

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Mycamine 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Mycamine 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Mycamine 50 mg

Jede Durchstechflasche enthält 50 mg Micafungin als Natrium-Salz.
Nach Rekonstitution enthält jeder Milliliter 10 mg Micafungin als Natrium-Salz.

Mycamine 100 mg

Jede Durchstechflasche enthält 100 mg Micafungin als Natrium-Salz.
Nach Rekonstitution enthält jeder Milliliter 20 mg Micafungin als Natrium-Salz.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Weißes, kompaktes Pulver

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Mycamine ist indiziert bei:

Erwachsenen, Jugendlichen ≥ 16 Jahre und älteren Patienten zur:

- Behandlung einer invasiven Candidose;
- Behandlung der ösophagealen Candidose bei Patienten, für die eine intravenöse Behandlung angebracht ist;
- Prophylaxe von *Candida*-Infektionen bei Patienten, die sich einer allogenen, hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterziehen oder wenn eine Neutropenie (absolute Neutrophilenzahl < 500 Zellen/ μ l) von mindestens 10 oder mehr Tagen zu erwarten ist.

Kindern (einschließlich Neugeborener) und Jugendlichen < 16 Jahre zur:

- Behandlung einer invasiven Candidose;
- Prophylaxe von *Candida*-Infektionen bei Patienten, die sich einer allogenen, hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterziehen oder wenn eine Neutropenie (absolute Neutrophilenzahl < 500 Zellen/ μ l) von mindestens 10 oder mehr Tagen zu erwarten ist.

Die Entscheidung, Mycamine anzuwenden, sollte in Betracht ziehen, dass ein mögliches Risiko zur Lebertumorbildung besteht (siehe Abschnitt 4.4). Mycamine ist daher nur anzuwenden, wenn andere Antimykotika nicht angemessen sind.

Offizielle/nationale Leitlinien über die angemessene Anwendung von Antimykotika sind zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Mycamine ist von einem Arzt einzuleiten, der Erfahrung mit der Behandlung von Pilzinfektionen hat.

Dosierung

Zur Isolierung und Identifizierung der (des) Krankheitserreger(s) sind vor der Behandlung Pilzkulturen anzusetzen und andere relevante Laboruntersuchungen durchzuführen (einschließlich histopathologischer Untersuchungen). Die Behandlung kann noch vor Bekanntwerden der Ergebnisse solcher Kulturen oder Untersuchungen begonnen werden. Wenn die Ergebnisse bekannt sind, ist die antimykotische Therapie jedoch entsprechend anzupassen.

Die Dosierung von Micafungin hängt vom Körpergewicht des Patienten ab (siehe folgende Tabelle):

Anwendung bei Erwachsenen, Jugendlichen ≥ 16 Jahre und älteren Patienten

<u>Indikation</u>		
	Körpergewicht > 40 kg	Körpergewicht \leq 40 kg
Behandlung von invasiver Candidose	100 mg/Tag*	2 mg/kg/Tag*
Behandlung der ösophagealen Candidose	150 mg/Tag	3 mg/kg/Tag
Prophylaxe von <i>Candida</i> -Infektionen	50 mg/Tag	1 mg/kg/Tag

* Bei nicht ausreichendem Ansprechen des Patienten (z.B. Kulturen weiterhin positiv oder wenn keine klinische Besserung eintritt) kann die Dosis bei Patienten mit einem Körpergewicht von > 40 kg auf 200 mg/Tag oder bei Patienten \leq 40 kg auf 4 mg/kg/Tag erhöht werden.

Behandlungsdauer

Invasive Candidose: *Candida*-Infektionen sind mindestens 14 Tage lang zu behandeln. Nach zwei aufeinanderfolgenden negativen Blutkulturen und **nach** dem Abklingen der klinischen Anzeichen und Symptome der Infektion sollte die antimykotische Therapie noch mindestens 1 Woche lang fortgesetzt werden.

Ösophageale Candidose: Micafungin sollte nach dem Abklingen der klinischen Anzeichen und Symptome noch mindestens 1 Woche lang angewendet werden.

Prophylaxe von *Candida*-Infektionen: Micafungin sollte nach Erholung der Neutrophilenzahl noch mindestens 1 Woche lang angewendet werden.

Anwendung bei Kindern ≥ 4 Monate und Jugendlichen < 16 Jahre

<u>Indikation</u>		
	Körpergewicht > 40 kg	Körpergewicht \leq 40 kg
Behandlung von invasiver Candidose	100 mg/Tag*	2 mg/kg/Tag*
Prophylaxe von <i>Candida</i> -Infektionen	50 mg/Tag	1 mg/kg/Tag

* Bei nicht ausreichendem Ansprechen des Patienten (z.B. Kulturen weiterhin positiv oder wenn keine klinische Besserung eintritt) kann die Dosierung bei Patienten mit einem Körpergewicht > 40 kg auf 200 mg/Tag und bei Patienten mit einem Körpergewicht \leq 40 kg auf 4 mg/kg/Tag erhöht werden.

Anwendung bei Kindern (einschließlich Neugeborener) < 4 Monate

<u>Indikation</u>	
Behandlung von invasiver Candidose	4-10 mg/kg/Tag*
Prophylaxe von <i>Candida</i> -Infektionen	2 mg/kg/Tag

* Bei einer Dosierung von Micafungin mit 4 mg/kg bei Kindern jünger als 4 Monate entspricht die Wirkstoffexposition in etwa der Wirkstoffexposition, die bei Erwachsenen mit einer Dosierung von 100 mg/Tag für die Behandlung einer invasiven Candidose erreicht wird. Wenn eine Infektion des zentralen Nervensystems

(ZNS) vermutet wird, sollte eine höhere Dosierung (z.B. 10 mg/kg) angewendet werden aufgrund der dosisabhängigen Penetration von Micafungin in das ZNS (siehe Abschnitt 5.2).

Behandlungsdauer

Invasive Candidose: *Candida*-Infektionen sind mindestens 14 Tage lang zu behandeln. Nach zwei aufeinanderfolgenden negativen Blutkulturen und **nach** dem Verschwinden der klinischen Zeichen und Symptome der Infektion sollte die antimykotische Therapie noch mindestens 1 Woche lang fortgesetzt werden.

Prophylaxe von *Candida*-Infektionen: Micafungin sollte nach Erholung der Neutrophilenzahl noch mindestens 1 Woche lang angewendet werden. Die Erfahrung mit Mycamine bei der Behandlung von Patienten unter 2 Jahren ist begrenzt.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit Leberinsuffizienz leichten oder mäßigen Schweregrads ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Über die Anwendung von Micafungin bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz liegen gegenwärtig unzureichende Angaben vor. Die Behandlung solcher Patienten mit Micafungin wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern jünger als 4 Monate (einschließlich Neugeborener) von Dosierungen von 4 und 10 mg/kg für die Behandlung einer invasiven Candidose mit Befall des ZNS ist nicht ausreichend erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 4.8, 5.1, 5.2 beschrieben.

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.

Nach Rekonstitution und Verdünnung ist die Lösung über ca. 1 Stunde intravenös anzuwenden.

Schnellere Infusionen können zu vermehrten histaminabhängigen Reaktionen führen.

Anleitung zur Rekonstitution siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, gegen andere Echinocandine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hepatische Wirkungen:

Nach einer Behandlungsperiode von ≥ 3 Monaten wurden bei Ratten Herde histologisch alterierter Hepatozyten (FAH, foci of altered hepatocytes) und hepatozelluläre Tumoren beobachtet. Der vermutliche Schwellenwert für die Tumorentwicklung bei Ratten befand sich in etwa im Bereich der klinischen Exposition. Die klinische Relevanz dieser Beobachtungen ist nicht bekannt. Während der Behandlung mit Micafungin muss die Leberfunktion sorgfältig kontrolliert werden. Frühzeitiges Absetzen von Mycamine wird empfohlen, wenn die ALT-/AST-Werte signifikant und dauerhaft erhöht sind, um das Risiko einer adaptiven Regenerierung und einer eventuellen anschließenden Bildung von Lebertumoren zu minimieren. Eine Behandlung mit Micafungin sollte auf Basis einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Bewertung erfolgen, insbesondere bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz oder chronischen Lebererkrankungen, die bekanntermaßen präneoplastische Prozesse darstellen, wie fortgeschrittene Leberfibrose, Zirrhose,

Virushepatitis, Lebererkrankung bei Neugeborenen oder kongenitale Enzymdefekte, oder bei Patienten, die eine Begleittherapie erhalten, insbesondere mit hepatotoxischen und/oder genotoxischen Eigenschaften.

