

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Mycamine 50 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
Mycamine 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Mycamine 50 mg

Ciascun flaconcino contiene 50 mg di micafungin (come sale sodico).
Dopo ricostituzione ogni ml contiene 10 mg di micafungin (come sale sodico).

Mycamine 100 mg

Ciascun flaconcino contiene 100 mg di micafungin (come sale sodico).
Dopo ricostituzione ogni ml contiene 20 mg di micafungin (come sale sodico).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per concentrato per soluzione per infusione
Polvere compatta bianca

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Mycamine è indicata per:

Adulti, adolescenti ≥ 16 anni di età e anziani:

- Trattamento della candidosi invasiva.
- Trattamento della candidosi esofagea in pazienti per i quali sia appropriata una terapia endovenosa.
- Profilassi delle infezioni da *Candida* in pazienti sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche o in pazienti che si prevede possano manifestare neutropenia (conta assoluta dei neutrofili < 500 cellule/ μ l) per 10 o più giorni.

Bambini (inclusi neonati) e adolescenti < 16 anni di età:

- Trattamento della candidosi invasiva.
- Profilassi dell'infezione da *Candida* in pazienti sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche o in pazienti che si prevede possano manifestare neutropenia (conta assoluta dei neutrofili < 500 cellule/ μ l) per 10 o più giorni.

La decisione di utilizzare Mycamine deve tenere conto del rischio potenziale di sviluppare tumori epatici (vedere paragrafo 4.4). Mycamine deve perciò essere usata solo se l'utilizzo di altri antifungini non è appropriato.

Deve essere prestata attenzione alle linee guida ufficiali/nazionali sull'utilizzo appropriato degli agenti antifungini.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Mycamine deve essere iniziato da un medico esperto nella gestione delle infezioni fungine.

Posologia

Prima di iniziare la terapia devono essere acquisiti dei campioni per colture fungine e per altri esami di laboratorio pertinenti (inclusa l'istopatologia) allo scopo di isolare e identificare gli organismi che sono causa della patologia. La terapia può essere iniziata prima che siano noti i risultati delle colture e degli altri esami di laboratorio. Tuttavia, una volta che tali risultati si rendano disponibili, la terapia antifungina deve essere aggiustata di conseguenza.

La posologia di micafungin dipende dal peso corporeo del paziente in base alle seguenti tabelle:

Uso in pazienti adulti, adolescenti ≥ 16 anni di età e anziani

<u>Indicazione</u>	Peso corporeo > 40 kg	Peso corporeo \leq 40 kg
Trattamento della candidosi invasiva	100 mg/die*	2 mg/kg/die*
Trattamento della candidosi esofagea	150 mg/die	3 mg/kg/die
Profilassi delle infezioni da <i>Candida</i>	50 mg/die	1 mg/kg/die

*Se la risposta del paziente è inadeguata, cioè in mancanza di modificazione degli esami colturali o in assenza di miglioramento delle condizioni cliniche, la dose può essere aumentata a 200 mg/die in pazienti di peso > 40 kg, oppure a 4 mg/kg/die in pazienti di peso \leq 40 kg.

Durata del trattamento

Candidosi invasiva: la durata del trattamento per le infezioni da *Candida* deve essere di minimo 14 giorni. Il trattamento antifungino deve continuare per almeno una settimana dopo che si sono ottenute 2 conseguenti colture ematiche negative e **dopo** la risoluzione dei segni clinici e dei sintomi di infezione.

Candidosi esofagea: Micafungin deve essere somministrata per almeno una settimana dopo la risoluzione dei segni clinici e dei sintomi.

Profilassi delle infezioni da *Candida*: Micafungin deve essere somministrata per almeno una settimana dopo il ripristino dei valori relativi ai neutrofili.

Uso in bambini dai 4 mesi di età fino ad adolescenti con meno di 16 anni di età

<u>Indicazione</u>	Peso corporeo > 40 kg	Peso corporeo \leq 40 kg
Trattamento della candidosi invasiva	100 mg/die*	2 mg/kg/die*
Profilassi delle infezioni da <i>Candida</i>	50 mg/die	1 mg/kg/die

* Se la risposta del paziente non è adeguata, cioè in mancanza di modificazione degli esami colturali o in assenza di miglioramento delle condizioni cliniche, la dose può essere aumentata a 200 mg/die in pazienti di peso > 40 kg, oppure a 4 mg/kg/die in pazienti di peso \leq 40 kg.

Uso in bambini con meno di 4 mesi di età (inclusi i neonati)

<u>Indicazione</u>	
Trattamento della candidosi invasiva	4-10 mg/kg/die*
Profilassi delle infezioni da <i>Candida</i>	2 mg/kg/die

* Micafungin al dosaggio di 4 mg / kg nei bambini di meno di 4 mesi si avvicina all'esposizione al farmaco raggiunta negli adulti trattati con 100 mg / die per candidosi invasiva. Se si sospetta un'infezione del sistema nervoso centrale (SNC), deve essere utilizzato un dosaggio più elevato (ad esempio, 10 mg / kg) a causa della penetrazione dose-dipendente di micafungin nel SNC (vedere paragrafo 5.2).

Durata del trattamento

Candidosi invasiva: la durata del trattamento per le infezioni da *Candida* deve essere di minimo 14 giorni. Il trattamento antifungino deve continuare per almeno una settimana dopo che si sono ottenute 2 conseguenti colture ematiche negative e **dopo** la risoluzione dei segni clinici e dei sintomi di infezione.

Profilassi delle infezioni da *Candida*: Micafungin deve essere somministrata per almeno una settimana dopo il ripristino dei valori relativi ai neutrofili. L'esperienza sull'uso di Mycamine nei pazienti di età inferiore ai 2 anni è limitata.

Compromissione della funzionalità epatica

Non sono richiesti aggiustamenti della dose in pazienti con compromissione della funzionalità epatica lieve o moderata (vedere paragrafo 5.2). Non sono attualmente disponibili dati sufficienti sull'uso di Mycamine in pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica, quindi il suo uso non è consigliato in tali pazienti (vedere paragrafo 4.4 e 5.2).

Compromissione della funzionalità renale

Non sono richiesti aggiustamenti della dose in pazienti con insufficienza renale (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia nei bambini (compresi i neonati) con meno di 4 mesi di età di dosi di 4 e 10 mg / kg per il trattamento della candidosi invasiva con interessamento del SNC non sono state adeguatamente stabilite. I dati disponibili al momento sono descritti nei paragrafi 4.8, 5.1, 5.2.

Modo di somministrazione

Per uso endovenoso.

Dopo ricostituzione e diluizione, la soluzione deve essere somministrata tramite infusione endovenosa nell'arco di circa 1 ora. Infusioni eseguite in tempo più rapido possono causare frequenti reazioni istamino-mediate. Per le istruzioni di ricostituzione vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, ad altre echinocandine o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Effetti epatici:

Nei ratti si è osservato lo sviluppo di focolai di epatociti alterati (FAH) e di tumori epatocellulari dopo un periodo di trattamento di 3 mesi o maggiore. Nei ratti la soglia presunta per lo sviluppo di tumori è approssimativamente all'interno dell'intervallo di esposizione clinica. La rilevanza clinica di questo risultato non è nota. Le funzionalità epatiche devono essere attentamente monitorate durante il trattamento con micafungin. Per minimizzare il rischio di rigenerazione indotta e la potenziale successiva formazione di tumori epatici, in presenza di persistenti e significativi aumenti di ALT/AST, si consiglia un'interruzione precoce del trattamento. Il trattamento con micafungin deve essere condotto eseguendo un'attenta analisi del rapporto rischio/beneficio, in particolare nel caso di pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica o con patologie epatiche croniche note per rappresentare una condizione preneoplastica quali fibrosi epatica avanzata, cirrosi, epatite virale, patologie epatiche neonatali o alterazioni enzimatiche congenite oppure in pazienti che stiano ricevendo terapie concomitanti che includano proprietà epatotossiche e/o genotossiche.

