KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MYCAMINE® 50 mg IV infüzyonluk çözelti için konsantre toz

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her flakon 50 mg mikafungine eşdeğer 50,86 mg mikafungin sodyum içerir.

Çözelti hazırlandıktan sonra her ml, 10 mg mikafungin sodyum içerir.

Yardımcı madde(ler):

Sodyum hidroksit (pH'ı ayarlamak için) eser miktarda

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyonluk çözelti için konsantre toz.

Kompakt beyaz toz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

MYCAMINE,

- Pediatrik hastalar (yenidoğanlar dahil) ve erişkin hastalarda,
- İnvazif kandidiyazis tedavisinde,
- İntravenöz tedavinin uygun olduğu hastalarda özofageal kandidiyazisin tedavisinde,
- Allojenik hematopoietik kök hücre nakli (HSCT) yapılan hastalarda veya 10 gün veya daha uzun süreyle nötropeni (mutlak nötrofil sayısı [ANC] < 500 hücre/µL) olması beklenen hastalarda Aspergillus ve Candida enfeksiyonlarının profilaksisinde,
- İnvaziv aspergillozun kurtarma tedavisinde veya İnvaziv aspergilloz tedavisinde diğer sistemik antifungal tedavinin uygun olmadığı veya tolere edilemediği durumlarda tek başına veya diğer bir sistemik antifungal tedavi ile birlikte kullanım için endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji uygulama sıklığı ve süresi:

Antifungal ajanların uygun kullanımında resmi kılavuzlar göz önünde bulundurulmalıdır.

MYCAMINE tedavisine, fungal enfeksiyonların tedavisinde deneyimli bir hekim tarafından başlanmalıdır.

Fungal kültür ve diğer ilgili laboratuar çalışmaları için (histopataloji dahil) neden olan organizmayı veya organizmaları izole etmek ve tanımlamak amacıyla örnekler tedaviden önce alınmalıdır. Tedavi, kültürlerin ve diğer laboratuvar çalışmalarının sonuçları öğrenilmeden önce başlatılabilir. Ancak, bu sonuçlar elde edildiğinde antifungal tedavi buna uygun olarak düzenlenmelidir.

MYCAMINE'in doz rejimi aşağıdaki tablolarda belirtildiği üzere hastanın vücut ağırlığına bağlıdır.

Yetişkinlerde, 16 yaşındaki ve daha büyük adolösanlarda ve yaşlılarda kullanımı

Endikasyon		
	Vücut ağırlığı > 40 kg	Vücut ağırlığı ≤ 40 kg
İnvaziv kandidiyazisin tedavisi	100 mg/gün*	2 mg/kg/gün*
Özofageal kandidiyazisin tedavisi	150 mg/gün	3 mg/kg/gün
Aspergillus ve Candida enfeksiyonlarının profilaksisi	50 mg/gün	1 mg/kg/gün
İnvaziv aspergillozun tedavisi	100-150 mg/gün (Ağır vakalarda hastanın durumuna göre doz 300 mg/gün'e çıkartılabilir)	2-3 mg/kg/gün (Ağır vakalarda hastanın durumuna göre doz 6 mg/kg/gün'e çıkartılabilir)

*Hastanın cevabı yetersiz olduğunda, örn. Kültürlerde üremenin devam etmesi veya klinik durumun düzelmemesi gibi, , > 40 kg ağırlığındaki hastalarda doz 200 mg/gün veya ≤ 40 kg ağırlığındaki hastalarda doz 4 mg/kg/gün'e çıkartılabilir.

Tedavi süresi:

İnvazif kandidiyazis: *Candida* enfeksiyonunun tedavi süresi minimum 14 gün olmalıdır. Antifungal tedaviye, iki ardışık kan kültürü negatif çıktıktan sonra ve enfeksiyona dair klinik bulgu ve semptomlarının düzelmesinden ***sonra*** en az bir hafta daha devam edilmelidir.

Özofageal kandidiyazis: Özofageal kandidiyazisin tedavisinde, MYCAMINE, klinik bulgu ve semptomların düzelmesinden sonra en az bir hafta daha uygulanmalıdır.

Candida enfeksiyonlarının profilaksisi: *Candida* enfeksiyonunun profilaksisinde, MYCAMINE, nötrofil sayısının düzelmesinden sonra en az bir hafta daha uygulanmalıdır.

İnvaziv aspergilloz*:* Klinik, radyolojik, mikolojik ve serolojik değerlendirme ile elde edilen tedavi yanıtına göre tedavi süresi düzenlenir.

Uygulama şekli:

Sulandırılarak hazırlandıktan ve seyreltildikten sonra, çözelti yaklaşık 1 saat boyunca intravenöz infüzyonla uygulanmalıdır. Daha hızlı infüzyonlar, histaminin aracılık ettiği reaksiyonlarda artışla sonuçlanabilir. (Hazırlama talimatları için, *Bkz. Bölüm 6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler.*)

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması yapılması gerekli değildir *(Bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler).*

Karaciğer yetmezliği:

Hafif veya orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması yapılması gerekli değildir *Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda micafungin kullanımına ilişkin mevcut veriler yetersizdir ve kullanımı bu hastalarda önerilmemektedir. (Bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler).*

Pediyatrik popülasyon:

MYCAMINE, çocuklarda (yenidoğanlar dahil) ve 16 yaşından küçük adolesanlarda kullanılabilir. Eşit-etkinlik çalışmalarına prematüre bebekler de dahil edilmiştir.

≥4 aylık çocuklarda ve 16 yaşından küçük adolesanlarda kullanımı

Endikasyon		
	Vücut ağırlığı > 40 kg	Vücut ağırlığı ≤ 40 kg
İnvazif kandidiyazisin tedavisi	100 mg/gün*	2 mg/kg/gün*
Özofageal kandidiyazisin tedavisi	150 mg/gün	3 mg/kg/gün
Aspergillus ve Candida enfeksiyonlarının profilaksisi	50 mg/gün	1 mg/kg/gün

İnvaziv aspergillozun tedavisi	100-150 mg/gün (Ağır vakalarda hastanın durumuna göre doz 300 mg/gün'e çıkartılabilir)	2-3 mg/kg/gün (Ağır vakalarda hastanın durumuna göre doz 6 mg/kg/gün'e çıkartılabilir)

* Hastanın cevabı yetersiz olduğunda, örn. Kültürlerde üremenin devam etmesi veya klinik durumun düzelmemesi , > 40 kg ağırlığındaki hastalarda doz 200 mg/gün veya ≤ 40 kg ağırlığındaki hastalarda doz 4 mg/kg/gün'e çıkartılabilir.