Die Behandlung mit Micafungin wurde mit einer signifikanten Beeinträchtigung der Leberfunktion (Anstieg der ALT, AST oder des Gesamtbilirubins um ein Dreifaches des ULN) sowohl bei gesunden Probanden als auch bei Patienten in Verbindung gebracht. Bei einigen Patienten wurden schwerere Leberfunktionsstörungen, Hepatitis oder Leberversagen (einschließlich Todesfällen) berichtet. Kinder < 1 Jahr neigen möglicherweise eher zu Leberschäden (siehe Abschnitt 4.8).

Anaphylaktische Reaktionen

Bei der Anwendung von Micafungin kann es zu anaphylaktischen/anaphylaktoiden Reaktionen bis hin zum Schock kommen. Unter diesen Umständen ist die Micafungin-Infusion abzubrechen und eine geeignete Behandlung einzuleiten.

Hautreaktionen

Es wurden Fälle von exfoliativen Hautreaktionen, wie etwa dem Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse, berichtet. Patienten, die einen Hautausschlag entwickeln, sind engmaschig zu überwachen, und Micafungin ist abzusetzen, wenn die Läsionen fortschreiten.

Hämolyse

Unter Micafungin wurde selten über Hämolyse, einschließlich akuter intravasaler Hämolyse, oder hämolytische Anämie berichtet. Patienten, die während einer Behandlung mit Micafungin klinische Anzeichen oder Laborwerte einer Hämolyse entwickeln, sind engmaschig auf eine Verschlechterung dieses Zustands hin zu überwachen. In solchen Fällen ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Fortsetzung der Micafungin-Therapie zu prüfen.

Wirkungen auf die Nieren

Micafungin kann Nierenprobleme, Niereninsuffizienz und abweichende Werte bei Nierenfunktionstests verursachen. Patienten sollten hinsichtlich einer Verschlechterung der Nierenfunktion engmaschig überwacht werden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Eine gleichzeitige Anwendung von Micafungin und Amphotericin-B-Desoxycholat sollte nur erfolgen, wenn der Nutzen die Risiken klar übertrifft; dabei sollte eine engmaschige Überwachung der Amphotericin-B-Desoxycholat-Toxizität vorgenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten, die Sirolimus, Nifedipin oder Itraconazol in Kombination mit Micafungin erhalten, sind auf eine toxische Wirkung von Sirolimus, Nifedipin oder Itraconazol zu überwachen. Bei Bedarf ist die Dosierung von Sirolimus, Nifedipin oder Itraconazol zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.5).

Kinder und Jugendliche

Die Inzidenz einiger Nebenwirkungen war bei Kindern höher als bei Erwachsenen (siehe Abschnitt 4.8).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Micafungin hat ein geringes Potenzial von Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die über CYP3A-vermittelte Bahnen metabolisiert werden.

Zur Ermittlung des Potenzials von Wechselwirkungen zwischen Micafungin und Mycophenolatmofetil, Ciclosporin, Tacrolimus, Prednisolon, Sirolimus, Nifedipin, Fluconazol, Ritonavir, Rifampicin, Itraconazol, Voriconazol und Amphotericin B wurden Studien an gesunden Probanden durchgeführt. Es ergab sich kein Hinweis auf Veränderungen der Pharmakokinetik von Micafungin. Bei gleichzeitiger Anwendung dieser Arzneimittel ist eine Dosisanpassung von Micafungin nicht erforderlich. Bei Anwesenheit von Micafungin waren die Plasmaspiegel (AUC) von Itraconazol, Sirolimus und Nifedipin leicht erhöht (um 22 %, 21 % bzw. 18 %).

Eine gleichzeitige Anwendung von Micafungin und Amphotericin-B-Desoxycholat war mit einem 30%igen Anstieg der Amphotericin-B-Desoxycholat-Belastung verbunden. Da dies klinisch bedeutsam sein kann, sollte diese gleichzeitige Anwendung nur erfolgen, wenn der Nutzen klar das Risiko überwiegt; dabei sollte eine engmaschige Überwachung der Amphotericin-B-Desoxycholat-Toxizität vorgenommen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten, die Sirolimus, Nifedipin oder Itraconazol in Kombination mit Micafungin erhalten, sind auf eine toxische Wirkung von Sirolimus, Nifedipin oder Itraconazol zu überwachen. Bei Bedarf ist die Dosierung von Sirolimus, Nifedipin oder Itraconazol zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Über die Anwendung von Micafungin bei schwangeren Patientinnen liegen keine klinischen Daten vor. In Tierstudien passierte Micafungin die Plazentabariere und induzierte Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Es ist nicht bekannt, ob für den Menschen ein potenzielles Risiko besteht. Micafungin darf in der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist unbedingt erforderlich.

Stillzeit

In Tierstudien wurde Micafungin in die Muttermilch ausgeschieden. Ob Micafungin auch in die menschliche Muttermilch ausgeschieden wird, ist nicht bekannt. Bei der Entscheidung, ob weiterhin gestillt werden sollte bzw. ob die Therapie mit Micafungin abgebrochen oder fortgesetzt werden sollte, ist der Nutzen des Stillens für das Kind gegen den Nutzen der Therapie mit Mycamine für die Mutter abzuwägen.

Fertilität

In Tierstudien wurde testikuläre Toxizität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Micafungin kann möglicherweise die männliche Fertilität beim Menschen beeinträchtigen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Micafungin hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten sollten jedoch darüber informiert werden, dass während der Behandlung mit Micafungin über Schwindel berichtet wurde (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In klinischen Studien kam es insgesamt bei 32,2 % der Patienten zu Nebenwirkungen. Am häufigsten wurde über Übelkeit (2,8 %), erhöhte alkalische Phosphatase im Blut (2,7 %), Phlebitis (2,5 %,

hauptsächlich bei mit HIV infizierten Patienten mit peripheren Kathetern), Erbrechen (2,5 %) und erhöhte Aspartataminotransferase (2,3 %) berichtet.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In der folgenden Tabelle werden die Nebenwirkungen nach den verschiedenen Organsystemen unter Verwendung der von MedDRA bevorzugten Terminologie aufgelistet. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

System- organklasse	Häufig ≥ 1/100 bis < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1.000 bis < 1/100	Selten ≥ 1/10.000 bis < 1/1.000	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Leukopenie, Neutropenie, Anämie	Panzytopenie, Thrombozytopenie, Eosinophilie, Hypoalbuminämie	Hämolytische Anämie, Hämolyse (siehe Abschnitt 4.4)	Disseminierte intravasale Gerinnung
Erkrankungen des Immunsystems		Anaphylaktische/ anaphylaktoide Reaktionen (siehe Abschnitt 4.4), Überempfindlichkeit		Anaphylaktische r und anaphylaktoider Schock (siehe Abschnitt 4.4)
Endokrine Erkrankungen		Hyperhidrose		
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen	Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, Hypokalziämie	Hyponatriämie, Hyperkaliämie, Hypophosphatämie, Anorexie		
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit, Ängstlichkeit, Verwirrtheit		
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Somnolenz, Zittern, Schwindel, Geschmacks- störungen		
Herzerkrankungen		Tachykardie, Palpitationen, Bradykardie		
Gefäßerkrankungen	Phlebitis	Hypotonie, Hypertonie, Flush		Schock
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe		
Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Bauchschmerzen	Dyspepsie, Obstipation		

