

**SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA**

**Mycamine<sup>®</sup>; 50 mg; prašak za rastvor za infuziju**  
Pakovanje: bočica staklena, 1x50mg  
**Mycamine<sup>®</sup>; 100 mg; prašak za rastvor za infuziju**  
Pakovanje: bočica staklena, 1x100mg

Proizvođač: **Astellas Ireland Co. LTD**

Adresa: **Kerry Plant, Killorglin co. Kerry, Irska**

Podnosilac zahteva: **Predstavništvo Astellas Pharma Beograd**

Adresa: **Strahinjica Bana 39, 11 000 Beograd**

Broj rešenja: 515-01-05011-13-001 od 18.03.2014. za lek Mycamine<sup>®</sup>; prašak za rastvor za infuziju; 50 mg; bočica staklena, 1x50mg

Broj rešenja: 515-01-05012-13-001 od 18.03.2014. za lek Mycamine<sup>®</sup>; prašak za rastvor za infuziju; 100 mg; bočica staklena, 1x100mg

---

## 1. IME LEKA

Mycamine®; 50 mg; prašak za rastvor za infuziju

Mycamine®; 100 mg; prašak za rastvor za infuziju

INN: mikafungin

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna staklena bočica sadrži 50 mg mikafungina (u obliku mikafungin-natrijuma).  
Nakon rastvaranja, jedan mL sadrži 10 mg mikafungina (u obliku mikafungin-natrijuma).

Jedna staklena bočica sadrži 100 mg mikafungina (u obliku mikafungin-natrijuma).  
Nakon rastvaranja, jedan mL sadrži 20 mg mikafungina (u obliku mikafungin-natrijuma).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za rastvor za infuziju.  
Beli kompaktni prašak.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1. Terapijske indikacije

Lek Mycamine je indikovano za:

Odrasli, adolescenti uzrasta  $\geq 16$  godina i starije osobe:

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

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

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

***Pri donošenju odluke o primeni leka Mycamine treba uzeti u obzir mogući rizik za razvoj tumora jetre (videti odeljak 4.4). Iz tog razloga lek Mycamine treba primenjivati samo ukoliko drugi antimikotici nisu***

Broj rešenja: 515-01-05011-13-001 od 18.03.2014. za lek Mycamine®; prašak za rastvor za infuziju; 50 mg; bočica staklena, 1x50mg

Broj rešenja: 515-01-05012-13-001 od 18.03.2014. za lek Mycamine®; prašak za rastvor za infuziju; 100 mg; bočica staklena, 1x100mg

*odgovarajući.*

## 4.2. Doziranje i način primene

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

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

### Doziranje

Doziranje leka Mycamine zavisi od telesne mase pacijenta, kako je prikazano u sledećoj tabeli.

*Primena kod odraslih, adolescenata  $\geq 16$  godina i starijih osoba*

<u>Indikacija</u>	Telesna masa > 40 kg	Telesna masa $\leq$ 40 kg
Lečenje invazivne kandidijaze	100 mg dnevno*	2 mg/kg dnevno*
Lečenje ezofagealne kandidijaze	150 mg dnevno	3 mg/kg dnevno
Profilaksa infekcije <i>Candidom</i>	50 mg dnevno	1 mg/kg dnevno

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

### *Trajanje terapije*

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

Ezofagealna kandidijaza: Za lečenje ezofagealne kandidijaze, lek Mycamine treba primenjivati još najmanje jednu nedelju nakon nestanka kliničkih znakova i simptoma. Profilaksa infekcija *Candidom*: Za profilaksu infekcije *Candidom*, lek Mycamine treba primenjivati još najmanje jednu nedelju nakon oporavka neutrofila.

