

**ANEKS I**

**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Mycamine 50 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji  
Mycamine 100 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

### Mycamine 50 mg

Każda fiolka zawiera 50 mg mykafunginy (w postaci soli sodowej).  
Po rozpuszczeniu każdy ml zawiera 10 mg mykafunginy (w postaci soli sodowej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### Mycamine 100 mg

Każda fiolka zawiera 100 mg mykafunginy (w postaci soli sodowej).  
Po rozpuszczeniu każdy ml zawiera 20 mg mykafunginy (w postaci soli sodowej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji.  
Biały, spoisty proszek.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Mycamine jest wskazany:

u dorosłych, młodzieży w wieku  $\geq 16$  lat i osób w podeszłym wieku:

- w leczeniu inwazyjnej kandydozy;
- w leczeniu kandydozy przełyku u pacjentów, u których właściwe jest zastosowanie leczenia dożylnego;
- w profilaktyce zakażeń wywołanych *Candida* u pacjentów poddawanych zabiegom przeszczepiania alogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych lub u pacjentów, u których przewiduje się wystąpienie neutropenii (bezwzględna liczba neutrofilów  $< 500$  komórek/ $\mu$ l) utrzymującej się przez 10 lub więcej dni;

u dzieci (w tym noworodków) i młodzieży w wieku  $< 16$  lat:

- w leczeniu inwazyjnej kandydozy;
- w profilaktyce zakażeń wywołanych *Candida* u pacjentów poddawanych zabiegom przeszczepiania alogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych lub u pacjentów, u których przewiduje się wystąpienie neutropenii (bezwzględna liczba neutrofilów  $< 500$  komórek/ $\mu$ l) utrzymującej się przez 10 lub więcej dni.

Podczas podejmowania decyzji o zastosowaniu produktu leczniczego Mycamine należy uwzględnić potencjalne ryzyko rozwoju nowotworów wątroby (patrz punkt 4.4). Z tego względu Mycamine

można stosować wyłącznie wtedy, gdy stosowanie innych leków przeciwgrzybiczych nie jest właściwe.

Należy przestrzegać oficjalnych/lokalnych wytycznych dotyczących właściwego stosowania leków przeciwgrzybiczych.

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Mycamine powinno być rozpoczęte przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu zakażeń grzybiczych.

### Dawkowanie

W celu izolacji i identyfikacji szczepów chorobotwórczych, przed rozpoczęciem leczenia zaleca się pobranie próbek w celu wykonania posiewów mikologicznych oraz innych badań laboratoryjnych (w tym badania histopatologicznego). Leczenie można rozpocząć przed otrzymaniem wyników posiewów i innych badań. Jednak po uzyskaniu wyników tych badań należy odpowiednio skorygować leczenie przeciwgrzybicze.

Dawkowanie mykafunginy zależy od masy ciała pacjenta i podano je w tabelach poniżej:

*Stosowanie u dorosłych, młodzieży w wieku  $\geq 16$  lat i pacjentów w podeszłym wieku*

Wskazanie		
	Masa ciała > 40 kg	Masa ciała $\leq$ 40 kg
Leczenie inwazyjnej kandydozy	100 mg/dobę*	2 mg/kg mc./dobę*
Leczenie kandydozy przełyku	150 mg/dobę	3 mg/kg mc./dobę
Profilaktyka zakażeń wywołanych <i>Candida</i>	50 mg/dobę	1 mg/kg mc./dobę

\*W przypadku niezadawalającej odpowiedzi na leczenie, np. utrzymywania się dodatnich wyników posiewów lub braku poprawy klinicznej, dawkę można zwiększyć do 200 mg/dobę u pacjentów ważących > 40 kg lub do 4 mg/kg mc./dobę u pacjentów ważących  $\leq$  40 kg.

### *Czas trwania leczenia*

Inwazyjna kandydoza: czas trwania leczenia zakażenia wywołanego *Candida* powinien wynosić co najmniej 14 dni. Leczenie przeciwgrzybicze należy kontynuować co najmniej przez tydzień po uzyskaniu dwóch kolejnych ujemnych wyników posiewów krwi oraz *po* ustąpieniu przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażenia.

Kandydoza przełyku: mykafunginę należy podawać co najmniej przez tydzień po ustąpieniu przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażenia.

Profilaktyka zakażeń wywołanych *Candida*: mykafunginę należy podawać co najmniej przez tydzień po stwierdzeniu normalizacji liczby neutrofilów.

*Stosowanie u dzieci  $\geq 4$  miesięcy życia i młodzieży w wieku < 16 lat*

Wskazanie		
	Masa ciała > 40 kg	Masa ciała $\leq$ 40 kg
Leczenie inwazyjnej kandydozy	100 mg/dobę*	2 mg/kg mc./dobę*
Profilaktyka zakażeń wywołanych <i>Candida</i>	50 mg/dobę	1 mg/kg mc./dobę

\*W przypadku niezadawalającej odpowiedzi na leczenie, np. utrzymywania się dodatnich wyników posiewów lub braku poprawy klinicznej, dawkę można zwiększyć do 200 mg/dobę u pacjentów ważących > 40 kg lub do 4 mg/kg mc./dobę u pacjentów ważących  $\leq$  40 kg.

Stosowanie u dzieci < 4 miesięcy życia (w tym u noworodków)

<u>Wskazanie</u>	
Leczenie inwazyjnej kandydozy	4 do 10 mg/kg mc./dobę*
Profilaktyka zakażeń wywołanych <i>Candida</i>	2 mg/kg mc./dobę

\*Po podaniu 4 mg/kg mc. mykafunginy dzieciom w wieku poniżej 4 miesięcy osiąga się podobną ekspozycję jak u dorosłych po podaniu 100 mg/dobę w leczeniu inwazyjnej kandydozy. Jeżeli podejrzewa się zakażenie ośrodkowego układu nerwowego (OUN), należy zastosować większą dawkę (np. 10 mg/kg mc.), ze względu na zależne od dawki przenikanie mykafunginy do OUN (patrz punkt 5.2).

#### *Czas trwania leczenia*

Inwazyjna kandydoza: czas trwania leczenia zakażenia wywołanego *Candida* powinien wynosić co najmniej 14 dni. Leczenie przeciwgrzybicze należy kontynuować co najmniej przez tydzień po uzyskaniu dwóch kolejnych ujemnych wyników posiewów krwi oraz *po* ustąpieniu przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażenia.

Profilaktyka zakażeń wywołanych *Candida*: mykafunginę należy podawać co najmniej przez tydzień po stwierdzeniu normalizacji liczby neutrofilów. Doświadczenie dotyczące stosowania produktu Mycamine u pacjentów poniżej 2 lat jest ograniczone.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie jest konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2). Obecnie nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania mykafunginy u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i dlatego nie zaleca się stosowania leku w tej grupie pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

#### *Populacja pediatryczna*

Nie ustalono w wystarczającym stopniu bezpieczeństwa i skuteczności stosowania mykafunginy w dawkach 4 mg/kg mc. i 10 mg/kg mc. w leczeniu inwazyjnej kandydozy z zakażeniem OUN u dzieci w wieku poniżej 4 miesięcy życia (w tym u noworodków). Dostępne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1, 5.2).

#### Sposób podawania

##### Podanie dożyłne

Po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu roztwór należy podawać w powolnym wlewie dożylnym trwającym około 1 godziny. Szybsze podanie wlewów może spowodować częstsze występowanie reakcji, których mediatorem jest histamina.

Zalecenia dotyczące sposobu przygotowania produktu do stosowania patrz punkt 6.6.

#### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną, inne echinokandyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### **Wpływ na wątrobę:**

**Obserwowano rozwój ognisk zmienionych hepatocytów (ang. FAH, *foci of altered hepatocytes*) i raków wątrobowokomórkowych po 3-miesięcznym lub dłuższym okresie leczenia u szczurów. Zakładany próg dla rozwoju nowotworów u szczurów w przybliżeniu mieści się w zakresie ekspozycji klinicznej. Nie można wykluczyć znaczenia tej obserwacji dla stosowania terapeutycznego u ludzi. W trakcie leczenia mykafunginą należy dokładnie monitorować czynność wątroby. W celu zminimalizowania ryzyka regeneracji adaptacyjnej i, w następstwie, możliwości tworzenia się nowotworów wątroby, zaleca się wczesne przerwanie leczenia w przypadku wystąpienia istotnego i utrzymującego się zwiększenia aktywności ALAT/AspAT. Leczenie mykafunginą należy prowadzić po dokonaniu starannej oceny stosunku korzyści do ryzyka, szczególnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub przewlekłymi chorobami wątroby stanowiącymi stany przednowotworowe, takimi jak zaawansowane włóknienie wątroby, marskość wątroby, wirusowe zapalenie wątroby, choroba wątroby u noworodków lub wrodzone niedobory enzymatyczne, lub u pacjentów otrzymujących jednocześnie leki o właściwościach hepatotoksycznych i (lub) genotoksycznych.**

Leczenie mykafunginą wiązało się z istotnymi zaburzeniami czynności wątroby (zwiększenie aktywności ALAT, AspAT lub zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej > 3 razy niż wynosi górna granica normy) zarówno u zdrowych ochotników jak i u pacjentów. U niektórych pacjentów obserwowano cięższe zaburzenia czynności wątroby, zapalenie wątroby lub niewydolność wątroby, w tym przypadki śmiertelne. Pacjenci pediatryczni w wieku < 1 roku mogą być bardziej podatni na uszkodzenie wątroby (patrz punkt 4.8).