Il trattamento con micafungin è stato associato a una significativa compromissione della funzionalità epatica (aumento di ALT, AST o bilirubina totale > 3 volte l'ULN) sia nei volontari sani che nei pazienti. Per alcuni pazienti sono state riportate disfunzioni epatiche più gravi, epatiti o insufficienza epatica, inclusi casi fatali. I pazienti pediatrici < 1 anno di età possono essere maggiormente soggetti a danni epatici (vedere paragrafo 4.8).

Reazioni anafilattiche

Nel corso della somministrazione con micafungin possono verificarsi reazioni anafilattiche/anafilattoidi compreso lo shock anafilattico. Se si verificano tali reazioni, l'infusione di micafungin deve essere sospesa e deve essere somministrato un trattamento adeguato.

Reazioni cutanee

Sono state riferite reazioni cutanee esfoliative, come la sindrome di Stevens-Johnson e la necrolisi epidermica tossica. Se i pazienti manifestano rash, essi devono essere monitorati attentamente e se le lesioni progrediscono, micafungin deve essere sospeso.

Emolisi

In pazienti trattati con micafungin sono stati riportati casi rari di emolisi, compresa emolisi acuta endovascolare o anemia emolitica. Pazienti che sviluppano evidenze cliniche o analitiche di emolisi in corso di terapia con micafungin devono essere attentamente monitorati per l'eventuale riscontro del peggioramento delle condizioni ed è necessario valutare se continuare la terapia con micafungin in base al rapporto rischio/beneficio.

Effetti renali

Micafungin può causare problemi renali, insufficienza renale e test di funzionalità renale anomali. I pazienti devono essere attentamente monitorati per evidenziare un eventuale peggioramento della funzionalità renale.

Interazione con altri medicinali

La co-somministrazione di micafungin e amfotericina B desossicolato deve essere attuata soltanto nel caso in cui i benefici siano decisamente superiori ai rischi, con uno stretto monitoraggio della tossicità di amfotericina B desossicolato (vedere paragrafo 4.5).

Pazienti in terapia con sirolimus, nifedipina o itraconazolo in associazione a micafungin devono essere monitorati per la tossicità degli stessi, e il dosaggio di sirolimus, nifedipina o itraconazolo deve essere ridotto, se necessario (vedere paragrafo 4.5).

Popolazione pediatrica

L'incidenza di alcune reazioni avverse è stata riscontrata essere più alta nei pazienti pediatrici rispetto ai pazienti adulti (vedere paragrafo 4.8).

Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Micafungin ha un basso potenziale di interazione con medicinali metabolizzati dalle vie mediate dal CYP3A.

Sono stati condotti studi di interazione con farmaci in soggetti sani per valutare il potenziale di interazione tra micafungin e micofenolato mofetile, ciclosporina, tacrolimus, prednisolone, sirolimus, nifedipina, fluconazolo, ritonavir, rifampicina, itraconazolo, voriconazolo e amfotericina B. In tali studi non è stata evidenziata alcuna alterazione della farmacocinetica di micafungin. Non sono necessari aggiustamenti della dose di micafungin quando tali farmaci vengono somministrati in

concomitanza. L'esposizione (AUC) a itraconazolo, sirolimus e nifedipina è risultata lievemente aumentata in presenza di micafungin (22%, 21% e 18%, rispettivamente).

La co-somministrazione di micafungin e amfotericina B desossicolato è stata associata a un aumento del 30% dell'esposizione ad amfotericina B desossicolato. Dal momento che ciò può essere significativo dal punto di vista clinico, tale co-somministrazione deve essere attuata soltanto nel caso in cui i benefici siano decisamente superiori ai rischi, con uno stretto monitoraggio della tossicità di amfotericina B desossicolato (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti in terapia con sirolimus, nifedipina o itraconazolo in associazione a micafungin devono essere monitorati per la tossicità degli stessi, e il dosaggio di sirolimus, nifedipina o itraconazolo deve essere ridotto, se necessario (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati riguardanti l'uso di micafungin in donne in gravidanza. In studi condotti su animali micafungin ha attraversato la barriera placentare ed è stata osservata tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Mycamine non deve essere usata durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità.

Allattamento

Non è noto se micafungin sia escreto nel latte materno umano.

Studi sugli animali hanno mostrato che micafungin viene escreto nel latte materno. La decisione di continuare o interrompere l'allattamento o di continuare o interrompere la terapia con Mycamine deve essere presa tenendo conto del beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e del beneficio portato dalla terapia con Mycamine per la madre.

Fertilità

Negli studi su animali è stata osservata tossicità a livello testicolare (vedere paragrafo 5.3). Negli esseri umani micafungin può influenzare la fertilità maschile.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Micafungin non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, i pazienti devono essere informati che durante il trattamento con micafungin sono stati riportati capogiri (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Sulla base dell'esperienza negli studi clinici, nel complesso il 32,2% dei pazienti ha riscontrato reazioni avverse da farmaco. Le reazioni avverse più frequentemente segnalate sono state nausea (2,8%), aumento della fosfatasi alcalina nel sangue (2,7%), flebite (2,5%, principalmente in pazienti affetti da HIV con accesso venoso periferico), vomito (2,5%) e aumento dell'aspartato aminotransferasi (2,3%).

Tabella delle reazioni avverse

Nella seguente tabella sono elencate le reazioni avverse in accordo alla classificazione per sistemi e organi ed alla terminologia MedDRA. All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi ed organi	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie del sistema emolinfopoietico	leucopenia, neutropenia, anemia	pancitopenia, trombocitopenia, eosinofilia, ipoalbuminemia	anemia emolitica, emolisi (vedere paragrafo 4.4)	coagulazione intravascolare disseminata
Disturbi del sistema immunitario		reazione anafilattica/anafilattoide (vedere paragrafo 4.4), ipersensibilità		shock anafilattico e anafilattoide (vedere paragrafo 4.4)
Patologie endocrine		iperidrosi		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	ipopotassiemia, ipomagnesiemia, ipocalcemia	iponatremia, iperpotassiemia, ipofosfatemia, anoressia		
Disturbi psichiatrici		insonnia, ansietà, confusione		
Patologie del sistema nervoso	cefalea	sonnolenza, tremori, capogiro, disgeusia		
Patologie cardiache		tachicardia, palpitazioni, bradicardia		
Patologie vascolari	flebite	ipotensione, ipertensione, vampate		shock
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		dispnea		
Patologie gastrointestinali	nausea, vomito, diarrea, dolore addominale	dispepsia, costipazione		
Patologie epatobiliari	aumento della fosfatasi alcalina nel sangue, aumento della aspartato aminotransferasi, aumento dell'alanina aminotransferasi, incremento della bilirubina ematica (incluso iperbilirubinemia), alterazioni dei test di funzionalità epatica	insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.4), aumento della gammaglutamil-transferasi, ittero, colestasi, epatomegalia, epatite		danni epatocellulari inclusi casi fatali (vedere paragrafo 4.4)

Classificazione per sistemi ed organi	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	rash	orticaria, prurito, eritema		eruzione cutanea tossica, eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica (vedere paragrafo 4.4)
Patologie renali e urinarie		aumento della creatinina ematica, aumento della concentrazione di urea nel sangue, peggioramento dell'insufficienza renale		compromissione della funzionalità renale (vedere paragrafo 4.4), insufficienza renale acuta
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	febbre, brividi	trombosi al sito di iniezione, infiammazione al sito di infusione, dolore al sito di iniezione, edema periferico		
Esami diagnostici		aumento della lattatodeidrogenasi nel sangue		

Descrizione di particolari reazioni avverse

Possibili sintomi di tipo allergico

Durante gli studi clinici sono stati riportati sintomi quali rash e brividi. La maggioranza di essi è stata di intensità da lieve a moderata e non ha limitato il trattamento. Reazioni gravi (ad es. reazione anafilattoide 0,2%, 6/3028) non sono state comunemente riportate nel corso di terapia con micafungin e solo in pazienti con gravi condizioni preesistenti (ad es. AIDS avanzato, tumori) che richiedevano molteplici terapie concomitanti.