<4 aylık çocuklarda (yenidoğanlar dahil) kullanımı

Endikasyon	
İnvazif kandidiyazisin tedavisi	4 -10 mg/kg/gün*
Özofageal kandidiyazisin tedavisi	6 mg/kg/gün
Aspergillus ve Candida enfeksiyonlarının profilaksisi	2 mg/kg/gün
İnvaziv aspergillozun tedavisi	4 -6 mg/kg/gün (Ağır vakalarda hastanın durumuna göre doz 12 mg/kg/gün'e çıkartılabilir)

* 4 aylıktan küçük çocuklarda invaziv kandidiyazisin tedavisi 4 mg/kg mikafungin dozu ile erişkinlerde ulaşılan 100mg/gün dozuna yaklaşık denk düşmektedir. Eğer merkezi sinir sistemi (MSS) enfeksiyonundan şüphelenirse, mikafunginin MSS'ne doza bağımlı penetrasyonundan ötürü daha yüksek bir doz (örneğin 10 mg/kg) kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 5.2). Kontrollü klinik çalışmalarda, MSS tutulumu olan 4 aylıktan küçük çocuklarda (yenidoğanlar dahil) invaziv kandidiazis tedavisinde 4 ve 10 mg/kg dozlarının etkililik ve güvenliliği yeterince değerlendirilmemiştir.

Tedavi süresi:

İnvaziv kandidiyazis: *Candida* enfeksiyonunun tedavi süresi minimum 14 gün olmalıdır. Antifungal tedaviye, iki ardışık kan kültürü negatif çıktıktan sonra ve enfeksiyona dair klinik bulgu ve semptomlarının düzelmesinden *sonra* en az bir hafta daha devam edilmelidir.

Özofageal kandidiyazis: Özofageal kandidiyazisin tedavisinde, MYCAMINE, klinik bulgu ve semptomların düzelmesinden sonra en az bir hafta daha uygulanmalıdır.

Aspergillus ve Candida enfeksiyonlarının profilaksisi: *Aspergillus* ve *Candida* enfeksiyonunun profilaksisinde, MYCAMINE, nötrofil sayısının düzelmesinden sonra en az bir hafta daha uygulanmalıdır. İki yaşın altındaki hastalarda MYCAMINE ile deneyim sınırlıdır.

İnvaziv aspergilloz*:* Klinik, radyolojik, mikolojik ve serolojik değerlendirme ile elde edilen tedavi yanıtına göre tedavi süresi düzenlenir.

Geriyatrik popülasyon:

Yetişkinlere kıyasla özel bir kullanım şekli bulunmamaktadır *(Bkz. Pozoloji uygulama sıklığı ve süresi)*.

Diğer:

Cinsiyet/Irk: Cinsiyet veya ırka göre özel bir doz ayarlaması yapılması gerekli değildir *(Bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler)*.

4.3. Kontrendikasyonlar

MYCAMINE, etkin maddeye, diğer ekinokandinlere veya bileşiminde bulunan yardımcı maddelere karşı aşırı duyarlılığı bulunan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Karaciğerdeki etkileri:

Sıçanlarda üç ay veya daha uzun süreli bir tedavi döneminden sonra, değişikliğe uğramış hepatosit odakları (FAH) ve hepatosellüler tümörler geliştiği gözlenmiştir. Sıçanlarda tümör gelişmesi için varsayılan eşik yaklaşık klinik maruziyet aralığındadır. Hastalarda terapötik kullanım için bu bulgunun ilgisi yok sayılamaz. Karaciğer fonksiyonu, mikafungin tedavisi sırasında dikkatle izlenmelidir. Adaptif rejenerasyon ve sonraki potansiyel karaciğer tümörü oluşumu riskini en aza indirmek için, ALT/AST'de anlamlı ve kalıcı bir yükselme halinde ilacın erken kesilmesi önerilmektedir. Mikafungin tedavisi, özellikle ilerlemiş karaciğer fibrozu, siroz, viral hepatit, neonatal karaciğer hastalığı veya konjenital enzim eksiklikleri gibi preneoplastik koşulları temsil ettiği bilinen şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu veya kronik karaciğer hastalıkları olan ya da hepatotoksik ve/veya genotoksik özellikler içeren eşzamanlı bir tedavi gören hastalarda, dikkatli bir risk/fayda analiziyle desteklenerek gerçekleştirilmelidir.

Mikafungin tedavisi, hem sağlıklı gönüllülerde hem de hastalarda anlamlı karaciğer fonksiyonu bozukluğu (ALT, AST'de artış veya toplam bilirubin normal kabul edilen sınırın > 3 katı olması) ile ilişkilendirilmiştir. Bazı hastalarda, daha şiddetli hepatik disfonksiyon, hepatit veya ölümcül vakaları kapsayan karaciğer yetmezliği rapor edilmiştir. 1 yaşından küçük pediyatrik hastalar, karaciğer hasarına daha eğilimli olabilirler *(Bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).*

Anafilaktik Reaksiyonlar: Mikafunginin uygulanması sırasında, anafilaksi veya şok dahil anafilaksi benzeri reaksiyonlar görülebilir. Bu reaksiyonlar oluşursa, mikafungin infüzyonu kesilmeli ve uygun bir tedavi uygulanmalıdır.

Cilt Reaksiyonları: Stevens Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroz gibi eksfolyatif kütanöz reaksiyonlar bildirilmiştir. Vücudunda kızarıklık meydana gelen hastalar yakından takip edilmelidir ve eğer lezyonlar ilerlerse mikafungin kesilmelidir.

Hemoliz: Mikafunginle tedavi edilen hastalarda akut intravasküler hemoliz veya hemolitik anemi de dahil, seyrek olarak hemoliz vakaları rapor edilmiştir. Mikafungin tedavisi sırasında

hemolize dair klinik bulgular veya laboratuvar bulguları geliştiren hastalar, bu durumlarının kötüleşip kötüleşmediğine dair kanıtlar açısından yakından izlenmeli ve mikafungin tedavisinin sürdürülmesinin risk ve faydası açısından değerlendirilmelidir.

Böbrek Etkileri: Mikafungin böbrek sorunları, böbrek yetmezliği ve anormal böbrek fonksiyon testlerine neden olabilir. Hastalar, böbrek fonksiyonunun kötüleşmesi açısından yakından izlenmelidir.