#### Reakcje anafilaktyczne

Podczas stosowania mykafunginy mogą wystąpić reakcje anafilaktyczne/anafilaktoidalne, w tym wstrząs. W razie wystąpienia powyższych reakcji należy przerwać wlew i zastosować odpowiednie leczenie.

#### Reakcje skórne

Zgłaszano skórne reakcje złuszczone, takie jak zespół Stevensa-Johnsona oraz toksyczno-rozplywną martwicę naskórka. Pacjentów, u których wystąpi wysypka należy dokładnie monitorować, a jeżeli zmiany postępują, należy przerwać stosowanie mykafunginy.

#### Hemoliza

U pacjentów leczonych mykafunginą rzadko obserwowano powikłania hemolityczne, takie jak ostra hemoliza śródnaczyniowa lub niedokrwistość hemolityczna. Pacjentów, u których podczas leczenia mykafunginą stwierdza się kliniczne objawy hemolizy lub hemolizę w badaniach laboratoryjnych, należy dokładnie monitorować w kierunku nasilenia się tych objawów oraz rozważyć ryzyko i korzyści wynikające z kontynuowania leczenia mykafunginą.

#### Wpływ na nerki

Mykafungina może powodować choroby nerek, niewydolność nerek i nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych nerek. Należy dokładnie monitorować pacjentów w kierunku pogorszenia czynności nerek.

#### Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Mykafunginę i dezoksycholan amfoterycyny B powinno się podawać jednocześnie tylko wówczas, gdy korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko stosowania. Należy dokładnie monitorować toksyczne działanie dezoksycholanu amfoterycyny B (patrz punkt 4.5).

Pacjentów, którzy stosują syrolimus, nifedypinę lub itraconazol jednocześnie z mykafunginą, należy monitorować w kierunku toksycznego działania syrolimusu, nifedypiny lub itraconazolu i, jeśli to konieczne, należy zmniejszyć dawki syrolimusu, nifedypiny lub itraconazolu (patrz punkt 4.5).

#### Populacja pediatryczna

Częstość występowania niektórych działań niepożądanych była większa u pacjentów pediatrycznych niż u pacjentów dorosłych (patrz punkt 4.8).

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Mykafungina ma mały potencjał wchodzenia w interakcje z lekami metabolizowanymi z udziałem CYP3A.

Celem badań dotyczących interakcji, przeprowadzonych u osób zdrowych, była ocena potencjalnych interakcji mykafunginy z mykofenolanem mofetylu, cyklosporyną, takrolimusem, prednizolonem, syrolimusem, nifedypiną, flukonazolem, rytonawirem, ryfampicyną, itraconazolem, worykonazolem i amfoterycyną B. W badaniach tych nie stwierdzono zmian w farmakokinetyce mykafunginy. Nie jest konieczne dostosowanie dawki mykafunginy podczas jednoczesnego stosowania wyżej wymienionych leków. Biodostępność (wartość AUC) itraconazolu, syrolimusu i nifedypiny zwiększyła się w niewielkim stopniu w obecności mykafunginy (odpowiednio: 22%, 21% i 18%).

Jednoczesne podawanie mykafunginy i dezoksycholanu amfoterycyny B wiązało się z 30% zwiększeniem ekspozycji na dezoksycholan amfoterycyny B. Ponieważ może to mieć znaczenie kliniczne, mykafunginę i dezoksycholan amfoterycyny B powinno się podawać jednocześnie tylko wówczas, gdy korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko stosowania. Należy dokładnie monitorować toksyczne działanie dezoksycholanu amfoterycyny B (patrz punkt 4.4).

Pacjentów, którzy stosują syrolimus, nifedypinę lub itraconazol jednocześnie z mykafunginą, należy monitorować w kierunku toksycznego działania syrolimusu, nifedypiny lub itraconazolu i, jeśli to konieczne, należy zmniejszyć dawki syrolimusu, nifedypiny lub itraconazolu (patrz punkt 4.4).

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

Brak jest danych dotyczących stosowania mykafunginy u kobiet w ciąży. W badaniach na zwierzętach mykafungina przenikała przez barierę łożyska i obserwowano jej szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Produktu leczniczego Mycamine nie należy stosować w czasie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

#### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy mykafungina przenika do mleka kobiet. W badaniach na zwierzętach stwierdzono wydzielanie mykafunginy z mlekiem. Decyzję o kontynuacji/przerwaniu karmienia piersią lub kontynuacji/przerwaniu leczenia produktem Mycamine należy podjąć po uwzględnieniu korzyści dla dziecka wynikających z karmienia piersią i korzyści dla matki, wynikających z leczenia produktem Mycamine.

#### Płodność

W badaniach na zwierzętach obserwowano toksyczny wpływ na jądra (patrz punkt 5.3). Mykafungina może niekorzystnie wpływać na płodność u mężczyzn.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Mykafungina nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Mogą jednak wystąpić działania niepożądane, które mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu (patrz punkt 4.8).

#### 4.8 Działania niepożądane

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W oparciu o doświadczenia z badań klinicznych działania niepożądane wystąpiły łącznie u 32,2% pacjentów. Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należały: nudności (2,8%), zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi (2,7%), zapalenie żył (2,5%, przede wszystkim u pacjentów z zakażeniem HIV i cewnikami założonymi do żył obwodowych), wymioty (2,5%) i zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej we krwi (2,3%).

##### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W tabeli poniżej działania niepożądane przedstawiono według klasyfikacji układów i narządów oraz terminologii MedDRA. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Często</b> ≥ 1/100 do < 1/10	<b>Niezbyt często</b> ≥ 1/1 000 do < 1/100	<b>Rzadko</b> ≥ 1/10 000 do < 1/1 000	<b>Nieznana</b> (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	leukopenia, neutropenia, niedokrwistość	pancytopenia, trombocytopenia, eozynofilia, hipoalbuminemia	niedokrwistość hemolityczna, hemoliza (patrz punkt 4.4)	uogólnione wykrzepianie wewnątrz-naczyniowe
Zaburzenia układu immunologicznego		reakcje anafilaktyczne/reakcje anafilaktoidalne (patrz punkt 4.4), nadwrażliwość		wstrząs anafilaktyczny i anafilaktoidalny (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia endokrynologiczne		nadmierne pocenie się		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hipokaliemia, hipomagnezemia, hipokalcemia	hiponatremia, hiperkaliemia, hipofosfatemia, jadłowstręt		
Zaburzenia psychiczne		bezsenna, lęk, splątanie		
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	senność, drżenie, zawroty głowy, zaburzenia smaku		
Zaburzenia serca		tachykardia, kołatania serca, bradykardia		

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Często</b> ≥ 1/100 do < 1/10	<b>Niezbyt często</b> ≥ 1/1 000 do < 1/100	<b>Rzadko</b> ≥ 1/10 000 do < 1/1 000	<b>Nieznana</b> (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia naczyniowe	zapalenie żył	niedociśnienie, nadciśnienie, nagłe zaczerwienienie twarzy		wstrząs
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		duszność		
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha	niestrawność, zaparcia		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej we krwi, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej we krwi, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi (hiperbilirubinemia), nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby	niewydolność wątroby (patrz punkt 4.4), zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, żółtaczką, cholestaza, powiększenie wątroby, zapalenie wątroby		uszkodzenie komórek wątrobowych, w tym przypadki zgonów (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka	pokrzywka, świąd, rumień		toksyczne wykwity skórne, rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, nasilenie niewydolności nerek		upośledzenie czynności nerek (patrz punkt 4.4), ostra niewydolność nerek



<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Często</b> ≥ 1/100 do < 1/10	<b>Niezbyt często</b> ≥ 1/1 000 do < 1/100	<b>Rzadko</b> ≥ 1/10 000 do < 1/1 000	<b>Nieznana</b> (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka, dreszcze	zakrzep w miejscu podania, zapalenie w miejscu podania, bolesność w miejscu podania, obrzęk obwodowy		
Badania diagnostyczne		zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi		

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### *Możliwe objawy alergicznopodobne*

W badaniach klinicznych zgłaszano występowanie takich objawów, jak wysypka i dreszcze. W większości przypadków były to objawy o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu i nie stanowiły ograniczenia w leczeniu. Ciężkie działania niepożądane (np. reakcje anafilaktoidalne 0,2%, 6/3028) podczas leczenia mykafunginą zgłaszano niezbyt często i jedynie u pacjentów z ciężkimi chorobami podstawowymi (np. zaawansowany AIDS, nowotwory złośliwe), wymagającymi jednoczesnego stosowania wielu innych leków.