Reazioni avverse epatiche

L'incidenza complessiva delle reazioni avverse epatiche riscontrata negli studi clinici in pazienti trattati con micafungin è stata dell'8,6% (260/3028). La maggior parte delle reazioni avverse epatiche sono state di intensità da lieve a moderata. Le reazioni più frequenti sono state l'aumento di AP (2,7%), AST (2,3%), ALT (2,0%), bilirubina ematica (1,6%) e l'alterazione dei test di funzionalità epatica (1,5%). Un basso numero di pazienti (1,1%; 0,4% gravi) hanno interrotto il trattamento a causa di effetti epatici. Si sono verificati rari casi di grave disfunzione epatica (vedere paragrafo 4.4).

Reazioni al sito di iniezione

Nessuna delle reazioni avverse al sito di iniezione risultava essere tale da limitare il trattamento.

Popolazione pediatrica

L'incidenza di alcune reazioni avverse (elencate nella tabella più sotto) è risultata maggiore nei pazienti pediatrici rispetto agli adulti. Inoltre, i pazienti pediatrici < 1 anno di età incorrono con una frequenza due volte maggiore in un aumento di ALT, AST e AP rispetto a pazienti pediatrici più grandi (vedere paragrafo 4.4). La ragione più probabile per queste differenze è stata la differenza nelle condizioni di fondo se paragonate agli adulti o ai pazienti pediatrici più grandi tenuti sotto osservazione negli studi clinici. Al momento di ingresso nello studio, la proporzione di pazienti pediatrici sofferenti di neutropenia era diverse volte più alta che nei pazienti adulti (40,2% e 7,3% rispettivamente in bambini e adulti), come pure l'HSCT allogenico (29,4% e 13,4% rispettivamente) e la presenza di tumori ematologici (29,1% e 8,7% rispettivamente).

Patologie del sistema emolinfopoietico

Comune trombocitopenia

Patologie cardiache

Comune tachicardia

Patologie vascolari

Comune ipertensione, ipotensione

Patologie epatobiliari

Comune iperbilirubinemia, epatomegalia

Patologie renali e urinarie

Comune insufficienza renale acuta, aumento della concentrazione di urea nel sangue

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Dosi giornaliere ripetute fino a 8 mg/kg (dose massima totale 896 mg) sono state somministrate nel corso degli studi clinici in pazienti adulti senza che fosse segnalata una tossicità che limitasse il dosaggio. In un caso spontaneo, è stato segnalato che è stato somministrato un dosaggio di 16 mg/kg/die in un neonato. Non sono state osservate reazioni avverse associate con questa dose elevata. Non vi è esperienza di sovradosaggio di Micafungin. In caso di sovradosaggio, devono essere somministrati misure di supporto generali e un trattamento sintomatico. Micafungin è altamente legato alle proteine plasmatiche e non è dializzabile.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antimicotici per uso sistemico, altri antimicotici per uso sistemico, codice ATC: J02AX05

Meccanismo d'azione

Micafungin inibisce in maniera non competitiva la sintesi dell'1,3- β -D-glucano, un componente essenziale della parete cellulare fungina. 1,3- β -D-glucano non è presente nelle cellule di mammifero. Micafungin dimostra attività fungicida nei confronti della maggior parte di specie di *Candida* e inibisce in maniera importante ed efficace la crescita delle ife delle specie di *Aspergillus*.

Relazione PK/PD

In modelli animali di candidiasi, è stata osservata una correlazione nel rapporto tra l'esposizione a micafungin e la MIC (AUC/MIC) e l'efficacia definita come il rapporto richiesto per prevenire la progressiva crescita fungina. In questi modelli sono richiesti rapporti pari a ~2400 e ~1300 rispettivamente per *C. albicans* e *C. glabrata*. Al dosaggio terapeutico raccomandato per Mycamine, è possibile ottenere questi valori con i ceppi wild-type di *Candida spp.*

Meccanismo(i) di resistenza

Come per tutti gli agenti antimicrobici, sono stati riportati casi di ridotta sensibilità e resistenza e non può essere esclusa resistenza crociata con altre echinocandine. Ridotta sensibilità alle echinocandine è stata associata con mutazioni nei geni Fks1 e Fks2, che codificano per la subunità maggiore della glucano sintasi.

Concentrazione-limite di sensibilità (breakpoint)

EUCAST - Concentrazione-limite di sensibilità (breakpoint) (versione 10.0, valida dal 04/02/2020)

<i>Candida species</i>	MIC breakpoint (mg/L)	
	≤S (Sensibile)	>R (Resistente)
<i>Candida albicans</i>	0,016	0,016
<i>Candida glabrata</i>	0,03	0,03
<i>Candida parapsilosis</i>	2	2
<i>Candida tropicalis</i> ¹	Evidenza insufficiente	
<i>Candida krusei</i> ¹	Evidenza insufficiente	
<i>Candida guilliermondii</i> ¹	Evidenza insufficiente	
Altre <i>Candida spp.</i>	Evidenza insufficiente	

¹ Le MIC per *C. tropicalis* sono 1-2 diluizioni superiori rispetto a *C. albicans* e *C. glabrata*. Nello studio clinico, il successo è stato numericamente poco inferiore per *C. tropicalis* che per *C. albicans* ad entrambi i dosaggi (100 e 150 mg giornalieri). D'altra parte la differenza non è stata significativa e non è noto se si traduca in una rilevante differenza clinica. Le MIC per *C. krusei* sono state 2-3 diluizioni superiori di quelle per *C. albicans* e allo stesso modo quelle per *C. guilliermondii* sono state dalle due alle otto volte più elevate. Inoltre, solo un piccolo numero di casi hanno coinvolto queste specie negli studi clinici. Questo significa che non vi sono sufficienti dati che indichino se i wild type di questi patogeni possano essere considerati sensibili a micafungin.

Informazioni provenienti da studi clinici

Candidemia e Candidosi invasiva: micafungin (100 mg/die o 2 mg/kg/die) si è dimostrato meglio tollerato e con la stessa efficacia di amfotericina B liposomiale (3 mg/kg) quale trattamento di prima linea della candidemia e della candidosi invasiva in uno studio di non inferiorità, randomizzato, in doppio cieco, multinazionale. Micafungin e amfotericina B liposomiale sono state somministrate per una durata mediana del trattamento di 15 giorni (intervallo: da 4 a 42 giorni nei pazienti adulti; da 12 a 42 giorni nei bambini).

Nei pazienti adulti è stata dimostrata la non inferiorità e risultati simili sono stati dimostrati per la sottopopolazione pediatrica (inclusi neonati e neonati prematuri).

I risultati di efficacia erano in accordo, e non dipendevano dalla specie di *Candida* all'origine dell'infezione, dal sito primario di infezione e dalla condizione di neutropenia (vedere Tabella).

Durante il trattamento, micafungin ha dimostrato, rispetto all'amfotericina B liposomiale, una riduzione inferiore del picco medio nella velocità di filtrazione glomerulare stimata ($p < 0,001$) e una minore incidenza di reazioni correlate all'infusione ($p = 0,001$).