*Primena kod dece (uključujući novorođenčad) i adolescenata uzrasta <16 godina*

<u>Indikacija</u>	Telesna masa > 40 kg	Telesna masa $\leq$ 40 kg
Lečenje invazivne kandidijaze	100 mg dnevno*	2 mg/kg dnevno*
Profilaksa infekcije <i>Candidom</i>	50 mg dnevno	1 mg/kg dnevno

\*Ako odgovor pacijenata na primenjeno lečenje nije odgovarajući, npr. kultura je i dalje pozitivna ili ako se kliničko stanje pacijenata ne poboljšava, doza se može povisiti na 200 mg dnevno kod pacijenata telesne mase

Broj rešenja: 515-01-05011-13-001 od 18.03.2014. za lek Mycamine®; prašak za rastvor za infuziju; 50 mg; bočica staklena, 1x50mg

Broj rešenja: 515-01-05012-13-001 od 18.03.2014. za lek Mycamine®; prašak za rastvor za infuziju; 100 mg; bočica staklena, 1x100mg

> 40 kg ili 4 mg/kg dnevno kod pacijenata telesne mase  $\leq$  40 kg.

#### *Trajanje lečenja*

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

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

#### *Pol/rasa*

Nije potrebno prilagođavanje doze prema polu ili rasi (videti odeljak 5.2).

#### *Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre*

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

#### *Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega*

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

#### Način primene

Nakon rastvaranja i razblaživanja, rastvor treba primeniti intravenskom infuzijom u trajanju od približno 1 sat. Brže infuzije mogu dovesti do učestalijeg ispoljavanja reakcija sa oslobađanjem histamina kao medijatora. Uputstvo o rastvaranju videti u odeljku 6.6.

### **4.3. Kontraindikacije**

Preosetljivost na aktivnu supstancu, na druge ehinokandine ili na neku od pomoćnih supstanci koje ulaze u sastav leka, navedenih u odeljku 6.1.

### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

#### **Dejstvo na jetru:**

**Kod pacova je, nakon lečenja od 3 meseca ili duže, primećen razvoj žarišta izmenjenih hepatocita i hepatocelularnih tumora. Pretpostavljeni prag za razvoj tumora kod pacova se nalazi otprilike u opsegu kliničke izloženosti leku. Ne može se isključiti važnost ovog nalaza za primenu leka kod pacijenata u svrhu lečenja. Tokom lečenja mikafunginom potrebno je pažljivo pratiti funkciju jetre. Da bi se smanjio rizik od adaptivne regeneracije i posledično mogućeg nastanka tumora jetre, preporučuje se rano prekidanje terapije ako su vrednosti ALT/AST značajno i neprekidno povišene. Terapiju mikafunginom treba sprovesti na osnovu pažljive procene odnosa rizika i koristi, naročito kod pacijenata sa teškim poremećajem funkcije jetre ili hroničnim**

Broj rešenja: 515-01-05011-13-001 od 18.03.2014. za lek Mycamine®; prašak za rastvor za infuziju; 50 mg; bočica staklena, 1x50mg

Broj rešenja: 515-01-05012-13-001 od 18.03.2014. za lek Mycamine®; prašak za rastvor za infuziju; 100 mg; bočica staklena, 1x100mg

**oboljenjima jetre za koja je poznato da predstavljaju preneoplastično stanje, kao što su uznapredovala fibroza jetre, ciroza, virusni hepatitis, neonatalna bolest jetre ili urođeni enzimski poremećaji, ili istovremena primena lekova koji imaju hepatotoksična i/ili genotoksična svojstva.**

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

#### Anafilaktičke reakcije

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

#### Kožne reakcije

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

#### Hemoliza

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

#### Dejstvo na bubrege

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

#### Interakcije s drugim lekovima

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

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

#### Pedijatrijska populacija

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

### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Broj rešenja: 515-01-05011-13-001 od 18.03.2014. za lek Mycamine®; prašak za rastvor za infuziju; 50 mg; bočica staklena, 1x50mg

Broj rešenja: 515-01-05012-13-001 od 18.03.2014. za lek Mycamine®; prašak za rastvor za infuziju; 100 mg; bočica staklena, 1x100mg

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

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

Istovremena primena mikafungina sa amfotericin B dezoksikolatom bila je povezana sa povećanjem izloženosti amfotericin B dezoksikolatu za 30%. S obzirom da ovo može biti od kliničkog značaja, ovi se lekovi smeju primenjivati istovremeno samo kad korist primene leka jasno premašuje rizike primene leka, uz pažljivo nadgledanje toksičnosti amfotericin B dezoksikolata (videti odeljak 4.4).