##### *Działania niepożądane ze strony wątroby*

W badaniach klinicznych u pacjentów leczonych mykafunginą działania niepożądane ze strony wątroby wystąpiły łącznie u 8,6% (260/3028) pacjentów. W większości przypadków były to działania niepożądane o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu. Najczęściej stwierdzano zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej (2,7%), AspAT (2,3%), AlAT (2,0%), zwiększenie stężenia bilirubiny (1,6%) we krwi oraz nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby (1,5%). U kilku pacjentów przerwano leczenie ze względu na zdarzenie niepożądane dotyczące wątroby (1,1%; 0,4% ciężkie). Ciężkie zaburzenia czynności wątroby występowały niezbyt często (patrz punkt 4.4).

##### *Reakcje w miejscu podania*

Żadna z reakcji w miejscu podania nie spowodowała ograniczenia w leczeniu.

#### Populacja pediatryczna

Niektóre działania niepożądane (wymienione w poniższej tabeli) występowały częściej u pacjentów pediatrycznych niż u dorosłych. Ponadto u pacjentów pediatrycznych w wieku < 1 roku dwukrotnie częściej występowało zwiększenie aktywności AlAT, AspAT i fosfatazy zasadowej niż u pacjentów pediatrycznych w starszym wieku (patrz punkt 4.4). Najbardziej prawdopodobną przyczyną tych różnic obserwowanych w badaniach klinicznych było występowanie innych chorób podstawowych w tej grupie pacjentów w porównaniu z dorosłymi i starszymi pacjentami pediatrycznymi. W chwili włączenia do badania, odsetek pacjentów pediatrycznych z neutropenią był kilkakrotnie większy niż odsetek pacjentów dorosłych (40,2% dzieci i 7,3% dorosłych); podobnie było w przypadku alogenicznego HSCT (odpowiednio 29,4% i 13,4%) oraz nowotworów złośliwych krwi (odpowiednio 29,1% i 8,7%).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Często Trombocytopenia

Zaburzenia serca

Często Tachykardia

Zaburzenia naczyniowe

Często nadciśnienie, niedociśnienie

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Często hiperbilirubinemia, hepatomegalia

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Często ostra niewydolność nerek, zwiększenie stężenia mocznika we krwi

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

#### **4.9 Przedawkowanie**

W badaniach klinicznych u dorosłych pacjentów po podaniu wielokrotnym dawki dobowej do 8 mg/kg mc. (maksymalna dawka całkowita 896 mg) nie stwierdzono toksyczności ograniczającej dawkę. Zgłoszono pojedynczy przypadek podania noworodkowi dawki 16 mg/kg mc./dobę. Nie stwierdzono u niego działań niepożądanych związanych z podaniem dużej dawki.

Brak doświadczenia z przedawkowaniem mykafunginy. W przypadku przedawkowania należy zastosować ogólne środki wspomagające i wdrożyć leczenie objawowe. Mykafungina silnie wiąże się z białkami osocza i nie da się jej usunąć z organizmu poprzez dializę.

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnego, inne leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnego, kod ATC: J02AX05

#### Mechanizm działania

Mykafungina niekompetycyjnie hamuje syntezę 1,3-β-D-glukanu, zasadniczego składnika ściany komórkowej grzybów. 1,3-β-D-glukan nie występuje w komórkach ssaków.

Mykafungina wykazuje działanie grzybobójcze na większość drożdżaków z rodzaju *Candida* i silnie hamuje wzrost aktywnie rosnących strzępek grzybów z rodzaju *Aspergillus*.

#### Zależność PK/PD

W badaniach kandydozy na modelach zwierzęcych obserwowano korelację między ekspozycją na mykafunginę podzieloną przez MIC (AUC/MIC) a skutecznością działania zdefiniowaną jako stosunek wymagany do zapobiegania postępującemu wzrostowi grzybów. W modelach tych wymagany stosunek dla *C. albicans* wynosił około 2400, a dla *C. glabrata* około 1300. W zalecanej dawce leczniczej produktu Mycamine, wskaźniki te są osiągalne dla dystrybucji *Candida spp.* typu dzikiego.

### Mechanizm(y) oporności

Jak w przypadku wszystkich leków przeciwbakteryjnych, zgłaszano przypadki zmniejszonej wrażliwości i oporności i nie można wykluczyć oporności krzyżowej z innymi echinokandynami. Zmniejszona wrażliwość na echinokandyny wiązała się z mutacjami w genach Fks1 i Fks2 kodujących główną podjednostkę syntazy glikanu.

### Progi

#### Progi EUCAST

<i>Candida species</i>	Progi MIC (mg/L)	
	< S (wrażliwe)	> R (oporne)
<i>Candida albicans</i>	0,016	0,016
<i>Candida glabrata</i>	0,03	0,03
<i>Candida parapsilosis</i>	0,002	2
<i>Candida tropicalis</i> <sup>1</sup>	Nie ma wystarczających danych	
<i>Candida krusei</i> <sup>1</sup>	Nie ma wystarczających danych	
<i>Candida guilliermondii</i> <sup>1</sup>	Nie ma wystarczających danych	
Inne <i>Candida spp.</i>	Nie ma wystarczających danych	

<sup>1</sup>MIC dla *C. tropicalis* jest większe o 1-2 dwukrotne rozcieńczenia niż dla *C. albicans* i *C. glabrata*. W badaniu klinicznym pozytywny wynik był liczbowo nieco mniejszy dla *C. tropicalis* niż dla *C. albicans* po zastosowaniu obu dawek mykafunginy (100 i 150 mg na dobę). Jednakże różnica nie była znacząca i nie wiadomo, czy przekłada się ona na odpowiednią różnicę w warunkach klinicznych.

MIC dla *C. krusei* jest w przybliżeniu większe o 3 dwukrotne rozcieńczenia niż dla *C. albicans* i, podobnie, dla *C. guilliermondii* MIC jest w przybliżeniu większe o 8 dwukrotnych rozcieńczeń. Ponadto, w badaniach klinicznych tylko niewielka liczba przypadków dotyczyła tych gatunków. Oznacza to, że nie ma wystarczających dowodów aby wykazać, czy populacje typu dzikiego tych patogenów można uznać za wrażliwe na mykafunginę.

### Dane z badań klinicznych

**Kandydemia i inwazyjna kandydoza:** Mykafungina (100 mg/dobę lub 2 mg/kg mc./dobę) była równie skuteczna, ale lepiej tolerowana niż liposomalna amfoterycyna B (3 mg/kg mc.) jako leczenie pierwszego rzutu w kandydemii i inwazyjnej kandydozie w randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, międzynarodowym badaniu równoważności. Mediana czasu podawania mykafunginy i liposomalnej amfoterycyny B wynosiła 15 dni (zakres od 4 do 42 dni u dorosłych i 12 do 42 dni u dzieci).

Równoważność udowodniono w grupie pacjentów dorosłych i podobne wyniki uzyskano w podgrupach pediatrycznych (w tym u noworodków i wcześniaków). Wyniki dotyczące skuteczności leczenia były podobne, niezależne od gatunku *Candida*, pierwotnego ogniska zakażenia i neutropenii (patrz tabela). Mykafungina powodowała mniejsze spadki średnich wartości maksymalnych w ocenianym stopniu przesączania kłębuszkowego w czasie leczenia ( $p < 0,001$ ) i rzadziej obserwowano reakcje związane z dożylnym podawaniem leku ( $p = 0,001$ ) niż w grupie leczonej liposomalną amfoterycyną B.