Successo globale di trattamento nel gruppo "per protocol", studio sulla candidosi invasiva

Successo globale di trattamento nel 5° tipo per protocollo, secondo schema emendato, in base a						
		Micafungin		Amfotericina B Liposomiale		Differenza% [95% IC]
		N	n (%)	N	n (%)	
Pazienti adulti						

Successo globale di trattamento	202	181 (89,6)	190	170 (89,5)	0,1 [-5,9; 6,1] †
Successo globale di trattamento in base alle condizioni di neutropenia					
Neutropenia all'inizio del trattamento	24	18 (75,0)	15	12 (80,0)	0,7 [-5,3; 6,7] ‡
Assenza di neutropenia all'inizio del trattamento	178	163 (91,6)	175	158 (90,3)	
Pazienti Pediatrici					
Successo globale di trattamento	48	35 (72,9)	50	38 (76,0)	-2,7 [-17,3; 11,9] §
< 2 anni di età	26	21 (80,8)	31	24 (77,4)	
Neonati prematuri	10	7 (70,0)	9	6 (66,7)	
Neonati (da 0 giorni a < 4 settimane)	7	7 (100)	5	4 (80)	
Da 2 a 15 anni di età	22	14 (63,6)	19	14 (73,7)	
Successo globale di trattamento combinato per pazienti adulti e pediatrici per specie di <i>Candida</i>					
<i>Candida albicans</i>	102	91 (89,2)	98	89 (90,8)	
Specie non- <i>albicans</i> ¶: tutte	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)	

† Differenza nel successo globale di trattamento tra le percentuali dei gruppi micafungin e amfotericina B liposomiale e relativo intervallo di confidenza al 95% (α a due code con approssimazione alla distribuzione normale standardizzata).

‡ Aggiustato per lo stato di neutropenia: endpoint primario.

§ Il campione della popolazione pediatrica non aveva una numerosità tale da permettere l'analisi di non inferiorità.

¶ Efficacia clinica è stata anche osservata (< 5 pazienti) nelle seguenti specie di *Candida*: *C. guilliermondii*, *C. famata*, *C. lusitanae*, *C. utilis*, *C. inconspicua* e *C. dubliniensis*.

Candidosi esofagea: in uno studio randomizzato in doppio cieco che ha messo a confronto micafungin con fluconazolo nel trattamento di prima linea della candidosi esofagea, 518 pazienti hanno ricevuto almeno una dose singola del farmaco in studio. La durata mediana del trattamento è risultata essere di 14 giorni, e la mediana della dose media giornaliera è stata di 150 mg per micafungin (n=260) e di 200 mg per fluconazolo (n=258). Un grado endoscopico 0 (diagnosi di guarigione su base endoscopica) alla fine del trattamento è stato osservato nell'87,7% (228/260) e nell'88,0% (227/258) dei pazienti nel gruppo di micafungin e fluconazolo rispettivamente (IC al 95% per la differenza: [-5,9%, 5,3%]). Il limite inferiore di IC al 95% era al di sopra del margine predefinito di non-inferiorità del -10%, cosa che dimostra la non-inferiorità. La natura e l'incidenza degli eventi avversi erano simili fra i due gruppi in trattamento.

Profilassi: micafungin si è dimostrato più efficace di fluconazolo per la profilassi di infezioni fungine invasive in pazienti ad alto rischio di sviluppo di infezioni fungine sistemiche (pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche [HSCT] in uno studio randomizzato, in doppio cieco, multicentrico). Il successo del trattamento è stato definito quale assenza di una infezione sistemica fungina comprovata, probabile o presunta al termine del trattamento e l'assenza di un'infezione sistemica fungina comprovata o probabile al termine dello studio. La maggior parte dei pazienti (97%, n=882) manifestavano neutropenia all'inizio del trattamento (< 200 neutrofili/ μ l). La neutropenia si è mantenuta per una mediana di 13 giorni. Si è utilizzata una dose fissa di 50 mg (1,0 mg/kg) per micafungin e 400 mg (8 mg/kg) per fluconazolo. La durata media del trattamento è stata di 19 giorni per micafungin e 18 giorni per fluconazolo nella popolazione adulta (n=798) e di 23 giorni per entrambi i gruppi di trattamento nella popolazione pediatrica (n=84).

La percentuale di successo del trattamento è risultata essere più alta in maniera statisticamente significativa per micafungin rispetto a fluconazolo (1,6% contro 2,4% in caso di infezioni intercorrenti). Infezioni intercorrenti da *Aspergillus* sono state osservate in 1 paziente contro 7 e infezioni intercorrenti da *Candida* (breakthrough infections) comprovate o probabili sono state

osservate in 4 pazienti contro 2, nel gruppo micafungin e nel gruppo fluconazolo rispettivamente. Altre infezioni intercorrenti erano causate da *Fusarium* (1 e 2 pazienti, rispettivamente) e *Zygomycetes* (1 e 0 pazienti, rispettivamente). La natura e l'incidenza delle reazioni avverse erano simili tra i gruppi di trattamento.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La farmacocinetica di micafungin è lineare per un intervallo di dosi giornaliere da 12,5 mg a 200 mg e da 3 mg/kg a 8 mg/kg. Non ci sono evidenze di accumulo sistemico dopo somministrazioni ripetute e lo *steady-state* è raggiunto generalmente in 4-5 giorni.

Distribuzione

In seguito a somministrazione endovenosa le concentrazioni di micafungin declinano in maniera biesponenziale. Il farmaco viene rapidamente distribuito nei tessuti.

Nella circolazione sistemica il legame alle proteine plasmatiche di micafungin è esteso (> 99%) soprattutto con l'albumina. Il legame con l'albumina è indipendente dalla concentrazione di micafungin (10-100 µg/ml). Il volume di distribuzione allo *steady-state* (V_{ss}) è risultato essere approssimativamente di 18-19 litri.

Biotrasformazione

Micafungin immodificato è la molecola principale presente nella circolazione sistemica. È stato dimostrato che micafungin viene metabolizzato in diversi composti; di questi, i metaboliti di micafungin M-1 (forma catecolica), M-2 (forma metossilica di M-1) e M-5 (idrossilazione di una catena laterale) sono stati identificati nella circolazione sistemica.

L'esposizione a tali metaboliti è bassa e nessuno di essi contribuisce all'efficacia terapeutica complessiva di micafungin.

Nonostante micafungin sia un substrato per il CYP3A *in vitro*, l'idrossilazione da parte del CYP3A non rappresenta la principale via metabolica di micafungin *in vivo*.

Eliminazione ed escrezione

L'emivita media terminale è approssimativamente di 10-17 ore e si mantiene invariata attraverso le dosi fino a 8 mg/kg e dopo somministrazione singola e ripetuta. La clearance totale è risultata essere di 0,15-0,3 ml/min/kg nei soggetti sani e nei pazienti adulti e non dipende dalla dose dopo somministrazione singola e ripetuta.

In seguito a singola somministrazione endovenosa di ^{14}C -micafungin (25 mg) a volontari sani, l'11,6% della radioattività è stato ritrovato nelle urine e il 71,0% nelle feci nell'arco di 28 giorni. Questi dati indicano che l'eliminazione di micafungin è principalmente non renale. Nel plasma, i metaboliti M-1 e M-2 sono stati rilevati solo in tracce, mentre il metabolita M-5, il metabolita presente in quantità maggiore, rappresentava un totale pari al 6,5% della molecola originaria.

Popolazioni speciali

Pazienti pediatrici: nei pazienti pediatrici i valori di AUC sono risultati proporzionali alla dose all'interno dell'intervallo di dosi di 0,5-4 mg/kg. La clearance è risultata essere influenzata dal peso, con valori medi di clearance adattata al peso di 1,35 volte maggiori nei bambini più piccoli (da 4 mesi a 5 anni) e di 1,14 volte maggiori nei pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e 11 anni. I bambini più grandi (12-16 anni) avevano valori di clearance simili a quelli determinati nei pazienti adulti. La clearance media aggiustata secondo il peso in bambini con meno di 4 mesi di età è circa 2,6 volte maggiore rispetto ai bambini più grandi (12-16 anni) e 2,3 volte maggiore che negli adulti.