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

#### **4.6. Primena u periodu trudnoće i dojenja**

##### Trudnoća

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

Lek Mycamine se ne sme primenjivati tokom trudnoće, osim kada postoji jasna potreba za terapijom.

##### Dojenje

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

##### Plodnost

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

#### **4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama**

Nisu sprovedena ispitivanja uticaja leka na sposobnost upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama. Međutim, mogu nastati neželjene reakcije koje mogu uticati na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama (videti odeljak 4.8).

#### **4.8. Neželjena dejstva**

Broj rešenja: 515-01-05011-13-001 od 18.03.2014. za lek Mycamine®; prašak za rastvor za infuziju; 50 mg; bočica staklena, 1x50mg

Broj rešenja: 515-01-05012-13-001 od 18.03.2014. za lek Mycamine®; prašak za rastvor za infuziju; 100 mg; bočica staklena, 1x100mg

---

### Sažetak bezbednosnog profila

Bezbedonosni profil mikafungina je zasnovan na 3028 pacijenata koji su bili lečeni mikafunginom u kliničkim ispitivanjima: 2002 pacijenata sa infekcijom *Candidom* (uključujući kandidemiju, invazivnu kandidijazu i ezofagealnu kandidijazu), 375 pacijenata sa invazivnom aspergilozom (primarno refraktorne infekcije) i 651 pacijent lečen zbog profilakse sistemskih gljivičnih infekcija.

Pacijenti lečeni mikafunginom u kliničkim ispitivanjima predstavljaju populaciju kritičnih pacijenata koje je bilo potrebno lečiti sa više lekova uključujući antineoplastičnu hemoterapiju, jake sistemske imunosupresive i antibiotike širokog spektra. Ovi pacijenti su imali vrlo različite, kompleksne, osnovne bolesti, kao što su hematološke maligne bolesti i HIV-infekcija ili su bili primaoci transplantata i/ili su bili lečeni na intenzivnoj nezi. Pacijenti kod kojih je mikafungin primenjen kao profilaksa, bili su na transplantaciji hematopoetskih matičnih ćelija i kod njih je postojao visoki rizik od gljivičnih infekcija.

Ukupno je 32,2% pacijenata imalo neželjene reakcije na lek. Najčešće prijavljene neželjene reakcije su bile mučnina (2,8%), povišena vrednost alkalne fosfataza u krvi (2,7%), flebitis (2,5%, primarno kod pacijenata zaraženih HIV-om, sa zahvaćenim perifernim venama), povraćanje (2,5%) i povišena vrednost aspartat aminotransferaze (2,3%). Nisu primećene klinički značajne razlike prilikom analize bezbednosnih podataka kod različitih polova i rasa.

### Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

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

<b>Sistem organa</b>	<b>Česte</b> ≥ 1/100 do < 1/10	<b>Povremene</b> ≥ 1/1 000 do < 1/100	<b>Retke</b> ≥ 1/10 000 do < 1/1 000	<b>Nepoznate</b> (učestalost se ne može proceniti iz dostupnih podataka)
Poremećaji na novou krvi i limfnog sistema	leukopenija, neutropenija, anemija	pancitopenija, trombocitopenija, eozinofilija, hipoalbuminemija	hemolitička anemija, hemoliza (videti odeljak 4.4)	diseminovana intravaskularna koagulacija
Imunološki poremećaji		anafilaktička / anafilaktoidna reakcija (videti odeljak 4.4), preosetljivost		
Endokrinološki poremećaji		hiperhidroza		
Poremećaji metabolizma i ishrane	hipokalemija, hipomagnezija, hipokalcemija	hiponatremija, hiperkalemija, hipofosfatemija, anoreksija		

Broj rešenja: 515-01-05011-13-001 od 18.03.2014. za lek Mycamine®; prašak za rastvor za infuziju; 50 mg; bočica staklena, 1x50mg

Broj rešenja: 515-01-05012-13-001 od 18.03.2014. za lek Mycamine®; prašak za rastvor za infuziju; 100 mg; bočica staklena, 1x100mg