#### **Powodzenie terapii ogółem w objętej analizie populacji chorych leczonych zgodnie z protokołem (ang. Per Protocol Set); badanie dotyczące leczenia inwazyjnej kandydozy**

	Mykafungina		Liposomalna amfoterycyna B		Różnica w % [95% CI]
	N	n (%)	N	n (%)	
<b>Dorośli pacjenci</b>					
Powodzenie leczenia ogółem	202	181 (89,6)	190	170 (89,5)	0,1 [-5,9, 6,1] †
Powodzenie leczenia ogółem po dokonaniu korekty uwzględniającej występowanie neutropenii					
początkowo z neutropenią	24	18 (75,0)	15	12 (80,0)	0,7 [-5,3, 6,7] ‡
początkowo bez neutropenii	178	163 (91,6)	175	158 (90,3)	

	Mykafungina		Liposomalna amfoterycyna B		Różnica w % [95% CI]
	N	n (%)	N	n (%)	
<b>Pacjenci pediatryczni</b>					
Powodzenie leczenia ogółem	48	35 (72,9)	50	38 (76,0)	-2,7 [-17,3, 11,9] §
< 2 lat	26	21 (80,8)	31	24 (77,4)	
Wcześnieiki	10	7 (70,0)	9	6 (66,7)	
noworodki (od 0 dni do < 4 tygodni)	7	7 (100)	5	4 (80)	
od 2 do 15 lat	22	14 (63,6)	19	14 (73,7)	
<b>Dorośli i dzieci łącznie, ogólne powodzenie leczenia wg gatunku <i>Candida</i></b>					
<i>Candida albicans</i>	102	91 (89,2)	98	89 (90,8)	
Gatunki nie- <i>albicans</i> ¶: wszystkie	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)	

† Różnica między odsetkiem powodzeń leczenia w grupie leczonej mykafunginą a odsetkiem powodzeń stwierdzonym w grupie leczonej liposomalną amfoterycyną B i 95% przedział ufności w teście dwustronnym dla różnicy dotyczącej powodzenia leczenia ogółem, na podstawie normalnych przybliżeń dla dużej próby.

‡ Po dokonaniu poprawki uwzględniającej występowanie neutropenii; pierwszorzędowy punkt końcowy.

§ Liczebność grupy pacjentów pediatrycznych nie była wystarczająca do oceny równoważności (*non-inferiority*).

¶ Skuteczność kliniczną obserwowano również (< 5 pacjentów) wobec następujących gatunków *Candida*: *C. guilliermondii*, *C. famata*, *C. lusitanae*, *C. utilis*, *C. inconspicua* i *C. dubliniensis*.

**Kandydoza przełyku:** w randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu, w którym porównywano stosowanie mykafunginy i flukonazolu jako leczenie pierwszego rzutu w kandydozie przełyku, 518 pacjentów otrzymało co najmniej jedną dawkę badanego leku. Mediana czasu leczenia wynosiła 14 dni, a mediana dawki dobowej wynosiła 150 mg w grupie leczonej mykafunginą (N=260) i 200 mg w grupie otrzymującej flukonazol (N=258). Po zakończeniu leczenia stopień 0 podczas endoskopowej oceny błony śluzowej przełyku (endoskopowo wyleczony) obserwowano odpowiednio u 87,7% (228/260) i 88,0% (227/258) pacjentów leczonych mykafunginą i flukonazolem (95% CI dla różnic: [-5,9%, 5,3%]). Dolna granica 95% CI była powyżej wstępnie określonego marginesu równoważności wynoszącego -10%, potwierdzając tym samym równoważność tych leków. Rodzaj i częstość występowania działań niepożądanych były podobne w obu leczonych grupach.

**Profilaktyka:** w randomizowanym, wielośrodowym badaniu przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby wykazano większą skuteczność mykafunginy w porównaniu z flukonazolem w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów z wysokim ryzykiem rozwinięcia się grzybicy układuowej (pacjenci poddawani przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych [HSCT]). Powodzenie leczenia określono jako brak potwierdzonego, prawdopodobnego lub przypuszczalnego układowego zakażenia grzybiczego do zakończenia leczenia i do zakończenia badania. Większość pacjentów (97%, N=882) miało neutropenię na początku badania (< 200 neutrofilów/ $\mu$ l). Mediana czasu utrzymywania się neutropenii wynosiła 13 dni. Podawano stałą dawkę dobową mykafunginy wynoszącą 50 mg (1,0 mg/kg mc.) i 400 mg (8 mg/kg mc.) flukonazolu. Średni okres leczenia wynosił 19 dni dla mykafunginy i 18 dni dla flukonazolu u dorosłych (N=798) oraz 23 dni dla obu ramion leczenia u pacjentów pediatrycznych (N=84). Odsetek powodzenia leczenia był statystycznie istotnie większy dla mykafunginy, w porównaniu z flukonazolem (1,6% w porównaniu do 2,4% infekcji po przerwaniu leczenia). W grupie leczonej

mykafunginą i w grupie leczonej flukonazolem infekcje *Aspergillus* po przerwaniu leczenia obserwowano odpowiednio u 1 w porównaniu do 7 pacjentów, natomiast potwierdzone lub prawdopodobne infekcje *Candida* po przerwaniu leczenia były stwierdzane odpowiednio u 4 w porównaniu do 2 pacjentów. Inne zakażenia wywołane przerwaniem leczenia były spowodowane przez *Fusarium* spp. (odpowiednio 1 i 2 pacjentów) oraz *Zygomycetes* spp. (odpowiednio 1 i 0 pacjentów). Rodzaj i częstość występowania reakcji niepożądanych były podobne pomiędzy obiema leczonymi grupami.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Farmakokinetyka ma charakter liniowy w zakresie dawek dobowych od 12,5 mg do 200 mg i od 3 mg/kg mc. do 8 mg/kg mc. Nie stwierdza się kumulacji leku w ustroju po podawaniu wielokrotnym, a stan stacjonarny uzyskuje się na ogół po 4 do 5 dniach.

### Dystrybucja

Po podaniu dożylnym krzywa zmniejszania się stężenia mykafunginy w surowicy ma charakter dwufazowy. Lek jest szybko transportowany do tkanek.

W krążeniu ogólnym mykafungina niemal całkowicie (> 99%) wiąże się z białkami osocza, głównie z albuminami. Wiązanie z albuminami nie zależy od stężenia mykafunginy w osoczu (10-100 µg/ml). Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym ( $V_{ss}$ ) wynosiła około 18-19 litrów.

### Metabolizm

W krążeniu ogólnym mykafungina występuje głównie w stanie niezmienionym. Wykazano, że mykafungina jest metabolizowana do wielu związków, z których w układzie krążenia wykrywano pochodne M-1 (katecholowe), M-2 (metoksylowa pochodna M-1) i M-5 (po hydroksylacji bocznego łańcucha). Narażenie na te metabolity jest niewielkie i nie mają one znaczenia dla całkowitej skuteczności działania mykafunginy.

Pomimo że w warunkach *in vitro* mykafungina jest substratem dla CYP3A, hydroksylacja przez CYP3A nie jest głównym szlakiem metabolizmu mykafunginy w warunkach *in vivo*.

### Eliminacja i wydalanie

Średni okres półtrwania w fazie końcowej wynosił około 10-17 godzin i nie zmieniał się w zakresie dawek do 8 mg/kg mc. zarówno po podaniu pojedynczym, jak i wielokrotnym. Całkowity klirens wynosił 0,15-0,3 ml/min/kg mc. u osób zdrowych i u dorosłych pacjentów i był niezależny od dawki po podaniu pojedynczym i wielokrotnym.

Po podaniu zdrowym ochotnikom pojedynczej dawki dożylnej mykafunginy, znakowanej izotopem  $^{14}\text{C}$  (25 mg), przez 28 dni oznaczono 11,6% izotopu w moczu i 71% w kale. Dane te wskazują, że eliminacja mykafunginy odbywa się głównie drogą pozanerkową. Metabolity M-1 i M-2 wykrywano w osoczu tylko w ilościach śladowych, a występujący w największej ilości metabolit M-5 stanowił 6,5% początkowej dawki mykafunginy.

### Szczególne populacje

Pacjenci pediatryczni: U pacjentów pediatrycznych wartości AUC w zakresie dawek 0,5-4,0 mg/kg mc. były proporcjonalne do dawki. Masa ciała pacjentów miała wpływ na klirens, którego średnie wartości, w zależności od masy ciała, u młodszych dzieci (4 miesiące-5 lat) były około 1,35 raza większe, a u dzieci w wieku od 6 do 11 lat 1,14 raza większe. Średnie wartości klirensu u dzieci starszych (12-16 lat) były zbliżone do tych, które stwierdza się u dorosłych pacjentów. Średnie wartości klirensu u wcześniaków (urodzone około 26. tygodnia) były około 5-krotnie większe niż u dorosłych. Średnie wartości klirensu, po dostosowaniu do masy ciała, u dzieci w wieku poniżej 4 miesięcy były około 2,6 raza większe niż u dzieci starszych (12-16 lat) i 2,3 raza większe niż u dorosłych.

Badania pomostowe PK/PD wykazały zależne od dawki przenikanie mykafunginy do ośrodkowego układu nerwowego o minimalnej wartości AUC 170 ug\*godz./L, wymaganej do maksymalnej eradykacji grzyba z tkanek OUN. Modele populacyjne PK wykazały, że dawka 10 mg/kg mc. u dzieci w wieku poniżej 4 miesięcy byłaby wystarczająca do uzyskania docelowej ekspozycji w leczeniu zakażeń *Candida* ośrodkowego układu nerwowego.

