

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Mycamine 50 mg pulver til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder 50 mg micafungin (som natriumsalt).
Etter rekonstituering vil hver ml inneholde 10 mg micafungin (som natriumsalt).

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til infusjonsvæske, oppløsning.
Hvitt kompakt pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Mycamine er indisert for:

Voksne, ungdom ≥ 16 år og hos eldre:

- Behandling av invasiv candidiasis.
- Behandling av øsofag candidiasis hos pasienter hvor intravenøs behandling er passende.
- Profylakse mot *Candida*-infeksjon hos pasienter som gjennomgår allogeneisk hematopoetisk stamcelletransplantasjon, eller pasienter som forventes å få nøytropeni (absolutt nøyτροφiltall < 500 celler/ μ l) i 10 dager eller mer.

Barn (inkludert nyfødte) og ungdom < 16 år :

- Behandling av invasiv candidiasis.
- Profylakse mot *Candida*-infeksjon hos pasienter som gjennomgår allogeneisk hematopoetisk stamcelletransplantasjon, eller pasienter som forventes å få nøytropeni (absolutt nøyτροφiltall < 500 celler/ μ l) i 10 dager eller mer.

Når det skal avgjøres om Mycamine skal brukes bør det tas hensyn til den potensielle risikoen for utvikling av leversvulster (se pkt. 4.4). Mycamine bør derfor kun brukes når andre anti-soppmidler ikke er hensiktsmessige.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Nasjonale retningslinjer vedrørende riktig bruk av anti-soppmidler bør tas med i vurderingen.

Behandling med Mycamine bør initieres av en lege med erfaring i behandling av systemiske soppinfeksjoner.

Prøver for soppkultivering og andre relevante laboratorietester (inkludert histopatologi) bør tas før behandling for å isolere og identifisere årsaksorganisme(r). Behandlingen kan startes før dyrkingsresultatene og andre laboratorietester er kjent. Når prøveresultatene foreligger må imidlertid antimykotisk behandling justeres i samsvar med dette.

Dosering

Doseringen av Mycamine avhenger av pasientens kroppsvekt som oppgitt i følgende tabell:

Bruk hos voksne, ungdom ≥ 16 år og hos eldre

Indikasjon		
	Kroppsvekt > 40 kg	Kroppsvekt \leq 40 kg
Behandling av invasiv candidiasis	100 mg/dag*	2 mg/kg/dag*
Behandling av øsofagus candidiasis	150 mg/dag	3 mg/kg/dag
Profylakse mot <i>Candida</i> -infeksjon	50 mg/dag	1 mg/kg/dag

* Dersom pasientens respons er utilstrekkelig f.eks. mikrobenes persisterer eller at klinisk tilstand ikke forbedres, kan dosen økes til 200 mg/dag hos pasienter som veier > 40 kg, eller 4 mg/kg/dag hos pasienter som veier \leq 40 kg.

Behandlingsvarighet

Invasiv candidiasis: Behandlingsvarigheten av *Candida*-infeksjon bør være minimum 14 dager. Den antimykotiske behandlingen bør fortsette i minst én uke etter at det er oppnådd to påfølgende negative blodkulturer og **etter** at kliniske tegn og symptomer på infeksjon har opphørt.

Øsofagus candidiasis: Ved behandling av øsofagus candidiasis bør Mycamine administreres i minst én uke etter at kliniske tegn og symptomer har opphørt.

Profylakse mot *Candida*-infeksjoner: Ved profylakse mot *Candida*-infeksjon bør Mycamine administreres i minst én uke etter at nøytrofiltallet er normalisert.

Bruk hos barn ≥ 4 måneder opp til ungdom < 16 år

Indikasjon		
	Kroppsvekt > 40 kg	Kroppsvekt \leq 40 kg
Behandling av invasiv candidiasis	100 mg/dag*	2 mg/kg/dag*
Profylakse mot <i>Candida</i> -infeksjon	50 mg/dag	1 mg/kg/dag

*Dersom pasientens respons er utilstrekkelig, f.eks. mikrobenes persisterer eller at klinisk tilstand ikke forbedres, kan dosen økes til 200 mg/dag hos pasienter som veier > 40 kg eller 4 mg/kg/dag hos pasienter som veier \leq 40 kg.

Bruk hos barn (inkludert nyfødte) < 4 måneder

Indikasjon	
Behandling av invasiv candidiasis	4–10 mg/kg/dag*
Profylakse mot <i>Candida</i> -infeksjon	2 mg/kg/dag

*Micafungin i doser på 4 mg/kg til barn under 4 måneder tilsvarer omtrent legemiddeleksponeringen hos voksne som får 100 mg/dag til behandling av invasiv candidiasis. Ved mistenkt infeksjon i sentralnervesystemet bør det benyttes en høyere dose (f.eks. 10 mg/kg) på grunn av den doseavhengige penetreringen av micafungin i sentralnervesystemet (se pkt. 5.2).

Sikkerhet og effekt hos barn (inkludert nyfødte) under 4 måneder ved doser på 4 og 10 mg/kg til behandling av invasiv candidiasis som involverer sentralnervesystemet, har ikke blitt tilstrekkelig fastslått i kontrollerte kliniske studier.

Behandlingsvarighet

Invasiv candidiasis: Behandlingsvarigheten av *Candida*-infeksjon bør være minimum 14 dager. Behandlingen med soppmiddel bør fortsette i minst én uke etter at det er oppnådd to påfølgende negative blodkulturer og **etter** at kliniske tegn og symptomer på infeksjon har opphørt.

Profylakse mot *Candida*-infeksjoner: Ved profylakse mot *Candida*-infeksjon bør Mycamine administreres i minst én uke etter at nøytrofiltallet er normalisert. Det er begrenset erfaring med Mycamine hos pasienter under 2 år.

Kjønn/rase

Ingen dosejustering er nødvendig på grunnlag av kjønn eller rase (se pkt. 5.2).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2). Det foreligger ikke tilstrekkelige data for bruk av Mycamine hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon og bruk hos disse pasientene er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Administrasjonsmåte

Etter rekonstituering og fortykning bør oppløsningen administreres som intravenøs infusjon i løpet av ca. 1 time. Høyere infusjonshastighet kan føre til at histaminformidlede reaksjoner forekommer hyppigere.

For instruksjoner om rekonstituering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet, andre echinocandiner eller ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Virknninger på leveren:

Hos rotter ble det observert utvikling av foci med endrede hepatocytter og hepatocellulære svulster etter en behandlingsperiode på 3 måneder eller lenger. Den antatte terskelverdien for svulstutvikling hos rotter var omtrent i samme størrelsesorden som klinisk eksponering. Relevansen av dette funnet for klinisk bruk hos pasienter kan ikke ekskluderes. Under behandling med micafungin bør leverfunksjonen overvåkes nøye. Ved signifikant og vedvarende forhøyede verdier av ALAT/ASAT anbefales det tidlig seponering for å minimere risikoen for adaptiv regenerering og mulige påfølgende leversvulster. Behandling med micafungin bør gis etter nøye vurdering av nytte/ risiko, spesielt hos pasienter med alvorlig leversvikt eller kroniske leversykdommer som er et tegn på preneoplastiske lidelser, som for eksempel fremskreden leverfibrose, cirrhose, viral hepatitt, neonatal leversykdom eller kongenitale enzymdefekter, eller hos pasienter som får samtidig behandling som har hepatotoksiske og/eller gentoksiske egenskaper.

Behandling med micafungin ble forbundet med signifikant nedsatt leverfunksjon (økning i ALAT, ASAT eller total bilirubin $> 3 \times$ ULN) både hos friske frivillige og hos pasienter. Mer alvorlig nedsatt leverfunksjon, hepatitt eller leversvikt inkludert fatale tilfeller, er rapportert hos enkelte pasienter. Pediatriske pasienter under 1 år kan ha større tendens for leverskade (se pkt. 4.8).

Anafylaktiske reaksjoner

Anafylaktiske/anafylaktoide reaksjoner, inkludert sjokk, kan inntreffe under administrering av micafungin. Dersom disse reaksjonene oppstår bør infusjon av micafungin avbrytes og passende behandling igangsettes.

Hudreaksjoner

Eksfoliative hudreaksjoner som Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse har vært rapportert. Pasientene bør overvåkes nøye dersom de får utslett, og micafunginbehandlingen bør avbrytes dersom lesjoner utvikler seg.

Hemolyse

Det er i sjeldne tilfeller rapportert hemolyse, inkludert akutt intravaskulær hemolyse eller hemolytisk anemi, hos pasienter som behandles med micafungin. Pasienter som utvikler kliniske tegn på hemolyse eller har laboratorieprøver som viser hemolyse under behandling med micafungin, bør

overvåkes nøye for tegn på forverring av disse tilstandene, og risiko/nytte av å fortsette behandlingen med micafungin bør vurderes.

Nyreeffekter

Micafungin kan forårsake nyreproblemer, nyresvikt og unormale nyrefunksjonsprøver. Pasienter bør overvåkes nøye med hensyn på forverring av nyrefunksjonen.

Interaksjoner med andre legemidler

Samtidig administrering av micafungin og amfotericin B desoxycholat bør kun brukes når fordelene klart veier opp for risikoene, med nøye kontroll av amfotericin B desoxycholattoksisiteter (se pkt. 4.5).

Pasienter som får sirolimus, nifedipin eller itraconazol kombinert med Mycamine bør overvåkes for sirolimus-, nifedipin- eller itraconazol-toksisitet, og doseringen av sirolimus, nifedipin eller itraconazol reduseres om nødvendig (se pkt. 4.5).

Pediatrik populasjon

Enkelte bivirkninger inntraff hyppigere hos barn enn hos voksne (se pkt. 4.8).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Micafungin har et lavt interaksjonspotensiale med legemidler som omdannes via CYP3A-medierte metabolismeveier.

Det er gjennomført legemiddelinteraksjonsstudier hos friske mennesker for å evaluere potensialet for interaksjon mellom micafungin og mykofenolatmofetil, ciklosporin, takrolimus, prednisolon, sirolimus, nifedipin, flukonazol, ritonavir, rifampicin, itraconazol, vorikonazol og amfotericin B. I disse studiene ble det ikke funnet holdepunkter for at farmakokinetikken til Mycamine påvirkes. Dosejustering av Mycamine er ikke nødvendig ved samtidig administrering av disse legemidlene. Eksponering (AUC) for itraconazol, sirolimus og nifedipin viste en lett økning i nærvær av micafungin (henholdsvis 22 %, 21 % og 18 %).

Samtidig administrering av micafungin og amfotericin B desoxycholat ble forbundet med 30 % økning i amfotericin B desoxycholateksponisjon. Da dette kan være av klinisk betydning, bør denne samtidige administreringen kun brukes når fordelene klart veier opp for risikoene, med nøye kontroll av amfotericin B desoxycholattoksisiteter (se pkt. 4.4).

Pasienter som får sirolimus, nifedipin eller itraconazol i kombinasjon med Mycamine bør overvåkes for sirolimus-, nifedipin- eller itraconazoltoksisitet, og om nødvendig bør dosen av sirolimus, nifedipin eller itraconazol reduseres (se pkt. 4.4).

4.6 Graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke data fra bruk av micafungin hos gravide kvinner. I dyrestudier passerte micafungin placentabarrieren, og det ble observert reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Risikoen for mennesker er ukjent.

Mycamine skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig.

Amming

Det er ikke kjent om micafungin skilles ut i melken hos mennesker. Dyrestudier viser at micafungin skilles ut i melken hos dyr. En avgjørelse om man bør fortsette/avbryte ammingen, eller om man bør fortsette/avbryte behandlingen med Mycamine bør tas med tanke på barnets fordeler ved å bli ammet og morens fordeler av å fortsette behandling med Mycamine.

Fertilitet

Toksiske effekter på testikler ble observert i dyrestudier (se pkt. 5.3). Micafungin kan ha potensiale til å påvirke fertiliteten hos menn.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Bivirkninger som kan påvirke evnen til å kjøre eller bruke maskiner kan imidlertid forekomme (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerhetsprofilen for micafungin er basert på data fra 3028 pasienter som er behandlet med Mycamine i kliniske studier: 2002 pasienter hadde *Candida*-infeksjoner (inkludert candidemi, invasiv candidiasis og øsofaguscandidiasis), 375 hadde invasiv aspergillose (primært refraktære infeksjoner) og 651 ble behandlet profylaktisk mot systemiske soppinfeksjoner.

