I. MELLÉKLET

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Mycamine 50 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
Mycamine 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Mycamine 50 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

50 mg mikafungin injekciós üvegenként (nátrium-mikafungin formájában).
Feloldás után milliliterenként 10 mg mikafungint tartalmaz (nátrium-mikafungin formájában).

Mycamine 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

100 mg mikafungin injekciós üvegenként (nátrium-mikafungin formájában).
Feloldás után milliliterenként 20 mg mikafungint tartalmaz (nátrium-mikafungin formájában).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
Fehér színű, kompakt por

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Mycamine a következő esetekben javallott:

Felnőttek, serdülők (16 éves kortól) és idős korúak:
- Invazív candidiasis kezelése.
- Nyelőcső-candidiasis kezelése olyan betegeknél, akiknél alkalmazható intravénás kezelés.
- A *Candida*-fertőzés profilaxisa olyan betegeknél, akik allogén hemopoetikus őssejt transzplantációban részesülnek, vagy olyan betegeknél, akiknél legalább 10 napon keresztül neutropenia (az abszolút neutrofil-szám < 500 sejt/µl) várható.

Gyermekek (újszülötteket is beleértve) és serdülőkorúak (16 éves korig):
- Invazív candidiasis kezelése.
- A *Candida*-fertőzés profilaxisa olyan betegeknél, akik allogén hemopoetikus őssejt transzplantációban részesülnek, vagy olyan betegeknél, akiknél legalább 10 napon keresztül neutropenia (az abszolút neutrofil-szám < 500 sejt/µl) várható.

A Mycamine alkalmazhatóságára vonatkozó döntés meghozatalakor számításba kell venni a májtumorok kialakulásának lehetséges veszélyét (lásd 4.4 pont). Következésképpen a Mycamine-t csak akkor szabad alkalmazni, ha más gombaellenes szer nem megfelelő.

A gombaellenes szerek megfelelő használatára vonatkozó hivatalos/nemzeti terápiás útmutatót figyelembe kell venni.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Mycamine-kezelést olyan orvosnak kell megkezdenie, aki jártas a gombás fertőzések kezelésében.

Adagolás

A kórokozó organizmus(ok) izolálása és azonosítása érdekében a kezelést megelőzően gombatenyésztésre és más releváns laboratóriumi vizsgálatokra (beleértve a kórszövettani vizsgálatot is) mintákat kell venni. A terápiát a gombatenyésztés és más laboratóriumi vizsgálatok eredményeinek ismerete előtt meg lehet kezdeni. Mindazonáltal amint ezek az eredmények rendelkezésre állnak, a gombaellenes kezelést annak megfelelően módosítani kell.

A mikafungin adagolási rendje a beteg testtömegétől függ, amint azt a következő táblázat jelzi:

Alkalmazása felnőtteknél, serdülőknél (16 éves kortól) és idős korúaknál

Javallat		
	Testtömeg > 40 kg	Testtömeg ≤ 40 kg
Invazív candidiasis kezelése	100 mg/nap*	2 mg/kg/nap*
Nyelőcső-candidiasis kezelése	150 mg/nap	3 mg/kg/nap
Candida-fertőzés profilaxisa	50 mg/nap	1 mg/kg/nap

*Amennyiben a beteg válaszreakciója nem megfelelő, pl. változatlan a tenyésztési eredmény, vagy nem javul a klinikai állapot, akkor a dózist 200 mg/napra lehet emelni azoknál a betegeknél, akik 40 kg-nál nehezebbek vagy 4 mg/kg/napra azoknál, akik 40 kg-osak vagy annál könnyebbek.

A kezelés időtartama
Invazív candidiasis: A *Candida*-fertőzés kezelésének időtartama minimum 14 nap kell legyen. A gombaellenes kezelést két egymást követő negatív hemokultúra eredményt, valamint a fertőzés klinikai jeleinek és tüneteinek megszűnését ***követően*** még legalább egy hétig kell folytatni.

Nyelőcső-candidiasis: Mikafungint a klinikai jelek és tünetek megszűnését követően még legalább egy hétig kell alkalmazni.

A *Candida*-fertőzések profilaxisa: Mikafungint a neutrofil-szám helyreállását követően még legalább egy hétig kell alkalmazni.

Alkalmazás 4 hónapos vagy idősebb gyermekeknél és 16 évesnél fiatalabb serdülőknél

Javallat		
	Testtömeg > 40 kg	Testtömeg ≤40 kg
Invazív candidiasis kezelése	100 mg/nap*	2 mg/kg/nap*
Candida-fertőzés profilaxisa	50 mg/nap	1 mg/kg/nap

*Amennyiben a beteg válaszreakciója nem megfelelő, pl. változatlan a tenyésztési eredmény, vagy nem javul a klinikai állapot, akkor a dózist 200 mg/napra lehet emelni azoknál a betegeknél, akik 40 kg-nál nehezebbek vagy 4 mg/kg/napra azoknál, akik 40 kg-osak vagy annál könnyebbek.

Alkalmazás 4 hónaposnál fiatalabb gyermekeknél (az újszülötteket is beleértve)

Javallat	
Invazív candidiasis kezelése	4-10 mg/kg/nap*
Candida-fertőzés megelőzése	2 mg/kg/nap

*A 4 hónaposnál fiatalabb gyermekeknél a 4 mg/kg dózisban alkalmazott mikafunginnal megközelítőleg olyan gyógyszerexpozíció érhető el, mint felnőtteknél az invazív candidiasis kezelésére alkalmazott 100 mg/nap dózissal. Ha központi idegrendszeri fertőzés gyanúja merül fel, nagyobb adag (pl. 10 mg/kg) alkalmazandó, mert a mikafungin központi idegrendszeri penetrációja dózisfüggő (lásd 5.2 pont).

A kezelés időtartama
Invazív candidiasis: A *Candida*-fertőzés kezelésének időtartama minimum 14 nap kell legyen. A gombaellenes kezelést két egymást követő negatív hemokultúra eredményt, valamint a fertőzés klinikai jeleinek és tüneteinek megszűnését ***követően*** még legalább egy hétig kell folytatni.

A *Candida*-fertőzések profilaxisa: Mikafungint a neutrofil-szám helyreállását követően még legalább egy hétig kell alkalmazni. A Mycamine-nel szerzett tapasztalat a kétévesnél fiatalabb betegek esetén korlátozott.

Májkárosodás
Nincs szükség a dózis módosítására enyhe vagy közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegek esetén (lásd 5.2 pont). Jelenleg nem áll rendelkezésre megfelelő adat a mikafungin alkalmazására vonatkozóan súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetén és alkalmazása ezeknél a betegeknél nem javasolt (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Vesekárosodás
Nincs szükség a dózis módosítására vesekárosodásban szenvedő betegek esetén (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők
A 4 hónaposnál fiatalabb gyermekeknél (újszülötteket is beleértve) a központi idegrendszeri érintettséggel járó invazív candidiasis kezelésére alkalmazott 4 és 10 mg/kg-os adagok biztonságosságát és hatásosságát a kontrollos klinikai vizsgálatok nem igazolták kellőképpen.
A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8, 5.1, 5.2 pontban található.

Az alkalmazás módja

Intravénás alkalmazásra!
A feloldást és a hígítást követően az oldatot intravénás infúzióban, körülbelül egy óra alatt kell beadni. Az ennél gyorsabb infúzió gyakrabban eredményezhet hisztamin-mediált reakciókat.
A feloldásra vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával, más echinocandinokkal vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A májat érintő hatások:
Megváltozott hepatocytákból álló gócok (FAH) és hepatocelluláris daganatok kialakulását 3 hónapos, vagy annál hosszabb ideig tartó kezelés után figyelték meg patkányoknál. A tumor kialakulásának feltételezett küszöbértéke patkányoknál megközelítőleg a klinikai expozíció értéktartományában van. Ennek a felismerésnek a klinikai fontossága nem ismert. A májfunkciót gondosan ellenőrizni kell a mikafungin-kezelés folyamán. Az adaptív regeneráció és a potenciálisan abból következő májtumor kialakulása veszélyének minimalizálására az ALT/AST jelentős és tartós emelkedése esetén a kezelés korai felfüggesztése javasolt. A mikafungin kezelést a kockázat/előny arány gondos mérlegelése alapján kell kialakítani, különösen az olyan betegek esetében, akik súlyos májkárosodásban, vagy olyan krónikus májbetegségben szenvednek, amely pre-neoplasztikus állapotot jelez, mint pl. az előrehaladott májfibrosis, a cirrózis, a vírusos hepatitis, a neonatalis májbetegség vagy a veleszületett enzimhiány; vagy egyidejűleg olyan terápiában részesülnek, melyek hepatotoxikus és/vagy genotoxikus tulajdonságokkal is rendelkeznek.