Diğer Tıbbi Ürünler ile Etkileşimler: Mikafungin ve amfoterisin B deoksikolatın birlikte uygulanması, sadece yararlar risklere açık bir şekilde ağır bastığında, amfoterisin B deoksikolat toksisitelerinin yakından izlenmesi ile gerçekleştirilmelidir *(Bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).*

MYCAMINE ile kombine olarak sirolimus, nifedipin veya itrakonazol alan hastalar, sirolimus, nifedipin veya itrakonozol toksisitesi açısından izlenmeli ve gerekirse sirolimus, nifedipin veya itrakonazol dozu düşürülmelidir *(Bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).*

Pediyatriik Popülasyon: Bazı advers reaksiyonların sıklığı, pediyatrik hastalarda yetişkin hastalarda olduğundan daha yüksektir *(Bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).*

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez".

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Mikafunginin, CYP3A aracılı yolaklarla metabolize olan ilaçlarla düşük etkileşim potansiyeli bulunmaktadır.

Mikafungin ile mikofenolat mofetil, siklosporin, takrolimus, prednizolon, sirolimus, nifedipin, flukonazol, ritonavir, rifampisin, itrakonazol, vorikonazol ve amfoterisin B arasındaki etkileşim potansiyelini değerlendirmek amacıyla sağlıklı gönüllülerde ilaç etkileşim çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmalarda, mikafungin farmakokinetiğinde değişim olduğunu kanıtlayan herhangi bir bulguya rastlanmamıştır. Bu ilaçlarla eşzamanlı uygulamalarda, mikafungin dozunun ayarlanmasına gerek yoktur.

İtrakonazol, sirolimus ve nifedipin maruziyeti (EAA) mikafungin varlığında hafifçe artmıştır (sırasıyla %22, %21 ve %18).

Mikafungin ve amfoterisin B deoksikolatın birlikte uygulanması %30'luk bir amfoterisin B deoksikolat maruziyeti artışı ile ilişkilendirilmiştir. Bu artış klinik olarak anlamlı olabileceği için, bu şekilde birlikte tedavi, sadece yararlar risklere göre açık bir şekilde ağır bastığında, amfoterisin B deoksikolat toksisitesinin yakından izlenmesi ile uygulanmalıdır. (*Bkz. Bölüm 4.4 Özel Kullanım Uyarıları ve Önlemleri).*

MYCAMINE ile kombinasyon halinde sirolimus, nifedipin veya itrakonazol alan hastalar sirolimus, nifedipin veya itrakonazol toksisitesi açısından izlenmeli ve gerekirse sirolimus, nifedipin veya itrakonazol dozu azaltılmalıdır. *(Bkz. Bölüm 4.4 Özel Kullanım Uyarıları ve Önlemleri).*

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

MYCAMINE kullanan kadınlarda, tedavi altındayken özel bir doğum kontrol metodunun uygulanması konusunda herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Mikafunginin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, mikafungin plasenta bariyerini geçmiştir ve üreme toksisitesi görülmüştür *(Bkz. Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri)*. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. MYCAMINE gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Mikafunginin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Hayvan çalışmaları, mikafunginin anne sütüne geçtiğini göstermiştir. Emzirmeye devam etme/emzirmeyi kesme veya MYCAMINE tedavisine devam etme/MYCAMINE tedavisini kesme kararı, emzirmenin çocuğa faydası ve MYCAMINE tedavisinin anneye faydası göz önünde bulundurularak alınmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvan çalışmalarında testiküler toksisite gözlenmiştir (Bkz. Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri). Mikafunginin insanlarda erkek fertilitesini etkileme potansiyeli olabilir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Mikafunginin araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde bir etkisi yoktur ya da ihmal edilebilir bir etkisi vardır. Bununla beraber hastalar mikafungin ile tedavi sırasında baş dönmesinin bildirildiği konusunda uyarılmalıdırlar *(Bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).*

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Klinik çalışma deneyimlerine dayanarak, hastaların genel olarak %32,2'si advers ilaç reaksiyonları yaşamıştır. En sık rapor edilen advers reaksiyonlar bulantı (%2,8), kan alkalin fosfataz seviyesinde artış (%2,7), flebit (%2,5, esasen periferik damar yolu olan, HIV ile enfekte hastalarda), kusma (%2,5) ve aspartat aminotransferaz seviyesinde artıştır (%2,3).

Aşağıdaki advers reaksiyonlar MedDRA sistem-organ sınıfı ve sıklığına göre şu yaklaşımla rapor edilmiştir:

Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın : Lökopeni, nötropeni, anemi
Yaygın olmayan : Pansitopeni, trombositopeni, eozinofili, hipoalbüminemi
Seyrek : Hemolitik anemi, hemoliz *(Bkz Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)*
Bilinmiyor : Dissemine intravasküler koagülasyon

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan : Anafilaktik/anafilaktoid reaksiyon *(Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)*, aşırı duyarlılık.
Bilinmiyor : Anafilaktik ve anafilaktoid şok *(Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri*

Endokrin hastalıklar

Yaygın olmayan : Hiperhidroz

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın : Hipokalemi, hipomagnezemi, hipokalsemi
Yaygın olmayan : Hiponatremi, hiperkalemi, hipofosfatemi, anoreksi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan : İnsomnia, anksiyete, konfüzyon

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın : Baş ağrısı
Yaygın olmayan : Somnolans, titreme, baş dönmesi, disguzi

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan : Taşikardi, palpitasyonlar, bradikardi

Vasküler hastalıklar

Yaygın : Flebit
Yaygın olmayan : Hipotansiyon, hipertansiyon, kızarma
Bilinmiyor : Şok

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları
Yaygın olmayan : Dispne

Gastrointestinal hastalıklar
Yaygın : Bulantı, kusma, diyare, karın ağrısı
Yaygın olmayan : Dispepsi, kabızlık

Hepato-bilier hastalıklar
Yaygın : Kan alkalin fosfataz seviyesinde artış, aspartat aminotransferaz seviyesinde artış, alanin aminotransferaz seviyesinde artış, kandaki bilirubin seviyesinde artış (hiperbilirubinemi dahil), anormal karaciğer fonksiyon testi
Yaygın olmayan : Karaciğer yetmezliği *(Bkz Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)*, gamma-glutamiltransferaz seviyesinde artış, sarılık, kolestaz, hepatomegali, hepatit
Bilinmiyor : Fatal vakalar dahil hepatosellüler hasar *(Bkz Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)*

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Yaygın : Döküntü
Yaygın olmayan : Ürtiker, pruritus, eritem
Bilinmiyor : Toksik deri erupsiyonu, eritema multiforme, Stevens Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz *(Bkz: Bölüm 4.4)*

