yleisiä (saattavat esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:sta)

- verihiutaleiden määrän väheneminen (trombosytopenia)
- sydämen tiheälyöntisyys (takykardia)
- korkea tai matala verenpaine
- sappiväriaineen (bilirubiinin) runsaus veressä (hyperbilirubinemia); suurentunut maksa
- akuutti munuaisten vajaatoiminta; korkea veren ureapitoisuus

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Mycaminen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä injektio-pullossa ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Avaamattomassa injektiopullossa tämä lääkevalmiste ei vaadi mitään erityisiä säilytysolosuhteita. Käyttövalmiiksi sekoitettu konsentraatti ja laimennettu infuusioliuos tulee käyttää välittömästi, koska se ei sisällä bakteerikontaminaatiota ehkäiseviä säilytysaineita. Tämän lääkkeen saa sekoittaa käyttövalmiiksi ainoastaan koulutuksen saanut terveydenhuollon ammattihenkilö, joka on täysin perehtynyt sekoittamis- ja laimentamisohjeisiin.

Älä käytä laimennettua infuusioliuosta jos se on sameaa tai saostunut.

Laimennetun infuusioliuoksen sisältävän injektiopullon/-pussin suojaamiseksi valolta se tulisi sijoittaa suljettavaan valoa läpäisemättömään pussiin.

Injektiopullo on tarkoitettu kertakäyttöön. Tästä syystä käyttämätön, sekoitettu konsentraatti on hävitettävä välittömästi.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Mycamine sisältää

- Vaikuttava aine on mikafungiini (mikafungiininatriumina).
Yksi injektiopullo sisältää 50 mg tai 100 mg mikafungiinia (mikafungiininatriumina).
- Muut aineet ovat laktoosimonohydraatti, vedetön sitruunahappo ja natriumhydroksidi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Mycamine 50 mg tai 100 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten on valkoinen, tiivis kylmäkuivattu jauhe. Mycamine on saatavana 1 injektiopullon sisältävissä pakkauksissa.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Biocodex UAB
Tel: +370 37 408 681

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Astellas Pharma Kft.
Tel.: +36 1577 8200

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf: +45 43 430355

Malta

E.J. Busuttil Ltd.
Tel: +356 21 447184

Deutschland

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

Eesti

Biocodex OÜ
Tel: +372 6 056 014

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

Italia

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

Κύπρος

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 8189900

Latvija

Biocodex SIA
Tel: +371 67 619365

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Astellas Pharma Ltd.
Tel: +44 (0) 203 3798700

Tämä seloste on hyväksytty viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta:
<http://www.ema.europa.eu/>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Mycaminea ei saa sekoittaa tai infusoida yhdessä muiden kuin alla mainittujen lääkevalmisteiden kanssa. Mycamine sekoitetaan ja laimennetaan huoneenlämmössä aseptista tekniikkaa käyttäen seuraavasti:

1. Muovinen suojus tulee poistaa injektiopullosta ja tulppa desinfioida alkoholilla.
2. 5 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infusioliuosta tai 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infusioliuosta (otetaan 100 ml:n pullosta) injisoidaan aseptisesti ja hitaasti jokaiseen injektiopulloon sisäseinää pitkin. Vaikka konsentraatti vaahdotuu, kaikki mahdollinen tulee tehdä muodostuvan vaahdon määrän minimoimiseksi. Riittävä määrä Mycamine-injektiopulloja sekoitetaan käyttövalmiiksi, jotta saadaan vaadittava annos mg:na (katso alla oleva taulukko).
3. Injektiopulloa pyöritellään varovaisesti. ÄLÄ RAVISTA. Jauhe liukenee kokonaan. Konsentraatti tulee käyttää välittömästi (katso kohdat 6.3 ja 6.4). Injektiopullo on tarkoitettu ainoastaan kertakäyttöön. Sen vuoksi käyttämättä jäänyt sekoitettu konsentraatti on välittömästi hävitettävä.
4. Kaikki sekoitettu konsentraatti vedetään ulos jokaisesta injektiopullosta ja palautetaan infusiopulloon/-pussiin, josta se alun perin otettiin. Laimennettu infusioliuos tulee käyttää välittömästi. Käytössä olevan valmiste on todettu pysyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti vakaana 96 tuntia 25 °C:ssa valolta suojattuna ja edellä kuvatulla tavalla laimennettuna.
5. Infusiopulloa/-pussia käännellään varovaisesti laimennetun liuoksen sekoittamiseksi, mutta EI ravistella vaahdotumisen välttämiseksi. Liuosta ei saa käyttää, jos liuos on sameaa tai saostunut.
6. Laimennetun infusioliuoksen sisältävä infusiopullo/-pussi sijoitetaan suljettavaan valoa läpäisemättömään pussiin liuoksen suojaamiseksi valolta.

Infusioliuoksen valmistaminen

Annos (mg)	Käytettävä Mycamine-injektiopullo (mg/inj.pullo)	Injektiopulloon lisättävän natriumkloridin (0,9 %) tai glukoosin (5 %) määrä	Käyttövalmiiksi sekoitetun kuiva-aineen määrä (pitoisuus)	Tavanomainen infusio (lisätään 100 millilitraksi) Lopullinen pitoisuus
50	1 x 50	5 ml	n. 5 ml (10 mg/ml)	0,5 mg/ml
100	1 x 100	5 ml	n. 5 ml (20 mg/ml)	1,0 mg/ml
150	1 x 100 + 1 x 50	5 ml	n. 10 ml	1,5 mg/ml
200	2 x 100	5 ml	n. 10 ml	2,0 mg/ml