A mikafungin terápia a májfunkciók jelentős romlásával (az ALT, AST, vagy az összbilirubin normálérték felső határának háromszorosa fölé történő emelkedése) járt mind az egészséges önkéntesek, mind pedig a betegek esetében. Néhány beteg esetében súlyosabb májkárosodás, hepatitis, vagy májelégtelenség, beleértve a halálos eseteket is előfordult. Az egy évesnél fiatalabb gyermekgyógyászati betegek hajlamosabbak a májkárosodásra (lásd 4.8 pont).

Anaphylaxiás reakciók
A mikafungin alkalmazása során előfordulhatnak anaphylaxiás/anaphylactoid reakciók, a sokkot is beleértve. Amennyiben ezek a reakciók előfordulnak, akkor a mikafungin infúziót le kell állítani, és a megfelelő kezelést kell alkalmazni.

Bőrreakciók
Exfoliatív bőrreakciókat, köztük Stevens-Johnson szindrómát és toxicus epidermális necrolysist jelentettek. Ha a betegeknél bőrkiütés jelenik meg, szoros megfigyelés szükséges. A bőrelváltozások súlyosbodása esetén le kell állítani a mikafungin-kezelést.

Haemolysis
A mikafunginnal kezelt betegek esetében ritkán haemolysisről számoltak be, beleértve az akut intravascularis haemolysist vagy a haemolyticus anaemiát. Azoknál a betegeknél, akiknél a mikafungin-terápia alatt a haemolysis klinikai vagy laboratóriumi bizonyítékai alakulnak ki, gondosan ellenőrizni kell az ezen állapotok súlyosbodására utaló leleteket, és értékelni kell a mikafungin-kezelés folytatásának előny/kockázat arányát.

A vesét érintő hatások
A mikafungin vesepanaszokat, veseelégtelenséget és kóros vesefunkciós vizsgálati eredményeket okozhat. A betegeknél gondosan ellenőrizni kell a vesefunkció romlását.

Gyógyszerkölcsönhatások
A mikafungin és az amfotericin B dezoxikolát kombinációja csak akkor alkalmazható, ha az előnyök egyértelműen felülmúlják a kockázatokat, és akkor is csak az amfotericin B dezoxikolát toxcititás szigorú ellenőrzése mellett (lásd 4.5 pont).

A szirolimuszt, nifedipint, illetve itrakonazolt mikafunginnal kombinációban kapó betegek esetében a szirolimusz, nifedipin, illetve itrakonazol toxicitásokat ellenőrizni kell, és amennyiben szükséges, a szirolimusz, nifedipin, illetve itrakonazol dózisát csökkenteni kell (lásd 4.5 pont).

Gyermekek
Néhány mellékhatás incidenciája magasabb volt gyermekkorú, mint a felnőtt betegeknél (lásd 4.8 pont).

Segédanyagok

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagolási egységenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

A mikafungin kis valószínűséggel lép interakcióba a CYP3A mediált útvonalakon metabolizált gyógyszerekkel.

Egészséges embereken gyógyszerkölcsönhatás vizsgálatokat folytattak, hogy felbecsülhessék a potenciális kölcsönhatásokat a mikafungin és a következők között: mikofenolát-mofetil, ciklosporin, takrolimusz, prednizolon, szirolimusz, nifedipin, flukonazol, ritonavir, rifampicin, itrakonazol, vorikonazol és amfotericin B. Ezekben a vizsgálatokban nem találtak bizonyítékot a mikafungin farmakokinetikai tulajdonságainak megváltozására. Nem szükséges módosítani a mikafungin dózisát, ha ezeket a gyógyszereket vele egyidejűleg alkalmazzák. Az itrakonazol (AUC), a szirolimusz és a nifedipin expozíció mikafungin jelenlétében valamelyest megnőtt (sorrendben 22%, 21%, illetve 18%).

A mikafungin és az amfotericin B dezoxikolát együttes alkalmazása az amfotericin B dezoxikolát-expozíció 30%-os növekedésével járt. Mivel ez klinikailag jelentős lehet, ezért az együttes alkalmazásra csak abban az esetben kerülhet sor, ha az előnyök egyértelműen felülmúlják a

kockázatokat, és akkor is csak az amfotericin B dezoxikolát toxcititás szigorú ellenőrzése mellett (lásd 4.4 pont).

Azoknál a betegeknél, akik a mikafunginnal kombinációban szirolimuszt, nifedipint vagy itrakonazolt is kapnak, ellenőrizni kell a szirolimusz-, nifedipin vagy itrakonazol-toxicitást, és a szirolimusz, nifedipin vagy itrakonazol dózisát szükség esetén csökkenteni kell (lásd 4.4 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség
A mikafungin terhes nőkön történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Az állatkísérletek során a mikafungin átjutott a placenta gáton és reprodukciós toxicitást mutatott (lásd 5.3 pont). Emberben a potenciális veszély nem ismert.

A Mycamine-t a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, csak akkor, ha erre egyértelműen szükség van.

Szoptatás
Nem ismert, hogy a mikafungin kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Az állatokon végzett kísérletek kimutatták a mikafungin kiválasztódását az anyatejbe. A szoptatás folytatásáról vagy abbahagyásáról, illetve a Mycamine-kezelés folytatásáról vagy abbahagyásáról szóló döntés során mérlegelni kell, hogy mennyire előnyös a gyermek számára a szoptatás, és mennyire előnyös az anya számára a Mycamine-kezelés.

Termékenység
Állatkísérletekben testicularis toxicitást figyeltek meg (lásd 5.3 pont). A mikafungin embernél befolyásolhatja a férfiak termékenységét.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A mikafungin nem vagy elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Azonban a betegeket tájékoztatni kell arról, hogy a mikafunginnal végzett kezelés alatt szédülést észleltek (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Klinikai vizsgálatok alapján összesen a betegek 32,2%-a tapasztalt gyógyszer okozta mellékhatást. A leggyakrabban jelentett mellékhatás a hányinger (2,8%), a vér alkalikus-foszfatáz-szintjének emelkedése (2,7%), a phlebitis (2,5%, elsősorban az infúziót perifériás vénába kapó, HIV fertőzött betegeknél), hányás (2,5%) és emelkedett aszpartát-aminotranszferáz-szint (2,3%). Nem találtak klinikailag jelentős különbséget, amikor a biztonságossági adatokat nem vagy rassz szerint elemezték.

A mellékhatások táblázatos felsorolása
A következő táblázatban a mellékhatások szervrendszerek szerint és a MedDRA által preferált szakkifejezéseknek megfelelően vannak felsorolva. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Szervrendszer	Gyakori ≥ 1/100 – < 1/10	Nem gyakori ≥ 1/1000 – < 1/100	Ritka ≥ 1/10 000 – < 1/1000	Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg a gyakoriság)
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	leukopenia, neutropenia, anémia	pancytopenia, thrombocytopenia, eosinophilia, hypoalbuminaemia	hemolitikus anémia, haemolysis (lásd 4.4 pont)	disszeminált intravasculáris koaguláció
Immunrendszeri betegségek és tünetek		anaphylaxiás / anaphylactoid reakciók (lásd 4.4 pont), túlérzékenység		anaphylaxiás és anaphylactoid sokk (lásd 4.4 pont)
Endokrin betegségek és tünetek		hyperhidrosis		
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	hypokalaemia, hypomagnesaemia, hypocalcaemia	hyponatraemia, hyperkalaemia, hypophosphataemia, anorexia		
Pszichiátriai kórképek		insomnia, szorongás, zavartság		
Idegrendszeri betegségek és tünetek	fejfájás	aluszékonyság, tremor, szédülés, dysgeusia		
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		tachycardia, palpitatiók, bradycardia		
Érbetegségek és tünetek	phlebitis	hypotonia, hypertonia, arcpír		sokk
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		dyspnoe		
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	hányinger, hányás, hasmenés, hasi fájdalom	emésztési zavar, székrekedés		