Uno studio bridging di PK / PD ha dimostrato la penetrazione dose-dipendente di micafungin nel SNC, con AUC minima di 170 µg*hr/L necessaria per raggiungere la massima eliminazione della carica fungina dai tessuti del SNC. Il modello di PK di popolazione ha dimostrato che una dose di 10 mg / kg nei bambini di meno di 4 mesi di vita sarebbe sufficiente per raggiungere l'esposizione target per il trattamento delle infezioni da *Candida* del SNC.

Anziani: quando somministrato come infusione singola di 50 mg in 1 ora, la farmacocinetica di micafungin nell'anziano (età 66-78 anni) era simile a quella nei soggetti giovani (20-24 anni). Non sono necessari aggiustamenti della dose negli anziani.

Pazienti con compromissione della funzionalità epatica: in uno studio eseguito su pazienti aventi insufficienza epatica moderata (punteggio Child-Pugh di 7-9), (n=8), la farmacocinetica di micafungin non ha mostrato significative differenze rispetto a quella osservabile nei soggetti sani (n=8). Perciò, non sono necessari aggiustamenti della dose nei pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata. In uno studio effettuato su pazienti con insufficienza epatica grave (punteggio Child-Pugh di 10-12) (n=8), sono state riscontrate concentrazioni plasmatiche di micafungin più basse e concentrazioni plasmatiche del metabolita idrossido (M-5) più alte in confronto a soggetti sani (n=8). Tali dati non sono sufficienti per poter raccomandare un dosaggio in pazienti con insufficienza epatica grave.

Pazienti con compromissione della funzionalità renale: una compromissione renale grave (velocità di filtrazione glomerulare [GFR] < 30 ml/min) non influisce significativamente sulla farmacocinetica di micafungin. Non sono necessari aggiustamenti della dose nei pazienti con insufficienza renale.

Genere/razza: genere e razza (caucasica, nera e orientale) non influenzano in maniera significativa i parametri farmacocinetici di micafungin. Non sono necessari aggiustamenti della dose in rapporto al genere e alla razza.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Lo sviluppo di focolai di epatociti alterati (FAH) e tumori epatocellulari nei ratti si è rivelato dipendente sia dalla dose sia dalla durata del trattamento con micafungin. Il numero di FAH osservati dopo un periodo di trattamento di 13 settimane o più lungo è rimasto tale dopo un periodo di sospensione di 13 settimane e gli stessi FAH si sono trasformati in tumori epatocellulari durante il seguente periodo libero da trattamenti che copriva l'intero arco di vita dei ratti. Non sono stati condotti studi standard sulla carcinogenicità ma lo sviluppo di FAH è stato valutato in femmine di ratto fino a 20 e 18 mesi dopo l'interruzione di un trattamento di 3 e 6 mesi rispettivamente. In entrambi gli studi l'aumento dell'incidenza/numero dei tumori epatocellulari è stato osservato dopo i periodi di interruzione del trattamento di 18 e 20 mesi sia nel gruppo che aveva utilizzato le alte dosi di 32 mg/kg/die sia nel gruppo che aveva utilizzato basse dosi (sebbene non statisticamente rilevante). L'esposizione plasmatica alla presunta soglia per lo sviluppo dei tumori nel ratto (cioè la dose alla quale non sono rilevati FAH e tumori epatici) era nello stesso intervallo dell'esposizione clinica. La rilevanza del potenziale epatocancerogeno di micafungin per l'utilizzo terapeutico negli esseri umani non è nota.

La tossicologia di micafungin in seguito a somministrazioni ripetute endovenose nel ratto e/o nel cane ha evidenziato effetti avversi su fegato, tratto urinario, eritrociti, e organi riproduttivi maschili. I livelli di esposizione a cui tali effetti avversi non si verificano (NOAEL) si sono rivelati essere nello stesso intervallo dei livelli di esposizione clinica o più bassi. Conseguentemente, può essere previsto il verificarsi di questi effetti avversi nell'uso clinico di micafungin su esseri umani.

Durante i test standard di farmacologia tossicologica gli effetti di micafungin sul rilascio di istamina e gli effetti cardiovascolari erano manifesti, e, al di sopra di una determinata soglia, sono risultati essere dipendenti dal tempo di infusione. L'ampliamento del tempo di infusione, riducendo il picco di concentrazione plasmatica, sembra diminuire questo effetto.

Durante studi di tossicità per dose ripetuta nel ratto i segni di epatotossicità consistevano in un aumento degli enzimi epatici e in cambiamenti degenerativi degli epatociti, accompagnati da segni di rigenerazione compensatoria. Gli effetti sul fegato nel cane sono rappresentati da aumento del peso e ipertrofia centrolobulare, e non sono stati osservati cambiamenti degenerativi degli epatociti.

Nel ratto, la vacuolizzazione dell'epitelio pelvico renale così come la vacuolizzazione e l'ispessimento (iperplasia) dell'epitelio vescicale sono stati osservati in studi a dose ripetuta della durata di 26

settimane. In un secondo studio di 26 settimane l'iperplasia delle cellule transizionali della vescica urinaria si è verificata con una incidenza decisamente inferiore. Questi risultati hanno mostrato reversibilità in un periodo di follow-up di 18 mesi. La durata della somministrazione di micafungin in questi studi nel ratto (6 mesi) supera la durata usuale della somministrazione di micafungin nei pazienti (vedere paragrafo 5.1).

Micafungin provoca emolisi nel sangue di coniglio *in vitro*. Nel ratto, sono stati osservati segni di anemia emolitica dopo iniezioni in bolo ripetute di micafungin. In studi su somministrazioni ripetute nel cane, non è stata osservata anemia emolitica.

Negli studi di tossicità riproduttiva ed evolutiva è stato osservato un ridotto peso dei cuccioli alla nascita. Nei conigli alla dose di 32 mg/kg/die si è verificato un aborto. Ratti maschi trattati per via endovenosa per 9 settimane hanno sviluppato vacuolizzazione delle cellule epiteliali del dotto epididimale, aumento del peso dell'epididimo e riduzione delle cellule spermatiche (del 15%); tuttavia, in studi della durata di 13 e 26 settimane queste modificazioni non sono avvenute. Nel cane adulto sono stati osservati atrofia dei tubuli seminiferi con vacuolizzazione dell'epitelio seminifero e diminuzione degli spermatozoi nell'epididimo in seguito a trattamento prolungato (39 settimane) ma non dopo 13 settimane di trattamento. Nel cane giovane un trattamento di 39 settimane non ha indotto lesioni, alla fine del trattamento, ai testicoli e all'epididimo in maniera dose-dipendente ma, dopo un periodo libero da trattamenti di 13 settimane, si è osservato un incremento dose-dipendente relativo a queste lesioni nei gruppi in remissione trattati. In studi di fertilità e di evoluzione embrionale precoce nel ratto non sono stati osservati compromissioni della fertilità maschile o femminile.

Micafungin non è risultato mutageno o clastogenico quando valutato in una batteria standard di test *in vitro* e *in vivo* incluso uno studio *in vitro* sulla sintesi di DNA non programmata che utilizzava epatociti di ratto.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato
Acido citrico anidro (per aggiustare il pH)
Sodio idrossido (per aggiustare il pH)

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato o infuso con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino non aperto: 3 anni.

Concentrato ricostituito in flaconcino

La stabilità chimica e fisica nelle condizioni d'uso è stata dimostrata fino a 48 ore a 25°C se ricostituito con sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) soluzione per infusione o con glucosio 50 mg/ml (5%) soluzione per infusione.