Pacjenci w podeszłym wieku: Po podaniu 50 mg mykafunginy w pojedynczym, trwającym godzinę wlewie dożylnym, farmakokinetyka mykafunginy u pacjentów w podeszłym wieku (w wieku 66-78 lat) jest podobna, jak u osób młodych (w wieku 20-24 lata). Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby: W badaniu przeprowadzonym u pacjentów z umiarkowanego stopnia zaburzeniami czynności wątroby (wskaźnik Child-Pugh 7-9) (n=8) farmakokinetyka mykafunginy nie różniła się znacząco w porównaniu do zdrowych osób (n=8). Z tego względu, nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. W badaniu przeprowadzonym u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (wskaźnik Child-Pugh 10-12) (n=8) stwierdzono mniejsze stężenia mykafunginy w osoczu i większe stężenia metabolitu z grupą hydroksylową (M-5) w porównaniu do zdrowych osób (n=8). Dane te nie są wystarczające do ustalenia dawkowania u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek: Ciężkie zaburzenia czynności nerek (filtracja kłębuszkowa [GFR] < 30 ml/min) nie wpływały znacząco na farmakokinetykę mykafunginy. Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Płeć/Rasa: Płeć i rasa pacjentów (kaukaska, czarna i orientalna) nie wpływały znacząco na parametry farmakokinetyczne mykafunginy. Nie ma konieczności dostosowywania dawki ze względu na płeć lub rasę.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

U szczurów rozwój ognisk zmienionych hepatocytów (FAH) i raków wątrobowokomórkowych był zależny zarówno od dawki jak i czasu trwania leczenia mykafunginą. FAH obserwowane po leczeniu trwającym 13 tygodni lub dłużej utrzymywały się po trwającym 13 tygodni odstawieniu leku i rozwijały się w raki wątrobowokomórkowe po przerwaniu okresu leczenia, który obejmował pozostałą długość życia szczurów. Nie przeprowadzono standardowych badań dotyczących działania rakotwórczego, ale rozwój FAH oceniano u samic szczurów w okresie do 20 miesięcy od zaprzestania podawania leku, które trwało 3 miesiące, i w okresie do 18 miesięcy po 6 miesiącach leczenia. W obu badaniach obserwowano zwiększoną częstość występowania/liczbę raków wątrobowokomórkowych po 18 i 20 miesiącach od zaprzestania podawania leku w grupie otrzymującej dużą dawkę 32 mg/kg mc./dobę, jak również w grupie otrzymującej mniejszą dawkę (choć statystycznie nie istotną). Zakres stężeń w osoczu przy zakładanym progu rozwoju nowotworów u szczurów (tj. dawka, przy której nie obserwowano FAH ani nie stwierdzono nowotworów wątroby) mieścił się w tym samym zakresie, co stężenia kliniczne. Związek rakotwórczego działania mykafunginy na wątrobę u szczurów z jej właściwościami po stosowaniu leczniczym u ludzi pozostaje nieznan.

W badaniach toksykologicznych mykafunginy po podaniu wielokrotnych dawek dożylnych u szczurów i (lub) psów stwierdzono działania niepożądane ze strony wątroby, dróg moczowych, krwinek czerwonych i męskich narządów płciowych. Stężenia, przy których działania te nie wystąpiły (NOAEL) mieściły się w tym samym zakresie, co stężenia kliniczne lub były mniejsze. Z tego względu, podczas stosowania klinicznego mykafunginy u ludzi można oczekiwać wystąpienia tych działań niepożądanych.

W standardowych badaniach farmakologicznych, dotyczących bezpieczeństwa stosowania, działanie mykafunginy na układ sercowo-naczyniowy oraz na uwalnianie histaminy było wyraźnie i wydawało się być zależne od czasu ekspozycji na dawkę większą niż wartość progowa. Wydłużenie czasu wlewu dożylnego powodowało zmniejszenie maksymalnego stężenia leku w osoczu, co wydawało się zmniejszać powyższe działanie.

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym u szczurów działanie hepatotoksyczne polegało na zwiększeniu aktywności enzymów wątrobowych i występowaniu zmian zwyrodnieniowych hepatocytów z towarzyszącymi oznakami kompensacyjnej regeneracji. U psów wpływ na wątrobę obejmował zwiększenie masy i koncentryczny przerost zrazików; nie obserwowano zmian zwyrodnieniowych w hepatocytach.

W badaniach na szczurach, którym przez 26 tygodni podawano wielokrotną dawkę, obserwowano wakuolizację nabłonka miedniczek nerkowych oraz wakuolizację i pogrubienie (hiperplazję) nabłonka pęcherza moczowego. W drugim badaniu trwającym 26 tygodni hiperplazja komórek nabłonka przejściowego w pęcherzu moczowym występowała znacznie rzadziej. Wyniki te wskazują na odwracalność w okresie obserwacji trwającym 18 miesięcy. Czas trwania leczenia mykafunginą w tych badaniach na szczurach (6 miesięcy) był dłuższy niż standardowy czas stosowania mykafunginy u pacjentów (patrz punkt 5.1).

W badaniach w warunkach *in vitro* mykafungina powodowała hemolizę krwi króliczej. U szczurów obserwowano oznaki niedokrwistości hemolitycznej po wielokrotnym podaniu mykafunginy w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus). W badaniach po wielokrotnym podaniu leku u psów nie obserwowano niedokrwistości hemolitycznej.

W badaniach oceniających toksyczny wpływ na rozrodczość i rozwój stwierdzono zmniejszenie masy urodzeniowej szceniąt. W badaniach na królikach, którym podawano dawkę 32 mg/kg mc./dobę, stwierdzono jeden przypadek poronienia. U samców szczurów leczonych dożylnie stwierdzono wakuolizację komórek nabłonka przewodów najądrza, zwiększenie masy najądrza i zmniejszenie liczby plemników (o 15%); jednakże w badaniach trwających 13 i 26 tygodni zmiany te nie występowały. Po długotrwałym (39 tygodni) leczeniu u dorosłych psów stwierdzono zanik kanalików nasiennych i wakuolizację nabłonka nasiennego oraz zmniejszenie ilości nasienia w najądrzach; zmiany te nie występowały po 13 tygodniach leczenia. W badaniu prowadzonym u młodych psów leczenie trwające 39 tygodni nie powodowało zależnych od dawki zmian w jądrach i najądrzach po zakończeniu leczenia, ale po 13 tygodniach od przerwania stosowania leku zaobserwowano zależne od dawki zwiększenie częstości występowania tych zmian w leczonych grupach, w których nastąpiło wyleczenie. W badaniach oceniających toksyczny wpływ na płodność i wczesny rozwój zarodkowy nie obserwowano upośledzenia płodności samców ani samic. W standardowych badaniach w warunkach *in vitro* oraz *in vivo* mykafungina nie powodowała działania mutagennego ani klastogennego, w tym w badaniu w warunkach *in vitro* w teście nieplanowanej syntezy DNA (ang. *unscheduled DNA synthesis*), w którym wykorzystano hepatocyty szczurów.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Laktoza jednowodna

Kwas cytrynowy bezwodny (do ustalenia pH)

Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

## 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego lub nie podawać we wlewie jednocześnie z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

## 6.3 Okres ważności

Zamknięta fiolka: 3 lata.

### Koncentrat przygotowany w fiolce:

Sporządzony koncentrat zachowuje chemiczną i fizyczną stabilność przez 48 godzin w temperaturze 25°C, jeśli do jego przygotowania zastosowano roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do infuzji lub roztwór glukozy 50 mg/ml (5%) do infuzji.

### Rozcieńczony roztwór do infuzji:

Sporządzony roztwór zachowuje chemiczną i fizyczną stabilność przez 96 godzin w temperaturze 25°C, jeżeli jest chroniony przed światłem i do jego rozcieńczenia zastosowano roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do infuzji lub roztwór glukozy 50 mg/ml (5%) do infuzji.

Produkt Mycamine nie zawiera konserwantów. Z mikrobiologicznego punktu widzenia sporządzone i rozcieńczone roztwory należy podać natychmiast po przygotowaniu. Jeżeli nie zostaną bezzwłocznie podane, za czas i warunki przechowywania odpowiada osoba podająca lek. Czas przechowywania nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2 do 8°C, chyba że rozpuszczenie i rozcieńczenie miało miejsce w kontrolowanych i zwalidowanych aseptycznych warunkach.

## 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

### Zamknięte fiolki

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

## 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki o pojemności 10 ml ze szkła typu I, z korkiem z izobutylenu-izopropenu (pokrytym PTFE) i wieczkiem typu flip-off. Fiolka jest owinięta folią zabezpieczającą przed promieniowaniem UV.

Zawartość opakowania: opakowanie zawiera 1 fiolkę.