Psihijatrijski poremećaji		nesanica, anksioznost, konfuznost		
Poremećaji nervnog sistema	glavobolja	somnolencija, tremor, vrtoglavica, disgeuzija		
Kardiološki poremećaji		tahikardija, palpitacije, bradikardija		
Vaskularni poremećaji	flebitis	hipotenzija, hipertenzija, crvenilo uz osećaj vrućine		šok
Respiratorni, torakalni, i medijastinalni poremećaji		dispneja		
Gastrointestinalni poremećaji	mučnina, povraćanje, proliv, abdominalni bolovi	dispepsija, konstipacija		
Hepatobilijarni poremećaji	povišena alkalna fosfataza u krvi, povišena aspartat aminotransferaza, povišena alanin aminotransferaza, povišen bilirubin u krvi (uključujući hiperbilirubinemiju), poremećaj nalaza ispitivanja funkcije jetre	Insuficijencija jetre (videti odeljak 4.4), povišena gama-glutamil transferaza, žutica, holestaza, hepatomegalija, hepatitis		hepatocelularno oštećenje uključujući smrtnu slučajevu (videti odeljak 4.4)
Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva	osip	urtikarija, svrab, eritem		toksične kožne erupcije, multiformni eritem, Stevens-Johnson-ov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (videti odeljak 4.4)

Broj rešenja: 515-01-05011-13-001 od 18.03.2014. za lek Mycamine®; prašak za rastvor za infuziju; 50 mg; bočica staklena, 1x50mg

Broj rešenja: 515-01-05012-13-001 od 18.03.2014. za lek Mycamine®; prašak za rastvor za infuziju; 100 mg; bočica staklena, 1x100mg



Poremećaji na nivou bubrega i urinarnog sistema		povišen kreatinin u krvi, povišena urea u krvi, pogoršanje renalne insuficijencije		oštećenje funkcije bubrega (vidjeti odeljak 4.4), akutna renalna insuficijencija
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	povišena temperatura, rigor	tromboza na mestu primene injekcije, upala na mestu primene infuzije, bol na mestu primene injekcije, periferni edemi		
Laboratorijski nalazi		povišena laktat dehidrogenaza u krvi		

#### Opis odabranih neželjenih reakcija

##### *Mogući simptomi slični alergiji*

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

##### *Neželjene reakcije koje su se ispoljile na jetri*

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

##### *Reakcije na mestu primene injekcije*

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

#### Pedijatrijska populacija

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

#### Poremećaji na nivou krvi i limfnog sistema

Broj rešenja: 515-01-05011-13-001 od 18.03.2014. za lek Mycamine®; prašak za rastvor za infuziju; 50 mg; bočica staklena, 1x50mg

Broj rešenja: 515-01-05012-13-001 od 18.03.2014. za lek Mycamine®; prašak za rastvor za infuziju; 100 mg; bočica staklena, 1x100mg

često	trombocitopenija
Kardiološki poremećaji često	tahikardija
Vaskularni poremećaji često	hipertenzija, hipotenzija
Hepatobilijarni poremećaji često	hiperbilirubinemija, hepatomegalija
Poremećaji na nivou bubrega i urinarnog sistema često	Akutna insuficijencija bubrega, povišena urea u krvi

#### 4.9. Predoziranje

U kliničkim ispitivanjima kod odraslih pacijenata primenjene su ponovljene dnevne doze do 8 mg/kg (maksimalna ukupna doza 896 mg) bez zabeležene toksičnosti koja limitira dozu. Zabeležen je jedan slučaj primene pogrešne doze od 7,8 mg/kg na dan tokom 7 dana kod novorođenčeta. Nisu bile primećene neželjene reakcije povezane sa ovako visokom dozom.

Nema iskustava sa predoziranje mikafunginom. U slučaju predoziranja potrebno je primeniti opšte mere i simptomatsko lečenje. Mikafungin je velikim delom vezan za proteine plazme i ne može se ukloniti dijalizom.

## 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** Antimikotici za sistemsku primenu. Ostali antimikotici za sistemsku primenu

**ATC kod:** J02AX05

#### Mehanizam delovanja

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

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

#### Farmakokinetički/farmakodinamski odnos

Aditivna ili sinergijska farmakodinamska interakcija mikafungina i amfotericina B nađena je na mišjem modelu plućne aspergiloze (imunosupresija hidrokortizonom, intranazalna infekcija s *Aspergillus fumigatus*).