Soluzione per infusione diluita

La stabilità chimica e fisica nelle condizioni d'uso è stata dimostrata fino a 96 ore a 25°C se conservata al riparo dalla luce e se diluita con sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) soluzione per infusione o con glucosio 50 mg/ml (5%) soluzione per infusione.

Mycamine non contiene conservanti. Da un punto di vista microbiologico le soluzioni diluite e ricostituite devono essere utilizzate immediatamente. Se non utilizzate immediatamente, i tempi di

conservazione in uso e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e non devono superare le 24 ore a temperature pari a 2-8°C, a meno che la ricostituzione e la diluizione abbiano avuto luogo in condizioni asettiche controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Flaconcini non aperti

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Per le condizioni di conservazione dopo ricostituzione e diluizione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di vetro di tipo I da 10 ml con tappo di gomma di isoprene-isobutilene (laminato con film in resina fluorurata) e capsula rimuovibile. Il flaconcino è avvolto con una pellicola protettiva per gli UV.

Confezione: confezioni da 1 flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Mycamine non deve essere miscelata o infusa insieme ad altri prodotti ad eccezione di quelli indicati di seguito. Mycamine viene ricostituita e diluita a temperatura ambiente e in asepsi come segue:

1. Rimuovere la capsula di plastica dal flaconcino e disinfettare il tappo con alcool.
2. Iniettare lentamente in ciascun flaconcino, lungo la parete interna e in asepsi, 5 ml di cloruro di sodio soluzione per infusione 9 mg/ml (0,9%) oppure di glucosio soluzione per infusione 50 mg/ml (5%) (prelevati da un flacone/sacca da 100 ml). Sebbene il concentrato svilupperà schiuma, è necessario porre la massima attenzione per rendere minima la quantità di schiuma generata. Deve essere ricostituito un numero sufficiente di flaconcini di Mycamine per ottenere la dose richiesta in mg (vedi tabella sottostante).
3. Ruotare il flaconcino con delicatezza. NON AGITARE. La polvere si dissolverà completamente. Il concentrato deve essere utilizzato immediatamente. Il flaconcino è monouso. Quindi il concentrato ricostituito non utilizzato deve essere eliminato immediatamente.
4. Aspirare tutto il concentrato, una volta ricostituito, da ciascun flaconcino e trasferirlo nel flacone/sacca da infusione da cui era stato in origine prelevato. La soluzione per infusione diluita deve essere utilizzata immediatamente. La stabilità chimica e fisica in uso della soluzione è stata dimostrata per 96 ore a 25°C se conservata al riparo dalla luce e se diluita come descritto precedentemente.
5. Capovolgere delicatamente il flacone/la sacca da infusione per favorire la dispersione della soluzione diluita ma NON agitare per evitare il formarsi di schiuma. La soluzione non deve essere utilizzata se si presenta torbida o è precipitata.
6. Inserire il flacone/la sacca da infusione contenente la soluzione per infusione diluita in una sacca opaca con possibilità di chiusura per proteggerla dalla luce.

Preparazione della soluzione per infusione

Dose (mg)	Flaconcino di Mycamine da utilizzare (mg/flaconcino)	Volume di sodio cloruro (0,9%) o di glucosio (5%) da aggiungere ad ogni flaconcino	Volume (concentrazione) della polvere ricostituita	Infusione Standard (portata a 100 ml) Concentrazione finale
50	1 x 50	5 ml	circa 5 ml (10 mg/ml)	0,5 mg/ml
100	1 x 100	5 ml	circa 5 ml (20 mg/ml)	1,0 mg/ml

150	1 x 100 + 1 x 50	5 ml	circa 10 ml	1,5 mg/ml
200	2 x 100	5 ml	circa 10 ml	2,0 mg/ml

Dopo ricostituzione e diluizione, la soluzione deve essere somministrata tramite infusione endovenosa approssimativamente nell'arco di 1 ora.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1000, Lubiana,
Slovenia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 25 Aprile 2008
Data dell'ultimo rinnovo: 19 Febbraio 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <https://www.ema.europa.eu/>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI
 LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI
 UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
 DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
 COMMERCIO**
- D CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO
 SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Astellas Ireland Co. Ltd
Killorglin
Co. Kerry
Irlanda

Haupt Pharma Latina S.r.l.
Strada Statale 156 Km 47,600
04100 Borgo San Michele,
Latina Italia

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web europeo dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO**ASTUCCIO DI CARTONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Mycamine 50 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
micafungin

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascun flaconcino contiene: 50 mg di micafungin (come sale sodico).
Dopo ricostituzione ogni ml contiene 10 mg di micafungin (come sale sodico).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Lattosio monoidrato, acido citrico anidro e sodio idrossido.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per concentrato per soluzione per infusione
1 flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso endovenoso.

6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIA**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1000, Lubiana,
Slovenia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/08/448/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lot:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Mycamine 50 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
micafungin
Uso endovenoso.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

50 mg

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO**ASTUCCIO DI CARTONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Mycamine 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
micafungin

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascun flaconcino contiene: 100 mg di micafungin (come sale sodico).
Dopo ricostituzione ogni ml contiene 20 mg di micafungin (come sale sodico).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Lattosio monoidrato, acido citrico anidro e sodio idrossido.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per concentrato per soluzione per infusione
1 flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso endovenoso.

6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIA**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO,

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1000, Lubiana,
Slovenia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/08/448/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lot:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Mycamine 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
micafungin
Uso endovenoso.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

100 mg

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Mycamine 50 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione Mycamine 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione micafungin

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è Mycamine e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Mycamine
3. Come usare Mycamine
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Mycamine
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Mycamine e a cosa serve

Mycamine contiene il principio attivo micafungin. Mycamine viene definita un farmaco antifungino perché è utilizzata per trattare infezioni causate da cellule fungine.

Mycamine è utilizzata per trattare infezioni causate da cellule fungine o di lievito chiamate Candida. Mycamine è efficace nel trattamento delle infezioni sistemiche (quelle infezioni che sono penetrate all'interno dell'organismo). Essa interferisce con la produzione di una parte della parete cellulare fungina. Una parete cellulare intatta è indispensabile perché il fungo continui a vivere e a crescere. Mycamine provoca dei difetti nella parete cellulare fungina, rendendo il fungo incapace di vivere e di crescere.

Il medico le ha prescritto Mycamine nelle circostanze seguenti, quando non vi siano altri trattamenti antifungini adatti disponibili (vedere paragrafo 2):

- Per trattare adulti, adolescenti e bambini inclusi i neonati aventi una grave infezione fungina denominata candidosi invasiva (un'infezione che è penetrata nell'organismo).
- Per trattare adulti e adolescenti dai 16 anni di età aventi un'infezione fungina nella gola (nell'esofago) per cui un trattamento in vena (endovenoso) è appropriato.
- Per prevenire le infezioni da Candida in pazienti sottoposti a trapianto di midollo osseo o che si prevede possano manifestare neutropenia (bassi livelli di neutrofili, un tipo di globuli bianchi) per 10 giorni o più.

2. Cosa deve sapere prima di usare Mycamine

Non usi Mycamine

- se è allergico a micafungin, ad altre echinocandine (Ecalta o Cancidas) o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Nel ratto, il trattamento a lungo termine con micafungin conduce a danni epatici e conseguenti tumori epatici. Il rischio potenziale di sviluppo di tumori negli esseri umani non è noto, e il medico valuterà i benefici e i rischi del trattamento con Mycamine prima che lei inizi ad assumere il farmaco. Riferisca al medico se ha gravi problemi epatici (ad esempio insufficienza epatica o epatite) o ha presentato test

di funzionalità epatica alterati. Durante il trattamento le funzionalità del suo fegato saranno monitorate più attentamente.