Pasientene som i de kliniske studiene ble behandlet med micafungin utgjør en gruppe av kritisk dårlige pasienter som krever samtidig behandling med flere legemidler inkludert antineoplastisk kjemoterapi, potente systemiske immunsuppressiva og bredspektret antibiotika. Disse pasientene hadde mange ulike komplekse underliggende sykdommer som malign hematologisk sykdom og HIV-infeksjon eller hadde fått et transplantat og/eller fikk intensivbehandling. Pasientene som fikk profylaktisk behandling med micafungin var de som gjennomgikk hematopoetisk stamcelletransplantasjon (HSCT) og hadde høy risiko for soppinfeksjoner.

Totalt 32,2 % av pasientene opplevde bivirkninger. De hyppigst rapporterte bivirkningene var kvalme (2,8 %), økt alkalisk fosfatase i blodet (2,7 %), flebitt (2,5 %, hovedsakelig hos HIV-infiserte pasienter som får infusjon via perifer inngang), oppkast (2,5 %), og økt aspartataminotransferase (ASAT) (2,3 %). Ingen klinisk signifikante forskjeller ble sett da sikkerhetsdataene ble analysert etter kjønn og rase.

Liste over bivirkninger i tabellform

I tabellen nedenfor er bivirkningene listet etter organsystemklasse og terminologi i henhold til MedDRA. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Organsystemklasse	Vanlige ≥ 1/100 til < 1/10	Mindre vanlige ≥ 1/1000 til < 1/100	Sjeldne ≥ 1/10 000 til < 1/1000	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	leukopeni, nøytropeni, anemi	pancytopeni, trombocytopeni, eosinofili, hypoalbuminemi	hemolytisk anemi, hemolyse (se pkt. 4.4)	disseminert intravaskulær koagulasjon
Forstyrrelser i immunsystemet		anafylaktiske / anafylakt oide reaksjoner (se pkt. 4.4), hypersensitivitet		
Endokrine sykdommer		hyperhidrose		
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	hypokalemi, hypomagnesemi, hypokalsemi	hyponatremi, hyperkalemi, hypofosfatemi, anoreksi		
Psykiatriske lidelser		insomni, angst, forvirring		
Nevrologiske sykdommer	hodepine	somnolens, skjelvinger, svimmelhet, dysgeusi		
Hjertesykdommer		takykardi, palpitasjoner, bradykardi		

Karsykdommer	flebitt	hypotensjon, hypertensjon, flushing		sjokk
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		dyspné		
Gastrointestinale sykdommer	kvalme, oppkast, diaré, abdominal smerte	dyspepsi, obstipasjon		
Sykdommer i lever og galleveier	økte blodverdier av alkalisk fosfatase, økt aspartataminotransferase (ASAT), økt alaninaminotransferase (ALAT), økte blodverdier av bilirubin (inkludert hyperbilirubinemi), unormale leverfunksjonstester	Leversvikt (se pkt. 4.4), økt gamma-glutamyltransferase (gamma-GT), ikterus, kolestase, hepatomegali, hepatitt		hepatocellulære skader, inkludert dødelige tilfeller (se pkt. 4.4)
Hud- og underhudssykdommer	utslett	urtikaria, pruritus, erytem		toksisk hudutslett, erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermisk nekrolyse (se pkt. 4.4)
Sykdommer i nyre og urinveier		økte blodverdier av kreatinin, økte blodverdier av urea, forverret nyresvikt		nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4), akutt nyresvikt
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	pyreksi, rigor	trombose på injeksjonsstedet, inflammasjon på infusjonsstedet, smerte på injeksjonsstedet, perifere ødemer		
Undersøkelser		økte blodverdier av laktatdehydrogenase		

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Mulige allergilignende reaksjoner

Symptomer som utslett og rigor er rapportert i kliniske studier. De fleste var milde til moderate og ikke begrensende for behandlingen. Alvorlige reaksjoner (f.eks. anafylaktoide reaksjoner 0,2 %, 6/3028) er rapportert som sjeldne under behandling med micafungin og bare hos pasienter med alvorlige underliggende sykdommer (f.eks. fremskreden AIDS, maligne tilstander) som krever samtidig behandling med flere legemidler.

Bivirkninger i leveren

I de kliniske studiene med micafungin var den totale insidensen av bivirkninger i leveren 8,6 % (260/3028) hos pasienter som ble behandlet med micafungin. De fleste bivirkningene i leveren var milde eller moderate. De hyppigste reaksjonene var økning i ALP (2,7 %), ASAT (2,3 %), ALAT

(2,0 %), blodbilirubin (1,6 %) og unormale leverfunksjonstester (1,5 %). Få pasienter (1,1 %; 0,4 % alvorlig) avbrøt behandling på grunn av en hepatisk hendelse. Tilfeller av alvorlig nedsatt leverfunksjon var mindre vanlig (se pkt. 4.4).

Reaksjoner på injeksjonsstedet

Ingen av bivirkningene på injeksjonsstedet var begrensede for behandlingen.

Pediatrik populasjon

Frekvensen av enkelte bivirkninger (listet i tabellen nedenfor) var høyere hos barn enn hos voksne. I tillegg fikk pediatrike pasienter under 1 år en økning i ALAT, ASAT og ALP ca. dobbelt så ofte sammenlignet med eldre pediatrike pasienter (se pkt. 4.4). Den mest sannsynlige årsaken til disse forskjellene var ulike underliggende sykdommer sammenlignet med voksne eller eldre pediatrike pasienter som ble observert i kliniske studier. Ved inklusjon i studien var andelen pediatrike pasienter med nøytropeni flere ganger større enn hos voksne pasienter (henholdsvis 40,2 % og 7,3 % av barn og voksne), samt allogeneisk HSCT (henholdsvis 29,4 % og 13,4 %) og hematologisk malignitet (henholdsvis 29,1 % og 8,7 %).

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

vanlige trombocytopeni

Hjertesykdommer

vanlige takykardi

Karsykdommer

vanlige hypertensjon, hypotensjon

Sykdommer i lever og galleveier

vanlige hyperbilirubinemi, hepatomegali

Sykdommer i nyre og urinveier

vanlige akutt nyresvikt, økte blodverdier av urea

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

I kliniske studier har gjentatte daglige doser på opptil 8 mg/kg (maksimal total dose 896 mg) blitt administrert til voksne uten at det er rapportert dosebegrensende toksisitet. I ett spontant tilfelle ble det rapportert at en dosering på 16 mg/kg/dag ble administrert til en nyfødt pasient. Det ble ikke observert bivirkninger relatert til denne høye dosen.

Det er ingen erfaring med overdosering av micafungin. Ved overdosering bør det gis generell støttende og symptomatisk behandling. Micafungin har høy grad av proteinbinding og kan ikke dialyseres.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antimykotika til systemisk bruk, andre antimykotika til systemisk bruk, ATC-kode: J02AX05

Virkningsmekanisme

Micafungin hemmer ikke-kompetitivt syntesen av 1,3-beta-D-glukan, en essensiell bestanddel i celleveggen hos sopp. 1,3-beta-D-glukan finnes ikke i celler hos pattedyr.

Micafungin viser fungicid aktivitet mot de fleste *Candida*-arter og utpreget hemming av aktivt voksende hyfer av *Aspergillus*-arter.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

I dyremodeller med candidiasis ble det observert en korrelasjon mellom eksponering for micafungin dividert på MIC (AUC/MIC) og effekt, definert som det forholdet som er nødvendig for å hindre progressiv soppvekst. Et forhold på ~2400 og ~1300 var nødvendig for henholdsvis *C. albicans* og *C. glabrata* i disse modellene. Ved anbefalt terapeutisk dose av Mycamine er disse forholdene oppnåelige for villtype-distribusjonen av *Candida spp.*

Resistensmekanismer

Som for alle antimikrobielle midler har tilfeller av redusert følsomhet og resistens vært rapportert, og kryssresistens med andre echinocandiner kan ikke utelukkes. Redusert følsomhet til echinocandiner har vært assosiert med mutasjoner i genene som koder for Fks1 og Fks2 for en større subenhet av glukansyntase.

Breakpoint

EUCAST-breakpoints

<i>Candida</i> -arter	MIC-breakpoint (mg/l)	
	≤S (sensitiv)	>R (resistent)
<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> ¹	Utilstrekkelig evidens	
<i>Candida krusei</i> ¹	Utilstrekkelig evidens	
<i>Candida guilliermondii</i> ¹	Utilstrekkelig evidens	
Andre <i>Candida spp.</i>	Utilstrekkelig evidens	

¹ MIC for *C. tropicalis* er 1-2 to-fold fortyningstrinn høyere enn for *C. albicans* og *C. glabrata*. I den kliniske studien var vellykket resultat numerisk noe lavere for *C. tropicalis* enn for *C. albicans* ved begge doseringer (100 og 150 mg daglig). Forskjellen var imidlertid ikke signifikant, og det er ikke kjent om den svarer til noen relevant klinisk forskjell. MIC for *C. krusei* er omkring tre to-fold fortyningstrinn høyere enn for *C. albicans*, og tilsvarende er MIC for *C. guilliermondii* omkring åtte to-fold fortyninger høyere. Dessuten var det kun noen få tilfeller som involverte disse artene i de kliniske forsøkene. Det betyr at det ikke finnes tilstrekkelig evidens for å indikere hvorvidt villtypepopulasjonen av disse patogenene kan betraktes som følsomme for micafungin.

Informasjon fra kliniske studier

Candidemi og invasiv candidiasis: Micafungin (100 mg/dag eller 2 mg/kg/dag) var like effektivt, og bedre tolerert enn liposomalt amfotericin B (3 mg/kg) som førstelinjebehandling av candidemi og invasiv candidiasis i en randomisert, dobbelblindet, multinasjonal ekvivalens ("non-inferiority")-studie. Micafungin og liposomalt amfotericin B ble begge tatt i en median behandlingsvarighet på 15 dager (område: 4-42 dager hos voksne; 12- 42 dager hos barn).

"Non-inferiority" ble vist for voksne pasienter, og lignende funn ble gjort for den pediatriske undergruppen (inkludert nyfødte og premature spedbarn). Effektfunnene var konsistente, uavhengig av infiserende *Candida*-art, primært infeksjonssted og nøytrophenistatus (se tabell). Micafungin viste en lavere reduksjon i gjennomsnittlig maksimal estimert glomerulær filtrasjonshastighet under behandling ($p < 0,001$) og en lavere insidens av infusjonsrelaterte reaksjoner ($p = 0,001$) enn liposomalt amfotericin B.

Total behandlingssuksess i per protokoll-settet, studie med invasiv candidiasis

	Micafungin		Liposomalt amfotericin B		Differanse (%) [95 % KI]
	N	n (%)	N	n (%)	
Voksne pasienter					
Total behandlingssuksess	202	181 (89,6)	190	170 (89,5)	0,1 [-5,9, 6,1] †
Total behandlingssuksess iht. nøytopenistatus					
Nøytropeni ved baseline	24	18 (75,0)	15	12 (80,0)	0,7 [-5,3, 6,7] ‡
Ingen nøytropeni ved baseline	178	163 (91,6)	175	158 (90,3)	
Barn					
Total behandlingssuksess	48	35 (72,9)	50	38 (76,0)	-2,7 [-17,3, 11,9] §
Alder < 2 år	26	21 (80,8)	31	24 (77,4)	
For tidlig fødte	10	7 (70,0)	9	6 (66,7)	
Ny fødte (0 dager til < 4 uker)	7	7 (100)	5	4 (80)	
Alder 2-15 år	22	14 (63,6)	19	14 (73,7)	
Voksne og barn samlet, total behandlingssuksess iht. <i>Candida</i>-art					
<i>Candida albicans</i>	102	91 (89,2)	98	89 (90,8)	
Ikke- <i>albicans</i> arter ¶: alle	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)	

† Raten for micafungin minus raten for liposomalt amfotericin B, og 2-sidig 95 % konfidensintervall for forskjellen i total behandlingssuksess basert på tilnærming til normalfordeling.

‡ Justert for nøytropenistatus: primært endepunkt.

§ Størrelsen på populasjonen av barn var ikke tilpasset testing av "non-inferiority".

¶ Klinisk effekt ble også observert (< 5 pasienter) hos følgende *Candida*-arter: *C.guilliermondii*, *C.famata*, *C.lusitanae*, *C.utilis*, *C.inconspicua* og *C.dublinsiensis*.

Øsofagus Candidiasis: I en randomisert, dobbelblindet studie med micafungin versus flukonazol som førstelinjebehandling av øsofagus candidiasis, fikk 518 pasienter minst én enkelt dose med studielegemiddel. Median behandlingsvarighet var 14 dager, og median gjennomsnittlig daglig dose var 150 mg for micafungin (N=260) og 200 mg for flukonazol (N=258). En endoskopi grad 0 (endoskopisk bekreftet tilheling) ved behandlingsslutt ble observert hos henholdsvis 87,7 % (228/260) og 88,0 % (227/258) av pasientene i micafungin- og flukonazolgruppene (95 % KI for forskjell: [-5,9 %, 5,3 %]). Den nedre grensen av 95 % KI var over den forhåndsdefinerte "non-inferiority" marginen på -10 %, noe som viste "non-inferiority". Type og forekomst av bivirkninger var lik for behandlingsgruppene.