Szervrendszer	Gyakori ≥ 1/100 – < 1/10	Nem gyakori ≥ 1/1000 – < 1/100	Ritka ≥ 1/10 000 – < 1/1000	Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg a gyakoriság)
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	emelkedett alkalikus-foszfatáz-vérszint, emelkedett aszpartát–aminotranszferáz-szint, emelkedett alanin-aminotranszferáz-szint, emelkedett bilirubin-vérszint (beleértve a hyperbilirubinaemiát is), kóros májfunkciós vizsgálati eredmények	Májelégtelenség (lásd 4.4 pont), emelkedett gamma-glutamiltranszferáz-szint, sárgaság, cholestasis, hepatomegalia, hepatitis		májsejtkárosodás, beleértve a halálos kimenetelű eseteket is (lásd 4.4 pont)
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	bőrkiütés	urticaria, pruritus, erythema		toxicus bőr eruptio, erythema multiforme, Stevens-Johnson szindóma, toxicus epidermális necrolysis (lásd 4.4 pont)
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		emelkedett kreatinin vérszint, emelkedett karbamid vérszint, a veseelégtelenség súlyosbodása		vesekárosodás (lásd 4.4 pont), akut veseelégtelenség
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	láz, hidegrázás	thrombosis az injekció beadásának helyén, gyulladás az infúzió beadásának helyén, fájdalom az injekció beadásának helyén, perifériás oedema		
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		a laktát-dehidrogenáz emelkedett vérszintje		

<u>Kiválasztott mellékhatások leírása:</u>

Lehetséges allergiaszerű tünetek
A klinikai vizsgálatokban olyan tünetekről számoltak be, mint például a bőrkiütés és a hidegrázás. A többségük enyhe vagy közepesen erős intenzitású volt, és nem korlátozta a kezelést. Súlyos reakciókról (pl. anaphylactoid reakció 0,2%, 6/3028) nem gyakran számoltak be a mikafungin-kezelés

alatt, és csak olyan betegek esetében, akik komoly alapbetegségben szenvedtek (pl. előrehaladott AIDS, rosszindulatú daganatok), amelyek többféle gyógyszerrel végzett egyidejű kezelést tettek szükségessé.

Hepaticus mellékhatások
A hepaticus mellékhatások teljes előfordulási gyakorisága a klinikai vizsgálatok során, mikafunginnal kezelt betegeknél 8,6% volt (260/3028). A hepaticus mellékhatások többsége enyhe vagy közepesen súlyos volt. A leggyakrabban előforduló reakciók az AP- (2,7%), az AST- (2,3%), az ALT- (2,0%), a vér bilirubin szintjének növekedése (1,6%), valamint a kóros májfunkciós vizsgálati eredmények (1,5%) voltak. Néhány beteg (1,1%; 0,4% súlyos) abbahagyta a kezelést a hepaticus mellékhatások következtében. Komoly májműködési zavar nem gyakran fordult elő (lásd 4.4 pont).

Az injekció beadási helyén előforduló reakciók
Az injekció beadási helyén előforduló mellékhatások egyike sem korlátozta a kezelést.

Gyermekek és serdülők
Néhány (az alábbi táblázatban felsorolt) mellékhatás előfordulási gyakorisága magasabb volt a gyermekkorú, mint a felnőtt betegek körében. Ezenfelül, az egy évesnél fiatalabb korú gyermekgyógyászati betegek esetében kétszer gyakrabban fordult elő az ALT, AST és AP növekedése, mint az idősebb gyermekek esetében (lásd 4.4 pont). Ezen eltérések legvalószínűbb oka az, hogy a klinikai vizsgálatok során megfigyelt felnőtteknél, illetve az idősebb gyermekgyógyászati betegeknél mások voltak az alapbetegségek. A vizsgálatba történő belépéskor a neutropeniás gyermekgyógyászati betegek aránya többszöröse volt a felnőtteknél tapasztaltnak (a gyermekek 40,2%-a és a felnőttek 7,3%-a), csakúgy, mint az allogén HSCT (sorrendben 29,4% és 13,4%), valamint a haematológiai rosszindulatú elváltozás (sorrendben 29,1% és 8,7%).

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori	Thrombocytopenia
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	
Gyakori	Tachycardia
Érbetegségek és tünetek	
Gyakori	hypertonia, hypotonia
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
Gyakori	hyperbilirubinaemia, hepatomegalia
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
Gyakori	akut veseelégtelenség, emelkedett karbamid vérszint

Feltételezett mellékhatások bejelentése
A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A klinikai vizsgálatok során felnőtt betegeknél az ismételt, legfeljebb 8 mg/kg-os napi dózisok (a maximális teljes dózis 896 mg) alkalmazása esetén nem jelentettek dózislimitáló toxicitást. Egy spontán eset során számoltak be arról, hogy egy újszülött beteg 16 mg/kg/nap adagot kapott. A magas dózissal összefüggésbe hozható mellékhatásokról nem számoltak be.
Nincs a mikafungin túladagolásával kapcsolatos tapasztalat. Túladagolás esetén az általános szupportív intézkedéseket és tüneti kezelést kell alkalmazni. A mikafungin fehérjéhez való kötődése erős, és nem dializálható.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Systemás gombaellenes szerek, egyéb antimycoticumok szisztémás alkalmazásra, ATC-kód: J02AX05

Hatásmechanizmus
A mikafungin nem kompetitív módon akadályozza meg az 1,3-β-D-glukán szintézisét, ami a gombák sejtfalának egy alapvető alkotóeleme. Az 1,3-β-D-glukán nincs jelen az emlős sejtekben.
A mikafungin fungicid aktivitást mutat a legtöbb *Candida* faj esetében, és feltűnően gátolja az *Aspergillus* fajok aktív növekedésben lévő gombafonalait.

PK/PD összefüggés
A candidiasis állatmodelljein összefüggést figyeltek meg a micafungin expozíció és a MIC érték hányadosa (AUC/MIC), valamint a progresszív gombanövekedés megelőzéséhez szükséges arányszámként meghatározott hatékonyság között. Ezekben a modellekben a C. *albicans* esetében ~2400-as, míg a *C. glabrata* esetében ~1300-as arány volt szükséges. A Mycamine ajánlott terápiás dózisával ezek az arányok elérhetőek a *Candida spp.* vad típusú eloszlása esetében.

Rezisztencia-mechanizmus(ok)
Mint minden antimikrobás szer esetében, csökkent érzékenység és rezisztencia eseteit jelentették, és a más echinokandinokkal szembeni keresztrezisztenciát sem lehet kizárni. Az echinokandinokkal szembeni csökkent érzékenység a glukán szintetáz egyik fő alegységének kódolásáért felelős Fks1 és Fks2 gének mutációival van összefüggésben.

Határértékek
EUCAST határértékek (verzióján 10.0, érvényes 2020.02.04-től)

Candida fajok	MIC határérték (mg/l)	
	≤S (Fogékony)	>R (Rezisztens)
Candida albicans	0,016	0,016
Candida glabrata	0,03	0,03
Candida parapsilosis	2	2
Candida tropicalis[1]	Nem áll rendelkezésre elegendő bizonyíték	
Candida krusei[1]	Nem áll rendelkezésre elegendő bizonyíték	
Candida guilliermondii[1]	Nem áll rendelkezésre elegendő bizonyíték	
Egyéb *Candida spp.*	Nem áll rendelkezésre elegendő bizonyíték	

[1]A MIC értékek a *C. tropicalis* esetében 1-2 kétszeres hígítási lépcsővel magasabbak, mint a *C. albicans* és a *C. glabrata* esetében. A klinikai vizsgálatban a sikeres kimenetel számszerűen némileg kevesebb volt a *C. tropicalis* esetében, mint a *C. albicans*-nál mindkét dózis tekintetében (100 és 150 mg naponta). A különbség azonban nem volt szignifikáns, és az, hogy ez jelenthet-e releváns klinikai különbséget, nem ismeretes. A MIC értékek a *C. krusei* esetében körülbelül 3 kétszeres hígítási lépcsővel magasabbak, mint a *C. albicans* esetében és ehhez hasonlóan a *C. guilliermondii*-nál pedig hozzávetőleg 8 kétszeres hígítási lépcsővel magasabbak. Ráadásul a klinikai vizsgálatok során csak kevés olyan eset volt, melyekben ezek a fajok érintettek voltak. Ez azt jelenti, hogy nincs elegendő bizonyíték arra, hogy vajon ezen patogének vad típusú populációja fogékonynak tekinthető-e a mikafunginra.