#### Mehanizam (mehanizmi) rezistencije

Kao i za sve antimikrobne lekove, zabeleženi su slučajevi smanjene osetljivosti i rezistencije pa se ne može

Broj rešenja: 515-01-05011-13-001 od 18.03.2014. za lek Mycamine®; prašak za rastvor za infuziju; 50 mg; bočica staklena, 1x50mg

Broj rešenja: 515-01-05012-13-001 od 18.03.2014. za lek Mycamine®; prašak za rastvor za infuziju; 100 mg; bočica staklena, 1x100mg

isključiti unakrsna rezistencija sa drugim ehinokandinima. Smanjena osetljivost na ehinokandine povezana je sa mutacijama u genu Fks1 koji kodira glavnu subjedinicu glukana sintaze.

#### Granične vrednosti

Ispitivanje osetljivosti bilo je sprovedeno uz modifikacije prema metodama M27-A2 (vrsta *Candida*) i M38-A (vrsta *Aspergillus*) Instituta za kliničke i laboratorijske standarde (engl. Clinical and Laboratory Standards Institute-CLSI). Do sada nisu ustanovljene standardizovane tehnike za ispitivanje osetljivosti na inhibitore sinteze 1,3-β-D-glukana, a rezultati ispitivanja osetljivosti ne moraju biti u korelaciji sa kliničkim ishodom.

Iako nisu ustanovljene granične vrednosti MIK-a za ehinokandine,  $MIK \leq 2$  mg/L obuhvata > 99% svih kliničkih izolata vrste *Candida*, bez ukrštanja sa nekom grupom ove vrste i predstavlja koncentraciju koja se lako održava tokom celog perioda doziranja. Kod infekcije vrstom *Candida* primenom terapije u ovom rasponu MIK-a, verovatno će se dobiti odgovor na terapiju.

Prevalenca rezistencije prema određenim vrstama može se menjati zavisno od geografskog područja i sa vremenom, pa je poželjno imati lokalne informacije o rezistenciji, naročito kod lečenja teških infekcija. Ove informacije su samo smernica verovatnoće da li će mikroorganizmi biti osetljivi na mikafungin ili neće. Podaci o rasponu stečene rezistencije pojedinih mikroorganizama u Evropi navedeni su u zagradi, prema primenjivosti.

<u>Često osetljive vrste [rasponi MIK-a u Evropi, mg/L]</u>
<i>Candida albicans</i> [0,007 - 0,25]
<i>Candida glabrata</i> [0,007 - 0,12]
<i>Candida tropicalis</i> [0,007 - 0,12]
<i>Candida krusei</i> [0,015 - 0,12]
<i>Candida kefyr</i> [0,03 - 0,06]
<i>Candida parapsilosis</i> [0,12 - 2]
<i>Candida guilliermondii</i> [0,5]
<i>Candida lusitaniae</i> [0,12 - 0,25]
<i>Candida</i> spp. [0,015 - 0,5] (uključujući <i>C. famata</i> , <i>C. dubliniensis</i> , <i>C. lipolytica</i> , <i>C. pelliculosa</i> , <i>C. rugosa</i> , <i>C. stellatoidea</i> i <i>C. zeylanoides</i> )
<i>Aspergillus fumigatus</i>
<i>Aspergillus flavus</i>
<i>Aspergillus niger</i>
<i>Aspergillus terreus</i>
<i>Aspergillus nidulans</i>
<i>Aspergillus versicolor</i>
Micelijumski oblik dimorfnih gljivica (npr. <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Blastomyces dermatitidis</i> , <i>Coccidioides immitis</i> ).
<u>Vrste kod kojih stečena rezistencija može predstavljati problem</u>
nema

Broj rešenja: 515-01-05011-13-001 od 18.03.2014. za lek Mycamine®; prašak za rastvor za infuziju; 50 mg; bočica staklena, 1x50mg

Broj rešenja: 515-01-05012-13-001 od 18.03.2014. za lek Mycamine®; prašak za rastvor za infuziju; 100 mg; bočica staklena, 1x100mg

**Prirodno rezistentni mikroorganizmi**

*Cryptococcus* spp.  
*Pseudallescheria* spp.  
*Scedosporium* spp.  
*Fusarium* spp.  
*Trichosporon* spp.  
*Zygomycetes* spp.