Profylakse: Micafungin var mer effektiv enn flukonazol i å forhindre invasive soppinfeksjoner i pasientgrupper med høyere risiko for utvikling av systemiske soppinfeksjoner (pasienter som hadde gjennomgått hematopoetisk stamcelletransplantasjon [HSCT] i en randomisert, dobbelblindet, multisenterstudie). Behandlingssuksess ble definert som fravær av en påvist, sannsynlig eller mistenkt systemisk soppinfeksjon ved behandlingsslutt og fravær av en påvist eller sannsynlig systemisk soppinfeksjon ved studieslutt. De fleste pasientene (97 %, N=882) hadde nøytropeni ved baseline (nøytrofiler < 0,2 × 10⁹/liter): Nøytropeni vedvarte med en median på 13 dager. Det var en fast daglig dose på 50 mg (1,0 mg/kg) med micafungin og 400 mg (8 mg/kg) med flukonazol. Gjennomsnittlig behandlingsvarighet var 19 dager for micafungin og 18 dager for flukonazol i den voksne pasientgruppen (N=798) og 23 dager for begge behandlingsarmene i barnepasientgruppen (N=84). Graden av behandlingssuksess var statistisk signifikant høyere for micafungin enn for flukonazol (gjennombruddsinfeksjoner på 1,6 % versus 2,4 %). Gjennombruddsinfeksjoner forårsaket av *Aspergillus* ble sett hos 1 versus 7 pasienter, og påviste eller sannsynlige gjennombruddsinfeksjoner forårsaket av *Candida* ble sett hos 4 versus 2 pasienter i henholdsvis micafungin- og flukonazolgruppene. Andre gjennombruddsinfeksjoner ble forårsaket av *Fusarium* (henholdsvis 1 og 2 pasienter) og *Zygomycetes* (henholdsvis 1 og 0 pasienter). Type og forekomst av bivirkninger var lik for behandlingsgruppene.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Micafungin er et legemiddel som administreres intravenøst.

Farmakokinetikken er lineær i området for daglig dose 12,5-200 mg og 3-8 mg/kg. Det finnes ingen holdepunkter for systemisk akkumulering ved gjentatt administrering, og steady state nås vanligvis i løpet av 4-5 dager.

Distribusjon

Etter intravenøs administrering avtar konsentrasjonene av micafungin biekspensielt. Legemidlet distribueres raskt i vev.

I den systemiske sirkulasjonen er micafungin sterkt bundet til plasmaproteiner (> 99 %), hovedsakelig til albumin. Bindingen til albumin er uavhengig av konsentrasjonen av micafungin (10-100 mikrogram/ml).

Distribusjonsvolumet ved steady state (V_{ss}) var ca. 18-19 liter.

Biotransformasjon

Uendret micafungin er den viktigste forbindelsen i den systemiske sirkulasjonen. Det er vist at micafungin metaboliseres til flere forbindelser. Av disse er M-1 (katekolformen), M-2 (metoksyformen av M-1) og M-5 (hydroksylering av sidekjeden) av micafungin målt i systemisk sirkulasjon.

Eksposering for disse metabolittene er lav, og metabolitter bidrar ikke til micafungins totale behandlingseffekt.

Selv om micafungin er et substrat for CYP3A *in vitro* er ikke hydroksylering via CYP3A en viktig metaboliseringsvei for micafungin *in vivo*.

Eliminering og ekskresjon

Den gjennomsnittlige terminale halveringstiden er ca. 10-17 timer og forblir konsistent ved doser opptil 8 mg/kg og etter én enkelt og gjentatt administrering. Total clearance var 0,15-0,3 ml/min/kg hos friske personer og voksne pasienter, og er uavhengig av dose etter én enkelt og gjentatt administrering.

Etter administrering av én enkelt intravenøs dose av ^{14}C -micafungin (25 mg) til friske frivillige, ble 11,6 % av radioaktiviteten gjenfunnet i urinen og 71,0 % i fæces i løpet av 28 dager. Disse dataene indikerer at elimineringen av micafungin hovedsakelig er ikke-renal. I plasma ble det kun påvist sporkonsentrasjoner av metabolittene M-1 og M-2, og metabolitten M-5, som det finnes mer av, utgjorde totalt 6,5 % av mengden av moderforbindelsen.

Spesielle pasientgrupper

Barn: Hos barn var AUC-verdiene proporsjonale med dosen i området 0,5-4 mg/kg. Clearance ble påvirket av vekt, med gjennomsnittlige vektjusterte clearance-verdier som var 1,35 ganger høyere hos yngre barn (4 måneder til 5 år) og 1,14 ganger høyere hos barn i alderen 6 til 11 år. Eldre barn (12-16 år) hadde gjennomsnittlige clearance-verdier som ligner verdiene hos voksne pasienter. Gjennomsnittlig vektjustert clearance hos barn under 4 måneder er omkring 2,6 ganger høyere enn hos eldre barn (12-16 år) og 2,3 ganger høyere enn hos voksne.

En farmakokinetisk/farmakodynamisk "bridging"-studie viste at micafungin hadde en doseavhengig penetrering inn i sentralnervesystemet, der en minste AUC på 170 $\mu\text{g}\cdot\text{t/l}$ var nødvendig for å oppnå maksimal uttrydding av soppinfeksjonen i vevet i sentralnervesystemet. Farmakokinetisk populasjonsmodellering viste at en dose på 10 mg/kg til barn under 4 måneder ville være tilstrekkelig til å oppnå måleksposeringen for behandling av *Candida*-infeksjoner i sentralnervesystemet.

Eldre: Når administrert som én enkelt 1-times infusjon på 50 mg ligner micafungins farmakokinetikk hos eldre (alder 66-78 år) farmakokinetikken hos unge personer (20-24 år). Det er ikke nødvendig med dosejustering hos eldre.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon: I en studie med pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-score 7-9), (n=8), var micafungins farmakokinetikk ikke signifikant forskjellig fra den hos friske personer (n=8). Dosejustering er derfor ikke nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon. I en studie på pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score 10–12) (n=8) ble det funnet lavere plasmakonsentrasjoner av mikafungin og høyere plasmakonsentrasjoner av hydroksidmetabolitten (M-5) sammenliknet med friske frivillige (n=8). Disse opplysningene er utilstrekkelige til å støtte en doseanbefaling hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon: Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (glomerulær filteringsrate [GFR] < 30 ml/min) hadde ingen signifikant påvirkning på micafungins farmakokinetikk. Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Kjønn/rase: Kjønn og rase (kaukasisk, svart og orientalsk) hadde ingen signifikant påvirkning på micafungins farmakokinetikk. Det er ikke nødvendig med dosejustering på grunnlag av kjønn eller rase.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Hos rotter var utviklingen av foci med endrede hepatocytter og hepatocellulære svulster avhengig av både dose og varigheten på behandlingen med micafungin. Endringer i hepatocellulære foci som ble registrert etter behandling i 13 uker eller mer vedvarte en 13-ukersperiode etter seponering og utviklet seg til hepatocellulære svulster etter en behandlingsfri periode som varte resten av rottenes levetid. Det er ikke utført standard karsogenitetsstudier, men utviklingen av foci med endrede hepatocytter ble vurdert hos hunnrotter etter opptil 20 og 18 måneder etter avsluttet behandling på henholdsvis 3 og 6 måneder. I begge studiene økte forekomsten/antallet hepatocellulære svulster som ble observert etter den behandlingsfrie perioden på 18 og 20 måneder i høydosegruppen med 32 mg/kg/dag samt i gruppen med lavere dose (selv om dette ikke var statistisk signifikant). Plasmaeksponeringen ved den antatte terskelverdien for utvikling av svulst hos rotter (d.v.s. den dosen der ingen endringer i hepatocellulære foci og leversvulster ble påvist) var i samme størrelsesorden som den kliniske eksponeringen. Relevansen av leverkarsinogent potensiale for micafungin hos rotter for terapeutisk bruk hos mennesker er ikke kjent.

Toksikologien for micafungin etter gjentatt intravenøs dosering hos rotter og/eller hunder viste bivirkninger i lever, urinveier, røde blodceller og mannlige forplantningsorganer. Eksponeringsnivåene der disse effektene ikke forekommer (NOAEL) var i samme område som kliniskeksponering eller lavere. Det kan derfor forventes at disse bivirkningene kan oppstå hos mennesker ved klinisk bruk av micafungin.

I standardtester av sikkerhetsfarmakologi ble det sett kardiovaskulære og histaminfrigjørende effekter av micafungin og som viste seg å være avhengig av tiden over en viss terskel. Forlengelse av infusjonstiden reduserte maksimal plasmakonsentrasjon og så ut til å redusere disse effektene.

I toksisitetstudier med gjentatt dosering hos rotter var tegnene på levertoksisitet forhøyede nivåer av leverenzymmer og degenerative forandringer av hepatocytter, som ble ledsaget av tegn på kompensierende regenerering. Effekten på leveren hos hund besto av vektøkning og centrilobulær hypertrofi ingen degenerative hepatocyt endringer ble observert.

Hos rotter ble vakuolisering av epitelet i nyrebekkenet samt vakuolisering og fortykkelse (hyperplasi) av epitelet i urinblæren observert i en 26-ukers studie med gjentatte doseringer. I en annen 26-ukers studie forekom hyperplasi av overgangsepitelet i urinblæren med langt lavere insidens. Disse funnene viste reversibilitet over en oppfølgingsperiode på 18 måneder. Varigheten av micafungindosering i disse rottestudiene (6 måneder) overskrider normal varighet av micafungindosering hos pasienter (se pkt. 5.1).

Micafungin hemolyserte kaninblod *in vitro*. Hos rotter ble tegn på hemolytisk anemi observert etter gjentatte bolus-injeksjoner med micafungin. I studier med gjentatt dosering hos hunder ble det ikke observert hemolytisk anemi.

I studier av reproduksjons- og utviklingstoksisitet ble det registrert redusert fødselvekt hos avkommet. Det forekom én abort hos kaniner ved 32 mg/kg/dag. Hannrotter som ble behandlet intravenøst i 9 uker viste vakuolisering i bitestiklens duktale epitelceller, økt bitestikkelvekt og redusert antall spermier (med 15%). Disse endringene oppsto imidlertid ikke i studier med varighet på 13 og 26 uker. Hos voksne hunder ble atrofi av sædkanaler med vakuolisering av sædkanalenes epitel og redusert antall spermier i bitestiklene observert etter langvarig behandling (39 uker), men ikke etter 13 ukers behandlingsvarighet. Hos unge hunder ble det ikke registrert doseavhengige lesjoner i testiklene og bitestiklene ved behandlingsslutt, men etter en behandlingsfri periode på 13 uker ble det funnet en doseavhengig økning av lesjoner i gruppene som hadde fått behandling. Det ble ikke observert redusert fertilitet hos verken hunner eller hanner i de respektive funksjonelle ikke-kliniske studiene.

Micafungin var verken mutagen eller klastogen da det ble vurdert i et standardsett av tester *in vitro* og *in vivo*, inkludert en *in vitro*-studie med "unscheduled" DNA-syntese med hepatocytter fra rotter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Laktosemonohydrat
Sitronsyre, vannfri (for å justere pH)
Natriumhydroksid (for å justere pH)

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med eller infunderes sammen med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass: 3 år.

Rekonstituert konsentrat i hetteglass:

Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk er vist i opptil 48 timer ved 25 °C ved rekonstituering med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske eller glukose 50 mg/ml (5 %) infusjonsvæske.

Fortynnet infusjonsoppløsning:

Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk er vist i 96 timer ved 25°C når beskyttet mot lys og fortynnet med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske eller glukose 50 mg/ml (5 %) infusjonsvæske.

Mycamine inneholder ingen konserveringsmidler. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør rekonstituert og fortynnet oppløsning brukes umiddelbart. Dersom den ikke brukes umiddelbart, er brukeren ansvarlig for oppbevaringstiden under bruk og oppbevaringsbetingelsene før bruk, som vanligvis ikke skal være lenger enn 24 timer ved 2-8 °C, med mindre rekonstitueringen og fortynningen er utført under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Uåpnede hetteglass: Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Se pkt. 6.3 for oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering og fortynning av legemidlet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

10 ml hetteglass av Type I-glass med en isobutylene-isopren gummipropp (laminert med PTFE) og en avrivbar hette. Hetteglasset er pakket i en UV-beskyttende film.