## 6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Produktu leczniczego Mycamine nie wolno mieszać lub podawać we wlewie jednocześnie z innymi produktami leczniczymi, z wyjątkiem wymienionych poniżej. W warunkach aseptycznych i w temperaturze pokojowej produkt leczniczy Mycamine należy przygotowywać w następujący sposób:

1. Plastikowe wieczko należy usunąć z fiolki i zdezynfekować korek alkoholem.



2. W warunkach aseptycznych do każdej fiolki należy wstrzyknąć powoli, po ściance wewnętrznej, 5 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do infuzji lub roztworu glukozy 50 mg/ml (5%) do infuzji (pobrane ze 100 ml butelki/worka). Mimo że koncentrat się spieni, należy dołożyć wszelkich starań, żeby ilość tworzącej się piany była możliwie jak najmniejsza. W celu uzyskania właściwej dawki leku w mg należy sporządzić koncentrat, używając odpowiedniej liczby fiolek (patrz tabela poniżej).
3. Fiolkę należy delikatnie obrócić wzdłuż dłuższej osi. **NIE WSTRZĄSAĆ!** Proszek rozpuści się całkowicie. Sporządzony koncentrat należy użyć niezwłocznie. Fiolka przeznaczona jest wyłącznie do jednorazowego użytku. Sporządzony, lecz nieużyty koncentrat należy natychmiast usunąć.
4. Całą ilość sporządzonego koncentratu należy przenieść z fiolek do butelki (worka) z roztworem do infuzji, z której roztwór został pierwotnie pobrany. Rozcieńczony roztwór do infuzji należy podać niezwłocznie. Sporządzony roztwór zachowuje chemiczną i fizyczną stabilność przez 96 godzin w temperaturze 25°C, jeżeli jest chroniony przed światłem i został rozcieńczony zgodnie z instrukcją podaną powyżej.
5. Butelkę (worek) z roztworem do infuzji należy delikatnie odwrócić w celu dokładnego wymieszania się rozcieńczonego roztworu i **NIE** wstrząsać, aby uniknąć powstawania piany. Roztworu nie należy podawać, jeżeli jest mętny lub zawiera wytrącony osad.
6. Butelkę (worek) z rozcieńczonym roztworem należy umieścić w zamkniętym opakowaniu chroniącym przed światłem.

#### Przygotowanie roztworu do infuzji

<b>Dawka (mg)</b>	<b>Liczba fiolek produktu Mycamine do użycia (mg/fiolkę)</b>	<b>Objętość roztworu chlorku sodu (0,9%) lub glukozy (5%), którą należy dodać do fiolki</b>	<b>Objętość (stężenie) rozpuszczonego proszku</b>	<b>Standardowy roztwór do infuzji (po uzupełnieniu do 100 ml) Stężenie końcowe</b>
50	1 x 50	5 ml	około 5 ml (10 mg/ml)	0,5 mg/ml
100	1 x 100	5 ml	około 5 ml (20 mg/ml)	1,0 mg/ml
150	1 x 100 + 1 x 50	5 ml	około 10 ml	1,5 mg/ml
200	2 x 100	5 ml	około 10 ml	2,0 mg/ml

Po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu roztwór należy podawać w powolnym wlewie dożylnym trwającym około 1 godziny.

#### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

#### **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/08/448/001

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I  
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 kwietnia 2008 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 lutego 2018 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

### Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Astellas Ireland Co. Ltd  
Killorglin  
Co. Kerry  
Irlandia

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

## **D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan*, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka

Podmiot odpowiedzialny zapewni, by przed przepisaniem produktu leczniczego lekarze otrzymali Formularz dla lekarza i broszurę informacyjną dla lekarzy i pielęgniarek.

Podmiot odpowiedzialny zapewni, by pracownicy służby zdrowia biorący udział w leczeniu i monitorowaniu pacjentów otrzymali broszurę informacyjną dla lekarzy i pielęgniarek.

Podmiot odpowiedzialny uzgodni treść, format i sposób dystrybucji Formularza dla lekarza i broszury informacyjnej dla lekarzy i pielęgniarek z władzami rejestracyjnymi w każdym z krajów członkowskich i zapewni, że materiały te zawierają kluczowe informacje wymienione poniżej.

### Formularz dla lekarza

- Podczas podejmowania decyzji o zastosowaniu produktu leczniczego Mycamine należy uwzględnić potencjalne ryzyko rozwoju nowotworów wątroby. Z tego względu produkt Mycamine można stosować wyłącznie wtedy, gdy stosowanie innych leków przeciwgrzybiczych nie jest właściwe.
- Produkt leczniczy Mycamine jest przeciwwskazany u pacjentów z nadwrażliwością na mykafunginę, inne echinokandyny lub substancje pomocnicze w wywiadzie.
- Produktu leczniczego Mycamine nie wolno stosować w czasie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.
- Należy zachować ostrożność, jeśli u pacjenta:
  - występują ciężkie zaburzenia czynności wątroby
  - występuje przewlekła choroba wątroby będąca stanem przednowotworowym (np. zaawansowane włóknienie wątroby, marskość wątroby, wirusowe zapalenie wątroby, choroba wątroby u noworodków lub wrodzone niedobory enzymatyczne)
  - stosowane są jednocześnie leki o właściwościach hepatotoksycznych i (lub) genotoksycznych
  - stosuje się jednocześnie dezoksycholan amfoterycyny B
  - stwierdzono w przeszłości hemolizę, niedokrwistość hemolityczną lub zaburzenia czynności nerek.
- Pacjentów, którzy stosują syrolimus, nifedypinę lub itrakonazol jednocześnie z produktem leczniczym Mycamine, należy monitorować w kierunku toksycznego działania syrolimusu, nifedypiny lub itrakonazolu i, jeśli to konieczne, należy zmniejszyć dawki syrolimusu, nifedypiny lub itrakonazolu.
- Należy starannie monitorować pacjentów w kierunku uszkodzenia wątroby i pogorszenia czynności nerek.
- W celu zminimalizowania ryzyka regeneracji adaptacyjnej i, w następstwie, możliwości tworzenia się nowotworów wątroby, zaleca się wczesne przerwanie leczenia w przypadku wystąpienia istotnego i utrzymującego się zwiększenia aktywności AlAT/AspAT.

### Broszura informacyjna dla lekarzy i pielęgniarek

- Przedstawia szczegółowe informacje jak należy rekonstruować, rozcieńczać i podawać produkt Mycamine zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, punkt 6.6.
- W czasie leczenia mykafunginą należy monitorować pacjentów celem wykrycia reakcji anafilaktycznych/anafilaktoidalnych, pogorszenia czynności wątroby, pogorszenia czynności nerek, hemolizy, skórnych reakcji złuszczących i toksyczności jednocześnie stosowanych leków, oraz podjąć odpowiednie środki (przerwanie leczenia lub ocena stosunku ryzyka do korzyści wynikających z kontynuowania leczenia mykafunginą i leczenie reakcji niepożądanych), gdy takie stany występują.
- W celu zminimalizowania ryzyka regeneracji adaptacyjnej i, w następstwie, możliwości tworzenia się nowotworów wątroby, zaleca się wczesne przerwanie leczenia w przypadku wystąpienia istotnego i utrzymującego się zwiększenia aktywności AlAT/AspAT.

### **ANEKS III**

## **OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**TEKTUROWE PUDEŁKO**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Mycamine 50 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji  
mykafungina

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda fiolka zawiera 50 mg mykafunginy (w postaci soli sodowej).  
Po rozpuszczeniu każdy ml zawiera 10 mg mykafunginy (w postaci soli sodowej).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Laktoza jednowodna, kwas cytrynowy bezwodny i sodu wodorotlenek.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji  
1 fiolka

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie dożylnie.

**6. OSTRZEŻENIA DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**



**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/08/448/001

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot):

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**FIOLKA**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

Mycamine 50 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji  
mykafungina  
Podanie dożylne

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

**4. NUMER SERII**

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

50 mg

**6. INNE**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****TEKTUROWE PUDEŁKO****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Mycamine 100 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji  
mykafungina

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda fiolka zawiera 100 mg mykafunginy (w postaci soli sodowej).  
Po rozpuszczeniu każdy ml zawiera 20 mg mykafunginy (w postaci soli sodowej).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Laktoza jednowodna, kwas cytrynowy bezwodny i sodu wodorotlenek.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji  
1 fiolka

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie dożylnie.

**6. OSTRZEŻENIA DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/08/448/002

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot):

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**FIOLKA**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

Mycamine 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji  
mykafungina  
Podanie dożylnie.