**Podaci iz kliničkih ispitivanja**

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

Neinferiornost je bila dokazana kod odraslih pacijenata, a slični nalazi su dobijeni i za pedijatrijske subpopulacije (uključujući novorođenčad i nedonoščad). Rezultati delotvornosti bili su dosledni, nezavisno od vrste infektivne gljivice *Candida*, primarnog mesta infekcije i neutropenijskog statusa (videti tabelu). Mikafungin je imao manje sniženje prosečne maksimalne procenjene brzine glomerulske filtracije tokom terapije ( $p < 0,001$ ) i nižu incidencu reakcija vezanih za primenu infuzije ( $p = 0,001$ ) od lipozomalnog amfotericina B.

**Ukupni uspeh terapije prema planu ispitivanja, Ispitivanje invazivne kandidijaze**

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

Broj rešenja: 515-01-05011-13-001 od 18.03.2014. za lek Mycamine®; prašak za rastvor za infuziju; 50 mg; bočica staklena, 1x50mg

Broj rešenja: 515-01-05012-13-001 od 18.03.2014. za lek Mycamine®; prašak za rastvor za infuziju; 100 mg; bočica staklena, 1x100mg

Ne- <i>albicans</i> vrste: ¶ sve	151	133 (88,1)	140	123 (87,9)	
<i>C. tropicalis</i>	59	54 (91,5)	51	49 (96,1)	
<i>C. parapsilosis</i>	48	41 (85,4)	44	35 (79,5)	
<i>C. glabrata</i>	23	19 (82,6)	17	14 (82,4)	
<i>C. krusei</i>	9	8 (88,9)	7	6 (85,7)	

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

‡ Prilagođeno prema neutropenijskom statusu; primarni ishod.

§ Pedijatrijska populacija nije bila prikladne veličine za ispitivanje neinferiornosti.

¶ Klinička delotvornost je takođe bila zapažena (< 5 bolesnika) kod sledećih vrsta *Candida*:

*C. guilliermondii*, *C. famata*, *C. lusitaniae*, *C. utilis*, *C. inconspicua* i *C. dubliniensis*.

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

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

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

## 5.2. Farmakokinetički podaci

Broj rešenja: 515-01-05011-13-001 od 18.03.2014. za lek Mycamine®; prašak za rastvor za infuziju; 50 mg; bočica staklena, 1x50mg

Broj rešenja: 515-01-05012-13-001 od 18.03.2014. za lek Mycamine®; prašak za rastvor za infuziju; 100 mg; bočica staklena, 1x100mg

### Resorpcija

Mikafungin je lek koji se primjenjuje intravenski.

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

### Distribucija

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

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

Volumen distribucije u stanju ravnoteže (V<sub>ss</sub>) bio je približno 18-19 litara.

### Metabolizam

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

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

### Eliminacija i izlučivanje

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

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

### Posebne populacije

**Pedijatrijski pacijenti:** Kod pedijatrijskih pacijenata vrednosti AUC-a bile su proporcionalne dozi u rasponu od 0,5-4 mg/kg. Uzrast je uticao na klirens, i prosečne vrednosti klirensa kod mlađe dece (u uzrastu od 2-11 godina) su približno 1,3 puta veće od onih kod starije dece (u uzrastu od 12-17 godina). Starija deca su imala prosečne vrednosti klirensa slične onima koje su bile utvrđene kod odraslih pacijenata. Prosečni klirens kod nedonoščadi (gestacijska starost približno 26 nedelja) približno je 5 puta veći nego kod odraslih pacijenata.