Leveres i pakninger med 1 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Mycamine må ikke blandes med eller infunderes sammen med andre legemidler enn de som er angitt nedenfor. Ved bruk av aseptiske teknikker ved romtemperatur, rekonstrueres og fortynnes Mycamine som beskrevet:

1. Plastetten må fjernes fra hetteglasset og proppen desinfiseres med alkohol.
2. 5 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske eller glukose 50 mg/ml (5 %) infusjonsvæske (tatt fra en flaske/pose med 100 ml) bør injiseres aseptisk og langsomt inn i hvert hetteglass, langs siden av den indre veggen. Selv om konsentratet skummer bør det gjøres forsøk på å minimalisere skumdannelsen. Et tilstrekkelig antall hetteglass med Mycamine må rekonstrueres for å oppnå dosen i mg som kreves (se tabellen nedenfor).
3. Hetteglasset bør roteres forsiktig. IKKE RIST. Pulveret vil løse seg opp fullstendig. Konsentratet bør brukes umiddelbart. Hetteglasset er kun til engangsbruk. Ubrukt rekonstituert konsentrat skal derfor kastes umiddelbart.
4. Alt det rekonstituerte konsentratet bør trekkes ut fra hvert hetteglass og føres tilbake til infusjonsflasken/posen der det opprinnelig ble tatt ut fra. Fortynnet oppløsning bør brukes umiddelbart. Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk er vist i 96 timer ved 25 °C når beskyttet mot lys og fortynnet som beskrevet ovenfor.
5. Infusjonsflasken/posen bør vendes forsiktig for å fordele den fortynnede oppløsningen, men IKKE rystes for å unngå skumming. Bruk ikke oppløsningen hvis den er blakket eller har utfellinger.
6. Infusjonsflasken/posen som inneholder den fortynnede infusjonsvæsken bør settes inn i en ugjennomsiktig pose som kan lukkes for å beskytte mot lys.

Tilberedning av infusjonsvæsken

Dose (mg)	Hetteglass med Mycamine som skal brukes (mg/hetteglass)	Volum natriumklorid (0,9 %) eller glukose (5 %) som skal tilsettes hvert hetteglass	Volum (konsentrasjon) av rekonstituert pulver	Standardinfusjon (fortynnet til 100 ml) Sluttkonsentrasjon
50	1 x 50	5 ml	ca. 5 ml (10 mg/ml)	0,50 mg/ml
100	1 x 100	5 ml	ca. 5 ml (20 mg/ml)	1,0 mg/ml
150	1 x 100 + 1 x 50	5 ml	ca. 10 ml	1,5 mg/ml
200	2 x 100	5 ml	ca. 10 ml	2,0 mg/ml

Etter rekonstruering og fortynning bør oppløsningen administreres via intravenøs infusjon i løpet av ca. 1 time.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/448/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 25 april 2008

Dato for siste fornyelse: 20. desember 2012

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Mycamine 100 mg pulver til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder 100 mg micafungin (som natriumsalt).
Etter rekonstituering vil hver ml inneholde 20 mg micafungin (som natriumsalt).

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til infusjonsvæske, oppløsning.
Hvitt kompakt pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Mycamine er indisert for:

Voksne, ungdom ≥ 16 år og hos eldre:

- Behandling av invasiv candidiasis.
- Behandling av øsofag candidiasis hos pasienter hvor intravenøs behandling er passende.
- Profylakse mot *Candida*-infeksjon hos pasienter som gjennomgår allogeneisk hematopoetisk stamcelletransplantasjon, eller pasienter som forventes å få nøytropeni (absolutt nøyτροφiltall < 500 celler/ μ l) i 10 dager eller mer.

Barn (inkludert nyfødte) og ungdom < 16 år:

- Behandling av invasiv candidiasis.
- Profylakse mot *Candida*-infeksjon hos pasienter som gjennomgår allogeneisk hematopoetisk stamcelletransplantasjon, eller pasienter som forventes å få nøytropeni (absolutt nøyτροφiltall < 500 celler/ μ l) i 10 dager eller mer.

Når det skal avgjøres om Mycamine skal brukes bør det tas hensyn til den potensielle risikoen for utvikling av leversvulster (se pkt. 4.4). Mycamine bør derfor kun brukes når andre anti-soppmidler ikke er hensiktsmessige.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Nasjonale retningslinjer vedrørende riktig bruk av anti-soppmidler bør tas med i vurderingen.

Behandling med Mycamine bør initieres av en lege med erfaring i behandling av systemiske soppinfeksjoner.

Prøver for soppkultivering og andre relevante laborietester (inkludert histopatologi) bør tas før behandling for å isolere og identifisere årsaksorganisme(r). Behandlingen kan startes før dyrkingsresultatene og andre laborietester er kjent. Når prøveresultatene foreligger må imidlertid antimykotisk behandling justeres i samsvar med dette.

Dosering

Doseringen av Mycamine avhenger av pasientens kroppsvekt som oppgitt i følgende tabell:

Bruk hos voksne, ungdom ≥ 16 år og hos eldre

<u>Indikasjon</u>		
	Kroppsvekt > 40 kg	Kroppsvekt \leq 40 kg
Behandling av invasiv candidiasis	100 mg/dag*	2 mg/kg/dag*
Behandling av øsofagus candidiasis	150 mg/dag	3 mg/kg/dag
Profylakse mot <i>Candida</i> -infeksjon	50 mg/dag	1 mg/kg/dag

* Dersom pasientens respons er utilstrekkelig f.eks. mikrobenes persisterer eller at klinisk tilstand ikke forbedres, kan dosen økes til 200 mg/dag hos pasienter som veier > 40 kg, eller 4 mg/kg/dag hos pasienter som veier \leq 40 kg.

Behandlingsvarighet

Invasiv candidiasis: Behandlingsvarigheten av *Candida*-infeksjon bør være minimum 14 dager. Den antimykotiske behandlingen bør fortsette i minst én uke etter at det er oppnådd to påfølgende negative blodkulturer og **etter** at kliniske tegn og symptomer på infeksjon har opphørt.

Øsofagus candidiasis: Ved behandling av øsofagus candidiasis bør Mycamine administreres i minst én uke etter at kliniske tegn og symptomer har opphørt.

Profylakse mot *Candida*-infeksjoner: Ved profylakse mot *Candida*-infeksjon bør Mycamine administreres i minst én uke etter at nøytrofiltallet er normalisert.

Bruk hos barn ≥ 4 måneder opptil ungdom < 16 år

<u>Indikasjon</u>		
	Kroppsvekt > 40 kg	Kroppsvekt \leq 40 kg
Behandling av invasiv candidiasis	100 mg/dag*	2 mg/kg/dag*
Profylakse mot <i>Candida</i> -infeksjon	50 mg/dag	1 mg/kg/dag

*Dersom pasientens respons er utilstrekkelig, f.eks. mikrobenes persisterer eller at klinisk tilstand ikke forbedres, kan dosen økes til 200 mg/dag hos pasienter som veier > 40 kg eller 4 mg/kg/dag hos pasienter som veier \leq 40 kg.

Bruk hos barn (inkludert nyfødte) < 4 måneder

<u>Indikasjon</u>	
Behandling av invasiv candidiasis	4–10 mg/kg/dag*
Profylakse mot <i>Candida</i> -infeksjon	2 mg/kg/dag

*Micafungin i doser på 4 mg/kg til barn under 4 måneder tilsvarer omtrent legemiddeleksponeringen hos voksne som får 100 mg/dag til behandling av invasiv candidiasis. Ved mistenkt infeksjon i sentralnervesystemet bør det benyttes en høyere dose (f.eks. 10 mg/kg) på grunn av den doseavhengige penetreringen av micafungin i sentralnervesystemet (se pkt. 5.2).

Sikkerhet og effekt hos barn (inkludert nyfødte) under 4 måneder ved doser på 4 og 10 mg/kg til behandling av invasiv candidiasis som involverer sentralnervesystemet, har ikke blitt tilstrekkelig fastslått i kontrollerte kliniske studier.

Behandlingsvarighet

Invasiv candidiasis: Behandlingsvarigheten av *Candida*-infeksjon bør være minimum 14 dager. Behandlingen med soppmiddel bør fortsette i minst én uke etter at det er oppnådd to påfølgende negative blodkulturer og **etter** at kliniske tegn og symptomer på infeksjon har opphørt.

Profylakse mot *Candida*-infeksjoner: Ved profylakse mot *Candida*-infeksjon bør Mycamine administreres i minst én uke etter at nøytrofiltallet er normalisert. Det er begrenset erfaring med Mycamine hos pasienter under 2 år.

Kjønn/rase

Ingen dosejustering er nødvendig på grunnlag av kjønn eller rase (se pkt. 5.2).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2). Det foreligger ikke tilstrekkelige data for bruk av Mycamine hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon og bruk hos disse pasientene er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Administrasjonsmåte

Etter rekonstituering og fortykning bør oppløsningen administreres som intravenøs infusjon i løpet av ca. 1 time. Høyere infusjonshastighet kan føre til at histaminformidlede reaksjoner forekommer hyppigere.

For instruksjoner om rekonstituering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet, andre echinocandiner eller ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Virkninger på leveren:

Hos rotter ble det observert utvikling av foci med endrede hepatocytter og hepatocellulære svulster etter en behandlingsperiode på 3 måneder eller lenger. Den antatte terskelverdien for svulstutvikling hos rotter var omtrent i samme størrelsesorden som klinisk eksponering. Relevansen av dette funnet for klinisk bruk hos pasienter kan ikke ekskluderes. Under behandling med micafungin bør leverfunksjonen overvåkes nøye. Ved signifikant og vedvarende forhøyede verdier av ALAT/ASAT anbefales det tidlig seponering for å minimere risikoen for adaptiv regenerering og mulige påfølgende leversvulster. Behandling med micafungin bør gis etter nøye vurdering av nytte/ risiko, spesielt hos pasienter med alvorlig leversvikt eller kroniske leversykdommer som er et tegn på preneoplastiske lidelser, som for eksempel fremskreden leverfibrose, cirrhose, viral hepatitt, neonatal leversykdom eller kongenitale enzymdefekter, eller hos pasienter som får samtidig behandling som har hepatotoksiske og/eller gentoksiske egenskaper.

Behandling med micafungin ble forbundet med signifikant nedsatt leverfunksjon (økning i ALAT, ASAT eller total bilirubin $> 3 \times$ ULN) både hos friske frivillige og hos pasienter. Mer alvorlig nedsatt leverfunksjon, hepatitt eller leversvikt inkludert fatale tilfeller, er rapportert hos enkelte pasienter. Pediatriske pasienter under 1 år kan ha større tendens for leverskade (se pkt. 4.8).

Anafylaktiske reaksjoner

Anafylaktiske/anafylaktoide reaksjoner, inkludert sjokk, kan inntreffe under administrering av micafungin. Dersom disse reaksjonene oppstår bør infusjon av micafungin avbrytes og passende behandling igangsettes.

Hudreaksjoner

Eksfoliative hudreaksjoner som Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse har vært rapportert. Pasientene bør overvåkes nøye dersom de får utslett, og micafunginbehandlingen bør avbrytes dersom lesjoner utvikler seg.

Hemolyse

Det er i sjeldne tilfeller rapportert hemolyse, inkludert akutt intravaskulær hemolyse eller hemolytisk anemi, hos pasienter som behandles med micafungin. Pasienter som utvikler kliniske tegn på hemolyse eller har laboratorieprøver som viser hemolyse under behandling med micafungin, bør overvåkes nøye for tegn på forverring av disse tilstandene, og risiko/nytte av å fortsette behandlingen med micafungin bør vurderes.

Nyreeffekter

Micafungin kan forårsake nyreproblemer, nyresvikt og unormale nyrefunksjonsprøver. Pasienter bør overvåkes nøye med hensyn på forverring av nyrefunksjonen.

Interaksjoner med andre legemidler

Samtidig administrering av micafungin og amfotericin B desoxycholattoksisisitet bør kun brukes når fordelene klart veier opp for risikoene, med nøye kontroll av amfotericin B desoxycholattoksisisiteter (se pkt. 4.5).

Pasienter som får sirolimus, nifedipin eller itrakonazol kombinert med Mycamine bør overvåkes for sirolimus-, nifedipin- eller itrakonazol-toksisisitet, og doseringen av sirolimus, nifedipin eller itrakonazol reduseres om nødvendig (se pkt. 4.5).

Pediatrik populasjon

Enkelte bivirkninger inntraff hyppigere hos barn enn hos voksne (se pkt. 4.8).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Micafungin har et lavt interaksjonspotensiale med legemidler som omdannes via CYP3A-medierte metabolismeveier.