Klinikai vizsgálatokból származó információk
Candidaemia és invazív candidiasis: A mikafungin (100 mg/nap vagy 2 mg/kg/nap) ugyanolyan hatékony és jobban tolerálható volt, mint a liposzomális amfotericin B (3 mg/kg) a candidaemia és az invazív candidiasis első vonalbeli kezelésére egy randomizált, kettős-vak, multinacionális „non-inferioritás” típusú vizsgálat során. A mikafungin- és a liposzomális amfotericin B-kezelés medián időtartama 15 nap volt (4–42 nap felnőtteknél, 12–42 nap gyermekeknél).
A non-inferioritás tényét felnőtt betegek esetében bizonyították, és hasonló eredményeket igazoltak a gyermekgyógyászati szubpopulációra vonatkozóan is (beleértve az újszülötteket és a koraszülötteket is). A hatékonysági mutatók konzisztensek voltak függetlenül a fertőzést okozó *Candida* fajtól, a

fertőzés primer helyétől és a neutropeniás státusztól (lásd a táblázatot). A mikafungin esetében a becsült glomeruláris filtrációs ráta csúcsértékének kezelés alatti átlagos csökkenése alacsonyabb volt (p<0,001) és alacsonyabb volt az infúzióval összefüggő reakciók előfordulási gyakorisága (p=0,001), mint a liposzomális amfotericin B esetén.

A kezelés összesített eredményessége a „per protokoll" elemzés szerint, az Invazív Candidiasis Vizsgálatban

	Mikafungin		**Liposzomális Amfotericin B**		**%-os különbség [95%-os CI]**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	
Felnőtt betegek					
A kezelés összesített eredményessége	202	181 (89,6)	190	170 (89,5)	0,1 [-5,9, 6,1] †
A kezelés összesített eredményessége neutropeniás státuszban					
Neutropenia a vizsgálat megkezdésekor	24	18 (75,0)	15	12 (80,0)	0,7 [-5,3, 6,7] ‡
Nincs neutropenia a vizsgálat megkezdésekor	178	163 (91,6)	175	158 (90,3)	
Gyermekgyógyászati betegek					
A kezelés összesített eredményessége	48	35 (72,9)	50	38 (76,0)	-2,7 [-17,3, 11,9] §
< 2 éves kor	26	21 (80,8)	31	24 (77,4)	
Koraszülött csecsemők	10	7 (70,0)	9	6 (66,7)	
Újszülöttek (0 naptól < 4 hetes korig)	7	7 (100)	5	4 (80)	
2 és 15 éves kor között	22	14 (63,6)	19	14 (73,7)	
Felnőttek és gyermekek együtt, a kezelés összesített eredményessége a *Candida* fajok esetében					
Candida albicans	102	91 (89,2)	98	89 (90,8)	
Nem *albicans* fajok ¶: összes	151	133 (88,1)	140	123 (87,9)	
C. tropicalis	59	54 (91,5)	51	49 (96,1)	
C. parapsilosis	48	41 (85,4)	44	35 (79,5)	
C. glabrata	23	19 (82,6)	17	14 (82,4)	
C. krusei	9	8 (88,9)	7	6 (85,7)	

† Mikafungin ráta mínusz a liposzomális amfotericin B ráta, és 2-oldalas 95%-os konfidencia intervallum az összesített sikerarány különbsége esetén, nagy mintára történő normál közelítés alapján.
‡ Neutropeniás státuszra korrigálva, elsődleges végpont.
§ A gyermekgyógyászati populációt nem méretezték a non-inferioritás vizsgálatára.
¶ Klinikai hatékonyságot figyeltek még meg (< 5 beteg esetén) a következő *Candida* fajoknál: *C. guilliermondii*, *C. famata*, *C. lusitaniae*, *C. utilis*, *C. inconspicua* és *C. dubliniensis*.

Nyelőcső-candidiasis: egy, a nyelőcső-candidiasis első vonalbeli kezelése során a mikafungint és a flukonazolt összehasonlító randomizált, kettős-vak vizsgálatban 518 beteg kapott legalább egy dózist a vizsgálati gyógyszerből. A kezelés medián időtartama 14 nap volt, és az átlagos napi dózis mediánja 150 mg mikafungin (N=260) és 200 mg flukonazol (N=258) volt. A kezelés befejezésekor endoszkópos 0. stádiumot (endoszkópos gyógyulást) a mikafungin-csoport 87,7%-ánál (228/260), míg a flukonazol-csoport 88,0%-ánál (227/258) észleltek (a különbségre vonatkozó 95%-os CI: [-5,9%, 5,3%]). A 95%-os CI alsó határértéke az előre meghatározott -10%-os non-inferioritási határérték felett volt, ami a non-inferioritást bizonyítja. A mellékhatások természete és előfordulása a terápiás csoportokban hasonló volt.

Profilaxis: A mikafungin hatékonyabb volt a flukonazolnál az invazív gombás fertőzések megelőzésében az olyan betegpopulációnál, amelyben magas volt a szisztémás gombás fertőzések kialakulásának kockázata (hemopoetikus őssejt-transzplantáción [HSCT] átesett betegek egy randomizált, kettős-vak, multicentrikus vizsgálatban). A kezelést sikerességének definíciója a bizonyított, a valószínű és a feltételezett szisztémás gombás fertőzés hiánya a kezelés végén, valamint a bizonyított és a valószínű szisztémás gombás fertőzés hiánya a vizsgálat végén. A betegek többsége (97%, N=882) neutropeniás volt a vizsgálat megkezdésekor (< 200 neutrophil/µl). A neutropénia fennállásának medián időtartama 13 nap volt. A mikafungin fix napi dózisa 50 mg (1,0 mg/kg), a

flukonazolé 400 mg (8 mg/kg) volt. A kezelés átlagos időtartama 19 nap volt a mikafungin és 18 nap a flukonazol esetén a felnőtt populációban (N=798) és 23 nap mindkét terápiás karon a gyermekpopuláció esetén (N=84).
A terápiás sikerráta statisztikailag szignifikáns mértékben magasabb volt a mikafungin, mint a flukonazol esetén (1,6% *szemben* a 2,4%-kal az áttöréses fertőzések esetében). Áttöréses *Aspergillus* fertőzést találtak 1 betegnél a mikafungin csoportban, szemben a flukonazol csoportban megfigyelt 7 beteggel, és bizonyított, illetve valószínű áttöréses *Candida*-fertőzést figyeltek meg 4 betegnél a mikafungin csoportban, szemben a flukonazol csoportban megfigyelt 2 beteggel. Más áttöréses fertőzést okozott még a *Fusarium* (sorrendben 1 és 2 betegnél) és a *Zygomycetes* (sorrendben 1 és 0 betegnél). A mellékhatások természete és előfordulási gyakorisága a terápiás csoportokban hasonló volt.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás
A farmakokinetika a 12,5 mg-tól a 200 mg-ig és a 3 mg/kg-tól 8 mg/kg-ig terjedő napi dózistartományban lineáris. Ismételt alkalmazás esetén nincs bizonyíték a szisztémás akkumulációra, és az egyensúlyi állapot általában 4-5 napon belül kialakul.

Eloszlás
Az intravénás beadást követően a mikafungin koncentrációja biexponenciális csökkenést mutat. A gyógyszer gyorsan eloszlik a szövetekben.
A szisztémás keringésben a mikafungin erősen kötődik a plazma proteinekhez (> 99%), elsősorban az albuminhoz. Az albuminhoz való kötődés független a mikafungin koncentrációjától (10–100 µg/ml). Egyensúlyi állapotban a megoszlási volumen (Vss) körülbelül 18-19 liter volt.

Biotranszformáció
A változatlan formájú mikafungin a fő keringő vegyület a szisztémás keringésben. A mikafungin különböző vegyületekre bomlik le, melyek közül az M-1- (katekol forma), M-2- (az M-1 metoxi formája) és M-5- (az oldallánc hidroxilációja) mikafungin volt kimutatható a szisztémás keringésben. Ezen metabolitok expozíciója alacsony, és a metabolitok nem vesznek részt a mikafungin összhatásosságában.
Bár a mikafungin *in vitro* a CYP3A szubsztrátuma, a CYP3A által történő hidroxilálás a mikafungin metabolizmusának nem jelentős útvonala.

Elimináció és excretio
Az átlagos terminális felezési idő körülbelül 10-17 óra, és egészen a 8 mg/kg dózisig és egyszeri és ismételt alkalmazást követően állandó marad.
A teljes clearance 0,15-0,3 ml/perc/kg volt az egészséges alanyok és a felnőtt betegek esetén, és egyszeri vagy ismételt alkalmazást követően független az dózistól.
Egyszeri ^{14}C-mikafungin (25 mg) dózis egészséges önkénteseknek történő adását követően 28 nap alatt a radioaktivitás 11,6%-át nyerték vissza a vizeletből és 71,0%-át a székletből. Ezek az adatok azt mutatják, hogy a mikafungin eliminációja elsősorban nem renális. A plazmában M-1 és M-2 metabolitokat csak alig kimutatható koncentrációban találtak, és az M-5 metabolit, amely jóval gyakoribb, az anyavegyülethez viszonyítva összesen 6,5%-ot tett ki.