System- organklasse	Häufig ≥ 1/100 bis < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1.000 bis < 1/100	Selten ≥ 1/10.000 bis < 1/1.000	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Leber- und Gallen- erkrankungen	Erhöhte alkalische Phosphatase im Blut, erhöhte Aspartatamino- transferase, erhöhte Alaninamino- transferase, erhöhtes Bilirubin im Blut (einschließlich Hyperbilirubinämie), abnormer Leberfunktionstest	Leberversagen (siehe Abschnitt 4.4), erhöhte Gammaglutamyl- transferase, Ikterus, Cholestase, Hepatomegalie, Hepatitis		Hepatozelluläre Schädigung, einschließlich Todesfällen (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes	Hautausschlag	Urtikaria, Pruritus, Erythem		Toxischer Hautausschlag, Erythema multiforme, Stevens- Johnson- Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen der Nieren und der Harnwege		Kreatinin im Blut erhöht, Harnstoff im Blut erhöht, Verschlimmerung eines Nierenversagens		Nierenfunktions- störung (siehe Abschnitt 4.4), akutes Nierenversagen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber, Rigor	Thrombose an der Einstichstelle, Entzündung im Infusionsbereich und Schmerzen an der Einstichstelle, peripheres Ödem		
Untersuchungen		Lactatdehydrogenase im Blut erhöht		

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Mögliche allergieartige Symptome

Im Rahmen klinischer Studien wurde über Symptome wie Hautausschlag und Rigor berichtet. Dabei handelte es sich in der Mehrzahl um Reaktionen leichten oder mäßigen Schweregrads, die keine Einschränkung der Behandlung erforderlich machten. Schwerwiegende Nebenwirkungen wie anaphylaktoide Reaktionen (0,2 %, 6/3028) traten während der Behandlung mit Micafungin gelegentlich und nur bei Patienten mit schweren Grunderkrankungen auf (z.B. AIDS im fortgeschrittenen Stadium, Krebsleiden), die eine Vielzahl von Arzneimitteln benötigten.

Hepatische Nebenwirkungen

Die Gesamthäufigkeit unerwünschter Wirkungen auf die Leber bei mit Micafungin behandelten Patienten in klinischen Prüfungen betrug 8,6 % (260/3028). In den meisten Fällen handelte es sich um Reaktionen leichten oder mäßigen Schweregrads. Am häufigsten waren ein Anstieg von AP (2,7 %), AST (2,3 %), ALT (2,0 %), Bilirubin im Blut (1,6 %) sowie abnorme Leberfunktionstests (1,5 %) zu beobachten. Wenige Patienten (1,1 %, 0,4 % schwerwiegend) brachen die Behandlung aufgrund eines hepatischen Ereignisses ab. Gelegentlich kam es auch zu schwerwiegenden Leberfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 4.4).

Reaktionen an der Einstichstelle

Keine der an der Injektionsstelle auftretenden Nebenwirkungen führte zu einer Einschränkung der Behandlung.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern kamen einige der unerwünschten Reaktionen (siehe Tabelle unten) häufiger als bei Erwachsenen vor. Darüber hinaus zeigten Kinder < 1 Jahr ca. zweimal häufiger einen Anstieg in ALT, AST und AP als ältere Kinder (siehe Abschnitt 4.4). Die wahrscheinlichste Ursache für diese Unterschiede waren die in klinischen Studien beobachteten unterschiedlichen Grunderkrankungen im Vergleich zu Erwachsenen und älteren Kindern. Bei Eintritt in die Studie war der Anteil von Kindern mit Neutropenie um ein Mehrfaches höher als der von Erwachsenen (40,2 % Kinder vs. 7,3 % Erwachsene); dies traf auch auf allogene HSZT (29,4 % bzw. 13,4 %) und hämatologische Malignitäten (29,1 % bzw. 8,7 %) zu.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

häufig Thrombozytopenie

Herzerkrankungen

häufig Tachykardie

Gefäßerkrankungen

häufig Hypertonie, Hypotonie

Leber- und Gallenerkrankungen

häufig Hyperbilirubinämie, Hepatomegalie

Erkrankungen der Nieren und der Harnwege

häufig Akutes Nierenversagen, Harnstoff im Blut erhöht

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien wurden erwachsene Patienten mehrere Tage lang mit Dosen bis zu 8 mg/kg/Tag behandelt (maximale Gesamtdosis: 896 mg), ohne dass es zu toxischen Wirkungen kam, die eine Dosisreduktion erforderlich machten. In einer Spontanmeldung wurde berichtet, dass bei einem Neugeborenen eine Dosierung von 16 mg/kg/Tag angewendet wurde. Auch bei dieser hohen Dosis waren keine unerwünschten Reaktionen zu erkennen. Erfahrungen mit Überdosierungen von Micafungin gibt es nicht. Im Fall einer Überdosierung sind allgemein unterstützende Maßnahmen einzuleiten und eine symptomatische Behandlung ist angezeigt. Micafungin ist in hohem Maße eiweißgebunden und nicht dialysierbar.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antimykotika zur systemischen Anwendung, andere Antimykotika zur systemischen Anwendung, ATC-Code: J02AX05

Wirkmechanismus

Micafungin bewirkt eine nicht kompetitive Hemmung der Synthese von 1,3- β -D-Glucan, einem Grundbestandteil der Pilzzellwand. 1,3- β -D-Glucan kommt in Säugetierzellen nicht vor. Micafungin entfaltet eine fungizide Wirkung gegen die meisten *Candida*-Spezies und ist aktiv gegen wachsende Hyphen von *Aspergillus*-Spezies.

PK/PD-Beziehung

In Candidose Tiermodellen wurde eine Korrelation zwischen der Micafungin Exposition bezogen auf die MHK (AUC/MHK) und Wirksamkeit, definiert als das Verhältnis, das erforderlich ist, um fortschreitendes Pilzwachstum zu verhindern, beobachtet. Ein Verhältnis von ~2.400 und ~1.300 für *C. albicans* bzw. *C. glabrata* war in diesen Tiermodellen erforderlich. In den empfohlenen therapeutischen Dosierungen für Mycamine sind diese Verhältniswerte für die Wildtyp Verteilung von *Candida* spp. erreichbar.

Resistenzmechanismen

Wie bei allen antimikrobiellen Wirkstoffen sind Fälle verminderter Empfindlichkeit und Resistenz bekannt, und Kreuzresistenz mit anderen Echinocandinen kann nicht ausgeschlossen werden. Verminderte Empfindlichkeit gegen Echinocandine wurde mit Mutationen im FKS1 und FKS2-Genen, das für die Hauptuntereinheit der Glucansynthase codiert, in Verbindung gebracht.

Breakpoints

EUCAST Breakpoints

<i>Candida species</i>	MHK Breakpoint (mg/L)	
	≤S (empfindlich)	>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	Unzureichende Evidenz	
<i>Candida krusei</i> ¹	Unzureichende Evidenz	
<i>Candida guilliermondii</i> ¹	Unzureichende Evidenz	
Andere <i>Candida spp.</i>	Unzureichende Evidenz	

¹ Die MHKs für *C. tropicalis* sind 1-2 Zweifach-Verdünnungsschritte höher als die für *C. albicans* und *C. glabrata*. In der klinischen Studie war die Erfolgsrate zahlenmäßig leicht niedriger für *C. tropicalis* als für *C. albicans* in beiden Dosierungen (100 und 150 mg täglich). Allerdings war der Unterschied nicht signifikant und es ist nicht bekannt, ob dieser Befund einen klinisch relevanten Unterschied bewirkt. Die MHKs für *C. krusei* sind ungefähr drei Zweifach-Verdünnungsschritte höher als die für *C. albicans* und, in ähnlicher Weise, sind die MHKs für *C. guilliermondii* ungefähr acht Zweifach-Verdünnungsschritte höher. Zudem waren diese Spezies in den klinischen Studien nur bei einer geringen Anzahl von Patienten vorhanden. Das bedeutet, dass eine ungenügende Evidenz besteht, um zu zeigen, ob die Wildtyp Populationen dieser Pathogene als empfindlich auf Micafungin einzustufen sind.

Informationen aus klinischen Studien

Candidämie und invasive Candidose: In einer randomisierten, multinationalen, doppelblinden Nichtunterlegenheitsstudie erwies sich Micafungin (100 mg/Tag oder 2 mg/kg/Tag) als ebenso wirksam wie und besser verträglich als liposomales Amphotericin B (3 mg/kg) als First-Line-Behandlung der Candidämie und der invasiven Candidose. Unter Micafungin und liposomalem Amphotericin B betrug der Medianwert der Behandlungsdauer 15 Tage (4–42 Tage für Erwachsene, 12–42 Tage für Kinder).