Det er gjennomført legemiddelinteraksjonsstudier hos friske mennesker for å evaluere potensialet for interaksjon mellom micafungin og mykofenolattofetil, ciklosporin, takrolimus, prednisolon, sirolimus, nifedipin, flukonazol, ritonavir, rifampicin, itrakonazol, vorikonazol og amfotericin B. I disse studiene ble det ikke funnet holdepunkter for at farmakokinetikken til Mycamine påvirkes. Dosejustering av Mycamine er ikke nødvendig ved samtidig administrering av disse legemidlene. Eksponering (AUC) for itrakonazol, sirolimus og nifedipin viste en lett økning i nærvær av micafungin (henholdsvis 22 %, 21 % og 18 %).

Samtidig administrering av micafungin og amfotericin B desoxycholattoksisisitet ble forbundet med 30% økning i amfotericin B desoxycholattoksisisitet. Da dette kan være av klinisk betydning, bør denne samtidige administreringen kun brukes når fordelene klart veier opp for risikoene, med nøye kontroll av amfotericin B desoxycholattoksisisiteter (se pkt. 4.4).

Pasienter som får sirolimus, nifedipin eller itrakonazol i kombinasjon med Mycamine bør overvåkes for sirolimus-, nifedipin- eller itrakonazol-toksisisitet, og om nødvendig bør dosen av sirolimus, nifedipin eller itrakonazol reduseres (se pkt. 4.4).

4.6 Graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke data fra bruk av micafungin hos gravide kvinner. I dyrestudier passerte micafungin placentabarrieren, og det ble observert reproduksjonstoksisisitet (se pkt. 5.3). Risikoen for mennesker er ukjent.

Mycamine skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig.

Amming

Det er ikke kjent om micafungin skilles ut i melken hos mennesker. Dyrestudier viser at micafungin skilles ut i melken hos dyr. En avgjørelse om man bør fortsette/avbryte ammingen, eller om man bør fortsette/avbryte behandlingen med Mycamine bør tas med tanke på barnets fordeler ved å bli ammet og morens fordeler av å fortsette behandling med Mycamine.

Fertilitet

Toksiske effekter på testikler ble observert i dyrestudier (se pkt. 5.3). Micafungin kan ha potensiale til å påvirke fertiliteten hos menn.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Bivirkninger som kan påvirke evnen til å kjøre eller bruke maskiner kan imidlertid forekomme (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerhetsprofilen for micafungin er basert på data fra 3028 pasienter som er behandlet med Mycamine i kliniske studier: 2002 pasienter hadde *Candida*-infeksjoner (inkludert candidemi, invasiv candidiasis og øsofagusandidiasis), 375 hadde invasiv aspergillose (primært refraktære infeksjoner) og 651 ble behandlet profylaktisk mot systemiske soppinfeksjoner.

Pasientene som i de kliniske studiene ble behandlet med micafungin utgjør en gruppe av kritisk dårlige pasienter som krever samtidig behandling med flere legemidler inkludert antineoplastisk kjemoterapi, potente systemiske immunsuppressiva og bredspektret antibiotika. Disse pasientene hadde mange ulike komplekse underliggende sykdommer som malign hematologisk sykdom og HIV-infeksjon eller hadde fått et transplantat og/eller fikk intensivbehandling. Pasientene som fikk profylaktisk behandling med micafungin var de som gjennomgikk hematopoetisk stamcelletransplantasjon (HSCT) og hadde høy risiko for soppinfeksjoner.

Totalt 32,2 % av pasientene opplevde bivirkninger. De hyppigst rapporterte bivirkningene var kvalme (2,8 %), økt alkalisk fosfatase i blodet (2,7 %), flebitt (2,5 %, hovedsakelig hos HIV-infiserte pasienter som får infusjon via perifer inngang), oppkast (2,5 %), og økt aspartataminotransferase (ASAT) (2,3 %). Ingen klinisk signifikante forskjeller ble sett da sikkerhetsdataene ble analysert etter kjønn og rase.

Liste over bivirkninger i tabellform

I tabellen nedenfor er bivirkningene listet etter organsystemklasse og terminologi i henhold til MedDRA. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Organsystemklasse	Vanlige ≥ 1/100 til < 1/10	Mindre vanlige ≥ 1/1000 til < 1/100	Sjeldne ≥ 1/10 000 til < 1/1000	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	leukopeni, nøytropeni, anemi	pancytopeni, trombocytopeni, eosinofili, hypoalbuminemi	hemolytisk anemi, hemolyse (se pkt. 4.4)	disseminert intravaskulær koagulasjon
Forstyrrelser i immunsystemet		anafylaktiske / anafylakt oide reaksjoner (se pkt. 4.4), hypersensitivitet		
Endokrine sykdommer		hyperhidrose		
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	hypokalemi, hypomagnesemi, hypokalsemi	hyponatremi, hyperkalemi, hypofosfatemi, anoreksi		
Psykiatriske lidelser		insomni, angst, forvirring		
Nevrologiske sykdommer	hodepine	somnolens, skjelvinger, svimmelhet, dysgeusi		
Hjertesykdommer		takykardi, palpitasjoner, bradykardi		
Karsykdommer	flebitt	hypotensjon, hypertensjon, flushing		sjokk
Sykdommer i		dyspné		

respirasjonsorganer, thorax og mediastinum				
Gastrointestinale sykdommer	kvalme, oppkast, diaré, abdominal smerte	dyspepsi, obstipasjon		
Sykdommer i lever og galleveier	økte blodverdier av alkalisk fosfatase, økt aspartataminotransferase (ASAT), økt alaninaminotransferase (ALAT), økte blodverdier av bilirubin (inkludert hyperbilirubinemi), unormale leverfunksjonstester	Leversvikt (se pkt. 4.4), økt gamma-glutamyltransferase (gamma-GT), ikterus, kolestase, hepatomegali, hepatitt		hepatocellulære skader, inkludert dødelige tilfeller (se pkt. 4.4)
Hud- og underhudssykdommer	utslett	urtikaria, pruritus, erytem		toksisk hudutslett, erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermisk nekrolyse (se pkt. 4.4)
Sykdommer i nyre og urinveier		økte blodverdier av kreatinin, økte blodverdier av urea, forverret nyresvikt		nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4), akutt nyresvikt
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	pyreksi, rigor	trombose på injeksjonsstedet, inflammasjon på infusjonsstedet, smerte på injeksjonsstedet, perifere ødemer		
Undersøkelser		økte blodverdier av laktatdehydrogenase		

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Mulige allergilignende reaksjoner

Symptomer som utslett og rigor er rapportert i kliniske studier. De fleste var milde til moderate og ikke begrensende for behandlingen. Alvorlige reaksjoner (f.eks. anafylaktoide reaksjoner 0,2 %, 6/3028) er rapportert som sjeldne under behandling med micafungin og bare hos pasienter med alvorlige underliggende sykdommer (f.eks. fremskreden AIDS, maligne tilstander) som krever samtidig behandling med flere legemidler.

Bivirkninger i leveren

I de kliniske studiene med micafungin var den totale insidensen av bivirkninger i leveren 8,6 % (260/3028) hos pasienter som ble behandlet med micafungin. De fleste bivirkningene i leveren var milde eller moderate. De hyppigste reaksjonene var økning i ALP (2,7 %), ASAT (2,3 %), ALAT (2,0 %), blodbilirubin (1,6 %) og unormale leverfunksjonstester (1,5 %). Få pasienter (1,1 %; 0,4 % alvorlig) avbrøt behandling på grunn av en hepatisk hendelse. Tilfeller av alvorlig nedsatt leverfunksjon var mindre vanlig (se pkt. 4.4).

Reaksjoner på injeksjonsstedet

Ingen av bivirkningene på injeksjonsstedet var begrensende for behandlingen.

Pediatrik populasjon

Frekvensen av enkelte bivirkninger (listet i tabellen nedenfor) var høyere hos barn enn hos voksne. I tillegg fikk pediatrike pasienter under 1 år en økning i ALAT, ASAT og ALP ca. dobbelt så ofte sammenlignet med eldre pediatrike pasienter (se pkt. 4.4). Den mest sannsynlige årsaken til disse forskjellene var ulike underliggende sykdommer sammenlignet med voksne eller eldre pediatrike pasienter som ble observert i kliniske studier. Ved inklusjon i studien var andelen pediatrike pasienter med nøytropeni flere ganger større enn hos voksne pasienter (henholdsvis 40,2 % og 7,3 % av barn og voksne), samt allogeneisk HSCT (henholdsvis 29,4 % og 13,4 %) og hematologisk malignitet (henholdsvis 29,1 % og 8,7 %).

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

vanlige trombocytopeni

Hjertesykdommer

vanlige takykardi

Karsykdommer

vanlige hypertensjon, hypotensjon

Sykdommer i lever og galleveier

vanlige hyperbilirubinemi, hepatomegali

Sykdommer i nyre og urinveier

vanlige akutt nyresvikt, økte blodverdier av urea

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

I kliniske studier har gjentatte daglige doser på opptil 8 mg/kg (maksimal total dose 896 mg) blitt administrert til voksne uten at det er rapportert dosebegrensende toksisitet. I ett spontant tilfelle ble det rapportert at en dosering på 16 mg/kg/dag ble administrert til en nyfødt pasient. Det ble ikke observert bivirkninger relatert til denne høye dosen.

Det er ingen erfaring med overdosering av micafungin. Ved overdosering bør det gis generell støttende og symptomatisk behandling. Micafungin har høy grad av proteinbinding og kan ikke dialyseres.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antimykotika til systemisk bruk, andre antimykotika til systemisk bruk, ATC-kode: J02AX05

Virkningsmekanisme

Micafungin hemmer ikke-kompetitivt syntesen av 1,3-beta-D-glukan, en essensiell bestanddel i celleveggen hos sopp. 1,3-beta-D-glukan finnes ikke i celler hos pattedyr.

Micafungin viser fungicid aktivitet mot de fleste *Candida*-arter og utpreget hemming av aktivt voksende hyfer av *Aspergillus*-arter.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

I dyremodeller med candidiasis ble det observert en korrelasjon mellom eksponering for micafungin dividert på MIC (AUC/MIC) og effekt, definert som det forholdet som er nødvendig for å hindre progressiv soppvekst. Et forhold på ~2400 og ~1300 var nødvendig for henholdsvis *C. albicans* og *C. glabrata* i disse modellene. Ved anbefalt terapeutisk dose av Mycamine er disse forholdene oppnåelige for villtype-distribusjonen av *Candida spp.*

Resistensmekanismer

Som for alle antimikrobielle midler har tilfeller av redusert følsomhet og resistens vært rapportert, og kryssresistens med andre echinocandiner kan ikke utelukkes. Redusert følsomhet til echinocandiner har vært assosiert med mutasjoner i genene som koder for Fks1 og Fks2 for en større subenhet av glukansyntase.

Breakpoint

EUCAST-breakpoints

<i>Candida</i> -arter	MIC-breakpoint (mg/l)	
	≤S (sensitiv)	>R (resistent)
<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> ¹	Utilstrekkelig evidens	
<i>Candida krusei</i> ¹	Utilstrekkelig evidens	
<i>Candida guilliermondii</i> ¹	Utilstrekkelig evidens	
Andre <i>Candida spp.</i>	Utilstrekkelig evidens	

¹ MIC for *C. tropicalis* er 1-2 to-fold fortytningstrinn høyere enn for *C. albicans* og *C. glabrata*. I den kliniske studien var vellykket resultat numerisk noe lavere for *C. tropicalis* enn for *C. albicans* ved begge doseringer (100 og 150 mg daglig). Forskjellen var imidlertid ikke signifikant, og det er ikke kjent om den svarer til noen relevant klinisk forskjell. MIC for *C. krusei* er omkring tre to-fold fortytningstrinn høyere enn for *C. albicans*, og tilsvarende er MIC for *C. guilliermondii* omkring åtte to-fold fortytninger høyere. Dessuten var det kun noen få tilfeller som involverte disse artene i de kliniske forsøkene. Det betyr at det ikke finnes tilstrekkelig evidens for å indikere hvorvidt villtypepopulasjonen av disse patogenene kan betraktes som følsomme for micafungin.

Informasjon fra kliniske studier

Candidemi og invasiv candidiasis: Micafungin (100 mg/dag eller 2 mg/kg/dag) var like effektivt, og bedre tolerert enn liposomalt amfotericin B (3 mg/kg) som førstelinjebehandling av candidemi og invasiv candidiasis i en randomisert, dobbelblindet, multinasjonalt ekvivalens ("non-inferiority")-studie. Micafungin og liposomalt amfotericin B ble begge tatt i en median behandlingsvarighet på 15 dager (område: 4-42 dager hos voksne; 12- 42 dager hos barn).