Speciális populációk
Gyermekek: Gyermekeknél az AUC-értékek a 0,5-4 mg/kg dózistartományban arányosak voltak a dózissal. A clearance-t befolyásolta a testtömeg, a testtömegre korrigált clearance átlagos értékei 1,35-szor nagyobbak voltak a fiatalabb (4 hónapos-5 éves) gyermekeknél és 1,14-szor nagyobbak voltak a 6-11 éves gyermekgyógyászati betegeknél. Az idősebb (12-16 éves) gyermekeknél az átlagos clearance értékek hasonlóak voltak a felnőtt betegeknél meghatározottakhoz.
A 4 hónaposnál fiatalabb gyermekeknél az átlagos testsúlyra korrigált clearance körülbelül 2,6-szer nagyobb, mint az idősebb (12-16 éves) gyermekeknél, és 2,3-szor nagyobb, mint felnőtteknél.

A farmakokinetikai/farmakodinámiás áthidaló vizsgálat a mikafungin központi idegrendszeri dózisfüggő penetrációját igazolta 170 µg*óra/l minimális AUC-értékkel, amely a központi

idegrendszeri szövetekben a gombák maximális eradikációjának eléréséhez szükséges. A populációs farmakokinetikai modellezés szerint a 4 hónaposnál fiatalabb gyermekeknél a 10 mg/kg adag elegendő lenne a központi idegrendszeri Candida-fertőzések kezeléséhez szükséges a célexpozíció eléréséhez.

Idős kor: Egyszeri, 1órás, 50 mg-os infúzióként történő beadáskor a mikafungin farmakokinetikája az időseknél (66-78 év) hasonló volt a fiatal alanyokéhoz (20-24 éves). Idősek esetén nem szükséges a dózis módosítása.

Májkárosodásban szenvedő betegek: Közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegeken (Child-Pugh pontszám 7-9), (n=8) végzett vizsgálatban a mikafungin farmakokinetikája nem különbözött jelentősen az egészséges alanyokétól (n=8). Ennek következtében az enyhétől a közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegek esetén nincs szükség a dózis módosítására. Egy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeken (Child-Pugh pontszám 10-12) végzett vizsgálatban alacsonyabb mikafungin plazmakoncetrációt és magasabb hidroxi-metabolit (M-5) koncentrációt mértek, mint az egészséges alanyokon (n=8). Ezek az adatok a súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nem elegendőek egy adagolási javaslat alátámasztásához.

Vesekárosodásban szenvedő betegek: A súlyos vesekárosodás (glomeruláris filtrációs ráta [GFR] < 30 ml/perc) nem befolyásolta jelentősen a mikafungin farmakokinetikáját. Vesekárosodásban szenvedő betegek esetén nincs szükség a dózis módosítására.

Nem/rassz: A nem és a rassz (kaukázusi, feketebőrű, ázsiai) nem befolyásolta jelentősen a mikafungin farmakokinetikai paramétereit. A nem vagy a rassz alapján nincs szükség a dózis módosítására.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A megváltozott hepatocytákból álló gócok (FAH) és hepatocelluláris daganatok kialakulása patkányoknál mind a mikafungin kezelés dózisától, mind időtartamától is függött. A 13 hetes vagy annál hosszabb időtartamú kezelés után megfigyelt FAH fennmaradt a 13 hetes megvonási fázist követően is és hepatocelluláris tumorrá alakult a kezelésmentes időszakot követően, mely kiterjedt a patkányok teljes élettartamára. Standard, karcinogenitási vizsgálatokat nem végeztek, de vizsgálták a FAH kialakulását nőstény patkányoknál 3, illetve 6 hónapig tartó kezelés megszakítását követően 20, illetve 18 hónapon át. Mindkét vizsgálatban a hepatocelluláris tumorok magasabb előfordulási gyakoriságát/számát figyelték meg a 18 és 20 hónapos kezelésmentes időszakot követően mind a magas, 32 mg/kg/nap dózist, mind pedig az alacsonyabb (bár statisztikailag nem jelentősen) dózist kapó csoport esetében. A tumor kifejlődés feltételezett határértékének megfelelő plazmaexpozíció patkányoknál (azaz az a dózis, ahol sem FAH, sem pedig májrák nem volt észlelhető) ugyanabban a tartományban volt, mint a klinikai expozíció. A mikafungin hepatokarcinogén potenciáljának relevanciája a humán terápiára nem ismert.

Ismételt intravénás adagolást követően a mikafungin toxikológiája patkányoknál és/vagy kutyáknál kedvezőtlen hatásokat mutatott a májban, a húgyutakban, a vörösvértestekben és a férfi nemi szervekben. Azok az expozíciós szintek, amelyeknél ezek a hatások még nem érvényesültek (NOAEL), a klinikai expozíciós szintekkel azonos, vagy alacsonyabb tartományba estek. Következésképpen, ezeknek a mellékhatásoknak a megjelenése a mikafungin humán klinikai alkalmazása során is várható.

A hagyományos biztonságossági farmakológiai vizsgálatokban a mikafungin kardiovaszkuláris és hisztamin felszabadító hatásai egyértelműek voltak, és úgy tűnik, hogy a küszöbértéken felül időtől függőek voltak. Az infúzió adagolási idejének plazma csúcskoncentrációt csökkentő meghosszabbítása úgy tűnik, mérsékeli ezeket a hatásokat.

Ismételt dózis-toxicitási vizsgálatokban patkányoknál a hepatotoxicitás jelei a májenzimek szintjének emelkedésében és a hepatocyták degeneratív elváltozásaiban nyilvánultak meg, melyeket a kompenzatórikus regeneráció jelei kísértek. A kutyák máját ért hatások súlynövekedésben és centrilobularis hypertrophiában nyilvánultak meg, a hepatocyták degeneratív elváltozásait nem észlelték.

Patkányoknál a 26-hetes, ismételt dózisokkal végzett vizsgálatok során a vesemedence epitheliumának vakuolizációja, valamint a húgyhólyag epitheliumának vakuolizációja és megvastagodása (hyperplasia) is megfigyelhető volt. Mindazonáltal a húgyhólyag átmeneti sejtjeinek hiperpláziája sokkal kisebb gyakorisággal fordult elő egy második 26-hetes vizsgálatban. Ezek az elváltozások reverzíbilitást mutattak a 18-hónapos követés alatt. A mikafungin alkalmazásának időtartama ezekben a patkány vizsgálatokban (6 hónap) meghaladja a betegeken végzett mikafungin-kezelés szokásos időtartamát (lásd 5.1 pont).

A mikafungin *in vitro* hemolizálta a nyúlvért. Patkányoknál a haemolyticus anaemia jeleit figyelték meg a mikafungin ismételt bolus injekcióját követően. Ismételt dózisokkal kutyákon végzett vizsgálatokban haemolyticus anaemiát nem észlelték.

Reprodukciós és fejlődéstoxicitási vizsgálatokban a kölykök kisebb születési súlyát figyelték meg. Nyulak esetében 32 mg/kg/nap adag alkalmazása mellett egy vetélés fordult elő. A 9 héten át intravénásan kezelt hímpatkányok mellékheréinek ductalis hámsejtjeiben vakuolizáció mutatkozott, megnőtt a mellékherék súlya és csökkent a spermiumok száma (15%-kal), azonban a 13- és 26-hetes vizsgálatok során ezek az elváltozások nem következtek be. Felnőtt kutyákban tartós kezelést követően (39 hét) a tubuli seminiferi atrófiáját és a tubuli seminiferi epitheliumának vakuolizációját, valamint a mellékherékben sperma csökkenését észlelték, azonban 13 hetes kezelést követően ezeket nem észlelték. Fiatal kutyák 39 hetes kezelése nem okozott elváltozásokat a herében és a mellékherében a dózis függvényében a kezelés végére, de a 13 hetes kezelésmentes időszak után a károsodások előfordulásának dózisfüggő növekedését figyelték meg a kezelt lábadozó csoportban. A termékenység károsodását sem a hímek, sem a nőstények esetében nem figyelték meg a patkányoknál végzett termékenységi és korai embrionális fejlődés vizsgálatban.