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları
Yaygın olmayan : Kan kreatinin seviyesinde artış, kan üre seviyesinde artış, ağır böbrek yetmezliği
Bilinmiyor : Böbrek bozukluğu *(Bkz Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)*, akut böbrek yetmezliği

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Yaygın : Pireksi, titreme
Yaygın olmayan : Enjeksiyon bölgesinde tromboz, infüzyon bölgesinde enflamasyon, enjeksiyon bölgesinde ağrı, periferik ödem

Araştırmalar
Yaygın olmayan : Kandaki laktat dehidrojenaz seviyesinde artış

Seçilen Yan Etkilerin Tanımı
Olası alerji benzeri semptomlar:

Klinik çalışmalarda döküntü ve titreme gibi advers reaksiyonlar rapor edilmiştir. Çoğunluğu hafif ila orta şiddettedir ve tedaviyi kısıtlayıcı değildir. Ciddi advers reaksiyonlar (örn. anafilaktoid reaksiyon % 0.2, 6/3028), mikafungin tedavisi sırasında yaygın olmayan şekilde ve yalnızca birden çok eşzamanlı ilacı gerektiren ciddi altta yatan koşulları (örn. ilerlemiş AIDS, maligniteler) olan hastalarda rapor edilmiştir.

Hepatik advers reaksiyonlar:
Klinik çalışmalarda mikafunginle tedavi edilen hastalarda hepatik advers reaksiyonların genel sıklığı %8.6'dır (260/3028). Hepatik advers reaksiyonların çoğunluğu hafif ve orta düzeydedir. En sık rapor edilen advers reaksiyonlar, ALP (%2.7), AST (%2.3), ALT (%2.0) ve kan bilirubin seviyesinde anormallikler (% 1.6) ve karaciğer fonksiyon testinde anormal sonuçtur (% 1.5). Birkaç hasta (%1.1, %0.4 ciddi) hepatik bir olay nedeniyle tedaviyi bırakmıştır. Yaygın olmayan ciddi hepatik disfonksiyon vakaları meydana gelmiştir *(Bkz Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)*

Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları:
Enjeksiyon bölgesindeki advers reaksiyonların hiçbiri tedaviyi kısıtlayıcı değildir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Pediyatrik popülasyon
Bazı advers reaksiyonların (aşağıda listelenmiştir) sıklığı, pediyatrik hastalarda yetişkin hastalarda olduğundan daha yüksektir. Ayrıca, 1 yaşından küçük pediyatrik hastalarda, daha büyük pediyatrik hastalara kıyasla ALT, AST ve ALP'de yaklaşık iki kat daha sık artış yaşamıştır *(Bkz Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri.*

Bu farklılıkların muhtemel nedeni, yetişkinlere veya daha büyük pediyatrik hastalara kıyasla, altta yatan koşulların farklı oluşudur. Çalışmaya girildiği sırada, allojeneik HSCT (sırasıyla, % 29.4 ve % 13.4) ve hematolojik malignite (sırasıyla % 29.1 ve % 8.7) hastalarının yanı sıra nötropenisi olan pediyatrik hastaların oranı, yetişkin hastalardan birkaç kat daha yüksektir (çocukların ve yetişkinlerin sırasıyla % 40.2 ve % 7.3'ü).

Kan ve lenfatik sistem hastalıkları
Yaygın : Trombositopeni

Kardiyak hastalıklar
Yaygın : Taşikardi

Vasküler hastalıklar
Yaygın : Hipertansiyon, hipotansiyon

Hepato-bilier hastalıklar
Yaygın : Hiperbilirubinemi, hepatomegali

Böbrek ve idrar yolu hastalıklar
Yaygın : Akut böbrek yetmezliği, kandaki ürede artış
Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi
Klinik çalışmalarda dozu sınırlandıran toksisite rapor edilmeden yetişkin hastalarda 8 mg/kg'a kadar tekrarlanan günlük dozlar (maksimum toplam doz 896 mg) uygulanmıştır. Bir spontan vaka bildiriminde, yenidoğan bir hastada 16 mg/kg/gün dozu uygulandığı rapor edilmiştir. Bu yüksek dozla ilişkili hiçbir advers reaksiyon belirtilmemiştir.

Mikafunginin doz aşımı konusunda herhangi bir tecrübe bulunmamaktadır. Doz aşımı durumunda, genel destekleyici önlemler ve semptomatik tedavi uygulanmalıdır. Mikafungin yüksek oranda proteine bağlıdır ve diyaliz ile atılamaz.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER
5.1 Farmakodinamik özellikler
Farmakoterapötik grubu: Sistemik kullanılan diğer antimikotikler
ATC kodu: J02AX05

Etki mekanizması
Mikafungin, fungal hücre duvarının önemli bir bileşeni olan 1,3-β-D-glukan sentezini kompetitif olmayan bir şekilde inhibe eder. 1,3-β-D-glukan, memeli hücrelerinde bulunmaz. Mikafungin çoğu *Candida* türüne karşı fungisid aktivite sergiler ve *Aspergillus* türünün aktif şekilde çoğalan hiflerini belirgin şekilde inhibe eder.

Farmakokinetik/Farmakodinamik ilişki
Hayvan kandidiyaz modellerinde, mikafungine maruziyet bölü MİK (EAA/MİK) değeri ile progresif fungal çoğalmayı önlemek için gereken oran olarak tanımlanan etkililik arasında bir korelasyon gözlenmiştir. Bu modellerde *C. albicans* ve *C. glabrata* için sırasıyla ~2400 ve ~1300 oranı gerekmiştir. Önerilen terapötik Mycamine dozajında bu oranlar sokak türü (wild-type) *Candida spp*. dağılımıyla elde edilebilir.

Direnç mekanizmaları
Tüm antimikrobiyal ajanlarda olduğu gibi, duyarlılıkta ve dirençte azalma vakaları rapor edilmiştir ve diğer ekinokandinlerle çapraz direnç dışlanabilmiş değildir. Ekinokandinlere

azalan duyarlılık, glukan sentazının bir majör alt birimini kodlayan Fks1 genindeki mutasyonlarla ilişkilendirilmiştir.

Pulmoner aspergillozla (hidrokortizonla bağışıklığın baskılanması, intranazal *Aspergillus fumigatus* enfeksiyonu) ilgili bir fare modelinde, mikafungin ile amfoterisin B'nin aditif veya sinerjistik farmakodinamik etkileşimi olduğu bulunmuştur.