"Non-inferiority" ble vist for voksne pasienter, og lignende funn ble gjort for den pediatriske undergruppen (inkludert nyfødte og premature spedbarn). Effektfunnene var konsistente, uavhengig av infiserende *Candida*-art, primært infeksjonssted og nøytrophenistatus (se tabell). Micafungin viste en lavere reduksjon i gjennomsnittlig maksimal estimert glomerulær filtrasjonshastighet under behandling ($p < 0,001$) og en lavere insidens av infusjonsrelaterte reaksjoner ($p = 0,001$) enn liposomalt amfotericin B.

Total behandlingssuksess i per protokoll-settet, studie med invasiv candidiasis

	Micafungin	Liposomalt amfotericin B	Differanse (%) [95 % KI]

	N	n (%)	N	n (%)	
Voksne pasienter					
Total behandlingssuksess	202	181 (89,6)	190	170 (89,5)	0,1 [-5,9, 6,1] †
Total behandlingssuksess iht. nøytopenistatus					
Nøytropeni ved baseline	24	18 (75,0)	15	12 (80,0)	0,7 [-5,3, 6,7] ‡
Ingen nøytropeni ved baseline	178	163 (91,6)	175	158 (90,3)	
Barn					
Total behandlingssuksess	48	35 (72,9)	50	38 (76,0)	-2,7 [-17,3, 11,9] §
Alder < 2 år	26	21 (80,8)	31	24 (77,4)	
For tidlig fødte	10	7 (70,0)	9	6 (66,7)	
Nyfødte (0 dager til < 4 uker)	7	7 (100)	5	4 (80)	
Alder 2-15 år	22	14 (63,6)	19	14 (73,7)	
Voksne og barn samlet, total behandlingssuksess iht. <i>Candida</i>-art					
<i>Candida albicans</i>	102	91 (89,2)	98	89 (90,8)	
Ikke- <i>albicans</i> arter ¶: alle	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)	

† Raten for micafungin minus raten for liposomt amfotericin B, og 2-sidig 95 % konfidensintervall for forskjellen i total behandlingssuksess basert på tilnærming til normalfordeling.

‡ Justert for nøytropenistatus: primært endepunkt.

§ Størrelsen på populasjonen av barn var ikke tilpasset testing av "non-inferiority".

¶ Klinisk effekt ble også observert (< 5 pasienter) hos følgende *Candida*-arter: *C.guilliermondii*, *C.famata*, *C.lusitaniae*, *C.utilis*, *C.inconspicua* og *C.dublinsiensis*.

Øsofaguscandidiasis: I en randomisert, dobbelblindet studie med micafungin versus flukonazol som førstelinjebehandling av øsofaguscandidiasis, fikk 518 pasienter minst én enkelt dose med studielegemiddel. Median behandlingsvarighet var 14 dager, og median gjennomsnittlig daglig dose var 150 mg for micafungin (N=260) og 200 mg for flukonazol (N=258). En endoskopi grad 0 (endoskopisk bekreftet tilheling) ved behandlingsslutt ble observert hos henholdsvis 87,7 % (228/260) og 88,0 % (227/258) av pasientene i micafungin- og flukonazolgruppene (95 % KI for forskjell: [-5,9 %, 5,3 %]). Den nedre grensen av 95 % KI var over den forhåndsdefinerte "non-inferiority" marginen på -10 %, noe som viste "non-inferiority". Type og forekomst av bivirkninger var lik for behandlingsgruppene.

Profylakse: Micafungin var mer effektiv enn flukonazol i å forhindre invasive soppinfeksjoner i pasientgrupper med høyere risiko for utvikling av systemiske soppinfeksjoner (pasienter som hadde gjennomgått hematopoetisk stamcelletransplantasjon [HSCT] i en randomisert, dobbelblindet, multisenterstudie). Behandlingssuksess ble definert som fravær av en påvist, sannsynlig eller mistenkt systemisk soppinfeksjon ved behandlingsslutt og fravær av en påvist eller sannsynlig systemisk soppinfeksjon ved studieslutt. De fleste pasientene (97 %, N=882) hadde nøytropeni ved baseline (nøytrofiler < 0,2 × 10⁹/liter): Nøytropeni vedvarte med en median på 13 dager. Det var en fast daglig dose på 50 mg (1,0 mg/kg) med micafungin og 400 mg (8 mg/kg) med flukonazol. Gjennomsnittlig behandlingsvarighet var 19 dager for micafungin og 18 dager for flukonazol i den voksne pasientgruppen (N=798) og 23 dager for begge behandlingsarmene i barnepasientgruppen (N=84). Graden av behandlingssuksess var statistisk signifikant høyere for micafungin enn for flukonazol (gjennombruddsinfeksjoner på 1,6 % versus 2,4 %). Gjennombruddsinfeksjoner forårsaket av *Aspergillus* ble sett hos 1 versus 7 pasienter, og påviste eller sannsynlige gjennombruddsinfeksjoner forårsaket av *Candida* ble sett hos 4 versus 2 pasienter i henholdsvis micafungin- og flukonazolgruppene. Andre gjennombruddsinfeksjoner ble forårsaket av *Fusarium* (henholdsvis 1 og 2 pasienter) og *Zygomycetes* (henholdsvis 1 og 0 pasienter). Type og forekomst av bivirkninger var lik for behandlingsgruppene.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Micafungin er et legemiddel som administreres intravenøst.

Farmakokinetikken er lineær i området for daglig dose 12,5-200 mg og 3-8 mg/kg. Det finnes ingen holdepunkter for systemisk akkumulering ved gjentatt administrering, og steady state nås vanligvis i løpet av 4-5 dager.

Distribusjon

Etter intravenøs administrering avtar konsentrasjonene av micafungin biekspontensielt. Legemidlet distribueres raskt i vev.

I den systemiske sirkulasjonen er micafungin sterkt bundet til plasmaproteiner (> 99 %), hovedsakelig til albumin. Bindingen til albumin er uavhengig av konsentrasjonen av micafungin (10-100 mikrogram/ml).

Distribusjonsvolumet ved steady state (V_{ss}) var ca. 18-19 liter.

Biotransformasjon

Uendret micafungin er den viktigste forbindelsen i den systemiske sirkulasjonen. Det er vist at micafungin metaboliseres til flere forbindelser. Av disse er M-1 (katekolformen), M-2 (metoksyformen av M-1) og M-5 (hydroksylering av sidekjeden) av micafungin målt i systemisk sirkulasjon. Eksposering for disse metabolittene er lav, og metabolitter bidrar ikke til micafungins totale behandlingseffekt.

Selv om micafungin er et substrat for CYP3A *in vitro* er ikke hydroksylering via CYP3A en viktig metaboliseringsvei for micafungin *in vivo*.

Eliminering og ekskresjon

Den gjennomsnittlige terminale halveringstiden er ca. 10–17 timer og forblir konsistent ved doser opptil 8 mg/kg og etter én enkelt og gjentatt administrering. Total clearance var 0,15–0,3 ml/min/kg hos friske personer og voksne pasienter, og er uavhengig av dose etter én enkelt og gjentatt administrering.

Etter administrering av én enkelt intravenøs dose av ^{14}C -micafungin (25 mg) til friske frivillige, ble 11,6 % av radioaktiviteten gjenfunnet i urinen og 71,0 % i fæces i løpet av 28 dager. Disse dataene indikerer at elimineringen av micafungin hovedsakelig er ikke-renal. I plasma ble det kun påvist sporkonsentrasjoner av metabolittene M-1 og M-2, og metabolitten M-5, som det finnes mer av, utgjorde totalt 6,5 % av mengden av moderforbindelsen.

Spesielle pasientgrupper

Barn: Hos barn var AUC-verdiene proporsjonale med dosen i området 0,5-4 mg/kg. Clearance ble påvirket av vekt, med gjennomsnittlige vektjusterte clearance-verdier som var 1,35 ganger høyere hos yngre barn (4 måneder til 5 år) og 1,14 ganger høyere hos barn i alderen 6 til 11 år. Eldre barn (12–16 år) hadde gjennomsnittlige clearance-verdier som ligner verdiene hos voksne pasienter. Gjennomsnittlig vektjustert clearance hos barn under 4 måneder er omkring 2,6 ganger høyere enn hos eldre barn (12–16 år) og 2,3 ganger høyere enn hos voksne.

En farmakokinetisk/farmakodynamisk "bridging"-studie viste at micafungin hadde en doseavhengig penetrering inn i sentralnervesystemet, der en minste AUC på 170 $\mu\text{g}\cdot\text{t/l}$ var nødvendig for å oppnå maksimal utrydding av soppinfeksjonen i vevet i sentralnervesystemet. Farmakokinetisk populasjonsmodellering viste at en dose på 10 mg/kg til barn under 4 måneder ville være tilstrekkelig til å oppnå måleksposeringen for behandling av *Candida*-infeksjoner i sentralnervesystemet.

Eldre: Når administrert som én enkelt 1-times infusjon på 50 mg ligner micafungins farmakokinetikk hos eldre (alder 66-78 år) farmakokinetikken hos unge personer (20-24 år). Det er ikke nødvendig med dosejustering hos eldre.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon: I en studie med pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-score 7-9), (n=8), var micafungins farmakokinetikk ikke signifikant forskjellig fra den hos friske personer (n=8). Dosejustering er derfor ikke nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon. I en studie på pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score 10–12) (n=8) ble det funnet lavere plasmakonsentrasjoner av micafungin og høyere

plasmakonsentrasjoner av hydroksidmetabolitten (M-5) sammenliknet med friske frivillige (n=8). Disse opplysningene er utilstrekkelige til å støtte en doseanbefaling hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon: Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (glomerulær filteringsrate [GFR] < 30 ml/min) hadde ingen signifikant påvirkning på micafungins farmakokinetikk. Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Kjønn/rase: Kjønn og rase (kaukasisk, svart og orientalsk) hadde ingen signifikant påvirkning på micafungins farmakokinetikk. Det er ikke nødvendig med dosejustering på grunnlag av kjønn eller rase.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Hos rotter var utviklingen av foci med endrede hepatocytter og hepatocellulære svulster avhengig av både dose og varigheten på behandlingen med micafungin. Endringer i hepatocellulære foci som ble registrert etter behandling i 13 uker eller mer vedvarte en 13-ukersperiode etter seponering og utviklet seg til hepatocellulære svulster etter en behandlingsfri periode som varte resten av rottenes levetid. Det er ikke utført standard karsogenitetsstudier, men utviklingen av foci med endrede hepatocytter ble vurdert hos hunnrotter etter opptil 20 og 18 måneder etter avsluttet behandling på henholdsvis 3 og 6 måneder. I begge studiene økte forekomsten/antallet hepatocellulære svulster som ble observert etter den behandlingsfrie perioden på 18 og 20 måneder i høydosegruppen med 32 mg/kg/dag samt i gruppen med lavere dose (selv om dette ikke var statistisk signifikant). Plasmaeksponeringen ved den antatte terskelverdien for utvikling av svulst hos rotter (d.v.s. den dosen der ingen endringer i hepatocellulære foci og leversvulster ble påvist) var i samme størrelsesorden som den kliniske eksponeringen. Relevansen av leverkarsinogent potensiale for micafungin hos rotter for terapeutisk bruk hos mennesker er ikke kjent.

Toksikologien for micafungin etter gjentatt intravenøs dosering hos rotter og/eller hunder viste bivirkninger i lever, urinveier, røde blodceller og mannlige forplantningsorganer. Eksponeringsnivåene der disse effektene ikke forekommer (NOAEL) var i samme område som kliniskeksponering eller lavere. Det kan derfor forventes at disse bivirkningene kan oppstå hos mennesker ved klinisk bruk av micafungin.

I standardtester av sikkerhetsfarmakologi ble det sett kardiovaskulære og histaminfrigjørende effekter av micafungin og som viste seg å være avhengig av tiden over en viss terskel. Forlengelse av infusjonstiden reduserte maksimal plasmakonsentrasjon og så ut til å redusere disse effektene.

I toksisitetsstudier med gjentatt dosering hos rotter var tegnene på levertoksisitet forhøyede nivåer av leverenzymmer og degenerative forandringer av hepatocytter, som ble ledsaget av tegn på kompensierende regenerering. Effekten på leveren hos hund besto av vektøkning og centrilobulær hypertrofi ingen degenerative hepatocyt endringer ble observert.

Hos rotter ble vakuolisering av epitelet i nyrebekkenet samt vakuolisering og fortykkelse (hyperplasi) av epitelet i urinblæren observert i en 26-ukers studie med gjentatte doseringer. I en annen 26-ukers studie forekom hyperplasi av overgangsepitelet i urinblæren med langt lavere insidens. Disse funnene viste reversibilitet over en oppfølgingsperiode på 18 måneder. Varigheten av micafungindosering i disse rottestudiene (6 måneder) overskrider normal varighet av micafungindosering hos pasienter (se pkt. 5.1).