A mikafungin nem volt mutagén vagy klasztogén, amikor a standard *in vitro* és *in vivo* vizsgálatokban értékelték, beleértve egy, patkány hepatocytákon végzett, *in vitro,* a nem tervezett DNS szintézist vizsgáló kutatást is.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Laktóz-monohidrát
Vízmentes citromsav (a pH beállításához)
Nátrium-hidroxid (a pH beállításához)

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető vagy adható egy infúzióban.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg: 3 év.

<u>Feloldott koncentrátum injekciós üvegben</u>
9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid oldatos infúzióval vagy 50 mg/ml-es (5%) glükóz oldatos infúzióval elkészített oldat beadás előtti kémiai és fizikai stabilitása 25°C-on igazoltan legfeljebb 48 óra.

<u>Hígított oldatos infúzió</u>
Fénytől védve, 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid oldatos infúzióban vagy 50 mg/ml-es (5%) glükóz oldatos infúzióban felhígított oldat beadás előtti kémiai és fizikai stabilitása 25°C-on igazoltan legfeljebb 96 óra.

A Mycamine tartósítószert nem tartalmaz. Mikrobiológiai szempontból a feloldott és hígított oldatokat azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, akkor a felhasználásra kész állapotban az alkalmazásig történő tárolás idejéért és körülményeiért a felhasználót terheli a felelősség, ez 2°C - 8°C között rendszerint ne legyen hosszabb, mint 24 óra, kivéve ha a feloldás és a hígítás ellenőrzötten és igazoltan aszeptikus körülmények között történt.

6.4 Különleges tárolási előírások

Bontatlan injekciós üveg: Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

A feloldás és hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

10 ml I-es típusú injekciós üveg, izobutilén-izoprén (fluorid-gyanta bevonattal laminált) gumidugóval és lepattintható kupakkal. Az injekciós üveg UV-védő réteggel van bevonva.

1 injekciós üveget tartalmazó kiszerelésben kerül forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladék anyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

A Mycamine-t tilos az alább felsorolt gyógyszereken kívül más gyógyszerekkel keverni vagy egyazon infúzióban beadni. A Mycamine-t aszeptikus módszerek alkalmazásával, szobahőmérsékleten, az alábbiak szerint kell feloldani és hígítani:

1. Az injekciós üvegről el kell távolítani a műanyag kupakot, és a dugót alkohollal fertőtleníteni kell.
2. Öt milliliter 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid oldatos infúziót vagy 50 mg/ml-es (5%) glükóz oldatos infúziót (a 100 ml-es üvegből vagy zsákból kivéve) kell aszeptikusan és lassan befecskendezni minden egyes injekciós üvegbe, annak belső fala mentén. Bár a koncentrátum fel fog habzani, mindent el kell követni, hogy a képződő hab mennyisége minél kevesebb legyen. A milligrammban számított, kívánt dózis elérése érdekében megfelelő számú injekciós üveg Mycamine tartalmát kell felololdani (lásd az alábbi táblázatot).
3. Az injekciós üveget óvatosan forgatni kell. FELRÁZNI TILOS! A por teljesen fel fog oldódni. A koncentrátumot azonnal fel kell használni. Az injekciós üveget csak egyszer szabad felhasználni. Ezért a fel nem használt, feloldott koncentrátumot azonnal meg kell semmisíteni.
4. Minden egyes injekciós üvegből a feloldott koncentrátum teljes mennyiségét ki kell szívni, és vissza kell juttatni abba az infúziós üvegbe/zsákba, amelyből eredetileg kivették. A felhígított oldatos infúziót azonnal fel kell használni. Alkalmazásra készen, fénytől védve, és a fentiek szerint történt hígítást követően kémiai és fizikai stabilitása 25 °C-on igazoltan legfeljebb 96 óra.
5. A hígított oldat szétoszlatása érdekében az infúziós üveget/zsákot óvatosan meg kell fordítani, de a habzás elkerülése érdekében NEM szabad felrázni. Az oldatot nem szabad felhasználni, ha az oldat zavaros vagy csapadék van benne.
6. A hígított oldatos infúziót tartalmazó infúziós üveget/zsákot a fénytől való védelem érdekében egy lezárható, a fényt nem áteresztő zacskóba kell helyezni.

Az oldatos infúzió elkészítése

Dózis (mg)	Felhasználandó, Mycamine-t tartalmazó injekciós üveg (mg/injekciós üveg)	Injekciós üvegenként hozzáadandó nátrium-klorid (0,9%), vagy glükóz (5%) térfogata	A feloldott por térfogata (koncentráció)	Standard infúzió (100 ml-re kiegészítve) Végső koncentráció
50	1 x 50	5 ml	kb. 5 ml (10 mg/ml)	0,5 mg/ml
100	1 x 100	5 ml	kb. 5 ml (20 mg/ml)	1,0 mg/ml
150	1 x 100 + 1 x 50	5 ml	kb. 10 ml	1,5 mg/ml
200	2 x 100	5 ml	kb. 10 ml	2,0 mg/ml

A feloldást és a hígítást követően az oldatot körülbelül egy óra alatt, intravénás infúzió formájában kell beadni.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Szlovénia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2008. április 25.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2018. február 19.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (https://www.ema.europa.eu/) található.

II. MELLÉKLET

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Astellas Ireland Co. Ltd
Killorglin
Co. Kerry
Írország

Haupt Pharma Latina S.r.l.
Strada Statale 156 Km 47,600
04100 Borgo San Michele,
Latina
Olaszország

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:
- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KARTONDOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Mycamine 50 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
mikafungin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg mikafungin injekciós üvegenként (nátrium-mikafungin formájában).
Feloldás után milliliterenként 10 mg mikafungint tartalmaz (nátrium-mikafungin formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrát, vízmentes citromsav és nátrium-hidroxid.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
1 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Intravénás alkalmazás

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Szlovénia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/448/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE

Mycamine 50 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
mikafungin
Intravénás alkalmazás.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

50 mg

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KARTONDOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Mycamine 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
mikafungin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg mikafungin injekciós üvegenként (nátrium-mikafungin formájában).
Feloldás után milliliterenként 20 mg mikafungint tartalmaz (nátrium-mikafungin formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrát, vízmentes citromsav és nátrium-hidroxid.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
1 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Intravénás alkalmazás

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Szlovénia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/448/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE

Mycamine 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
mikafungin
Intravénás alkalmazás.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

100 mg

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Mycamine 50 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
Mycamine 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
Mikafungin

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.
- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Mycamine és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Mycamine alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Mycamine-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Mycamine-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Mycamine és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Mycamine mikafungin nevű hatóanyagot tartalmaz. A Mycamine-t gombaellenes gyógyszernek nevezik, mert gombasejtek okozta fertőzések kezelésére használják.
A Mycamine-t gombasejtek vagy a Candida nevezetű élesztőgomba sejtek okozta fertőzések kezelésére használják. A Mycamine hatékony a szisztémás fertőzések esetében (olyan fertőzések, melyek behatoltak a testbe). Megakadályozza a gombasejtfal egy részének kialakulását. A gombának ép sejtfalra van szüksége ahhoz, hogy tovább éljen és növekedjen. A Mycamine károsítja a gombasejt falát, amely megakadályozza a gombát abban, hogy tovább élhessen és növekedjen.

Az Ön kezelőorvosa a következő körülmények miatt írta fel Önnek a Mycamine-t, ha nem áll rendelkezésre más, megfelelő, gombaellenes kezelés (Lásd 2. pont):

- Olyan felnőttek, serdülők és gyermekek, beleértve az újszülötteket is, részére, akik súlyos gombás fertőzéstől szenvednek, amit invazív kandidiázisnak neveznek (olyan fertőzés, amely behatolt a testbe).
- Olyan felnőttek és 16 éves vagy idősebb serdülők kezelésére, akiknél a gombás fertőzés a nyelőcsőben van (özofágusz), és akiknél alkalmazható vénán keresztüli (intravénás) kezelés.
- Candida fertőzés megelőzésére olyan betegeknél, akik csontvelő átültetésben részesülnek vagy akiknél várható neutropénia (a neutrofil granulocitáknak, a fehérvérsejtek egyik típusának alacsony száma) kialakulása 10 vagy több napig.