Sınır değerleri

Candida türü	MİK sınır değeri (mg/L)	
	≤S (Duyarlı)	>R (Dirençli)
Candida albicans	0.016	0.016
Candida glabrata	0.03	0.03
Candida parapsilosis	0.002	2
Candida tropicalis [1]	Yetersiz kanıt	
Candida krusei [1]	Yetersiz kanıt	
Candida guilliermondii [1]	Yetersiz kanıt	
Diğer *Candida* spp.	Yetersiz kanıt	
[1] *C. tropicalis* için MİK'ler *C. albicans* ve *C. glabrata için olanlardan* 1-2 iki kat dilüsyon adımı yüksektir. Klinik çalışmada *C. tropicalis için* başarılı sonuç her iki dozajda (100 ve 150 mg/gün) *C. albicans* için bulunandan sayısal olarak biraz daha düşüktür. Bununla birlikte, fark önemli değildir ve anlamlı bir klinik farka dönüşüp dönüşmeyeceği bilinmemektedir. *C. krusei* için gereken MİK'ler *C. albicans* için gereken MİK'lerden yaklaşık 3 iki katlı dilüsyon adımı daha yüksektir ve yine *C. guilliermondii* için gereken MİK'lerden yaklaşık 8 iki katlı dilüsyon daha yüksektir. Ayrıca, klinik araştırmalarda sadece az sayıda vakada bu türler yer almıştır. Buna göre, bu patojenlerin sokak tipi popülasyonunun mikafungine duyarlı kabul edilebileceğini göstermek için yeterli kanıt yoktur.		
Aspergillus türü	MİK sınır değeri (µg/L)	
Aspergillus clavatus *Aspergillus flavus* *Aspergillus fumigatus* *Aspergillus japonicus* *Aspergillus nidulans* *Aspergillus niger* *Aspergillus oryzae* *Aspergillus terreus* *Aspergillus versicolor*	≤0.01 ≤0.01 ≤0.01-.03 ≤0.01 ≤0.01 ≤0.01 <0.01 ≤0.01 ≤0.01	

Klinik çalışmalardan edinilen bilgiler

Kandidemi ve İnvazif Kandidiyazis: Randomize, çift kör, çok uluslu bir non-inferiyorite çalışmasında, mikafungin (100 mg/gün veya 2 mg/kg/gün), kandidemi ve invazif kandidiyazisin birinci seçenek tedavisi olarak lipozomal amfoterisin B (3 mg/kg) kadar etkilidir ve lipozomal amfoterisin B'den (3 mg/kg) daha iyi tolere edilmiştir. Mikafungin ve lipozomal amfoterisin B, medyan 15 günlük bir süre boyunca alınmıştır (aralık, yetişkinlerde 4 ila 42 gün; çocuklarda 12 ila 42 gündür).
Non-inferiyorite yetişkin hastalarda kanıtlanmıştır ve pediyatrik alt popülasyonlarda (yenidoğanlar ve prematüre bebekler dahil) benzer bulgular gösterilmiştir. Etkililik bulguları; infektif *Candida* türleri, birincil enfeksiyon bölgesi ve nötropenik durumdan bağımsız olarak tutarlı olmuştur *(Bkz. Tablo).* Mikafungin, lipozomal amfoterisin B'ye kıyasla, tedavi sırasındaki tahmini glomerüler filtrasyon hızında daha küçük ortalama pik düşüşü ($p<0.001$) ve daha düşük infüzyona bağlı reaksiyon sıklığı ($p=0.001$) göstermiştir.

İnvazif Kandidiyazis Çalışması, Her bir Protokol Grubundaki Genel Tedavi Başarısı

	Mikafungin		**Lipozomal Amfoterisin B**		**Yüzde olarak fark [%95 CI]**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	
Yetişkin Hastalar					
Genel Tedavi Başarısı	202	181 (89.6)	190	170 (89.5)	0.1 [-5.9, 6.1] †
Nötropenik Duruma Göre Genel Tedavi Başarısı					
Başlangıçta nötropeni var iken	24	18 (75.0)	15	12 (80.0)	0.7 [-5.3, 6.7] ‡
Başlangıçta nötropeni yok iken	178	163 (91.6)	175	158 (90.3)	
Pediyatrik Hastalar					
Genel Tedavi Başarısı	48	35 (72.9)	50	38 (76.0)	-2.7 [-17.3, 11.9] §
2 yaşından küçükler	26	21 (80.8)	31	24 (77.4)	
Prematüre bebekler	10	7 (70.0)	9	6 (66.7)	
Yenidoğanlar (0 günlük ila 4 haftalıktan küçükler)	7	7 (100)	5	4 (80)	
2 ila 15 yaşındakiler	22	14 (63.6)	19	14 (73.7)	
***Candida* Türlerine Göre Genel Tedavi Başarısı, Yetişkinler ve Çocuklar Ortak Halde**					
Candida albicans	102	91 (89.2)	98	89 (90.8)	
Non-albicans türleri: tümü	151	133 (88.1)	140	123 (87.9)	
C. tropicalis	59	54 (91.5)	51	49 (96.1)	
C. parapsilosis	48	41 (85.4)	44	35 (79.5)	
C. glabrata	23	19 (82.6)	17	14 (82.4)	
C. krusei	9	8 (88.9)	7	6 (85.7)	

† Mikafungin oranı eksi lipozomal amfoterisin B oranı ve büyük örneklem normali tahminine dayanan genel başarı oranındaki fark için 2-yönlü % 95 güven aralığı.
‡ Nötropenik duruma göre ayarlanmıştır; birincil sonlanım noktası.
§ Pediyatrik popülasyonun büyüklüğü non-inferiyoriteyi test etmek amacıyla belirlenmiş değildir. .
C. guilliermondii, C. famata, C. lusitaniae, C. utilis, C. inconspicua ve *C. dubliniensis*. *Candida* türlerinde klinik etkinlik de gözlenmiştir (< 5 hasta)

Özofageal Kandidiyazis: Özofageal kandidiyazisin birinci seçenek tedavisinde mikafungin ile

flukonazolün karşılaştırıldığı randomize, çift kör bir çalışmada, 518 hasta, çalışma ilacından en az tek doz almıştır. Medyan tedavi süresi 14 gündür ve medyan ortalama günlük doz, mikafungin için 150 mg (N=260) ve flukonazol için 200 mg'dır (N=258). Mikafungin grubunda hastaların %87.7'sinde (228/260) ve flukonazol grubunda hastaların % 88.0'ında (227/258) tedavi sonu endoskopik grade 0 (endoskopik kür) olmuştur (fark için %95 CI: [-% 5.9, % 5.3]). % 95 Güven aralığı alt sınırının, önceden tanımlanmış non-inferiyorite sınırı olan -%10'un üzerinde olması non-inferiyoriteyi karşılamıştır. Advers olayların niteliği ve sıklığı, tedavi grupları arasında benzerdi.