Chieda al medico o al farmacista prima di usare Mycamine

- se è allergico a qualunque medicinale
- se soffre di anemia emolitica (anemia dovuta alla rottura dei globuli rossi del sangue) o emolisi (rottura dei globuli rossi del sangue)
- se soffre di problemi ai reni (ad esempio insufficienza renale e test di funzionalità renale anomali). Se questo dovesse avvenire il medico può decidere di monitorare più attentamente la sua funzionalità renale.

Micafungin può causare anche una grave infiammazione/eruzione della pelle e delle membrane mucose (Sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica).

Altri medicinali e Mycamine

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

E' particolarmente importante che lei informi il medico se è in terapia con amfotericina B desossicolato o itraconazolo (antibiotici antifungini), sirolimus (un immunosoppressivo) o nifedipina (un bloccante dei canali del calcio utilizzato per trattare la pressione del sangue alta). Il medico può decidere di aggiustare la dose di questi medicinali.

Mycamine con cibi e bevande

Dal momento che Mycamine viene somministrata per via endovenosa (in vena), non vi sono restrizioni all'assunzione di cibi e bevande.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza o è in allattamento, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Mycamine non deve essere usata durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità. Durante il trattamento con Mycamine non deve allattare al seno.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

E' improbabile che micafungin abbia effetto sulla guida di veicoli o sull'uso di macchinari. Tuttavia, alcune persone possono avere capogiri quando prendono questo medicinale e se questo accade a lei, non deve guidare veicoli o usare strumenti o macchinari. Informi il medico nel caso riscontri un qualsiasi effetto che le possa causare problemi nel guidare o nell'usare macchinari.

Mycamine contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè essenzialmente "senza sodio".

3. Come usare Mycamine

Mycamine deve essere preparata e somministrata da un medico o da un altro operatore sanitario. Mycamine deve essere somministrata una volta al giorno mediante infusione endovenosa (in vena) lenta. Il medico determinerà la dose giornaliera di Mycamine a lei necessaria.

Uso in adulti, adolescenti dai 16 anni di età e anziani

- La dose comunemente utilizzata per trattare un'infezione invasiva da Candida è 100 mg al giorno per pazienti con peso corporeo maggiore di 40 kg e 2 mg/kg al giorno per pazienti con peso corporeo uguale o minore di 40 kg.
- La dose comunemente utilizzata per trattare un'infezione da Candida all'esofago è 150 mg per pazienti con peso corporeo maggiore di 40 kg e 3 mg/kg al giorno per pazienti con peso corporeo uguale o minore di 40 kg.
- La dose comunemente utilizzata per prevenire infezioni invasive da Candida è di 50 mg al giorno per pazienti con peso corporeo maggiore di 40 kg e 1 mg/kg al giorno per pazienti con peso corporeo uguale o minore di 40 kg.

Uso in bambini dai 4 mesi di età e adolescenti con meno di 16 anni di età

- La dose comunemente utilizzata per trattare un'infezione invasiva da Candida è di 100 mg al giorno per pazienti con peso corporeo maggiore di 40 kg e di 2 mg/kg al giorno per pazienti con peso corporeo uguale o minore di 40 kg.
- La dose comunemente utilizzata per prevenire infezioni invasive da Candida è di 50 mg al giorno per pazienti con peso corporeo maggiore di 40 kg e di 1 mg/kg al giorno per pazienti con peso corporeo uguale o minore di 40 kg.

Uso in bambini e neonati con meno di 4 mesi di età

- La dose comunemente utilizzata per trattare un'infezione invasiva da Candida è di 4-10 mg/kg al giorno.
- La dose comunemente utilizzata per prevenire infezioni invasive da Candida è di 2 mg/kg al giorno.

Se riceve più Mycamine di quanto deve

Per determinare la dose di Mycamine necessaria, il medico controllerà la sua risposta al farmaco e le sue condizioni di salute. Comunque, se lei è preoccupato di aver ricevuto una dose eccessiva di Mycamine, ne parli immediatamente con il medico o con un altro operatore sanitario.

Se non le è stata somministrata una dose di Mycamine

Per determinare il tipo di trattamento con Mycamine necessario, il medico controllerà la sua risposta al farmaco e le sue condizioni di salute. Comunque, se lei è preoccupato di non aver ricevuto una dose di Mycamine, ne parli immediatamente con il medico o con un altro operatore sanitario.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di Mycamine, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Se ha una reazione allergica, o una grave reazione cutanea (ad es. formazione di vescicole e desquamazione della pelle), informi immediatamente il medico o l'infermiere.

Mycamine può causare i seguenti ulteriori effetti indesiderati:

Comune (possono interessare fino a 1 persona ogni 10)

- alterazione dei valori del sangue (diminuzione delle cellule bianche del sangue [leucopenia; neutropenia]); diminuzione dei globuli rossi (anemia)
- diminuzione di potassio nel sangue (ipopotassiemia); diminuzione di magnesio nel sangue (ipomagnesemia); diminuzione di calcio nel sangue (ipocalcemia)
- mal di testa
- infiammazione della parete venosa (al sito di iniezione)
- nausea (sensazione di malessere); vomito (stato di malessere); diarrea; dolore addominale
- valori alterati nei test di funzionalità del fegato (aumento delle fosfatasi alcaline; aumento di aspartato aminotransferasi; aumento di alanina aminotransferasi)

- aumento del pigmento biliare nel sangue (iperbilirubinemia)
- eruzione cutanea
- febbre
- brividi (tremore)

Non comune (possono interessare fino a 1 persona ogni 100)

- alterazione dei valori del sangue (diminuzione del numero delle cellule del sangue [pancitopenia]); diminuzione del numero delle piastrine (trombocitopenia); incremento di un certo tipo di cellule bianche del sangue definite eosinofili; diminuzione dell'albumina nel sangue (ipoalbuminemia)
- ipersensibilità
- aumento della sudorazione
- diminuzione del sodio nel sangue (iponatriemia); aumento di potassio nel sangue (iperpotassiemia); diminuzione dei fosfati nel sangue (ipofosfatemia); anoressia (disturbo dell'alimentazione)
- insonnia; ansietà; confusione
- sonnolenza; tremori; capogiri; disturbi del gusto
- aumento della frequenza del battito cardiaco; aumento della forza del battito cardiaco; battito cardiaco irregolare
- pressione sanguigna alta o bassa; arrossamenti cutanei
- respiro corto
- indigestione; stitichezza
- insufficienza epatica; incremento degli enzimi epatici (gamma-glutamyltransferasi); ittero (ingiallimento della pelle o del bianco degli occhi causato da problemi epatici o sanguigni); diminuzione della quantità di bile che raggiunge l'intestino (colestasi); fegato ingrossato; infiammazione del fegato
- eruzione cutanea pruriginosa (orticaria); prurito; arrossamento della cute (eritema)
- alterazione dei valori nei test di funzionalità renale (aumento della creatinina ematica; incremento della quantità di urea nel sangue); peggioramento dell'insufficienza renale
- incremento di un enzima chiamato lattatodeidrogenasi
- coaguli venosi al sito di iniezione; infiammazioni al sito di iniezione; dolore nel sito di iniezione; accumulo di liquidi nell'organismo

Raro (possono interessare fino a 1 persona ogni 1000)

- anemia causata dalla distruzione dei globuli rossi (anemia emolitica); distruzione dei globuli rossi (emolisi)

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- disordini del sistema di coagulazione del sangue
- shock (allergico)
- danno alle cellule del fegato, compresa morte
- problemi ai reni; insufficienza renale acuta

Effetti indesiderati aggiuntivi in bambini e adolescenti

Le seguenti reazioni sono state riportate più frequentemente nei pazienti pediatrici che nei pazienti adulti:

Comune (possono interessare fino a 1 persona ogni 10)

- diminuzione delle piastrine del sangue (trombocitopenia)
- aumento della frequenza del battito cardiaco (tachicardia)
- pressione sanguigna alta o bassa
- incremento dei pigmenti biliari nel sangue (iperbilirubinemia); fegato ingrossato
- insufficienza renale acuta; incremento della concentrazione di urea nel sangue

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, si rivolga al medico o al farmacista. Questo comprende qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione **riportato**

nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Mycamine

Tenere Mycamine fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi Mycamine dopo la data di scadenza che è riportata sul flaconcino e sull'astuccio di cartone, dopo "Scad". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Il flaconcino non aperto non richiede alcuna particolare condizione di conservazione. Il concentrato ricostituito e la soluzione diluita per infusione devono essere utilizzati immediatamente, perché non contiene conservanti che prevengano la contaminazione batterica. Solamente un professionista sanitario che abbia letto le indicazioni in maniera approfondita può preparare questo farmaco per il suo utilizzo.