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

**Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre:** U ispitivanju sprovedenom kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh skor: 7-9), (n = 8), farmakokinetika mikafungina se nije značajno razlikovala od one kod zdravih ispitanika (n = 8). Stoga nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre. U ispitivanju sprovedenom kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh skor: 10-12) (n = 8), zapažene su niže koncentracije mikafungina u plazmi i više

Broj rešenja: 515-01-05011-13-001 od 18.03.2014. za lek Mycamine®; prašak za rastvor za infuziju; 50 mg; bočica staklena, 1x50mg

Broj rešenja: 515-01-05012-13-001 od 18.03.2014. za lek Mycamine®; prašak za rastvor za infuziju; 100 mg; bočica staklena, 1x100mg

---

koncentracije hidroksi-metabolita (M-5) u plazmi u poređenju sa vrednostima kod zdravih ispitanika (n = 8). Ovi podaci nisu dovoljni da bi podržali preporuke za doziranje leka kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre.

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

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

### **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

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

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

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

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

Kod pacova je u ispitivanjima ponovljene doze koja su trajala 26 nedelje zapažena vakuolizacija epitela bubrežne karlice, kao i vakuolizacija i zadebljanje (hiperplazija) epitela mokraćne bešike. U drugom 26-nedeljnom ispitivanju, incidenca hiperplazije prelaznog epitela u mokraćnoj bešici bila je znatno niža. Ovi nalazi su se pokazali reverzibilnim tokom perioda praćenja od 18 meseci. Trajanje primene mikafungina u

Broj rešenja: 515-01-05011-13-001 od 18.03.2014. za lek Mycamine®; prašak za rastvor za infuziju; 50 mg; bočica staklena, 1x50mg

Broj rešenja: 515-01-05012-13-001 od 18.03.2014. za lek Mycamine®; prašak za rastvor za infuziju; 100 mg; bočica staklena, 1x100mg

---

ispitivanjima na pacovima (6 meseci) bilo je duže od uobičajenog trajanja primene mikafungina kod pacijenata (videti odeljak 5.1).

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

U ispitivanjima reproduktivne i razvojne toksičnosti zabeležena je smanjena telesna masa mladunaca. Jedan pobačaj se dogodio kod zečeva pri dozi od 32 mg/kg na dan. Mužjaci pacova lečeni intravenski tokom 9 nedelja su imali vakuolizaciju epitelnih ćelija kanalića epididimisa, povećanu težinu epididimisa i smanjen broj spermatozoida (za 15%), međutim, tokom ispitivanja, u trajanju od 13 i 26 nedelja, ove promene se nisu pojavile. Kod odraslih pasa su zabeleženi atrofija seminifernih tubula sa vakuolizacijom seminiferne epitela i smanjenjem količine sperme u epididimisu nakon produženog lečenja (39 nedelje), ali ne nakon 13 nedelje lečenja. Kod mladih pasa, 39 nedelja lečenja nije izazvalo dozno zavisne lezije testisa i epididimisa na kraju lečenja, ali nakon razdoblja bez primene leka u trajanju od 13 nedelja u lečenim grupama je zabeleženo povećanje ovih lezija u zavisnosti od doze. Oštećenje plodnosti mužjaka ili ženki nije bilo zapaženo tokom ispitivanja uticaja leka na plodnost i rani embrionalni razvoj kod pacova

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

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Lista pomoćnih supstanci

Laktoza, monohidrat  
limunska kiselina, bezvodna (za podešavanje pH)  
natrijum-hidroksid (za podešavanje pH)

### 6.2. Inkompatibilnost

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

### 6.3. Rok upotrebe

Neotvorena bočica: 3 godine.

#### Rastvoreni koncentrat u bočici:

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

#### Razblažen rastvor za infuziju:

Dokazana je hemijska i fizička stabilnost razblaženog infuzionog rastvora 96 sati, na temperaturi od 25°C, zaštićeno od svetlosti, nakon razblaživanja rastvorom za infuziju natrijum hlorida od 9 mg/mL (0,9%) ili

Broj rešenja: 515-01-05011-13-001 od 18.03.2014. za lek Mycamine®; prašak za rastvor za infuziju; 50 mg; bočica staklena, 1x50mg

Broj rešenja: 515-01-05012-13-001 od 18.03.2014. za lek Mycamine®; prašak za rastvor za infuziju; 100 mg; bočica staklena, 1x100mg



rastvorom za infuziju glukoze od 50 mg/mL (5%).