Profilaksi: Mikafungin, sistemik fungal enfeksiyon gelişimi açısından yüksek risk altındaki hastalardan (randomize, çift kör, çok merkezli bir çalışmada hematopoietik kök hücre nakli [HSCT] yapılmış hastalar) oluşan bir popülasyonda invazif fungal enfeksiyonları önlemede flukonazoldan daha etkili idi. Tedavi başarısı, tedavinin sonuna kadar kanıtlanmış, olası veya şüpheli sistemik fungal enfeksiyonun olmaması ve çalışmanın sonuna kadar kanıtlanmış veya olası sistemik fungal enfeksiyonun olmaması olarak tanımlanmıştır. Çoğu hastada (% 97, N=882) başlangıç seviyesinde nötropeni olmuştur (< 200 nötrofil/µL). Nötropeni, medyan 13 gün boyunca devam etmiştir. Mikafungin için 50 mg (1.0 mg/kg), flukonazol için 400 mg (8 mg/kg)'lık sabit dozlar kullanılmıştır. Ortalama tedavi süresi, yetişkin popülasyonunda (N=798) mikafungin için 19 gün ve flukonazol için 18 gün; pediyatrik popülasyonda (N=84) her iki tedavi kolunda 23 gün olmuştur.

Tedavi başarısı oranı, mikafunginde flukonazoldan istatistiksel açıdan anlamlı oranda daha yüksektir (tedavi sırasında gelişen enfeksiyonlar açısından % 1.6'ya kıyasla % 2.4). Sırasıyla mikafungin ve flukonazol gruplarında, tedavi sırasında gelişen *Aspergillus* enfeksiyonları 1'e kıyasla 7 hastada ve tedavi sırasında gelişen, kanıtlanmış veya olası *Candida* enfeksiyonları 4'e kıyasla 2 hastada gözlenmiştir. Tedavi sırasında gelişen diğer enfeksiyonlara *Fusarium* (sırasıyla, 1 ve 2 hasta) ve *Zygomycetes* (sırasıyla, 1 ve 0 hasta) neden olmuştur. Advers reaksiyonların niteliğive sıklığı, tedavi grupları arasında benzerdi.

İnvazif aspergilloz: Kayıtlı 331 hastanın 225'i bağımsız kurulun belirlediği invazif aspergilloz kriterlerini karşılamış ve en az bir doz mikafungin almıştır. Hastalara hematopoetik kök hücre transplantasyonu yapılan 98/225 (88/98 allojenik), graft versus host hastalığı olan (GvHH) 48 ve hematolojik malignensi için kemoterapi almış 83/225 kişi dahildir. Tedavinin sonunda hastaların %35.6'sında (80/225) olumlu tedavi yanıtı görülmüştür. Monetarapi olarak mikafungin ile tedavi edilenler arasında, primer tedavi grubunda 6/12 (%50) ve kurtarma tedavisi grubunda 9/22 (%40.9) olumlu yanıt görülmüştür; kombinasyon tedavi gruplarında buna karşılık gelen değerler primer ve kurtarma tedavileri için sırasıyla 5/17 (%29.4) ve 60/174 (%34.5)'dir. Mikafungin ile tedavi edilen 326 hastadan 183'ü (%56.1) tedavi sırasında veya 6 haftalık izlem döneminde ölmüştür; ölümlerin 107'si (%58.5) invazif aspergilloza bağlanmıştır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim

Farmakokinetiği, 12,5 mg ila 200 mg ve 3 mg/kg ila 8 mg/kg günlük doz aralığında doğrusaldır. Tekrarlanan uygulama ile sistemik birikim olduğuna dair kanıt bulunmamaktadır ve kararlı duruma genellikle 4 ila 5 gün içinde ulaşılır.

Dağılım

İntravenöz uygulamanın ardından mikafungin konsantrasyonları, bieksponansiyel düşüş göstermektedir. İlaç hızla dokulara dağılır.

Sistemik dolaşımda, mikafungin, primer olarak albümin olmak üzere, yüksek oranda plazma proteinine bağlanır (> %99). Albümine bağlanma, mikafungin konsantrasyonundan (10-100 µg/ml) bağımsızdır. Kararlı durumdaki dağılım hacmi (Vss) yaklaşık 18-19 litre olmuştur.

Biyotransformasyon

Değişmemiş haldeki mikafungin, sistemik dolaşımda dolaşan başlıca bileşiktir. Mikafunginin birkaç bileşiğe metabolize olduğu gösterilmiştir; bunlardan mikafunginin M-1 (katekol formu), M-2 (M-1'in metoksi formu) ve M-5'i (yan zincirde hidroksilasyon) sistemik dolaşımda saptanmıştır. Bu metabolitlere maruziyet düşüktür ve metabolitler mikafunginin genel etkililiğine katkıda bulunmamaktadır.

Mikafungin *in vitro* bir CYP3A substratı olmasına karşın, CYP3A ile hidroksilasyon, *in vivo* mikafungin metabolizması için majör bir yolak değildir.

Eliminasyon

Ortalama terminal yarılanma ömrü yaklaşık 10-17 saattir ve 8 mg/kg'a kadar olan dozlarda ve tek ve tekrarlanan uygulamadan sonra tutarlı olarak kalmaktadır. Toplam klirens, sağlıklı gönüllülerde ve yetişkin hastalarda 0.15-0.3 ml/dk./kg'dır ve tek ve tekrarlanan uygulamadan sonra dozdan bağımsızdır. Sağlıklı gönüllülere uygulanan tek intravenöz ^{14}C-mikafungin dozundan (25 mg) sonra, 28 gün içinde radyoaktivitenin %11.6'sı idrarda, %71.0'ı ise dışkıdan elde edilmiştir. Bu veriler, mikafunginin eliminasyonunun esasen böbrek dışında olduğunu göstermektedir. Plazmada, M-1 ve M-2 metabolitleri yalnızca eser konsantrasyonlarda saptanmış ve daha çok miktarda bulunan metabolit olan M-5 metaboliti, ana bileşiğe göre toplamda % 6.5'lik kısmı oluşturmuştur.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

Farmakokinetiği, 12.5 mg ila 200 mg ve 3 mg/kg ila 8 mg/kg günlük doz aralığında doğrusaldır.