2. Tudnivalók a Mycamine alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Mycamine-t
- ha Ön allergiás (túlérzékeny) a mikafunginra, más echinokandinokra (Ecalta-ra vagy Candidas-ra) vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Patkányoknál a mikafunginnal való hosszútávú kezelés májkárosodáshoz és a későbbiekben májdaganatok kialakulásához vezetett. Az emberek esetében a májdaganatok kialakulásának potenciális kockázata nem ismert, így az Ön kezelőorvosa felméri a Mycamine-kezelés előnyeit és

kockázatait, mielőtt alkalmazná a gyógyszert. Feltétlenül tájékoztassa orvosát, amennyiben súlyos májbetegségben szenved (pl. májelégtelensége vagy májgyulladása van), vagy ha korábban végzett májműködési vizsgálatok kóros eredményeket mutattak. A kezelés alatt az Ön májműködését szigorúbban fogják ellenőrizni.

A Mycamine alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével
- ha allergiás bármilyen gyógyszerre.
- amennyiben a vörösvértestek szétesésből eredő vérszegénységben (hemolitikus anémia) vagy a vörösvértestek szétesésében (hemolízis) szenved.
- ha vesebetegsége van (pl. veseelégtelenség vagy a veseműködését jelző vizsgálatok eredményei kórosak). Amennyiben ez előfordul, kezelőorvosa dönthet úgy, hogy a veseműködését gyakrabban fogja ellenőrizni.

A mikafungin a bőr és a nyálkahártya súlyos gyulladását / a bőr kiütését is okozhatja (Steven-Johnson szindróma és toxikus epidermális nekrolízis).

Egyéb gyógyszerek és a Mycamine
Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Különösen fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát, ha amfotericin B dezoxikolátot vagy itrakonazolt (gombaellenes antibiotikum), szirolimuszt (immunszupresszáns) vagy nifedipint (magas vérnyomás kezelésére használt kalcium-csatorna blokkoló) alkalmaz. Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy módosítja ezeknek a gyógyszereknek az adagját.

A Mycamine egyidejű alkalmazása étellel és itallal
Mivel a Mycamine-t intravénásan (vénán keresztül) alkalmazzák, ezért az ételeket és italokat illetően nincsenek korlátozások.

Terhesség és szoptatás
Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.
A Mycamine-t nem szabad terhesség alatt alkalmazni, csak ha feltétlenül szükséges. Amennyiben Mycamine-t kap, nem szabad szoptatnia.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
Nem valószínű, hogy a mikafungin befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Azonban egyesek szédülhetnek, ha szedik ezt a gyógyszert, és ha ez megtörténik Önnel, ne vezessen gépjárművet vagy ne kezeljen semmilyen eszközt vagy gépet. Kérjük, értesítse kezelőorvosát, amennyiben bármilyen olyan hatást észlel, amely problémát okozhat a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeiben.

A Mycamine nátriumot tartalmaz
Ez a készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagolási egységenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell alkalmazni a Mycamine-t?

A Mycamine-t orvos, vagy más egészségügyi szakember kell, hogy elkészítse és beadja. A Mycamine-t naponta egyszer, lassú intravénás infúzión keresztül (vénába) kell beadni. Kezelőorvosa határozza meg, hogy mennyi Mycamine-t fog kapni naponta.

Alkalmazása felnőttek, 16 éves vagy idősebb serdülők, és idős korúak esetében
- Az invazív Candida fertőzés kezelésének szokásos adagja 100 mg naponta a 40 kg-nál nehezebb betegek esetében, és 2 mg/kg naponta a 40 kg-os vagy könnyebb betegeknél.
- A nyelőcső Candida fertőzés kezeléséhez szükséges adag naponta 150 mg a 40 kg-nál nehezebb és 3 mg/kg a 40 kg-os vagy könnyebb betegeknél.

- Az invazív Candida fertőzés megelőzésének szokásos adagja 50 mg naponta a 40 kg-nál nehezebb betegeknél és 1 mg/kg naponta a 40 kg-os vagy könnyebb betegeknél.

Alkalmazás legalább 4 hónapos vagy idősebb gyermekeknél és 16 évesnél fiatalabb serdülőknél
- Az invazív Candida fertőzés kezelésének szokásos adagja 100 mg naponta a 40 kg-nál nehezebb betegek esetében, és 2 mg/kg naponta a 40 kg-os vagy könnyebb betegeknél.
- Az invazív Candida fertőzés megelőzésének szokásos adagja 50 mg naponta a 40 kg-nál nehezebb betegeknél és 1 mg/kg naponta a 40 kg-os vagy könnyebb betegeknél.

Alkalmazás 4 hónaposnál fiatalabb gyermekeknél és újszülötteknél
- Az invazív Candida-fertőzés kezelésére alkalmazott szokásos dózis napi 4-10 mg/kg.
- Az invazív Candida-fertőzés megelőzésére alkalmazott szokásos dózis napi 2 mg/kg.

Ha az előírtnál több Mycamine-t kapott
Kezelőorvosa figyeli az Ön reakcióit és állapotát, hogy eldöntse, mekkora Mycamine adagra van szüksége. Mindazonáltal, ha attól tart, hogy esetleg túl sok Mycamine-t kapott, azonnal beszéljen kezelőorvosával vagy más egészségügyi szakemberrel.

Ha nem kapott meg egy adag Mycamine-t
Kezelőorvosa figyeli az Ön reakcióit és állapotát, hogy eldöntse, mekkora Mycamine adagra van szüksége. Mindazonáltal. ha attól tart, hogy esetleg kimaradt egy adag Mycamine, azonnal beszéljen kezelőorvosával vagy más egészségügyi szakemberrel.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Ha Ön allergiás rohamot vagy súlyos bőrreakciót (pl.: a bőr felhólyagosodása és hámlása) tapasztal, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát vagy a szakszemélyzetet.

A Mycamine további mellékhatásai a következők lehetnek:

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet)
- kóros vérkép (csökkent fehérvérsejtszám [leukopénia; neutropénia]); csökkent vörösvértestszám (vérszegénység)
- káliumhiány (hipokalémia), magnéziumhiány (hipomagnezémia), kalciumhiány (hipokalcémia) a vérben
- fejfájás
- a vénafal gyulladása (az injekció helyén)
- hányinger, hányás, hasmenés, hasi fájdalom
- kóros májfunkciós vizsgálati eredmények (megemelkedett alkálikus foszfatáz-, aszpartát-aminotranszferáz- és alanin-aminotranszferáz szintek)
- megemelkedett epefestékszint a vérben (hiperbilirubinémia)
- kiütés
- láz
- hidegrázás (borzongás)

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet)
- kóros vérkép (csökkent vérsejtszám [pancitopénia]); csökkent vérlemezkeszám (trombocitopénia); a fehérvérsejtek bizonyos fajtájának, az eozinofilek számának növekedése; a vér albuminszintjének csökkenése (hipalbuminémia)
- túlérzékenység

- fokozott izzadás
- a nátrium szintjének csökkenése a vérben (hiponatrémia), a káliumszint emelkedése a vérben (hiperkalémia); a foszfát csökkenése a vérben (hipofoszfatémia); anorexia (táplálkozási rendellenesség)
- álmatlanság (inszomnia), nyugtalanság, zavartság
- levertség érzése (aluszékonyság), remegés, szédülés, ízérzés-zavar
- emelkedett pulzusszám, erősebb szívverés, szabálytalan szívverés
- magas vagy alacsony vérnyomás, bőrpír
- légszomj
- emésztési zavar, székrekedés
- májelégtelenség, májenzimek megemelkedett szintje (gamma-glutamiltranszferáz); sárgaság (a bőr vagy a szemfehérjének besárgulása a máj vagy a vér betegsége következtében), a belekbe jutó epe mennyiségének csökkenése (kolesztázis); májnagyobbodás, májgyulladás
- viszkető kiütések (csalánkiütések), viszketés, bőrpír (eritéma)
- kóros vesefunkciós vizsgálati eredmények (a vér magas kreatinin- és karbamidszintje), súlyosbodó veseelégtelenség
- a laktát-dehidrogenáz nevű enzim szintjének megemelkedése
- vérrögképződés a vénában, az injekció helyén, gyulladás az injekció helyén, fájdalom az injekció helyén, folyadék felhalmozódása a testben

Ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet)
- vérszegénység a vörösvértestek szétesése következtében (hemolitikus anémia), a vörösvértestek szétesése (hemolízis)

Nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg a gyakorisága)
- véralvadási rendszer zavara
- (allergiás) sokk
- a májsejtek károsodása, beleértve azok pusztulását is
- vesekárosodás, akut veseelégtelenség

További mellékhatások gyermekeknél és serdülőknél
A következő reakciókat gyakrabban jelentették gyermekek, mint felnőttek esetében:
Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet)
- a vérlemezkék számának csökkenése (trombocitopénia)
- gyors szívverés (tahikardia)
- magas vagy alacsony vérnyomás
- megemelkedett epefestékszint a vérben (hiperbilirubinémia); megnagyobodott máj
- akut veseelégtelenség, megemelkedett karbamidszint a vérben

Mellékhatások bejelentése
Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.
A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül.
A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Mycamine-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Az injekciós üvegen és a dobozon feltüntetett lejárati idő {Felh.:} után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A bontatlan injekciós üveg különleges tárolást nem igényel.
A feloldott koncentrátumot és a felhígított oldatos infúziót azonnal fel kell használni, mivel semmilyen olyan tartósítószert nem tartalmaz, amely megvédhetné a baktériumok okozta fertőzéstől. Csak olyan

képzett egészségügyi dolgozó készítheti elő alkalmazásra ezt a gyógyszert, aki az ehhez szükséges teljes útmutatást gondosan elolvasta.