Non utilizzare la soluzione diluita per infusione se si presenta torbida o precipitata.

La sacca da infusione contenente la soluzione diluita per infusione deve essere inserita in una sacca opaca con possibilità di chiusura per proteggerla dalla luce.

Il flaconcino è monouso. Si prega quindi di eliminare immediatamente il concentrato ricostituito non utilizzato.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Mycamine

- Il principio attivo è micafungin (come sale sodico).
1 flaconcino contiene 50 mg o 100 mg di micafungin (come sale sodico)
- Gli altri componenti sono lattosio monoidrato, acido citrico anidro e sodio idrossido.

Descrizione dell'aspetto di Mycamine e contenuto della confezione

Mycamine 50 mg e 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione è una polvere liofilizzata compatta bianca.

Mycamine è fornita in confezioni da 1 flaconcino.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1000, Lubiana,
Slovenia

Produttore

Astellas Ireland Co. Ltd
Killorglin
County Kerry
Irlanda

Haupt Pharma Latina S.r.l.
Strada Statale 156 Km 47,600
04100 Borgo San Michele,
Latina Italia

Per ulteriori informazioni su Mycamine, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

België/Belgique/Belgien

Sandoz nv/sa

Tél/Tel: +32 (0)2 722 97 97

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d

Branch Office Lithuania

Upės g. 21-1

LT – 08128 Vilnius

Tel: +370 5 2636 037

България

КЧТ Сандоз

България

Тел.: +359 2 970 47 47

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz nv/sa

Tél/Tel: +32 (0)2 722 97 97

Česká republika

Sandoz s.r.o.

Tel: +420 234 142 222

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.

Bartók Béla út 43-47

H-1114 Budapest

Tel: +36 1 430 2890

Info.hungary@sandoz.com

Danmark

Sandoz A/S

Tlf.: +45 63 95 10 00

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

(Slovenia)

Tel: +35699644126

Deutschland

Hexal AG

Industriestr. 25

D-83607 Holzkirchen

D: +49 8024 908 0

E-Mail: service@hexal.com

Nederland

Sandoz B.V.

Hospitaaldreef 29,

NL-1315 RC Almere

Tel: +31 36 5241600

E-mail: info.sandoz-nl@sandoz.com

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal

Pärnu mnt 141

EE – 11314 Tallinn

Tel: +372 6652400

Norge

Sandoz A/S

Tlf: +45 63 95 10 00

Ελλάδα

SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.

Τηλ: +30 216 600 5000

Österreich

Sandoz GmbH

Biochemiestr. 10

A-6250 Kundl

Tel: +43(0)1 86659-0

España

BEXAL FARMACÉUTICA, S.A.

Tel: +34 900 456 856

Polska

Sandoz Polska Sp. z o.o.

ul. Domaniewska 50 C

02 672 Warszawa

Tel.: +48 22 209 7000

biuro.pl@sandoz.com

France

Sandoz SAS

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.

Tél: +33 1 49 64 48 00

Phone: +351 211 964 000

Hrvatska

Sandoz d.o.o.
Maksimirska 120
10 000 Zagreb
Tel : +385 1 235 3111
upit.croatia@sandoz.com

România

Sandoz Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 407 51 60

Ireland

Rowex Ltd.,
Bantry, Co. Cork,
Ireland,
P75 V009
Tel: + 353 27 50077
e-mail: pv@rowa-pharma.ie

Slovenija

Lek farmacevtska družba d.d.
Verovškova ulica 57
SI-1526 Ljubljana
Tel: +386 1 580 21 11
Info.lek@sandoz.com

Ísland

Sandoz A/S
Sími: +45 63 95 10 00

Slovenská republika

Sandoz d.d. - organizačná zložka
Žižkova 22B
811 02 Bratislava
Tel: +421 2 48 200 600
sk.regulatory@sandoz.com

Italia

Sandoz S.p.A.
Tel: +39 02 812 806 96

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Puh/Tel: + 358 10 6133 400

Κύπρος

SANDOZ HELLAS MONOΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
(Ελλάδα)
Τηλ: +30 216 600 5000

Sverige

Sandoz A/S
Tel: +45 63 95 10 00

Latvija

Sandoz d.d. Latvia filiāle
K.Valdemāra 33 – 29
LV-1010 Rīga
Tel: +371 67892006

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <https://www.ema.europa.eu/>.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente ai professionisti medici o operatori sanitari:

Mycamine non deve essere miscelata o infusa insieme ad altri prodotti ad eccezione di quelli indicati di seguito. Mycamine viene ricostituita e diluita a temperatura ambiente e in asepsi come segue:

1. Rimuovere la capsula di plastica dal flaconcino e disinfettare il tappo con alcool.
2. Iniettare lentamente in ciascun flaconcino, lungo la parete interna e in asepsi, 5 ml di cloruro di sodio soluzione per infusione 9 mg/ml (0,9%) oppure di glucosio soluzione per infusione 50 mg/ml (5%) (prelevati da un flacone/sacca da 100 ml). Anche se il concentrato sviluppa schiuma, è necessario porre la massima attenzione per rendere minima la quantità di schiuma generata. Deve essere ricostituito un numero sufficiente di flaconcini di Mycamine per ottenere la dose richiesta in mg (vedi tabella sottostante).
3. Ruotare il flaconcino con delicatezza. **NON AGITARE**. La polvere si dissolverà completamente. Il concentrato deve essere utilizzato immediatamente. Il flaconcino è monouso. Quindi il concentrato ricostituito non utilizzato deve essere eliminato immediatamente.
4. Aspirare tutto il concentrato, una volta ricostituito, da ciascun flaconcino e trasferirlo nel flacone/sacca da infusione da cui era stato in origine prelevato. La soluzione per infusione diluita deve essere utilizzata immediatamente. La stabilità chimica e fisica in uso della soluzione è stata dimostrata per 96 ore a 25°C se conservata al riparo dalla luce e se diluita come descritto precedentemente.
5. Capovolgere delicatamente il flacone/la sacca da infusione per favorire la dispersione della soluzione diluita ma **NON** agitare per evitare il formarsi di schiuma. La soluzione non deve essere utilizzata se si presenta torbida o è precipitata.
6. Inserire il flacone/la sacca da infusione contenente la soluzione per infusione diluita in una sacca opaca con possibilità di chiusura per proteggerla dalla luce.

Preparazione della soluzione per infusione

Dose (mg)	Flaconcino di Mycamine da utilizzare (mg/flaconcino)	Volume di sodio cloruro (0,9%) o di glucosio (5%) da aggiungere ad ogni flaconcino	Volume (concentrazione) della polvere ricostituita	Infusione Standard (portata a 100 ml) Concentrazione finale
50	1x50	5 ml	circa 5 ml (10 mg/ml)	0,5 mg/ml
100	1 x 100	5 ml	circa 5 ml (20 mg/ml)	1,0 mg/ml
150	1x100+1x50	5 ml	circa 10 ml	1,5 mg/ml
200	2 x 100	5 ml	circa 10 ml	2,0 mg/ml