Tekrarlanan uygulama ile sistemik birikim olduğuna dair kanıt bulunmamaktadır ve kararlı duruma genellikle 4 ila 5 gün içinde ulaşılır.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Böbrek yetmezliği:

Şiddetli böbrek bozukluğu (Glomerüler Filtrasyon Hızı [GFR] < 30 ml/dak.) mikafunginin farmakokinetiğini anlamlı oranda etkilememiştir. Böbrek bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması yapılması gerekli değildir.

Karaciğer yetmezliği:

Orta düzeyde karaciğer yetmezliği olan hastalarda yapılan bir çalışmada (Child-Pugh skoru 7-9) (n=8), mikafunginin farmakokinetiği, sağlıklı gönüllülerdekinden (n=8) anlamlı oranda

farklılık göstermemiştir. Bu nedenle, hafif ila orta düzeyde karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh skoru 10-12) (n=8) gerçekleştirilen bir çalışmada sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında (n=8) daha düşük mikafungin plazma konsantrasyonları ve daha yüksek hidroksit metabolit (M-5) plazma konsantrasyonları görülmüştür. Bu veriler şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz tavsiyesini desteklemek için yeterli değildir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik hastalarda, EAA değerleri, 0.5-4 mg/kg doz aralığında dozla orantılıdır. Klirens vücut ağırlığından etkilenmiştir; vücut ağırlığına göre ayarlanmış ortalama klirens değerleri daha küçük çocuklarda (4 ay-5 yıl) 1.35 kat ve 6-11 yaş pediatrik hastalarda 1.14 kat daha yüksektir. Daha büyük çocukların (12-16 yaş) ortalama klirens değerleri yetişkin hastalarda belirlenen değerler ile benzerdir. 4 aydan küçük çocuklarda vücut ağırlığına göre ayarlanmış ortalama klirens değerleri daha büyük çocuklara göre (12-16 yaş) yaklaşık 2.6 kat ve yetişkinlere göre 2.3 kat daha yüksektir.

FK/FD köprüleme çalışması, mikafunginin MSS'ne doza bağımlı penetrasyonu olduğunu göstermiştir. MSS dokularında fungal yükün maksimum eradikasyonu için ulaşılması gerekli minimum EAA değeri 170 µg•hr/L'dir. Popülasyon FK modeli 4 aydan küçük çocuklarda 10 mg/kg dozunun MSS Candida enfeksiyonlarının tedavisinde hedeflenen ilaç maruziyetine ulaşmayı sağladığını göstermiştir.

Geriyatrik popülasyon:

50 mg'lik tek 1 saatlik infüzyon olarak uygulandığında, mikafunginin yaşlılardaki (66-78 yaşındaki) farmakokinetiği, genç (20-24 yaşındaki) gönüllülerdekine benzerdir. Yaşlılarda doz ayarlaması yapılması gerekmemektedir.

Diğer:

Cinsiyet/Irk: Cinsiyet ve ırk (Beyaz, Siyah ve Doğulu), mikafunginin farmakokinetik parametrelerini anlamlı oranda etkilememiştir. Cinsiyet ve ırka göre mikafungin için doz ayarlaması gerekmemektedir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Sıçanlarda değişikliğe uğramış hepatosit odakları (FAH) ve hepatosellüler tümörlerin gelişmesi, mikafungin tedavisinin hem dozuna hem de süresine bağlıdır. On üç hafta veya daha uzun süreli tedaviden sonra kaydedilen FAH, 13 haftalık çekilme döneminden sonra da varlığını sürdürmüş ve sıçanların ömrünü kapsayan tedavisiz bir dönemin ardından hepatosellüler tümörlere dönüşmüştür. Standart karsinojenisite çalışması yapılmamıştır; ancak FAH gelişmesi, 3 ve 6 aylık tedavinin durdurulmasından itibaren 20 ve 18 ay sonrasına kadar olan sürede dişi sıçanlarda değerlendirilmiştir. Her iki çalışmada da, düşük doz grubunun yanı sıra 32 mg/kg/gün'lük yüksek doz grubunda da 18 ve 20 aylık tedavisiz dönemden sonra hepatosellüler tümör

sıklıklarında/sayılarında (istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen) artış gözlenmiştir. Sıçanlarda, tümör oluşumunun varsayılan eşiğindeki plazma maruziyeti (örneğin, hiçbir FAH ve karaciğer tümörünün saptanmadığı doz) klinik maruziyetle aynı aralıkta olmuştur. Mikafunginin hepatokarsinojenik potansiyelinin, insan terapötik kullanımı için ilişkisi bilinmemektedir.

Sıçanlarda ve/veya köpeklerde tekrarlanan intravenöz dozlama sonrası mikafunginin toksikolojisi karaciğer, idrar yolu, eritrositler ve erkek üreme organlarında advers cevaplar olduğunu göstermiştir. Bu etkilerin görülmediği maruziyet düzeyleri (NOAEL), klinik maruziyetle aynı aralıkta veya daha altında olmuştur. Sonuç olarak, mikafunginin insanlardaki klinik kullanımında bu advers cevapların görülmesi beklenebilir.

Standart güvenlilik farmakoloji testlerinde, mikafunginin kardiyovasküler ve histamin salımı ile ilgili etkileri açıktı ve eşiğin üzerindeki süreye bağımlıymış gibi gözükmektedir. Plazma konsantrasyonu pikini düşürecek şekilde infüzyon süresinin uzatılması bu etkileri azaltıyormuş gibi gözükmektedir.

Sıçanlardaki tekrarlanan doz toksisite çalışmalarında, hepatotoksisite bulguları karaciğer enzimlerdeki artış ve kompanse edici rejenerasyon bulgularının eşlik ettiği dejeneratif hepatosit değişikliklerini içermektedir. Köpeklerde, karaciğer etkileri ağırlık artışı ve sentrilobüler hipertrofiden ibaretti. Hepatositlerde dejeneratif değişiklikler gözlenmemişti.

Sıçanlardaki 26 haftalık tekrarlanan doz çalışmalarında, mesane epitelinin vakuolasyonu ve kalınlaşmasının (hiperplazi) yanı sıra renal pelvis epitelinin vakuolasyonu da gözlenmiştir. İkinci bir 26 haftalık çalışmada, mesanedeki transisyonel hücrelerin hiperplazisi çok daha düşük bir sıklıkla oluşmuştur. Bu bulguların, 18 aylık bir takip döneminde tersine çevrilebildiği görülmüştür. Bu sıçan çalışmalarında mikafungin dozlamasının süresi (6 ay), hastalardaki mikafungin dozlamasının olağan süresini aşmaktadır *(Bkz. Bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler).*

Mikafungin, tavşan kanını *in vitro* ortamda hemolize etmiştir. Sıçanlarda, mikafunginin tekrarlanan bolus enjeksiyonundan sonra, hemolitik anemi belirtileri gözlenmiştir. Köpeklerdeki tekrarlanan doz çalışmalarında, hemolitik anemi gözlenmemiştir.