Micafungin hemolyserte kaninblod *in vitro*. Hos rotter ble tegn på hemolytisk anemi observert etter gjentatte bolus-injeksjoner med micafungin. I studier med gjentatt dosering hos hunder ble det ikke observert hemolytisk anemi.

I studier av reproduksjons- og utviklingstoksisitet ble det registrert redusert fødselvekt hos avkommet. Det forekom én abort hos kaniner ved 32 mg/kg/dag. Hannrotter som ble behandlet intravenøst i 9 uker viste vakuolisering i bitestiklenes duktale epitelceller, økt bitestikkelvekt og redusert antall

spermier (med 15%). Disse endringene oppsto imidlertid ikke i studier med varighet på 13 og 26 uker. Hos voksne hunder ble atrofi av sædkanaler med vakuolisering av sædkanalenes epitel og redusert antall spermier i bitestiklene observert etter langvarig behandling (39 uker), men ikke etter 13 ukers behandlingsvarighet. Hos unge hunder ble det ikke registrert doseavhengige lesjoner i testiklene og bitestiklene ved behandlingsslutt, men etter en behandlingsfri periode på 13 uker ble det funnet en doseavhengig økning av lesjoner i gruppene som hadde fått behandling. Det ble ikke observert redusert fertilitet hos verken hunner eller hanner i de respektive funksjonelle ikke-kliniske studiene.

Micafungin var verken mutagen eller klastogen da det ble vurdert i et standardsett av tester *in vitro* og *in vivo*, inkludert en *in vitro*-studie med "unscheduled" DNA-syntese med hepatocytter fra rotter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Laktosemonohydrat
Sitronsyre, vannfri (for å justere pH)
Natriumhydroksid (for å justere pH)

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med eller infunderes sammen med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass: 3 år.

Rekonstituert konsentrat i hetteglass:

Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk er vist i opptil 48 timer ved 25 °C ved rekonstituering med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske eller glukose 50 mg/ml (5 %) infusjonsvæske.

Fortynnet infusjonsoppløsning:

Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk er vist i 96 timer ved 25°C når beskyttet mot lys og fortynnet med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske eller glukose 50 mg/ml (5 %) infusjonsvæske.

Mycamine inneholder ingen konserveringsmidler. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør rekonstituert og fortynnet oppløsning brukes umiddelbart. Dersom den ikke brukes umiddelbart, er brukeren ansvarlig for oppbevaringstiden under bruk og oppbevaringsbetingelsene før bruk, som vanligvis ikke skal være lenger enn 24 timer ved 2-8 °C, med mindre rekonstitueringen og fortynningen er utført under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Uåpnede hetteglass: Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Se pkt. 6.3 for oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering og fortynning av legemidlet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

10 ml hetteglass av Type I-glass med en isobutylene-isopren gummipropp (laminert med PTFE) og en avrivbar hette. Hetteglasset er pakket i en UV-beskyttende film.

Leveres i pakninger med 1 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Mycamine må ikke blandes med eller infunderes sammen med andre legemidler enn de som er angitt nedenfor. Ved bruk av aseptiske teknikker ved romtemperatur, rekonstrueres og fortynnes Mycamine som beskrevet:

1. Plasthetten må fjernes fra hetteglasset og proppen desinfiseres med alkohol.
2. 5 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske eller glukose 50 mg/ml (5 %) infusjonsvæske (tatt fra en flaske/pose med 100 ml) bør injiseres aseptisk og langsomt inn i hvert hetteglass, langs siden av den indre veggen. Selv om konsentratet skummer bør det gjøres forsøk på å minimalisere skumdannelsen. Et tilstrekkelig antall hetteglass med Mycamine må rekonstrueres for å oppnå dosen i mg som kreves (se tabellen nedenfor).
3. Hetteglasset bør roteres forsiktig. IKKE RIST. Pulveret vil løse seg opp fullstendig. Konsentratet bør brukes umiddelbart. Hetteglasset er kun til engangsbruk. Ubrukt rekonstituert konsentrat skal derfor kastes umiddelbart.
4. Alt det rekonstituerte konsentratet bør trekkes ut fra hvert hetteglass og føres tilbake til infusjonsflasken/posen der det opprinnelig ble tatt ut fra. Fortynnet oppløsning bør brukes umiddelbart. Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk er vist i 96 timer ved 25 °C når beskyttet mot lys og fortynnet som beskrevet ovenfor.
5. Infusjonsflasken/posen bør vendes forsiktig for å fordele den fortynnede oppløsningen, men IKKE rystes for å unngå skumming. Bruk ikke oppløsningen hvis den er blakket eller har utfellinger.
6. Infusjonsflasken/posen som inneholder den fortynnede infusjonsvæsken bør settes inn i en ugjennomsiktig pose som kan lukkes for å beskytte mot lys.

Tilberedning av infusjonsvæsken

Dose (mg)	Hetteglass med Mycamine som skal brukes (mg/hetteglass)	Volum natriumklorid (0,9 %) eller glukose (5 %) som skal tilsettes hvert hetteglass	Volum (konsentrasjon) av rekonstituert pulver	Standardinfusjon (fortynnet til 100 ml) Sluttkonsentrasjon
50	1 x 50	5 ml	ca. 5 ml (10 mg/ml)	0,50 mg/ml
100	1 x 100	5 ml	ca. 5 ml (20 mg/ml)	1,0 mg/ml
150	1 x 100 + 1 x 50	5 ml	ca. 10 ml	1,5 mg/ml
200	2 x 100	5 ml	ca. 10 ml	2,0 mg/ml

Etter rekonstruering og fortynning bør oppløsningen administreres via intravenøs infusjon i løpet av ca. 1 time.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/448/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 25 april 2008

Dato for siste fornyelse: 20. desember 2012

10. OPPDATERINGSDATO

07/2015

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Astellas Ireland Co. Ltd
Killorglin
Co. Kerry
Irland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning. (Se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2.).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

• Andre risikominimeringsaktiviteter

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal påse at forskrivere, før de forskriver legemidlet, mottar Sjekkliste for leger samt Veiledning for administrasjon og overvåkning.

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal påse at alt helsepersonell som deltar i behandling og overvåkning av pasienter mottar Veiledning for administrasjon og overvåkning.

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal bli enig med de nasjonale legemiddelmyndighetene i hvert medlemsland om endelig innhold, format og distribusjonsmåte for Sjekkliste for leger samt Veiledning for administrasjon og overvåkning, og sikre at materiellet inneholder hovedelementene som er beskrevet nedenfor.

Sjekkliste for leger

- Når det skal avgjøres om Mycamine skal brukes bør det tas hensyn til den potensielle risikoen for utvikling av leversvulster. Mycamine bør derfor kun brukes når andre anti-soppmidler ikke er hensiktsmessige.
- Mycamine er kontraindisert dersom pasienten har en sykdomshistorie med hypersensitivitet overfor micafungin, andre echinocandiner eller hjelpestoffene.
- Mycamine skal ikke brukes under graviditet med mindre det er helt nødvendig.
- Forsiktighet må utvises dersom pasienten:
 - har alvorlig nedsatt leverfunksjon
 - har kroniske leversykdommer som er kjent for å være tegn på preneoplastiske tilstander (f.eks. fremskreden leverfibrose, cirrhose, viral hepatitt, neonatal leversykdom eller kongenitale enzymdefekter)
 - mottar samtidig behandling som har hepatotoksiske og/eller gentoksiske egenskaper
 - mottar samtidig behandling med amfotericin B desoxycholat
 - har en sykdomshistorie som inkluderer hemolyse, hemolytisk anemi eller nedsatt nyrefunksjon.
- Pasienter som bruker sirolimus, nifedipin eller itrakonazol i kombinasjon med Mycamine bør overvåkes med hensyn til toksisitet av sirolimus, nifedipin eller itrakonazol, og doseringen med sirolimus, nifedipin eller itrakonazol bør om nødvendig reduseres.
- Pasienter bør overvåkes nøye med tanke på leverskader og forverring av nyrefunksjonen.
- For å minimere risikoen for adaptiv regenerering og potensiell påfølgende dannelse av leversvulster, anbefales tidlig seponering ved signifikant og vedvarende forhøyet ALAT/ASAT.

Veiledning for administrasjon og overvåkning

- Gi detaljert informasjon om hvordan Mycamine rekonstitueres, fortynnes og administreres i henhold til preparatomtalens pkt. 6.6.
- Under behandlingen med micafungin skal pasientene overvåkes for anafylaktiske/anafylaktoide reaksjoner, forverring av leverfunksjonen, forverring av nyrefunksjonen, hemolyse, eksfoliative hudreaksjoner og toksisitet ved samtidig behandling med andre legemidler, og egnede tiltak (seponering eller evaluering av nytte/risiko av fortsatt micafungin-behandling og behandling av bivirkninger) skal iverksettes dersom slike tilstander inntreffer.
- For å minimere risikoen for adaptiv regenerering og potensiell påfølgende dannelse av leversvulster, anbefales tidlig seponering ved signifikant og vedvarende forhøyet ALAT/ASAT.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Mycamine 50 mg pulver til infusjonssvæske, oppløsning

micafungin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder: 50 mg micafungin (som natriumsalt).

Etter rekonstitusjon inneholder hver ml 10 mg micafungin (som natriumsalt).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Laktosemonohydrat, vannfri sitronsyre og natriumhydroksid.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til infusjonssvæske, oppløsning

1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Intravenøs bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV

UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/448/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Mycamine 50 mg pulver til infusjonsvæske, oppløsning
micafungin
Intravenøs bruk.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

50 mg

6. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Mycamine 100 mg pulver til infusjonsvæske, oppløsning

micafungin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder: 100 mg micafungin (som natriumsalt).

Etter rekonstituering inneholder hver ml 20 mg micafungin (som natriumsalt).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Laktosemonohydrat, vannfri sitronsyre og natriumhydroksid.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til infusjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Intravenøs bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESEIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/448/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Mycamine 100 mg pulver til infusjonsvæske, oppløsning
micafungin
Intravenøs bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

100 mg

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Mycamine 50 mg pulver til infusjonsvæske, oppløsning **Mycamine 100 mg pulver til infusjonsvæske, oppløsning** micafungin

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Mycamine er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Mycamine
3. Hvordan du bruker Mycamine
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Mycamine
6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

1. Hva Mycamine er og hva det brukes mot

Mycamine inneholder virkestoffet micafungin. Mycamine kalles et anti-soppmiddel fordi det brukes til behandling av infeksjoner forårsaket av soppceller. Mycamine brukes til å behandle soppinfeksjoner forårsaket av sopp- eller gjærceller kalt Candida. Mycamine er effektiv til behandling av systemiske infeksjoner (de som har trengt seg frem inne i kroppen). Den forstyrrer dannelsen av en del av celleveggen hos soppen. En uskadd cellevegg er nødvendig for at soppen skal kunne fortsette å leve og vokse. Mycamine fører til skader i celleveggen hos soppen og gjør at soppen ikke kan leve og vokse.

Legen din har forskrevet Mycamine til deg under følgende omstendigheter, når ingen andre passende anti-soppbehandlinger er tilgjengelige (se pkt. 2):

- Til behandling av voksne, ungdom og barn som har en alvorlig soppinfeksjon kalt invasiv candidiasis (infeksjon som har trengt seg inn i kroppen).
- Til behandling av voksne og ungdom som er 16 år eller mer, som har en soppinfeksjon i spiserøret (øsofagus) der behandling inn i en blodåre (intravenøst) er nødvendig.
- Til behandling av voksne, ungdom og barn som har risiko for å utvikle en Candida soppinfeksjon som kan trenge inn i kroppen.

2. Hva du må vite før du bruker Mycamine

Bruk ikke Mycamine

- hvis du er allergisk overfor micafungin, andre echinocandiner (Ecalta eller Cancidas) eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Langtidsbehandling med micafungin hos rotter ga skader på leveren og senere svulster i leveren. Risikoen for utvikling av svulster i leveren er ikke kjent, og legen din vil vurdere nytte og risiko av Mycaminbehandling før du begynner å bruke legemidlet. Informer legen din dersom du har alvorlige leverproblemer (f.eks. leversvikt eller hepatitt), eller har hatt unormale leverfunksjonstester. Leverfunksjonen din vil bli grundigere overvåket under behandlingen.
--

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Mycamine

- dersom du har hemolytisk anemi (blodmangel på grunn av nedbryting av de røde blodcellene) eller hemolyse (nedbryting av de røde blodcellene).
- dersom du har nyreproblemer (f.eks. nyresvikt eller unormal nyrefunksjonstest). Dersom dette er tilfelle kan det hende legen din velger å overvåke nyrefunksjonen din grundigere.