Lek Mycamine ne sadrži konzervanse. Sa mikrobiološkog stanovišta, rastvoreni i razblaženi rastvor treba odmah primeniti. Ako se ne primeni odmah, vreme i uslovi čuvanja pripremljenog leka odgovornost su korisnika i ne treba da iznose više od 24 sata na temperaturi od 2 do 8°C, osim kad su rastvaranje i razblaživanje sprovedeni u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

#### **6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju**

Neotvorene bočice:

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

Uslove čuvanja nakon rastvaranja i razblaživanja leka, videti u odeljku 6.3.

#### **6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže**

Bočica od 10 mL napravljena od stakla tipa I sa izobutilen-izoprenskim (PTFE laminiranim) gumenim zatvaračem i aluminijumskom kapicom sa flip-off poklopcem. Bočica je umotana filmom za zaštitu od UV-zračenja.

Isporučuje se u pakovanju koje sadrži 1 staklenu bočicu.

#### **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka**

Neiskorišćeni lek ili otpadni materijal treba uništiti u skladu sa važećim propisima.

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

1. Plastični poklopac se mora ukloniti sa bočice, a čep dezinfikovati alkoholom.
2. 5 mL rastvora za infuziju natrijum hlorida od 9 mg/mL (0,9%) ili rastvora za infuziju glukoze od 50 mg/mL (5%) (koji se uzmu iz boce/kese za infuziju od 100 mL) treba pod aseptičnim uslovima i sporo ubrizgati u svaku bočicu niz unutrašnju stranu zida bočice. Iako će koncentrat zapeniti, potrebno je učiniti sve da količina stvorene pene bude što manja. Mora se rastvoriti dovoljan broj bočica leka Mycamine kako bi se dobila potrebna doza u mg (videti tabelu ispod).
3. Bočicu treba nežno okretati. NE TRESTI BOČICU. Prašak će se potpuno rastvoriti. Koncentrat treba odmah primeniti. Bočica je namenjena isključivo za jednokratnu primenu. Zato odmah bacite rastvoreni koncentrat koji nije primenjen.
4. Sav rastvoreni koncentrat treba izvući iz pojedinačne bočice i ubaciti u bocu/kesu za infuziju iz koje je prvobitno uzet rastvor. Razblaženi rastvor za infuziju treba odmah primeniti. Dokazana hemijska i fizička stabilnost razblaženog infuzionog rastvora je 96 sati na temperaturi od 25°C kad je zaštićen od svetlosti i razblažen na način kako je prethodno opisano u uputstvu.
5. Bocu/kesu za infuziju treba nežno okrenuti tako da se razblaženi rastvor rasprši, ali se NE SME mućkati

Broj rešenja: 515-01-05011-13-001 od 18.03.2014. za lek Mycamine®; prašak za rastvor za infuziju; 50 mg; bočica staklena, 1x50mg

Broj rešenja: 515-01-05012-13-001 od 18.03.2014. za lek Mycamine®; prašak za rastvor za infuziju; 100 mg; bočica staklena, 1x100mg

---

da se ne stvori pena. Rastvor nemojte primeniti ako je zamućen ili se stvorio talog.

6. Bocu/kesu za infuziju koja sadrži razblaženi rastvor za infuziju treba staviti u neprozirnu kesu koja se može zatvoriti radi zaštite od svetlosti.

#### Priprema rastvora za infuziju

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

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

#### **7. NOSILAC DOZVOLE**

Predstavništvo Astellas Pharma Beograd  
Strahinjića Bana 39  
11 000 Beograd

#### **8. BROJ PRVE DOZVOLE I OBNOVE DOZVOLE**

515-01-05011-13-001 od 18.03.2014. (*Mycamine®; prašak za rastvor za infuziju; 50 mg*)  
515-01-05012-13-001 od 18.03.2014. (*Mycamine®; prašak za rastvor za infuziju; 100 mg*)

#### **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE**

18.03.2014.

#### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Januar, 2014.

Broj rešenja: 515-01-05011-13-001 od 18.03.2014. za lek Mycamine®; prašak za rastvor za infuziju; 50 mg; bočica staklena, 1x50mg

Broj rešenja: 515-01-05012-13-001 od 18.03.2014. za lek Mycamine®; prašak za rastvor za infuziju; 100 mg; bočica staklena, 1x100mg