Üreme ve gelişim ile ilgili toksisite çalışmalarında, yavruların doğum ağırlığında düşüş olduğu belirtilmiştir. 32 mg/kg/gün'lük dozda tavşanlarda bir düşük meydana gelmiştir. 9 hafta süreyle intravenöz olarak tedavi edilen erkek sıçanlarda, epididimal duktal epitelyal hücrelerde vakuolasyon, epididim ağırlıklarında artış ve sperm hücrelerinin sayısında düşüş (% 15 oranında) görülmüştür; ancak 13 ve 26 haftalık çalışmalarda bu değişiklikler meydana gelmemiştir. Yetişkin köpeklerde, 13 haftalık tedaviden sonra olmamakla birlikte, uzatılmış tedaviden (39 hafta) sonra seminiferöz epitelde vakuolasyonla birlikte seminiferöz tübüllerde atrofi ve epididimdeki spermlerde azalma olduğu belirtilmiştir. Genç köpeklerde 39 haftalık tedavi, tedavinin sonunda doza bağlı bir şekilde testis ve epididimde lezyonlar indüklememiştir;

ancak 13 haftalık tedavisiz dönemden sonra, tedavi edilmiş iyileşme gruplarında bu lezyonlarda doza bağlı bir artış olduğu görülmüştür. Sıçanlardaki fertilite ve erken embriyonik gelişim çalışmasında, erkek veya dişi fertilitesinde hiçbir bozulma gözlenmemiştir.

Mikafungin, sıçan hepatositler kullanılarak yapılan programlanmamış DNA sentezi ile ilgili bir *in vitro* çalışma dahil olmak üzere, standart bir dizi *in vitro* ve *in vivo* testte değerlendirildiğinde mutajenik veya klastojenik bulunmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı)
Susuz sitrik asit (pH'ı ayarlamak için)
Sodyum hidroksit (pH'ı ayarlamak için)

6.2 Geçimsizlikler

Bu tıbbi ürün, bölüm 6.6'da belirtilenler hariç, diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır veya onlarla birlikte infüzyon yapılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

Açılmamış flakon: 36 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

Açılmamış flakonlar: 25 ^{o}C'yi geçmeyen oda sıcaklığında saklanmalıdır.

Sulandırılarak hazırlanmış ve seyreltilmiş tıbbi ürüne ilişkin saklama koşulları için, *Bkz. Bölüm 6.3.Raf ömrü.*

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

İzobutilen-izopren (floro reçine film kaplı) kauçuk tıpalı ve geçme kapaklı 10 ml Tip I cam flakon. Flakon, UV koruyucu bir filmle sarılır.

1 flakonluk ambalajlarda piyasaya sunulmaktadır.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

MYCAMINE, aşağıda belirtilenler hariç, diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalı veya birlikte infüze edilmemelidir. MYCAMINE, oda sıcaklığında aseptik teknikler kullanılarak, aşağıda belirtilen şekilde sulandırılarak hazırlanır ve seyreltilir:

1. Plastik kapak flakondan çıkarılmalı ve tıpa alkolle dezenfekte edilmelidir.
2. İnfüzyon için 9 mg/ml (% 0.9) sodyum klorür çözeltisinden veya infüzyon için 50 mg/ml (% 5) glikoz çözeltisinden (100 ml'lik şişeden/poşetten alınan) alınan 5 ml iç duvarın yanından her flakona aseptik olarak ve yavaşça enjekte edilmelidir. Konsantrat her ne

kadar köpürse de, oluşan köpük miktarını en aza indirmek için her türlü çaba gösterilmelidir. İstenen dozu mg cinsinden elde etmek için yeterli sayıda MYCAMINE flakon sulandırılarak hazırlanmalıdır *(Bkz. Aşağıdaki tablo).*

3. Flakon yavaşça döndürülmelidir. ÇALKALAMAYINIZ. Toz tamamen çözünecektir. Konsantrat hemen kullanılmalıdır. Flakon yalnızca tek kullanımlıktır. Bu nedenle, lütfen kullanılmayan sulandırılarak hazırlanmış konsantratı hemen atınız.

4. Sulandırılarak hazırlanmış konsantratın tamamı her bir flakondan çekilmeli ve başlangıçta alındığı infüzyon şişesine/poşetine geri boşaltılmalıdır. Seyreltilmiş infüzyon çözeltisi hemen kullanılmalıdır. Işıktan korunduğunda ve yukarıda açıklanan şekilde seyreltildiğinde 25°C'de 96 saat boyunca, kimyasal ve fiziksel kullanım stabilitesi gösterilmiştir.

5. İnfüzyon şişesi/poşeti, seyreltilmiş çözeltinin dağılması için yavaşça baş aşağı çevrilmeli, ancak köpüklenmenin önlenmesi için ÇALKALANMAMALIDIR. Çözelti bulanıksa veya çökelmişse kullanmayınız.

6. Seyreltilmiş infüzyon çözeltisi içeren infüzyon şişesi/poşeti, ışıktan korumak amacıyla kapanan ışık geçirmeyen bir poşete yerleştirilmelidir.

İnfüzyonluk çözeltinin hazırlanması

Doz (mg)	**Kullanılacak MYCAMINE flakonu (mg/flakon)**	**Flakon başına eklenecek sodyum klorür (%0.9) veya glikoz (%5) hacmi**	**Sulandırılarak hazırlanmış tozun hacmi (konsantrasyon)**	**Standart infüzyon (100 ml'ye kadar eklenmiş) Son konsantrasyonu**
50	1 x 50	5 ml	yaklaşık 5 ml (10 mg/ml)	0.5 mg/ml
100	1 x 100	5 ml	yaklaşık 5 ml (20 mg/ml)	1.0 mg/ml
150	1 x 100 + 1 x 50	5 ml	yaklaşık 10 ml	1.5 mg/ml
200	2 x 100	5 ml	yaklaşık 10 ml	2.0 mg/ml

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Sandoz İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Suryapı & Akel İş Merkezi Rüzgarlıbahçe Mah.
Şehit Sinan Eroğlu Cad. No: 6 34805 Kavacık/Beykoz/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2024/263

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 12.08.2024

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