Andre legemidler og Mycamine

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Det er særlig viktig å informere legen hvis du bruker amfotericin B desoxyholat eller itrakonazol (soppdrepende antibiotika), sirolimus (et immunedsettende middel) eller nifedipin (en kalsiumantagonist). Legen din kan bestemme at dosen av disse legemidlene skal justeres.

Inntak av Mycamine sammen med mat og drikke

Mycamine gis intravenøst (inn i en blodåre), og det er derfor ingen restriksjoner i forhold til mat og drikke.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Mycamine skal ikke brukes under graviditet hvis ikke strengt nødvendig. Du bør ikke amme dersom du bruker Mycamine.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er ingen informasjon om virkningen av Mycamine på evnen til å kjøre eller bruke maskiner.

Vennligst informer legen din hvis du opplever virkninger som kan føre til at du har problemer med å kjøre eller bruke maskiner.

3. Hvordan du bruker Mycamine

Mycamine må tilberedes og gis av en lege eller annet helsepersonell. Mycamine bør gis én gang daglig som langsom intravenøs infusjon (drypp i en blodåre). Legen din vil bestemme hvor mye Mycamine du skal få hver dag.

Bruk hos voksne, ungdom som er 16 år eller mer og hos eldre

- Den vanlige dosen for behandling av en invasiv Candida-infeksjon er 100 mg per dag til pasienter som veier mer enn 40 kg og 2 mg/kg per dag til pasienter som veier 40 kg eller mindre.
- Dosen for behandling av en Candida-infeksjon i spiserøret er 150 mg til pasienter som veier mer enn 40 kg og 3 mg/kg per dag til pasienter som veier 40 kg eller mindre.
- Den vanlige dosen til forebygging av invasive Candida-infeksjoner er 50 mg per dag til pasienter som veier mer enn 40 kg og 1 mg/kg per dag til pasienter som veier 40 kg eller mindre.

Bruk hos barn over 4 måneder og ungdom under 16 år

- Den vanlige dosen for behandling av en invasiv Candida-infeksjon er 100 mg per dag til pasienter som veier mer enn 40 kg og 2 mg/kg per dag til pasienter som veier 40 kg eller mindre.
- Den vanlige dosen til forebygging av invasive Candida-infeksjoner er 50 mg per dag til pasienter som veier mer enn 40 kg og 1 mg/kg per dag til pasienter som veier 40 kg eller mindre.

Bruk hos barn og nyfødte under 4 måneder

- Den vanlige dosen for behandling av en invasiv Candida-infeksjon er 4–10 mg/kg per dag.
- Den vanlige dosen for å forebygge invasive Candida-infeksjoner er 2 mg/kg per dag.

Dersom du tar for mye av Mycamine

Legen vil følge med på virkningen du får av behandlingen og tilstanden din for å bestemme hvilken dose av Mycamine du trenger.

Dersom du imidlertid er bekymret for at du har fått for mye Mycamine, snakk med legen eller annet helsepersonell umiddelbart.

Dersom du har glemt å ta Mycamine

Legen vil følge med på virkningen du får av behandlingen og tilstanden din for å bestemme hva slags Mycaminebehandling du trenger. Dersom du imidlertid er bekymret for at du har fått en dose for lite, snakk med legen eller annet helsepersonell umiddelbart.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Hvis du får allergisk anfall eller en alvorlig hudreaksjon (f.eks. blærer på huden eller avskallende, flassende hud), må du ta kontakt med lege eller sykepleier umiddelbart.

Mycamine kan forårsake følgende andre bivirkninger:

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- unormale blodprøver (nedsatt antall hvite blodceller [leukopeni, nøytropeni]), nedsatt antall røde blodceller (anemi)
- nedsatt mengde kalium i blodet (hypokalemi), nedsatt mengde magnesium i blodet (hypomagnesemi), nedsatt mengde kalsium i blodet (hypokalsemi)
- hodepine
- betennelse i veggen i blodårene (ved injeksjonsstedet)
- kvalme, oppkast, diaré, magesmerter
- unormale leverfunksjonstester (økt alkalisk fosfatase, økt aspartataminotransferase, økt alaninaminotransferase)
- økt mengde gallepigment i blodet (hyperbilirubinemi)
- utslett
- feber
- frysninger (skjelvinger)

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- unormale blodprøver (nedsatt antall blodceller [pancytopeni]), nedsatt antall blodplater (trombocytopeni), økning i en type hvite blodceller kalt eosinofile, nedsatt mengde albumin i blodet (hypoalbuminemi)
- overfølsomhet
- økt produksjon av svette
- nedsatt natriummengde i blodet (hyponatremi), økt mengde kalium i blodet (hyperkalemi), nedsatt mengde fosfater i blodet (hypofosfatemi), anoreksi (spiseforstyrrelse)
- søvnløshet, angst, forvirring
- søvnighet (sommolens), skjelvinger, svimmelhet, forstyrrelser i smakssansen
- økt hjerterytme, kraftigere hjerteslag, uregelmessige hjerteslag
- høyt eller lavt blodtrykk, rødme i huden
- kortpustethet
- fordøyelsesproblemer, forstoppelse
- leversvikt, forhøyede leverenzymnivåer (gamma-glutamyltransferase), gulsott (gulfarging av huden eller det hvite i øynene forårsaket av lever eller blodproblemer), nedsatt mengde galle som når tarmene (kolestase), forstørret lever, leverbetennelse
- kløende utslett (urticaria), kløe, rødme i huden (erytem)
- unormale nyrefunksjonstester (økte kreatininnivåer i blodet, økte ureanivåer i blodet), forverret nyresvikt
- økning av et enzym som kalles laktatdehydrogenase

- levering av blodet på injeksjonsstedet, betennelse på injeksjonsstedet, smerter ved injeksjonsstedet, opphopninger av væske i kroppen

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)

- anemi på grunn av nedbryting av røde blodceller (hemolytisk anemi), nedbryting av røde blodceller (hemolyse)

Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

- forstyrrelser i blodleveringssystemet (koagulasjonen)
- sjokk
- skader på cellene i leveren, inkludert dødsfall
- problemer med nyrene, akutt nyresvikt.

Andre bivirkninger sett hos barn og ungdom

Følgende bivirkninger har vært rapportert oftere hos barn enn hos voksne:

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- nedsatte blodplatenivåer (trombocytopeni)
- økt hjerterytme (takykardi)
- høyt eller lavt blodtrykk
- økt mengde gallepigment i blodet (hyperbilirubinemi), forstørret lever
- akutt nyresvikt, økt ureanivå i blodet

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Mycamine

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke Mycamine etter utløpsdatoen som er angitt på hetteglasset og på esken. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Det uåpnede hetteglasset krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Det oppløste pulveret (konsentratet) og den fortynnede infusjonsvæsken bør brukes umiddelbart, da det ikke inneholder konserveringsmidler som forhindrer forurensning med bakterier. Kun opplært helsepersonell som har lest hele bruksanvisningen grundig kan tilberede dette legemidlet for bruk.

Bruk ikke den fortynnede infusjonsvæsken hvis den er uklar eller har utfellinger.

For å beskytte infusjonsflasken/-posen med den fortynnede infusjonsvæsken mot lys, bør den plasseres i en ugjennomsiktig pose som kan lukkes.

Hetteglasset er kun til engangsbruk. Ubrukt konsentrat skal derfor kastes umiddelbart.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som ikke er nødvendig lenger skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Mycamine

- Virkestoff er micafungin (som natrium).
1 hetteglass inneholder 50 mg eller 100 mg micafungin (som natrium).
- Hjelpstoffer er laktosemonohydrat, vannfri sitronsyre og natriumhydroksid.

Hvordan Mycamine ser ut og innholdet i pakningen

Mycamine 50 mg eller 100 mg pulver til infusjonsvæske, oppløsning er et hvitt kompakt frysetørret pulver.

Mycamine leveres i en eske som inneholder 1 hetteglass.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Nederland

Tilvirker

Astellas Irland Co., Ltd.

Killorglin, County Kerry

Irland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

Tél/Tel: +32 (0)2 5580710

България

Астелас Фарма ЕООД

Тел.: +359 2 862 53 72

Česká republika

Astellas Pharma s.r.o.

Tel: +420 236 080300

Danmark

Astellas Pharma a/s

Tlf: +45 43 430355

Deutschland

Astellas Pharma GmbH

Tel: +49 (0)89 454401

Eesti

Algol Pharma OÜ

Tel: +372 6 056 014

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE

Τηλ: +30 210 8189900

Lietuva

Algol Pharma UAB

Tel: +370 37 408 681

Luxembourg/Luxemburg

Astellas Pharma B.V. Branch

Belgique/Belgien

Tél/Tel: +32 (0)2 5580710

Magyarország

Astellas Pharma Kft.

Tel.: +36 1577 8200

Malta

E.J. Busuttil Ltd.

Tel: +356 21 447184

Nederland

Astellas Pharma B.V.

Tel: +31 (0)71 5455745

Norge

Astellas Pharma

Tlf: +47 66 76 46 00

Österreich

Astellas Pharma Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0)1 8772668

España

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

France

Astellas Pharma S.A.S.
Tél: +33 (0)1 55917500

Hrvatska

Astellas d.o.o.
Tel: + 385 1 670 01 02

Ireland

Astellas Pharma Co. Ltd.
Tel: +353 (0)1 4671555

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 8189900

Latvija

Astellas Pharma a/s
Algol Pharma SIA
Tel: +371 67 619365

Polska

Astellas Pharma Sp.z o.o.
Tel.: +48 (0) 225451 111

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: +351 21 4401320

România

S.C.Astellas Pharma SRL
Tel: +40 (0)21 361 04 95/96/92

Slovenija

Astellas Pharma d.o.o.
Tel: +386 (0) 14011 400

Slovenská republika

Astellas Pharma s.r.o., organizačná zložka
Tel: +421 2 4444 2157

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Dette pakningsvedlegget ble sist godkjent

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Mycamine må ikke blandes med eller infunderes sammen med andre legemidler enn de som er angitt nedenfor. Ved bruk av aseptiske teknikker ved romtemperatur, rekonstitueres og fortynnes Mycamine som beskrevet:

1. Plastthetten må fjernes fra hetteglasset og proppen desinfiseres med alkohol.
2. 5 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske eller glukose 50 mg/ml (5 %) infusjonsvæske (tatt fra en flaske/pose med 100 ml) bør injiseres aseptisk og langsomt inn i hvert hetteglass, langs siden av den indre veggen. Selv om konsentratet skummer bør det gjøres forsøk på å minimalisere skumdannelsen. Et tilstrekkelig antall hetteglass med Mycamine må rekonstitueres for å oppnå dosen i mg som kreves (se tabellen nedenfor).
3. Hetteglasset bør roteres forsiktig. IKKE RIST. Pulveret vil løse seg opp fullstendig. Konsentratet bør brukes umiddelbart. Hetteglasset er kun til engangsbruk. Ubrukt rekonstituert konsentrat skal derfor kastes umiddelbart.
4. Alt det rekonstituerte konsentratet bør trekkes ut fra hvert hetteglass og føres tilbake til infusjonsflasken/posen der det opprinnelig ble tatt ut fra. Fortynnet infusjonsvæske bør brukes umiddelbart. Kjemisk og fysisk stabilitet ved bruk er vist i 96 timer ved 25 °C når beskyttet mot lys og fortynnet som beskrevet ovenfor.
5. Infusjonsflasken/posen bør vendes forsiktig for å fordele den fortynnede oppløsningen, men IKKE rystes for å unngå skumming. Bruk ikke oppløsningen hvis den er blakket eller har utfellinger.
6. Infusjonsflasken/posen som inneholder den fortynnede infusjonsvæsken bør settes inn i en ugjennomsiktig pose som kan lukkes for å beskytte mot lys.

Tilberedning av infusjonsvæsken

Dose (mg)	Hetteglass med Mycamine som skal brukes (mg/hetteglass)	Volum natriumklorid (0,9 %) eller glukose (5 %) som skal tilsettes hvert hetteglass	Volum (konsentrasjon) av rekonstituert pulver	Standardinfusjon (fortynnet til 100 ml) Sluttkonsentrasjon
50	1 x 50	5 ml	ca. 5 ml (10 mg/ml)	0,5 mg/ml
100	1 x 100	5 ml	ca. 5 ml (20 mg/ml)	1,0 mg/ml
150	1 x 100 + 1 x 50	5 ml	ca. 10 ml	1,5 mg/ml
200	2 x 100	5 ml	ca. 10 ml	2,0 mg/ml