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

**4. NUMER SERII**

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

100 mg

**6. INNE**

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## **Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika**

### **Mycamine 50 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji Mycamine 100 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji mykafungina**

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

#### **Spis treści ulotki:**

1. Co to jest lek Mycamine i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Mycamine
3. Jak stosować lek Mycamine
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Mycamine
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### **1. Co to jest lek Mycamine i w jakim celu się go stosuje**

Lek Mycamine zawiera substancję czynną mykafunginę. Lek Mycamine nazywamy lekiem przeciwgrzybiczym, ponieważ stosuje się go w leczeniu zakażeń spowodowanych przez komórki grzybów.

Lek Mycamine stosuje się w leczeniu zakażeń grzybiczych spowodowanych przez komórki grzybów lub drożdżaków o nazwie *Candida*. Lek Mycamine jest skuteczny w leczeniu zakażeń układowych (takich, które przedostały się do wnętrza organizmu). Wpływa na proces tworzenia składnika ściany komórkowej grzyba. Nieuszkodzona ściana komórkowa jest niezbędna do prawidłowego rozwoju i wzrostu komórek grzybów. Lek Mycamine uszkadza ścianę komórkową, co uniemożliwia dalszy rozwój i wzrost grzybów.

Lekarz zaleci lek Mycamine w następujących przypadkach, jeśli nie jest dostępne inne odpowiednie leczenie przeciwgrzybicze (patrz punkt 2):

- leczenie dorosłych, młodzieży i dzieci, w tym noworodków, z ciężkim zakażeniem grzybiczym zwanym inwazyjną kandydozą (zakażenie, które penetruje organizm);
- leczenie dorosłych i młodzieży w wieku  $\geq 16$  lat z zakażeniem grzybiczym przełyku, w którym celowe jest podawanie leku do żyły (leczenie dożylnie);
- w profilaktyce zakażeń wywołanych *Candida* u pacjentów poddawanych zabiegom przeszczepiania alogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych lub u pacjentów, u których przewiduje się wystąpienie neutropenii (zmniejszenie liczby neutrofilów; rodzaj białych krwinek) utrzymującej się przez 10 lub więcej dni.

#### **2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Mycamine**

##### **Kiedy nie stosować leku Mycamine**

- jeżeli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na mykafunginę, inne echinokandyny (Ecalta lub Cancidas) lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Długotrwałe leczenie mykafunginą u szczurów prowadziło do uszkodzenia wątroby i w następstwie do nowotworów wątroby. Potencjalne ryzyko rozwoju nowotworu wątroby u ludzi nie jest znane; przed rozpoczęciem leczenia lekarz oceni korzyści i ryzyko stosowania leku Mycamine. Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli występują ciężkie choroby wątroby (np. niewydolność lub zapalenie wątroby) lub stwierdzono nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby. W trakcie leczenia czynność wątroby będzie dokładniej monitorowana.

Przed rozpoczęciem stosowania Mycamine należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą

- jeżeli pacjent ma uczulenie na jakikolwiek lek;
- jeśli u pacjenta występuje niedokrwistość hemolityczna (niedokrwistość spowodowana rozpadem krwinek czerwonych) lub hemoliza (rozpad krwinek czerwonych);
- jeśli u pacjenta występują choroby nerek (np. niewydolność nerek i nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych nerek). W takim przypadku lekarz może zlecić dokładniejsze monitorowanie czynności nerek.

Mykafungina może wywołać ciężki stan zapalny/wykwity na skórze i błonach śluzowych (zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka).

### **Lek Mycamine i inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Szpecially ważne jest, aby powiedzieć lekarzowi o stosowaniu dezoksycholanu amfoterycyny B lub itrakonazolu (antybiotyki przeciwgrzybicze), syrolimusu (lek immunosupresyjny) lub nifedypiny (antagonista wapnia stosowany w leczeniu nadciśnienia tętniczego). Lekarz może zdecydować o dostosowaniu dawki tych produktów leczniczych.

### **Mycamine z jedzeniem i pićm**

Ponieważ lek Mycamine podaje się dożylnie (do żyły), nie ma żadnych ograniczeń dotyczących stosowania leku z jedzeniem i pićm.

### **Ciąża i karmienie piersią**

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Leku Mycamine nie wolno stosować w czasie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Podczas stosowania leku Mycamine nie należy karmić piersią.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Jest mało prawdopodobne, aby mykafungina miała wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu. Jednakże, u niektórych pacjentów mogą wystąpić zawroty głowy podczas przyjmowania leku i wtedy pacjent nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn. Należy poinformować lekarza, jeśli wystąpią jakiegokolwiek działania, które mogą spowodować trudności w prowadzeniu pojazdów i obsługiwaniu maszyn.

## **3. Jak stosować lek Mycamine**



Mycamine musi być przygotowana i podawana przez lekarza lub inny personel medyczny. Mycamine należy podawać raz na dobę w powolnym wlewie dożylnym (do żyły). Dawkę dobową leku ustala lekarz prowadzący.

#### **Stosowanie u dorosłych, młodzieży w wieku $\geq 16$ lat i pacjentów w podeszłym wieku**

- W leczeniu inwazyjnego zakażenia Candida zazwyczaj stosuje się dawkę 100 mg na dobę u pacjentów o masie ciała 40 kg lub więcej i 2 mg/kg mc. na dobę u pacjentów o masie ciała 40 kg lub mniejszej.
- W leczeniu zakażenia przełyku Candida dawka dobową wynosi 150 mg u pacjentów o masie ciała większej niż 40 kg i 3 mg/kg mc. na dobę u pacjentów o masie ciała 40 kg lub mniejszej.
- W profilaktyce inwazyjnych zakażeń wywołanych Candida zazwyczaj stosuje się dawkę 50 mg na dobę u pacjentów o masie ciała większej niż 40 kg i 1 mg/kg mc. na dobę u pacjentów o masie ciała 40 kg lub mniejszej.

#### **Stosowanie u dzieci w wieku $> 4$ miesięcy życia i młodzieży w wieku $< 16$ lat**

- W leczeniu inwazyjnego zakażenia Candida zazwyczaj stosuje się dawkę 100 mg na dobę u pacjentów o masie ciała 40 kg lub więcej i 2 mg/kg mc. na dobę u pacjentów o masie ciała 40 kg lub mniejszej.
- W profilaktyce inwazyjnych zakażeń wywołanych Candida zazwyczaj stosuje się dawkę 50 mg na dobę u pacjentów o masie ciała większej niż 40 kg i 1 mg/kg mc. na dobę u pacjentów o masie ciała 40 kg lub mniejszej.

#### **Stosowanie u dzieci i noworodków w wieku $< 4$ miesięcy życia**

- W leczeniu inwazyjnego zakażenia Candida zazwyczaj stosuje się dawkę od 4 mg/kg mc. na dobę do 10 mg/kg mc. na dobę.
- W profilaktyce inwazyjnych zakażeń wywołanych Candida zazwyczaj stosuje się dawkę 2 mg/kg mc. na dobę.

#### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Mycamine**

Lekarz ustali właściwą dawkę leku Mycamine na podstawie odpowiedzi na leczenie i stanu zdrowia pacjenta. W razie wątpliwości, czy nie zastosowano zbyt dużej dawki leku Mycamine, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub innym personelem medycznym.

#### **Pominięcie zastosowania Mycamine**

Lekarz zdecyduje o konieczności leczenia z użyciem leku Mycamine na podstawie odpowiedzi na leczenie i stanu zdrowia pacjenta. W razie wątpliwości, czy nie pominięto dawki Mycamine, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub innym personelem medycznym.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

#### **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jeżeli wystąpi reakcja alergiczna lub ciężka reakcja skórna (np. powstawanie pęcherzy i złuszczenie skóry) należy natychmiast poinformować lekarza lub pielęgniarkę.