Ne használja fel a felhígított oldatos infúziót, ha az zavaros vagy csapadékot tartalmaz.

A hígított oldatos infúziót tartalmazó infúziós üveget/zsákot a fénytől való védelem érdekében egy lezárható, a fényt át nem eresztő zacskóba kell helyezni.

Az injekciós üveget csak egyszer szabad felhasználni. Ezért kérjük, hogy a fel nem használt, feloldott koncentrátumot azonnal dobja ki.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Mycamine?

- A készítmény hatóanyaga a mikafungin (nátrium-mikafungin formájában).
  50 mg vagy 100 mg mikafungin injekciós üvegenként (nátrium-mikafungin formájában).
- Egyéb összetevők: laktóz-monohidrát, vízmentes citromsav és nátrium-hidroxid.

Milyen a Mycamine külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Mycamine 50 mg vagy 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz egy fehér színű, tömör, fagyasztva szárított por. A Mycamine 1 injekciós üveget tartalmazó dobozban kerül forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja
Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Szlovénia

Gyártó
Astellas Ireland Co., Ltd.
Killorglin, County Kerry
Írország

Haupt Pharma Latina S.r.l.
Strada Statale 156 Km 47,600
04100 Borgo San Michele,
Latina
Olaszország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviseletéhez:

België/Belgique/Belgien
Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 (0)2 722 97 97

Lietuva
Sandoz Pharmaceuticals d.d
Branch Office Lithuania
Upės g. 21-1
LT – 08128 Vilnius
Tel: +370 5 2636 037

България
КЧТ Сандоз
България
Тел.: +359 2 970 47 47

Česká republika
Sandoz s.r.o.
Tel: +420 234 142 222

Danmark
Sandoz A/S
Tlf.: +45 63 95 10 00

Deutschland
Hexal AG
Industriestr. 25
D-83607 Holzkirchen
D: +49 8024 908 0
E-Mail: service@hexal.com

Eesti
Sandoz d.d. Eesti filaal
Pärnu mnt 141
EE – 11314 Tallinn
Tel: +372 6652400

Ελλάδα
SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

España
BEXAL FARMACÉUTICA, S.A.
Tel: +34 900 456 856

France
Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

Luxembourg/Luxemburg
Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 (0)2 722 97 97

Magyarország
Sandoz Hungária Kft.
Bartók Béla út 43-47
H-1114 Budapest
Tel: +36 1 430 2890
Info.hungary@sandoz.com

Malta
Sandoz Pharmaceuticals d.d.
(Slovenia)
Tel: +35699644126

Nederland
Sandoz B.V.
Hospitaaldreef 29,
NL-1315 RC Almere
Tel: +31 36 5241600
E-mail:info.sandoz-nl@sandoz.com

Norge
Sandoz A/S
Tlf: +45 63 95 10 00

Österreich
Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Tel: +43(0)1 86659-0

Polska
Sandoz Polska Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 50 C
02 672 Warszawa
Tel.: +48 22 209 7000
biuro.pl@sandoz.com

Portugal
Sandoz Farmacêutica Lda.
Phone: +351 211 964 000

Hrvatska
Sandoz d.o.o.
Maksimirska 120
10 000 Zagreb
Tel : +385 1 235 3111
upit.croatia@sandoz.com

Ireland
Rowex Ltd.,
Bantry, Co. Cork,
Ireland,
P75 V009
Tel: + 353 27 50077
e-mail: pv@rowa-pharma.ie

Ísland
Sandoz A/S
Sími: +45 63 95 10 00

Italia
Sandoz S.p.A.
Tel: +39 02 812 806 96

Κύπρος
SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
(Ελλάδα)
Τηλ: +30 216 600 5000

Latvija
Sandoz d.d. Latvia filiāle
K.Valdemāra 33 – 29
LV-1010 Rīga
Tel: +371 67892006

România
Sandoz Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 407 51 60

Slovenija
Lek farmacevtska družba d.d.
Verovškova ulica 57
SI-1526 Ljubljana
Tel: +386 1 580 21 11
Info.lek@sandoz.com

Slovenská republika
Sandoz d.d. - organizačná zložka
Žižkova 22B
811 02 Bratislava
Tel: +421 2 48 200 600
sk.regulatory@sandoz.com

Suomi/Finland
Sandoz A/S
Puh/Tel: + 358 10 6133 400

Sverige
Sandoz A/S
Tel: +45 63 95 10 00

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ/HH}

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (https://www.ema.europa.eu/) található.

Az alábbi információk kizárólag orvosoknak vagy más egészségügyi szakembereknek szólnak:

A Mycamine-t tilos az alább felsorolt gyógyszereken kívül más gyógyszerekkel keverni vagy egyazon infúzióban beadni. A Mycamine-t aszeptikus módszerek alkalmazásával, szobahőmérsékleten, az alábbiak szerint kell feloldani és hígítani:

1. Az injekciós üvegről el kell távolítani a műanyag kupakot, és a dugót alkohollal fertőtleníteni kell.
2. Öt milliliter 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid oldatos infúziót vagy 50 mg/ml-es (5%) glükóz oldatos infúziót (a 100 ml-es üvegből vagy zsákból kivéve) kell aszeptikusan és lassan befecskendezni minden egyes injekciós üvegbe, annak belső fala mentén. Bár a koncentrátum fel fog habzani, mindent el kell követni, hogy a képződő hab mennyisége minél kevesebb legyen. A milligrammban számított, kívánt dózis elérése érdekében a megfelelő számú injekciós üveg Mycamine tartalmát kell feloldani (lásd az alábbi táblázatot).
3. Az injekciós üveget óvatosan forgatni kell. FELRÁZNI TILOS! A por teljesen fel fog oldódni. A koncentrátumot azonnal fel kell használni. Az injekciós üveget csak egyszer szabad felhasználni. Ezért a fel nem használt, feloldott koncentrátumot azonnal meg kell semmisíteni.
4. Minden egyes injekciós üvegből a feloldott koncentrátum teljes mennyiségét ki kell szívni, és vissza kell juttatni abba az infúziós üvegbe/zsákba, amelyből eredetileg kivették. A felhígított oldatos infúziót azonnal fel kell használni. Alkalmazásra készen, fénytől védve, és a fentiek szerint történt hígítást követően kémiai és fizikai stabilitása 25 °C-on igazoltan legfeljebb 96 óra.
5. A hígított oldat szétoszlatása érdekében az infúziós üveget/zsákot óvatosan meg kell fordítani, de a habzás elkerülése érdekében NEM szabad felrázni. Az oldatot nem szabad felhasználni, ha az oldat zavaros vagy csapadék van benne.
6. A hígított oldatos infúziót tartalmazó infúziós üveget/zsákot a fénytől való védelem érdekében egy lezárható, a fényt nem áteresztő zacskóba kell helyezni.

Az oldatos infúzió elkészítése

Dózis (mg)	**Felhasználandó, Mycamine-t tartalmazó injekciós üveg (mg/injekciós üveg)**	**Az ampullánként hozzáadandó nátrium-klorid (0,9%), vagy glükóz (5%) térfogata**	**A feloldott por térfogata (koncentráció)**	**Standard infúzió (100 ml-re kiegészítve) Végső koncentráció**
50	1 x 50	5 ml	kb. 5 ml (10 mg/ml)	0,5 mg/ml
100	1 x 100	5 ml	kb. 5 ml (20 mg/ml)	1,0 mg/ml
150	1 x 100 + 1 x 50	5 ml	kb. 10 ml	1,5 mg/ml
200	2 x 100	5 ml	kb. 10 ml	2,0 mg/ml