Für Erwachsene wurde Nichtunterlegenheit bewiesen; ähnliche Ergebnisse konnten in der Kinder-Subpopulation (einschließlich Neu- und Frühgeborener) erzielt werden. Die Befunde zur Wirksamkeit der Behandlung waren konsistent, unabhängig von der jeweiligen *Candida*-Spezies, dem primären Infektionsort und dem Neutropeniestatus (siehe Tabelle). Micafungin zeigte während der Behandlung eine geringere Reduktion des durchschnittlichen Maximalwerts der geschätzten glomerulären Filtrationsrate ($p < 0,001$) und eine geringere Häufigkeit von infusionsbedingten Reaktionen ($p = 0,001$) als liposomales Amphotericin B.

Gesamterfolg der Behandlung in der Per-Protokoll-Gruppe (Studie zur invasiven Candidose)

	Micafungin		Liposomales Amphotericin B		Differenz (%) [Konfidenzintervall (KI) 95 %]
	N	n (%)	N	n (%)	
Erwachsene Patienten					
Gesamterfolg der Behandlung	202	181 (89,6)	190	170 (89,5)	0,1 [-5,9; 6,1] †
Gesamterfolg der Behandlung nach Neutropeniestatus					
Neutropenie zu Beginn der Behandlung	24	18 (75,0)	15	12 (80,0)	0,7 [-5,3; 6,7] ‡

Keine Neutropenie zu Beginn der Behandlung	178	163 (91,6)	175	158 (90,3)	
Pädiatrische Patienten					
Gesamterfolg der Behandlung	48	35 (72,9)	50	38 (76,0)	-2,7 [-17,3; 11,9] §
Alter < 2 Jahre	26	21 (80,8)	31	24 (77,4)	
Frühgeburten	10	7 (70,0)	9	6 (66,7)	
Neugeborene (0 Tage bis < 4 Wochen)	7	7 (100)	5	4 (80)	
Alter 2–15 Jahre	22	14 (63,6)	19	14 (73,7)	
Erwachsene und Kinder zusammen, Gesamterfolg der Behandlung nach <i>Candida</i>-Spezies					
<i>Candida albicans</i>	102	91 (89,2)	98	89 (90,8)	
Non- <i>albicans</i> -Spezies †: 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)	

† Differenz zwischen den Gesamterfolgswerten mittels normaler Annäherung bei einem großen Probenumfang: Erfolgsrate Micafungin minus Erfolgsrate liposomales Amphotericin B (zweiseitiges 95%iges Konfidenzintervall)

‡ Adjustiert für den Neutropeniestatus; primärer Endpunkt

§ Die Gruppe der pädiatrischen Patienten war für einen Nichtunterlegenheitstest zu klein.

¶ Klinische Wirksamkeit wurde ebenfalls (< 5 Patienten) bei folgenden *Candida*-Spezies beobachtet: *C. guilliermondii*, *C. famata*, *C. lusitanae*, *C. utilis*, *C. inconspicua* und *C. dubliniensis*

Ösophageale Candidose: In einer randomisierten Doppelblindstudie zum Vergleich von Micafungin mit Fluconazol als First-Line-Behandlung der ösophagealen Candidose erhielten 518 Patienten mindestens 1 Dosis der Prüfsubstanz. Die mediane Behandlungsdauer betrug 14 Tage. Die mediane Tagesdosis war bei Micafungin 150 mg (N=260) und bei Fluconazol 200 mg (N=258). Am Behandlungsende wurde ein endoskopischer Schweregrad von 0 (endoskopische Heilung) bei 87,7 % (228/260) der Patienten in der Micafungin-Gruppe bzw. 88,0 % (227/258) in der Fluconazol-Gruppe beobachtet (95%-KI für Differenz: [-5,9 %, 5,3 %]). Die untere Grenze des 95%-KI befand sich über der vordefinierten Nichtunterlegenheitsspanne von -10 %, was eine Nichtunterlegenheit unter Beweis stellte. In den Behandlungsgruppen war die Art und Inzidenz der unerwünschten Ereignisse vergleichbar.

Prophylaxe: In einer randomisierten, doppelblinden multizentrischen Studie erwies sich Micafungin im Vergleich zu Fluconazol bei der Prophylaxe von Pilzinfektionen bei Patienten mit hohem Risiko für systemische Pilzinfektion (Patienten, die sich einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation [HSZT] unterzogen) als wirksamer. Kriterium für die Beurteilung des Behandlungserfolgs war das Fehlen einer nachgewiesenen, wahrscheinlichen oder vermuteten systemischen Pilzinfektion bis zum Abschluss der Therapie und das Fehlen einer nachgewiesenen oder wahrscheinlichen systemischen Pilzinfektion bis zum Studienende. Bei den meisten Patienten (97 %, N=882) lag zu Beginn der Behandlung eine Neutropenie vor (Neutrophilenzahl < 200 Zellen/ μ l), die mediane Dauer der Neutropenie betrug 13 Tage. Als tägliche Dosis waren für Micafungin 50 mg (1,0 mg/kg) und für Fluconazol 400 mg (8 mg/kg) festgesetzt. Die durchschnittliche Behandlungsdauer betrug in der Erwachsenenpopulation 19 Tage für Micafungin und 18 Tage für Fluconazol (N=798) sowie 23 Tage in beiden Behandlungsarmen für die pädiatrische Population (N=84).

Für Micafungin war der Behandlungserfolg statistisch signifikant höher als für Fluconazol (1,6 % vs. 2,4 % Infektionsdurchbruch). Ein Ausbruch von *Aspergillus*-Infektionen wurde bei 1 vs. 7 Patienten beobachtet und nachgewiesen bzw. ein wahrscheinlicher Ausbruch einer *Candida*-Infektion wurde bei 4 vs. 2 Patienten in der Micafungin-Gruppe bzw. Fluconazol-Gruppe beobachtet. Andere Durchbruchinfektionen wurden durch *Fusarium* (1 bzw. 2 Patienten) und *Zygomycetes* (1 bzw. 0 Patienten) hervorgerufen. In den Behandlungsgruppen waren die Art und Inzidenz der unerwünschten Reaktionen vergleichbar.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Innerhalb eines täglichen Dosisbereichs von 12,5 mg bis 200 mg und 3 mg/kg bis 8 mg/kg ist die Pharmakokinetik linear. Es gibt keinen Hinweis auf eine systemische Akkumulation nach mehrmaliger Gabe. Ein Steady State wird allgemein innerhalb von 4–5 Tagen erreicht.

Verteilung

Nach der intravenösen Gabe kommt es zu einem biexponentiellen Absinken der Micafungin-Konzentrationen. Die Substanz wird rasch im Gewebe verteilt.

Im systemischen Kreislauf wird Micafungin in hohem Maße an das Plasmaprotein gebunden (> 99 %), hauptsächlich an Albumin. Die Albuminbindung ist von der Konzentration der Substanz unabhängig (10–100 µg/ml).

Im Steady State beträgt das Verteilungsvolumen (V_{ss}) ca. 18–19 Liter.

Biotransformation

Im systemischen Kreislauf liegt die Substanz hauptsächlich als unverändertes Micafungin vor. Es konnte gezeigt werden, dass Micafungin in mehrere Substanzen metabolisiert wird. Nachgewiesen wurden im systemischen Kreislauf M-1 (Katecholform), M-2 (Methoxyform von M-1) und M-5 (Hydroxylierung an der Seitenkette). Diese Metaboliten liegen aber nur in geringen Mengen vor und leisten keinen Beitrag zur Gesamtwirkung von Micafungin.

Obgleich Micafungin CYP3A *in vitro* als Substrat dient, zählt die Hydroxylierung durch CYP3A *in vivo* nicht zu den Hauptstoffwechselwegen von Micafungin.

Elimination und Ausscheidung

Die mittlere terminale Halbwertszeit beträgt ca. 10–17 Stunden und bleibt in einem Dosisbereich bis zu 8 mg/kg sowie nach Einzelgabe und mehrmaliger Anwendung unverändert. Die Gesamtclearance bei gesunden Probanden und erwachsenen Patienten betrug 0,15–0,3 ml/min/kg, unabhängig davon, ob die Substanz als Einzelgabe oder wiederholt angewendet wurde.

Nach einmaliger intravenöser Gabe von ^{14}C -Micafungin (25 mg) wurden bei gesunden Probanden innerhalb eines Zeitraums von 28 Tagen 11,6 % der Radioaktivität im Harn und 71,0 % im Stuhl nachgewiesen. Diese Daten weisen darauf hin, dass der Großteil der Substanz nicht über die Nieren ausgeschieden wird. Im Plasma wurden lediglich Spuren von M-1 und M-2 beobachtet. Auf den stärker vertretenen Metaboliten M-5 entfielen insgesamt 6,5 %, bezogen auf den Ausgangsstoff.

Besondere Patientengruppen

Kinder: Bei Patienten im Kindesalter waren die AUC-Werte in einem Dosisbereich von 0,5–4 mg/kg proportional zur Dosierung. Die Clearance war gewichtsabhängig. Die gewichts-angepassten Mittelwerte waren bei jüngeren Kindern (4 Monate bis 5 Jahre) um das 1,35-Fache erhöht und bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahre um das 1,14-Fache erhöht. Die bei älteren Kindern (12–16 Jahre) festgestellten mittleren Clearance-Werte sind mit den Werten bei Erwachsenen vergleichbar. Die mittlere, gewichts-angepasste Clearance bei Kindern jünger als 4 Monate ist ungefähr um das 2,6-Fache höher als bei älteren Kindern (12–16 Jahre) und um das 2,3-Fache höher als bei Erwachsenen.

PK/PD Bridging Studien zeigten eine dosisabhängige Penetration von Micafungin in das ZNS, wobei eine Minimum-AUC von 170 µg*h/l erforderlich ist, um eine maximale Eradikation der Pilzbelastung im ZNS-Gewebe zu erreichen. Populations-PK-Modelle zeigten, dass eine Dosierung von 10 mg/kg für Kinder jünger als 4 Monate ausreichte, um die Zielexposition für die Behandlung von ZNS-*Candida*-Infektionen zu erreichen.

Ältere Patienten: Bei einmaliger Anwendung von 50 mg in Form einer einstündigen Infusion war die Pharmakokinetik von Micafungin bei älteren Patienten (66–78 Jahre) ähnlich wie bei jüngeren (20–24 Jahre). Eine Dosisanpassung ist bei älteren Patienten nicht erforderlich.

Patienten mit Leberinsuffizienz: In einer Studie mit Patienten mit mäßiger Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Klassifikation 7–9) (N=8) unterschied sich die Pharmakokinetik von Micafungin nicht signifikant von der gesunder Probanden (N=8). Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberinsuffizienz ist daher keine Dosisanpassung erforderlich.

In einer Studie an Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Score 10–12) (n=8) wurden im Vergleich zu gesunden Freiwilligen (n=8) niedrigere Micafungin-Konzentrationen und höhere Konzentrationen des Hydroxid-Metaboliten (M-5) gesehen. Diese Daten sind nicht ausreichend, um eine Dosierungsempfehlung für Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz zu stützen.

Patienten mit Niereninsuffizienz: Eine schwere Niereninsuffizienz (glomeruläre Filtrationsrate [GFR] < 30 ml/min) hatte keine signifikanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Micafungin. Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit Niereninsuffizienz nicht erforderlich.

Geschlecht/ethnische Zugehörigkeit: Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit (Kaukasier, Schwarze, Orientalen) hatten keinen signifikanten Einfluss auf die pharmakokinetischen Parameter von Micafungin. Aufgrund dieser Merkmale ist keine Anpassung der Micafungindosis erforderlich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei Ratten entwickelten sich zeit- und dosisabhängig Herde histologisch alterierter Hepatozyten (FAH) und hepatozelluläre Tumoren. Die nach einer Behandlung von ≥ 13 Wochen beobachteten FAH waren auch nach Absetzen der Behandlung über 13 Wochen nicht reversibel und bildeten sich nach einer behandlungsfreien Periode, die der Lebenserwartung von Ratten entspricht, zu hepatozellulären Tumoren aus. Es wurden keine Standard-Karzinogenizitätsstudien durchgeführt. Die Entwicklung der FAH wurde allerdings bei weiblichen Ratten bis zu 20 bzw. 18 Monate nach Ende einer 3- bzw. 6-monatigen Behandlung beobachtet. Beide Studien zeigten eine erhöhte Inzidenz/Anzahl hepatozellulärer Tumoren nach 18 und 20 Monaten behandlungsfreier Zeit in der Gruppe mit hoher Dosierung von 32 mg/kg/Tag sowie in einer Gruppe mit niedrigerer Dosierung (auch wenn nicht statistisch signifikant). Die Plasmaexposition an dem vermutlichen Schwellenwert für Tumorentwicklung bei Ratten (d.h. die Dosis, bei der keine FAH und Lebertumoren nachgewiesen wurden) befand sich in demselben Bereich wie die klinische Exposition. Die Relevanz des hepatokarzinogenen Potenzials von Micafungin für die therapeutische Anwendung beim Menschen ist nicht bekannt.

Toxische Effekte von Micafungin nach wiederholter intravenöser Dosierung bei Ratten und/oder Hunden zeigten sich in Leber, Harnwegen, Erythrozyten und den männlichen Reproduktionsorganen. Die Expositionen, bei denen diese Wirkungen nicht auftraten (NOAEL) lagen im Bereich der klinischen Exposition oder darunter. Somit muss mit dem Auftreten dieser unerwünschten Reaktionen auch bei der klinischen Verwendung von Micafungin beim Menschen gerechnet werden.

In den Standarduntersuchungen zur pharmakologischen Sicherheit von Micafungin waren kardiovaskuläre Effekte und eine Freisetzung von Histamin zu beobachten, die anscheinend von der Zeit über der Schwellendosis abhängig waren. Bei einer längeren Infusionsdauer und einer damit verbundenen Herabsetzung der maximalen Plasmakonzentration waren diese Wirkungen abgeschwächt.

In Studien nach wiederholter Gabe (chronische Toxizität) wurde bei Ratten Hepatotoxizität in Form von erhöhten Leberenzymwerten und degenerativen Veränderungen der Leberzellen in Verbindung mit einer kompensatorischen Regeneration gesehen. Bei Hunden wurden eine Erhöhung des Lebergewichts und zentrilobuläre Hypertrophien gesehen. Degenerative Veränderungen der Leberzellen wurden nicht beobachtet.

Bei Ratten, die 26 Wochen behandelt wurden, waren eine Vakuolisierung des Nierenbeckenepithels sowie eine Vakuolisierung und Verdickung (Hyperplasie) des Blasenepithels zu beobachten. Die Hyperplasie von Übergangszellen in der Harnblase trat allerdings in einer zweiten 26-wöchigen Studie viel seltener auf. Diese Befunde erwiesen sich in einer 18-monatigen behandlungsfreien Periode als reversibel. Die Dauer der Behandlung mit Micafungin in diesen Studien an der Ratte (6 Monate) überschritt die übliche Behandlungsdauer mit Micafungin bei Patienten (siehe Abschnitt 5.1).

Micafungin hämolysierte Kaninchenblut *in vitro*. Bei Ratten fanden sich Anzeichen hämolytischer Anämie nach wiederholter Bolusinjektion von Micafungin. In Studien an Hunden wurde nach wiederholter Verabreichung keine hämolytische Anämie beobachtet.

In Studien zur Reproduktionstoxizität und Entwicklung wurde ein verringertes Geburtsgewicht der Jungtiere beobachtet. Bei der Gabe von 32 mg/kg/Tag abortierte ein Kaninchen. Bei männlichen Ratten, die über neun Wochen intravenös behandelt wurden, zeigten sich eine Vakuolisierung der Epithelzellen des Nebenhodengangs, ein erhöhtes Nebenhodengewicht und eine Verringerung der Spermienzahl (um 15 %). Diese Veränderungen traten allerdings bei Studien von einer Dauer von 13 bzw. 26 Wochen nicht auf. Beim erwachsenen Hund kam es nach einer verlängerten Behandlung über 39 Wochen, jedoch nicht nach einer 13-wöchigen Behandlung, zu einer Atrophie der Hodenkanälchen mit Vakuolisierung des Keimepithels und einer Verringerung der Spermienzahl in den Nebenhoden. Bei heranwachsenden Hunden wurden am Ende einer 39-wöchigen Behandlung nicht dosisabhängig Läsionen von Hoden und Nebenhoden beobachtet. Allerdings zeigten sich nach einer 13-wöchigen behandlungsfreien Periode dosisabhängige Anstiege dieser Läsionen. Keine Störung der männlichen oder weiblichen Fertilität wurde in der Studie zur Fertilität und frühen embryonalen Entwicklung bei Ratten beobachtet.

Micafungin zeigte in Standarduntersuchungen zur Genotoxizität weder *in vitro* noch *in vivo* Mutagenität oder Klastogenität, einschließlich einer *In-vitro*-Studie zur außerplanmäßigen DNA-Synthese (UDS-Test) an Hepatozyten der Ratte.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat
Citronensäure (zur Einstellung des pH-Werts)
Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts)

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt oder zusammen mit ihnen infundiert werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflaschen: 3 Jahre

Rekonstituiertes Konzentrat in der Durchstechflasche

Bei Rekonstitution mit Natriumchlorid-Lösung 9 mg/ml (0,9 %) oder Glucose-Lösung 50 mg/ml (5 %) zur Infusion wurde die chemische und physikalische Gebrauchsstabilität bei 25 °C bis zu 48 Stunden nachgewiesen.

Verdünnung Infusionslösung

Bei Verdünnung mit Natriumchlorid-Lösung 9 mg/ml (0,9 %) oder Glucose-Lösung 50 mg/ml (5 %) zur Infusion wurde die chemische und physikalische Gebrauchsstabilität bei 25 °C unter Lichtschutz über 96 Stunden nachgewiesen.

Mycamine enthält keine Konservierungsmittel. Aus mikrobiologischer Sicht sind rekonstituierte und verdünnte Lösungen sofort anzuwenden. Andernfalls liegt die Verantwortung für Aufbewahrungszeit und Aufbewahrungsbedingungen vor Verwendung beim Anwender. Die Lösung darf normalerweise höchstens 24 Stunden bei 2–8 °C aufbewahrt werden, sofern die Rekonstitution und die Verdünnung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden haben.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Ungeöffnete Durchstechflaschen

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Lagerungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnen des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10-ml-Durchstechflasche aus Glas, Typ 1, mit einem (PTFE-beschichteten) Isobutyl-Isopren-Gummistopfen und Flip-off-Kappe. Die Durchstechflasche besitzt eine Umhüllung zum Schutz vor UV-Licht.

Packungsgröße: 1 Durchstechflasche pro Packung

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

Außer mit den nachstehend aufgeführten Arzneimitteln darf Mycamine nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt oder zusammen mit ihnen infundiert werden.

Die Substanz ist unter Beachtung aseptischer Bedingungen und bei Raumtemperatur wie folgt zu rekonstituieren und zu verdünnen:

1. Kunststoffkappe von der Durchstechflasche entfernen und Stopfen mit Alkohol desinfizieren.
2. 5 ml Natriumchlorid-Lösung 9 mg/ml (0,9 %) zur Infusion oder Glucose-Lösung 50 mg/ml (5 %) zur Infusion (aus einer 100-ml-Infusionsflasche oder einem 100-ml-Infusionsbeutel) sind langsam und unter aseptischen Bedingungen entlang der Innenwand der Durchstechflasche zu injizieren. Schaumbildung kann nicht vermieden werden, sollte aber unbedingt auf ein Mindestmaß eingeschränkt werden. Um die benötigte Dosis (in mg) zu erreichen, ist der Inhalt einer ausreichenden Zahl von Mycamine-Durchstechflaschen zu rekonstituieren (siehe nachstehende Tabelle).
3. Durchstechflasche leicht drehen, NICHT SCHÜTTELN. Das Pulver wird vollständig gelöst. Das Konzentrat ist sofort zu verwenden. Die Durchstechflaschen sind zur einmaligen Verwendung bestimmt. Nicht verbrauchtes rekonstituiertes Konzentrat muss daher unverzüglich entsorgt werden.
4. Aus jeder Durchstechflasche ist das gesamte rekonstituierte Konzentrat zu entnehmen und wieder in die Infusionsflasche/den Infusionsbeutel, der/dem es entnommen wurde, zu überführen. Die verdünnte Infusionslösung ist sofort zu verwenden. Bei Verdünnung nach diesen Anweisungen ist die chemische und physikalische Gebrauchsstabilität bei 25 °C unter Lichtausschluss für eine Zeitspanne von 96 Stunden nachgewiesen.

5. Zum Dispergieren der verdünnten Lösung ist die Infusionsflasche/der Infusionsbeutel vorsichtig auf den Kopf zu stellen. Zur Vermeidung von Schaumbildung darf sie/er NICHT geschüttelt werden. Trübe oder ausgefällte Lösungen dürfen nicht verwendet werden.
6. Zum Schutz gegen Lichteinwirkung ist die Infusionsflasche/der Infusionsbeutel mit der verdünnten Infusionslösung in einen verschließbaren, lichtundurchlässigen Beutel zu stellen.

Herstellung der Infusionslösung

Dosis (mg)	Benötigte Mycamine-Durchstechflaschen (mg/Flasche)	Hinzuzufügendes Volumen Kochsalz (0,9 %) oder Glucose (5 %) pro Flasche	Volumen (Konzentration) des rekonstituierten Pulvers	Standardinfusion (ergänzt auf 100 ml) Endkonzentration
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

Nach Rekonstitution und Verdünnung die Lösung ca. über 1 Stunde intravenös infundieren.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 25. April 2008
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19. Februar 2018

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Astellas Ireland Co. Ltd.
Killorglin
Co. Kerry
Irland

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).
- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wird gewährleisten, dass vor der Verordnung des Produkts die verschreibenden Ärzte die Checkliste für verschreibende Ärzte erhalten.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wird mit der nationalen zuständigen Behörde jedes Mitgliedstaates den endgültigen Inhalt, das Format und die Verteilungsmodalitäten der Checkliste für verschreibende Ärzte vereinbaren und gewährleisten, dass die Materialien die im Folgenden beschriebenen Hauptpunkte enthalten.

Checkliste für verschreibende Ärzte

- Die Entscheidung, Mycamine anzuwenden, sollte in Betracht ziehen, dass ein mögliches Risiko zur Lebertumorbildung besteht. Mycamine ist daher nur anzuwenden, wenn andere Antimykotika nicht angemessen sind.
- Vorsicht ist geboten, wenn der Patient:
 - unter schweren Leberfunktionsstörungen leidet;
 - unter einer chronischen Lebererkrankung leidet, bei der präneoplastische Bedingungen bekannt sind (z.B. fortgeschrittene Leberfibrose, Zirrhose, Virushepatitis, Lebererkrankungen bei Neugeborenen oder kongenitale Enzymdefekte);
 - eine Begleittherapie erhält, insbesondere mit hepatotoxischen und/oder genotoxischen Eigenschaften;
 - in der Anamnese Hämolyse, hämolytische Anämie oder Nierenfunktionsstörungen aufweist.
- Patienten müssen sorgfältig auf Leberschäden und Verschlechterung der Nierenfunktion überwacht werden.
- Um das Risiko einer adaptiven Regenerierung und möglicherweise in Folge davon einer Lebertumorbildung zu minimieren, wird ein vorzeitiger Abbruch bei signifikanter und persistierender Erhöhung von ALT/AST empfohlen.
- Patienten, die während einer Micafungin-Therapie klinische oder durch Laborparameter gestützte Anzeichen einer Hämolyse entwickeln, sollten engmaschig überwacht werden, um die Anzeichen einer Verschlechterung dieses Zustandes zu erkennen und es sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis für die Weiterführung der Micafungin-Therapie bewertet werden.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Mycamine 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Micafungin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 50 mg Micafungin (als Natrium-Salz).
Nach Rekonstitution enthält jeder ml 10 mg Micafungin (als Natrium-Salz).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Lactose-Monohydrat, Citronensäure und Natriumhydroxid

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zur intravenösen Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/448/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Mycamine 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Micafungin
Zur intravenösen Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

verw.bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

50 mg

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Mycamine 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Micafungin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 100 mg Micafungin (als Natrium-Salz).
Nach Rekonstitution enthält jeder ml 20 mg Micafungin (als Natrium-Salz).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Lactose-Monohydrat, Citronensäure und Natriumhydroxid

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zur intravenösen Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/448/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Mycamine 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Micafungin
Zur intravenösen Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

100 mg

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Mycamine 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Mycamine 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Micafungin

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Mycamine und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Mycamine beachten?
3. Wie ist Mycamine anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Mycamine aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Mycamine und wofür wird es angewendet?

Mycamine enthält den Wirkstoff Micafungin. Mycamine wird als Antimykotikum bezeichnet, da es für die Behandlung von Infektionen durch Pilzzellen eingesetzt wird.

Mycamine wird zur Behandlung von durch Pilz- oder Hefezellen (*Candida* genannt) verursachte Pilzinfektionen angewendet. Mycamine wirkt gegen systemische Infektionen (Infektionen, die innerhalb des Körpers auftreten). Es greift in den Aufbau eines Teils der Zellwand des Pilzes ein. Zum Weiterleben und Weiterwachsen braucht der Pilz eine intakte Zellwand. Mycamine schädigt seine Zellwand, sodass er nicht mehr weiterleben und wachsen kann.

Ihr Arzt hat Ihnen für folgende Umstände Mycamine verordnet, wenn es keine andere angemessene antimykotische Behandlung gibt (siehe Abschnitt 2):

- zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern einschließlich Neugeborenen, die unter einer schweren Pilzinfektion, einer Candidose, leiden (Infektion, die in den Körper eingedrungen ist);
- zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ≥ 16 Jahre, die eine Pilzinfektion der Speiseröhre (Ösophagus) haben, bei der eine intravenöse Behandlung geeignet ist;
- um *Candida*-Infektionen bei Knochenmarktransplantierten Patienten und bei Patienten, bei denen für 10 Tage oder länger eine Neutropenie (geringe Anzahl an Neutrophilen, gehören zu den weißen Blutkörperchen) zu erwarten ist, vorzubeugen.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Mycamine beachten?

Mycamine darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Micafungin, andere Echinocandine (Ecalta oder Cancidas) oder einen der sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels (in Abschnitt 6 genannt) sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Eine Langzeitbehandlung mit Micafungin führte bei Ratten zu Leberschäden und in Folge zu Lebertumoren. Ob auch für den Menschen ein Risiko für die Entwicklung von Lebertumoren besteht, ist nicht bekannt. Ihr Arzt wird das Für und Wider einer Mycamine-Behandlung abklären, bevor dieses

Medikament bei Ihnen angewendet wird. Teilen Sie bitte Ihrem Arzt mit, wenn Sie schwere Leberprobleme haben (z.B. Leberversagen oder eine chronische Lebererkrankung) oder wenn Ihre Leberwerte nicht normal sind. Während der Behandlung wird Ihre Leberfunktion stärker überwacht werden.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Mycamine anwenden,

- wenn Sie allergisch gegen andere Arzneimittel sind
- wenn Sie an einer hämolytischen Anämie (Anämie bedingt durch den Zerfall der roten Blutkörperchen) oder einer Hämolyse (Zerfall der roten Blutkörperchen) leiden;
- wenn Sie an Nierenproblemen leiden (z.B. Niereninsuffizienz oder pathologische Nierenfunktionstests). Falls das auf Sie zutrifft, kann Ihr Arzt möglicherweise Ihre Nierenfunktion engheriger überwachen.

Micafungin kann auch schwere Entzündung / Ausschlag der Haut und der Schleimhäute verursachen (*Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse*).

Anwendung von Mycamine mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Es ist insbesondere wichtig, Ihren Arzt darüber zu informieren, ob Sie Amphotericin-B-Desoxycholat oder Itraconazol (gegen Pilze wirkendes Mittel), Sirolimus (ein Immunsuppressivum) oder Nifedipin (einen Kalziumkanalblocker, der zur Behandlung von Bluthochdruck angewendet wird) einnehmen. Ihr Arzt wird entscheiden, ob die Dosierung dieser Medikamente angepasst werden muss.

Anwendung von Mycamine zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Da Mycamine intravenös (in die Vene) angewendet wird, gibt es keine Einschränkungen in Bezug auf Nahrungsmittel und Getränke.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Mycamine darf in der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn dies unbedingt notwendig ist. Sie sollten während einer Behandlung mit Mycamine nicht stillen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist unwahrscheinlich, dass Micafungin eine Auswirkung auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat. Manche Menschen können sich jedoch schwindelig fühlen, wenn sie dieses Arzneimittel einnehmen, und wenn Ihnen das passiert, dürfen Sie weder Auto fahren noch Werkzeuge oder Maschinen benutzen. Informieren Sie bitte Ihren Arzt, wenn Sie Wirkungen verspüren, die Ihre Verkehrstüchtigkeit oder das Bedienen von Maschinen beeinträchtigen könnten.

Mycamine enthält Natrium

Mycamine enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Mycamine anzuwenden?

Mycamine muss von einem Arzt oder medizinischem Fachpersonal zubereitet und einmal täglich in Form einer langsamen intravenösen (in die Vene) Infusion verabreicht werden. Wie viel Mycamine Sie jeden Tag bekommen, entscheidet Ihr Arzt.

Anwendung bei Erwachsenen, Jugendlichen ≥ 16 Jahre und älteren Patienten

- Die übliche Dosis zur Behandlung einer invasiven *Candida*-Infektion beträgt 100 mg/Tag für Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg und 2 mg/kg/Tag für Patienten ≤ 40 kg.
- Die Dosis zur Behandlung einer *Candida*-Infektion des Ösophagus beträgt 150 mg/Tag für Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg und 3 mg/kg/Tag für Patienten ≤ 40 kg.
- Die übliche Dosis zur Prophylaxe einer invasiven *Candida*-Infektion beträgt 50 mg/Tag für Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg und 1 mg/kg/Tag für Patienten ≤ 40 kg.

Anwendung bei Kindern > 4 Monate und Jugendlichen < 16 Jahre

- Die übliche Dosis zur Behandlung einer invasiven *Candida*-Infektion beträgt 100 mg/Tag für Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg und 2 mg/kg/Tag für Patienten ≤ 40 kg.
- Die übliche Dosis zur Prophylaxe einer invasiven *Candida*-Infektion beträgt 50 mg/Tag für Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg und 1 mg/kg/Tag für Patienten ≤ 40 kg.

Anwendung bei Kindern und Neugeborenen < 4 Monate

- Die übliche Dosis zur Behandlung einer invasiven *Candida*-Infektion beträgt 4-10 mg/kg/Tag.
- Die übliche Dosis zur Prophylaxe einer invasiven *Candida*-Infektion beträgt 2 mg/kg/Tag.

Wenn Sie eine größere Menge Mycamine erhalten haben, als Sie sollten

Um festzustellen, welche Mycamine-Dosis Sie brauchen, achtet Ihr Arzt darauf, wie Sie auf die Behandlung ansprechen und wie es Ihnen geht. Wenn Sie jedoch befürchten, dass Sie zu viel Mycamine erhalten haben, wenden Sie sich bitte sofort an Ihren Arzt oder an medizinisches Fachpersonal.

Wenn die Anwendung bei Ihnen vergessen wurde

Um festzustellen, welche Behandlung mit Mycamine nötig ist, achtet Ihr Arzt darauf, wie Sie auf Mycamine ansprechen und wie es Ihnen geht. Wenn Sie jedoch befürchten, dass bei Ihnen eine Mycamine-Gabe ausgelassen wurde, wenden Sie sich bitte sofort an Ihren Arzt oder an medizinisches Fachpersonal.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wenn Sie einen allergischen Anfall oder eine schwere Hautreaktion bekommen (z.B. Blasenbildung und Hautablösung), müssen Sie umgehend Ihren Arzt oder Ihre Krankenschwester informieren.

Mycamine kann folgende andere Nebenwirkungen verursachen:

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- abnormale Bluttests (weniger weiße Blutkörperchen [Leukopenie, Neutropenie]), weniger rote Blutkörperchen (Anämie)
- vermindertes Kalium im Blut (Hypokaliämie), vermindertes Magnesium im Blut (Hypomagnesiämie), vermindertes Calcium im Blut (Hypokalziämie)
- Kopfschmerzen
- Entzündung der Venenwand (an der Einstichstelle)
- Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Bauchschmerzen
- abnormale Leberfunktionstests (erhöhte alkalische Phosphatase, erhöhte Aspartataminotransferase, erhöhte Alaninaminotransferase)
- erhöhter Gallenfarbstoff im Blut (Hyperbilirubinämie)
- Ausschlag
- Fieber
- Schüttelfrost

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- abnormale Bluttests (weniger Blutzellen [Panzytopenie]), weniger Blutplättchen (Thrombozytopenie), Erhöhung bestimmter weißer Blutkörperchen (Eosinophile), weniger Albumin im Blut (Hypoalbuminämie)
- Überempfindlichkeit
- verstärktes Schwitzen
- Natriummangel im Blut (Hyponatriämie), erhöhtes Kalium im Blut (Hyperkaliämie), Phosphatmangel im Blut (Hypophosphatämie), Essstörung (Anorexie)
- Schlaflosigkeit, Ängstlichkeit, Verwirrung
- Schläfrigkeit, Zittern, Schwindel, Geschmacksstörung
- erhöhter Herzschlag, stärkerer Herzschlag, unregelmäßiger Herzschlag
- hoher oder niedriger Blutdruck, Hitzegefühl
- Kurzatmigkeit
- Verdauungsstörung, Verstopfung
- Leberversagen, erhöhte Leberenzyme (Gammaglutamyltransferase), Gelbsucht (Gelbfärbung der Haut oder des Augenweißes aufgrund von Problemen mit Leber oder Blut), weniger Galle, die den Darm erreicht (Cholestase), Vergrößerung der Leber, Leberentzündung
- juckender Ausschlag (Urtikaria), Jucken, Hautrötung (Erythem)
- abnormale Nierenfunktionstests (erhöhtes Kreatinin im Blut, erhöhter Harnstoff im Blut), Verschlimmerung eines Nierenversagens
- Erhöhung des Enzyms Lactatdehydrogenase
- Gerinnselbildung in der Vene an der Injektionsstelle, Entzündung an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, Flüssigkeitsansammlung im Körper

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)

- Anämie bedingt durch den Zerfall der roten Blutkörperchen (hämolytische Anämie), Zerstörung der roten Blutkörperchen (Hämolyse)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Beeinträchtigung der Blutgerinnung
- (allergischer) Schock
- Schädigung der Leberzellen, einschließlich Tod
- Nierenprobleme, akutes Nierenversagen

Zusätzliche Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen

Folgende Reaktionen wurden häufiger bei Kindern als bei Erwachsenen berichtet:

Häufig (betrifft möglicherweise bis zu 1 von 10 Behandelten)

- weniger Blutplättchen (Thrombozytopenie)
- erhöhter Herzschlag (Tachykardie)
- hoher oder niedriger Blutdruck
- erhöhter Gallenfarbstoff im Blut (Hyperbilirubinämie), vergrößerte Leber
- akutes Nierenversagen, erhöhter Harnstoff im Blut

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das [in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Mycamine aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf der Durchstechflasche und dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Für die Aufbewahrung der ungeöffneten Durchstechflasche gibt es keine speziellen Vorschriften. Das rekonstituierte Konzentrat und die verdünnte Infusionslösung sind sofort zu verwenden, da sie kein Konservierungsmittel zur Verhinderung einer bakteriellen Kontamination enthalten. Dieses Medikament darf nur durch eine ausgebildete Pflegekraft vorbereitet werden, die die Anleitung vollständig gelesen hat.

Eine verdünnte Infusionslösung mit Trübungen oder Schwebeteilchen darf nicht verwendet werden.

Zum Schutz vor Lichteinwirkung ist die Infusionsflasche/der Infusionsbeutel mit der verdünnten Infusionslösung in einen verschließbaren, lichtundurchlässigen Beutel zu stellen.

Die Durchstechflaschen sind zur einmaligen Verwendung bestimmt. Daher ist nicht verbrauchtes rekonstituiertes Konzentrat sofort zu entsorgen.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Mycamine enthält

- Der Wirkstoff ist Micafungin (als Natrium-Salz).
1 Durchstechflasche enthält 50 mg oder 100 mg Micafungin (als Natrium-Salz).
- Die sonstigen Bestandteile sind: Lactose-Monohydrat, Citronensäure und Natriumhydroxid.

Wie Mycamine aussieht und Inhalt der Packung

Mycamine 50 mg oder 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist ein weißes, kompaktes, gefriergetrocknetes Pulver. Mycamine ist in Packungen mit 1 Durchstechflasche im Handel.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

Astellas Pharma B.V. Branch
Tél/Tel: +32 (0)2 5580710

България

Астелас Фарма ЕООД
Тел.: +359 2 862 53 72

Česká republika

Astellas Pharma s.r.o.
Tel: +420 221 401 500

Lietuva

Biocodex 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

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf: +45 43430355

Deutschland

Astellas Pharma GmbH
Tel: +49 (0)89 454401

Eesti

Biocodex OÜ
Tel: +372 6 056 014

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

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

Biocodex SIA
Tel: +371 67 619365

Malta

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Greece
Tel: +30 210 8189900

Nederland

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

Norge

Astellas Pharma
Tlf: +47 6676 4600

Österreich

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

Polska

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im { MM/JJJJ }

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind nur für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Außer mit den nachstehend aufgeführten Arzneimitteln darf Mycamine nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt oder zusammen mit ihnen infundiert werden.

Die Substanz ist unter Beachtung aseptischer Konditionen und bei Raumtemperatur wie folgt zu rekonstituieren und zu verdünnen:

1. Kunststoffkappe von der Durchstechflasche entfernen und Stopfen mit Alkohol desinfizieren.
2. 5 ml Natriumchlorid-Lösung 9 mg/ml (0,9 %) zur Infusion oder 5 ml Glucose-Lösung 50 mg/ml (5 %) zur Infusion (aus einer 100-ml-Infusionsflasche oder einem 100-ml-Infusionsbeutel) sind langsam und unter aseptischen Bedingungen entlang der Innenwand der Durchstechflasche zu injizieren. Schaumbildung ist nicht zu vermeiden, sollte aber unbedingt auf ein Mindestmaß eingeschränkt werden. Um die benötigte Dosis (in mg) zu erreichen, ist der Inhalt einer ausreichenden Zahl von Mycamine-Durchstechflaschen zu rekonstituieren (siehe nachstehende Tabelle).
3. Durchstechflasche leicht drehen, NICHT SCHÜTTELN. Das Pulver wird vollständig gelöst. Das Konzentrat ist sofort zu verwenden. Die Durchstechflaschen sind zur einmaligen Verwendung bestimmt. Nicht verbrauchtes rekonstituiertes Konzentrat muss daher unverzüglich entsorgt werden.
4. Aus jeder Durchstechflasche ist das gesamte rekonstituierte Konzentrat zu entnehmen und wieder in die Infusionsflasche/den Infusionsbeutel, der/dem es entnommen wurde, zu überführen. Die verdünnte Infusionslösung ist sofort zu verwenden. Bei Verdünnung nach diesen Anweisungen ist die chemische und physikalische Gebrauchsstabilität bei 25 °C unter Lichtschutz über 96 Stunden nachgewiesen.
5. Zum Dispergieren der verdünnten Lösung ist die Infusionsflasche/der Infusionsbeutel vorsichtig auf den Kopf zu stellen. Zur Vermeidung von Schaumbildung darf sie/er NICHT geschüttelt werden. Trübe oder ausgefällte Lösungen dürfen nicht verwendet werden.
6. Zum Schutz gegen Lichteinwirkung ist die Infusionsflasche/der Infusionsbeutel mit der verdünnten Infusionslösung in einen verschließbaren, lichtundurchlässigen Beutel zu stellen.

Herstellung der Infusionslösung

Dosis (mg)	Benötigte Mycamine-Durchstechflaschen (mg/Flasche)	Hinzuzufügendes Volumen Kochsalz (0,9 %) oder Glucose (5 %) pro Flasche	Volumen (Konzentration) des rekonstituierten Pulvers	Standardinfusion (ergänzt auf 100 ml) Endkonzentration
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