Lek Mycamine może powodować następujące, inne działania niepożądane:

Często (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 10 pacjentów)

- nieprawidłowe wyniki badań krwi (zmniejszenie liczby krwinek białych [leukopenia; neutropenia]); zmniejszenie liczby krwinek czerwonych (niedokrwistość)
- zmniejszenie stężenia potasu we krwi (hipokaliemia); zmniejszenie stężenia magnezu we krwi (hipomagnezemia); zmniejszenie stężenia wapnia we krwi (hipokalcemia)
- ból głowy
- zapalenie ściany żyły (w miejscu wstrzyknięcia)
- nudności (mdłości); wymioty; biegunka; ból brzucha
- nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby (zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej)
- zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi (hiperbilirubinemia)
- wysypka
- gorączka
- dreszcze

Niezbyt często (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 100 pacjentów)

- nieprawidłowe wyniki badań krwi (zmniejszenie liczby krwinek [pancytopenia]); zmniejszenie liczby płytek krwi (trombocytopenia); zwiększenie liczby pewnego rodzaju krwinek białych (eozynofików); zmniejszenie stężenia albumin we krwi (hipoalbuminemia)
- nadwrażliwość
- wzmożona potliwość
- zmniejszenie stężenia sodu we krwi (hiponatremia); zwiększenie stężenia potasu we krwi (hiperkaliemia); zmniejszenie stężenia fosforanów we krwi (hipofosfatemia); anoreksja (jadłowstręt)
- bezsenność (problemy ze spaniem); lęk; splątanie
- senność (ospałość); drżenie; zawroty głowy; zaburzenie smaku
- przyspieszone bicie serca; silniejsze bicie serca; nierówne bicie serca
- wysokie lub niskie ciśnienie krwi; zaczerwienienie skóry
- duszność
- niestrawność; zaparcie
- niewydolność wątroby; zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (gamma-glutamylotransferaza); żółtaczkę (zażółcenie skóry lub białkówki oczu spowodowane zaburzeniami wątroby lub krwi); zastój żółci przed jej wydostaniem się do jelita (cholestaza); powiększenie wątroby; zapalenie wątroby
- swędząca wysypka (pokrzywka); świąd; zaczerwienienie skóry (rumień)
- nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych nerek (zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi; zwiększenie stężenia mocznika we krwi); nasilenie niewydolności nerek
- zwiększenie aktywności enzymu o nazwie dehydrogenaza mleczanowa
- zakrzepica żyły w miejscu wstrzyknięcia; zapalenie w miejscu wstrzyknięcia; ból w miejscu wstrzyknięcia; zatrzymanie płynów w organizmie

Rzadko (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 1 000 pacjentów)

- niedokrwistość spowodowana rozpadem krwinek czerwonych (niedokrwistość hemolityczna), rozpad krwinek czerwonych (hemoliza)

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- zaburzenie układu krzepnięcia krwi
- wstrząs (alergiczny)
- uszkodzenie komórek wątroby, prowadzące również do zgonu
- problemy z nerkami; ostra niewydolność nerek

**Dodatkowe działania niepożądane występujące u dzieci i młodzieży**

Wymienione poniżej reakcje obserwowano częściej u pacjentów pediatrycznych niż u pacjentów dorosłych:

Często (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 10 pacjentów)

- zmniejszenie liczby płytek krwi (trombocytopenia)
- przyspieszenie częstości pracy serca (tachykardia)
- wysokie lub niskie ciśnienie krwi
- zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi (hiperbilirubinemia); powiększenie wątroby
- ostra niewydolność nerek; zwiększenie stężenia mocznika we krwi

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać lek Mycamine**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować Mycamine po upływie terminu ważności zamieszczonego na fiolce i pudełku. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Zamkniętej fiolki nie trzeba przechowywać w specjalnych warunkach.

Sporządzony koncentrat i rozcieńczony roztwór do infuzji należy użyć niezwłocznie, ponieważ nie zawierają żadnych konserwantów w celu ochrony przed zanieczyszczeniem bakteryjnym. Ten lek może być przygotowany do użycia wyłącznie przez wyszkolonego pracownika służby zdrowia po dokładnym zapoznaniu się z całą instrukcją.

Nie stosować rozcieńczonego roztworu w przypadku zmętnienia lub wytrącenia osadu.

W celu ochrony przed światłem butelkę (worek) zawierającą rozcieńczony roztwór należy umieścić w zamkniętej osłonie.

Fiolka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użycia. Niezużyty, sporządzony koncentrat należy niezwłocznie usunąć.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek Mycamine**

- Substancją czynną leku jest mykafungina (w postaci soli sodowej).  
1 fiolka zawiera 50 mg lub 100 mg mykafunginy (w postaci soli sodowej).
- Pozostałe składniki to: laktoza jednowodna, kwas cytrynowy bezwodny i sodu wodorotlenek.

### **Jak wygląda lek Mycamine i co zawiera opakowanie**

Mycamine 50 mg lub 100 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji jest białym, spoistym, liofilizowanym proszkiem.

Lek Mycamine jest dostarczany w opakowaniach zawierających 1 fiolkę.

**Podmiot odpowiedzialny i wytwórca**

**Podmiot odpowiedzialny**

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

**Wytwórca**

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**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: +420 236 080300

**Magyarország**

Astellas Pharma Kft.  
Tel.: +36 1577 820

**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

**Nederland**

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

**Eesti**

Biocodex UAB  
Tel: +372 6 056 014

**Norge**

Astellas Pharma  
Tlf: +47 6676 4600

**Ελλάδα**

Astellas Pharmaceuticals AEBE  
Τηλ: +30 210 8189900

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

Astellas Pharma Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 5451111

**France**

**Portugal**

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 (0)2 921381

**Κύπρος**

Astellas Pharmaceuticals AEBE  
Ελλάδα  
Τηλ: +30 210 8189900

**Latvija**

Biocodex SIA  
Tel: +371 67 619365

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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków  
<http://www.ema.europa.eu/>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia:

Leku Mycamine nie wolno mieszać lub podawać we wlewie jednocześnie z innymi produktami leczniczymi, z wyjątkiem wymienionych poniżej. W warunkach aseptycznych i w temperaturze pokojowej lek Mycamine należy przygotowywać w następujący sposób:

1. Plastikowe wieczko należy usunąć z fiolki i zdezynfekować korek alkoholem.
2. W warunkach aseptycznych do każdej fiolki należy wstrzyknąć powoli, po ścianie wewnętrznej, 5 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do infuzji lub roztworu glukozy 50 mg/ml (5%) do infuzji (pobrane ze 100 ml butelki/worka). Mimo że koncentrat się spieni, należy dołożyć wszelkich starań, żeby ilość tworzącej się piany była możliwie jak najmniejsza. W celu uzyskania właściwej dawki leku w mg należy sporządzić koncentrat, używając odpowiedniej liczby fiolek (patrz tabela poniżej).
3. Fiolkę należy delikatnie obrócić wzdłuż dłuższej osi. **NIE WSTRZĄSAĆ!** Proszek rozpuści się całkowicie. Sporządzony koncentrat należy użyć niezwłocznie. Fiolka przeznaczona jest wyłącznie do jednorazowego użytku. Sporządzony, lecz nieużyty koncentrat należy natychmiast usunąć.
4. Całą ilość sporządzonego koncentratu należy przenieść z fiolek do butelki (worka) z roztworem do infuzji, z której roztwór został pierwotnie pobrany. Rozcieńczony roztwór do infuzji należy podać niezwłocznie. Sporządzony roztwór zachowuje chemiczną i fizyczną stabilność przez 96 godzin w temperaturze 25°C, jeżeli jest chroniony przed światłem i został rozcieńczony zgodnie z instrukcją podaną powyżej.
5. Butelkę (worek) z roztworem do infuzji należy delikatnie odwrócić w celu dokładnego wymieszania się rozcieńczonego roztworu i **NIE** wstrząsać, aby uniknąć powstawania piany. Roztworu nie należy podawać, jeżeli jest mętny lub zawiera wytrącony osad.
6. Butelkę (worek) z rozcieńczonym roztworem należy umieścić w zamkniętym opakowaniu chroniącym przed światłem.

Przygotowanie roztworu do infuzji

<b>Dawka (mg)</b>	<b>Liczba fiolek leku Mycamine do użycia (mg/fiolkę)</b>	<b>Objętość roztworu chlorku sodu (0,9%) lub glukozy (5%), którą należy dodać do fiolki</b>	<b>Objętość (stężenie) rozpuszczonego proszku</b>	<b>Standardowy roztwór do infuzji (po uzupełnieniu do 100 ml) Stężenie końcowe</b>
50	1 x 50	5 ml	około 5 ml (10 mg/ml)	0,5 mg/ml
100	1 x 100	5 ml	około 5 ml (20 mg/ml)	1,0 mg/ml
150	1 x 100 + 1 x 50	5 ml	około 10 ml	1,5 mg/ml
200	2 x 100	5 ml	około 10 ml	2,0 mg/ml

## **Aneks VI**

### **Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu**

## **Wnioski naukowe**

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących mykafunginy, wnioski naukowe przyjęte przez komitet CHMP są następujące:

Wstrząs anafilaktyczny i anafilaktoidalny są wymienione w punkcie 4.8 Company Core Data Sheet i odnoszą się do doświadczeń po wprowadzeniu produktu do obrotu. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) zawiera w punkcie 4.4 ostrzeżenie, że podczas stosowania mykafunginy mogą wystąpić reakcje anafilaktyczne/anafilaktoidalne, w tym wstrząs. Należy wtedy przerwać stosowanie produktu i zastosować odpowiednie leczenie. Jednakże wstrząs anafilaktyczny i anafilaktoidalny nie zostały wymienione w punkcie 4.8 ChPL.

Komitet CHMP zgadza się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

## **Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu**

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących mykafunginy komitet CHMP uznał, że bilans korzyści i ryzyka stosowania produktu leczniczego zawierającego (produktów leczniczych zawierających) mykafunginę pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Komitet CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu.