

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Mycamine 50 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
Mycamine 100 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Mycamine 50 mg

En injektionsflaska innehåller 50 mg micafungin (som natriumsalt).
Efter beredning innehåller varje ml 10 mg micafungin (som natriumsalt).

Mycamine 100 mg

En injektionsflaska innehåller 100 mg micafungin (som natriumsalt).
Efter beredning innehåller varje ml 20 mg micafungin (som natriumsalt).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
Vitt, kompakt pulver

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Mycamine är indicerat för:

Vuxna, ungdomar ≥ 16 år samt äldre:

- Behandling av invasiv candidiasis.
- Behandling av esofageal candidiasis hos patienter där intravenös behandling är lämplig.
- Profylax mot *Candida*-infektion hos patienter som genomgår allogen hematopoetisk stamcellstransplantation eller patienter som förväntas ha neutropeni ($ANC < 500$ celler/ μl) under 10 eller fler dagar.

Barn (inklusive nyfödda) och ungdomar < 16 år:

- Behandling av invasiv candidiasis.
- Profylax mot *Candida*-infektion hos patienter som genomgår allogen hematopoetisk stamcellstransplantation eller patienter som förväntas ha neutropeni ($ANC < 500$ celler/ μl) under 10 eller fler dagar.

I beslutet att använda Mycamine bör den potentiella risken för utveckling av levertumörer tas i beaktande (se avsnitt 4.4). Mycamine ska därför endast användas om andra antimykotika inte är lämpliga.

Officiella/nationella riktlinjer bör beaktas beträffande lämplig användning av antimykotika.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med Mycamine bör initieras av läkare med erfarenhet av behandling av systemiska svampinfektioner.

Dosering

Prover på svampkultur bör tas och relevanta laboratoriestudier (inklusive histopatologi) bör göras före behandling, för att isolera och identifiera sjukdomsalstrande organismer. Behandlingen kan påbörjas före provsvar och resultat från laboratoriestudier föreligger, men när dessa blir tillgängliga, bör behandlingsregimen justeras i enlighet med resultaten.

Doseringsregimen för micafungin beror på patientens kroppsvikt enligt nedanstående tabeller:

Användning hos vuxna, ungdomar ≥ 16 år samt äldre

<u>Indikation</u>		
	Kroppsvikt > 40 kg	Kroppsvikt $\leq$ 40 kg
Behandling av invasiv candidiasis	100 mg/dygn*	2 mg/kg/dygn*
Behandling av esofageal candidiasis	150 mg/dygn	3 mg/kg/dygn
Profylax mot <i>Candida</i> -infektion	50 mg/dygn	1 mg/kg/dygn

*Om patienten inte svarar tillfredsställande på behandlingen, d.v.s. om kulturerna eller symtomen kvarstår, kan dosen ökas till 200 mg/dygn hos patienter med kroppsvikt > 40 kg eller till 4 mg/kg/dygn hos patienter med kroppsvikt $\leq$ 40 kg.

Behandlingstid

Invasiv candidiasis: Vid *Candida*-infektion bör behandlingstiden vara minst 14 dagar. Infektionsbehandlingen bör fortsätta minst en vecka efter att två på varandra följande negativa blodprover har tagits och **efter** att de kliniska tecknen och symtomen på infektionen försvunnit.

Esofageal candidiasis: Micafungin bör ges ytterligare en vecka efter att de kliniska tecknen och symtomen försvunnit.

Profylax mot *Candida*-infektion: Micafungin bör ges ytterligare en vecka efter att neutrofilnivån är återställd.

Användning hos barn ≥ 4 månader upp till ungdom < 16 år

<u>Indikation</u>		
	Kroppsvikt > 40 kg	Kroppsvikt $\leq$ 40 kg
Behandling av invasiv candidiasis	100 mg/dygn*	2 mg/kg/dygn*
Profylax mot <i>Candida</i> -infektion	50 mg/dygn	1 mg/kg/dygn

*Om patienten inte svarar tillfredsställande på behandlingen, d.v.s. om kulturerna eller symtomen kvarstår, kan dosen ökas till 200 mg/dygn hos patienter med kroppsvikt > 40 kg eller till 4 mg/kg/dygn hos patienter med kroppsvikt $\leq$ 40 kg.

Användning hos barn (inklusive nyfödda) < 4 månader

<u>Indikation</u>	
Behandling av invasiv candidiasis	4-10 mg/kg/dag*
Profylax mot <i>Candida</i> -infektion	2. mg/kg/dag

*Micafungin med doseringen 4 mg/kg hos barn yngre än 4 månader, närmar sig läkemedelsexponeringen hos vuxna med doseringen 100 mg/dag för behandling av invasiv candidiasis. Vid misstanke om en infektion i centrala nervsystemet (CNS) bör en högre dos användas (ex 10 mg/kg) på grund av den dosberoende penetrationen av micafungin i CNS (se avsnitt 5.2).

Behandlingstid

Invasiv candidiasis: Vid *Candida*-infektion bör behandlingstiden vara minst 14 dagar. Infektionsbehandlingen bör fortsätta minst en vecka efter att två på varandra följande negativa blodprover har tagits och **efter** att de kliniska tecknen och symtomen på infektionen försvunnit.

Profylax mot *Candida*-infektion: Micafungin bör ges ytterligare en vecka efter att neutrofilnivån är återställd. Erfarenheten av Mycamine hos patienter under 2 års ålder är begränsad.

Nedsatt leverfunktion

Dosjustering är inte nödvändig för patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2). Data rörande användning av micafungin hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion är otillräckliga. Användning rekommenderas inte för dessa patienter (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Dosjustering är inte nödvändig för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för barn (inklusive nyfödda) yngre än 4 månader med doser på 4 och 10 mg/kg för behandling av invasiv candidiasis med CNS påverkan, har inte adekvatfastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8, 5.1, 5.2.

Administreringssätt

För intravenös användning.

Efter beredning och spädning bör lösningen ges som intravenös infusion under cirka 1 timme. Snabbare infusioner kan leda till en högre frekvens av histaminmedierade reaktioner. Beträffande beredningsanvisningar, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot andra echinocandiner eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Leverpåverkan:

Efter en behandlingsperiod om 3 månader eller mer, observerades utveckling av foci av förändrade hepatocyter (FAH) och hepatocellulära tumörer hos råttor. Det uppskattade tröskelvärdet för tumörutveckling hos råttor låg ungefär inom området för klinisk exponering. Den kliniska relevansen för denna observation är inte känd. Leverfunktionen ska följas noga under micafunginbehandling. För att minimera risken för adaptiv regenerering och möjlig efterföljande levertumörbildning, rekommenderas tidig utsättning vid signifikant och ihållande förhöjning av ASAT/ALAT-värden. Micafunginbehandling bör ges först efter noggrant övervägande av risk/nytta-förhållandet, särskilt hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion eller kronisk leversjukdom med preneoplastiska tillstånd såsom avancerad leverfibros, cirros, virushepatit, neonatal leversjukdom eller medfödda enzymdefekter, eller för patienter som får samtidig behandling som kan medföra levertoxicitet och/eller genotoxicitet.

Micafunginbehandling har associerats med signifikant försämrad leverfunktion (förhöjt ASAT, ALAT eller totalt bilirubin > 3 gånger det övre normalvärdet) hos både friska frivilliga och patienter. Hos

vissa patienter har allvarligare leversjukdomar, hepatit, eller leversvikt inklusive dödsfall rapporterats. Barn < 1 år kan ha en större benägenhet att få leverskada (se avsnitt 4.8).

Anafylaktiska reaktioner

Under behandling med micafungin kan anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner, såsom anafylaktisk chock, uppträda. Om dessa reaktioner skulle inträffa bör micafungininfusionen avbrytas och adekvat behandling ges.

Hudreaktioner

Exfoliativa hudreaktioner, såsom Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys har rapporterats. Patienter som utvecklar hudutslag bör övervakas noggrant och micafunginbehandlingen bör avbrytas om hudförändringarna förvärras.

Hemolys

Sällsynta fall av hemolys, inklusive akut intravaskulär hemolys eller hemolytisk anemi, har rapporterats hos patienter som behandlats med micafungin. Patienter som utvecklar kliniska eller laborativa tecken på hemolys under micafunginbehandlingen bör följas noga för tecken på försämring av dessa symtom. Risken/nyttan av fortsatt behandling bör utvärderas.

Njurpåverkan

Micafungin kan orsaka njurbesvär, njursvikt och onormala njurfunktionsvärden vid test. Patienter bör följas noga beträffande försämrad njurfunktion.

Interaktioner med andra läkemedel

Samtidig administrering av micafungin och amfotericin B-desoxikolat bör endast ske när fördelarna klart överväger riskerna och under noggrann övervakning av amfotericin B-desoxikolats toxicitet (se avsnitt 4.5).

Patienter som får sirolimus, nifedipin eller itraconazol i kombination med micafungin bör övervakas med avseende på sirolimus, nifedipins eller itraconazols toxicitet och dosen sirolimus, nifedipin eller itraconazol bör reduceras om nödvändigt (se avsnitt 4.5).

Pediatrisk population

Vissa biverkningar förekom oftare hos barn än hos vuxna patienter (se avsnitt 4.8).

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Micafungin har låg interaktionspotential med läkemedel som metaboliseras genom CYP3A-medierade nedbrytningsvägar.

Interaktionsstudier hos friska frivilliga har genomförts för att utvärdera interaktionspotentialen mellan micafungin och mykofenolatmofetil, ciklosporin, takrolimus, prednisolon, sirolimus, nifedipin, flukonazol, ritonavir, rifampicin, itraconazol, vorikonazol och amfotericin B. I dessa studier sågs inga tecken på påverkan av micafungins farmakokinetik. Dosjustering av micafungin är därför inte nödvändig när dessa mediciner ges samtidigt. Exponeringen (AUC) för itraconazol, sirolimus och nifedipin var något förhöjd i närvaro av micafungin (22 %, 21 % respektive 18 %).

Samtidig administrering av micafungin och amfotericin B-desoxikolat har associerats med en trettioprocentig ökning av exponeringen för amfotericin B-desoxikolat. Då detta kan vara av klinisk betydelse bör sådan samtidig administrering endast ske när fördelarna klart överväger riskerna och under noggrann övervakning av amfotericin B-desoxikolats toxicitet (se avsnitt 4.4).

Patienter som får sirolimus, nifedipin eller itrakonazol kombinerat med micafungin bör övervakas med avseende på sirolimus, nifedipins och itrakonazols toxicitet och sirolimus-, nifedipin- och itrakonazoldosen bör reduceras om nödvändigt (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Data från micafunginbehandling av gravida saknas. I djurstudier passerade micafungin placentabariären och reproduktionstoxicitet sågs (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd.

Mycamine bör inte användas under graviditet om det inte är absolut nödvändigt.

Amning

Det är inte känt om micafungin utsöndras i bröstmjölk. Djuurstudier har påvisat utsöndring av micafungin i dimjölk. Ett beslut om att fortsätta/avbryta amningen eller fortsätta/avbryta micafunginbehandlingen bör tas. Barnets nytta av att ammas bör då vägas mot nyttan med moderns micafunginbehandling.

Fertilitet

Testikulär toxicitet sågs i djurstudier (se avsnitt 5.3). Micafungin kan potentiellt påverka manlig fertilitet hos människa.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Micafungin har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter bör dock informeras om att yrsel har rapporterats under behandling med micafungin (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Baserat på erfarenhet från kliniska studier, upplevde totalt 32,2 % av patienterna biverkningar. De mest frekvent rapporterade biverkningarna var illamående (2,8 %), förhöjda halter av alkaliskt fosfat i blodet (2,7 %), flebit (2,5 %, huvudsakligen hos HIV-infekterade patienter med perifer venkateter), kräkningar (2,5 %) och förhöjda ASAT-halter (2,3 %).

Tabell över biverkningar

I nedanstående tabell anges biverkningar per organsystem enligt MedDRA-terminologin. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Organsystem	Vanliga ≥ 1/100, < 1/10	Mindre vanliga ≥ 1/1 000, < 1/100	Sällsynta ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Blodet och lymfsystemet	leukopeni, neutropeni, anemi	pancytopeni, trombocytopeni, eosinofili, hypoalbuminemi	hemolytisk anemi, hemolys (se avsnitt 4.4)	disseminerad intravasal koagulation (DIC)
Immunsystemet		anafylaktiska/ anafylaktoida reaktioner (se avsnitt 4.4), överkänslighet		anafylaktisk - och anafylaktoid chock (se avsnitt 4.4)
Endokrina systemet		hyperhidros		
Metabolism och nutrition	hypokalemi, hypomagnesemi, hypokalcemi	hyponatremi, hyperkalemi, hypofosfateremi, anorexi		
Psykiska störningar		sömnlöshet, ångest, förvirring		
Centrala och perifera nervsystemet	huvudvärk	somnolens, darrningar, yrsel, smakrubbningar		
Hjärtat		takykardi, hjärklappning, bradykardi		
Blodkärl	flebit	hypotension, hypertension, rodnad		chock
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		dyspné		
Magtarmkanalen	illamående, kräkningar, diarré, magsmärtor	dyspepsi, konstitution		
Lever och gallvägar	förhöjda alkaliska fosfataser i blodet, förhöjt ASAT, förhöjt ALAT, förhöjda bilirubinnivåer i blodet (inklusive hyperbilirubinemi), onormala leverfunktionstester	leversvikt (se avsnitt 4.4), förhöjda gammaglutamyl-transferaser, gulsot, gallstas, leverförstoring, hepatit		levercellskada inklusive dödsfall (se avsnitt 4.4)

Organsystem	Vanliga ≥ 1/100, < 1/10	Mindre vanliga ≥ 1/1 000, < 1/100	Sällsynta ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Hud och subkutan vävnad	hudutslag	urtikaria, pruritus, erytem		toxiska hudutslag, erytema multiforme, Stevens- Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys (se avsnitt 4.4)
Njurar och urinvägar		förhöjd kreatininhalt i blodet, förhöjt blodurea, förvärrad njursvikt		nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4), akut njursvikt
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings- stället	feber, stelhet	trombos vid injektionsstället, inflammation vid infusionsstället, smärta vid injektionsstället, perifert ödem		
Undersökningar		förhöjd halt av laktatdehydrogenas i blodet		

Beskrivning av utvalda biverkningar

Möjliga allergiliknande symtom

Symtom som hudutslag och stelhet har rapporterats i kliniska studier. En majoritet av dessa var av mild till måttlig intensitet och begränsade inte behandlingen. Allvarliga reaktioner (t.ex. anafylaktoida reaktioner, 0,2 %, 6/3028) rapporterades som mindre vanliga biverkningar vid behandling med micafungin och bara till patienter med allvarliga bakomliggande sjukdomar (t.ex. framskriden AIDS, maligniteter) som krävde en omfattande samtidig annan medicinering.

Leverbiverkningar

Den totala leverbiverkningsincidensen hos patienter som behandlats med micafungin i de kliniska studierna var 8,6 % (260/3028). Majoriteten av dessa biverkningar var milda eller måttliga. Vanligast var förhöjt ALP (2,7 %), förhöjt ASAT (2,3 %), förhöjt ALAT (2,0 %), förhöjt blodbilirubin (1,6 %) och onormala leverfunktionstester (1,5 %). Ett fåtal patienter (1,1 %, 0,4 % allvarliga) avbröt behandling p.g.a. leverpåverkan. Fall av allvarlig leverfunktionsnedsättning var mindre vanliga (se avsnitt 4.4).

Reaktioner vid injektionsstället

Ingen av biverkningarna vid injektionsstället var begränsande för behandlingen.

Pediatriisk population

Vissa biverkningar (anges i nedanstående tabell) förekom oftare hos barn än hos vuxna patienter. Dessutom sågs förhöjda ALP-, ALAT- och ASAT-värden hos barn < 1 år dubbelt så ofta som hos äldre patienter (se avsnitt 4.4). Den mest sannolika orsaken till dessa skillnader var olika bakomliggande tillstånd jämfört med vuxna eller äldre barn i de kliniska studierna. Vid studiestart var andelen barn med neutropeni flerfaldigt högre än motsvarande andel hos vuxna patienter (40,2 % barn, 7,3 % vuxna). Detsamma gäller för allogen HSCT (29,4 % respektive 13,4 %) och hematologisk malignitet (29,1 % respektive 8,7 %).

Blodet och lymfsystemet

Vanliga trombocytopeni

Hjärtat

Vanliga takykardi

Blodkärl

Vanliga hypertension, hypotension

Lever och gallvägar

Vanliga hyperbilirubinemi, leverförstoring

Njurar och urinvägar

Vanliga akut njursvikt, förhöjt blodurea

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Upprepade dagliga doser om upp till 8 mg/kg (maximal total dos 896 mg) har getts till vuxna patienter i kliniska försök utan att någon dosbegränsande toxicitet har rapporterats. Ett spontant feldoseringsfall av en administrerad dos om 16 mg/kg/dag till en nyfödd, rapporterades. Inga biverkningar kunde förknippas med denna höga dos.

Erfarenhet saknas beträffande överdosering med micafungin. Om överdosering inträffar, ska understödjande åtgärder och symtomatisk behandling sättas in. Micafungin har en hög proteinbindningsgrad och är därför inte dialyserbart.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antimykotika för systemiskt bruk, övriga antimykotika för systemiskt bruk, ATC-kod: J02AX05

Verkningsmekanism

Micafungin hämmar icke-kompetitivt 1,3 β Dglukansyntesen, en viktig komponent i svampens cellvägg. 1,3 β Dglukan förekommer inte i däggdjursceller.

Micafungin uppvisar fungicid effekt mot flertalet *Candida*-arter och verkar starkt hämmande på växande hyfer hos *Aspergillus*-arter.

PK/PD-förhållande

En korrelation mellan exponering av mikafungin dividerat med MIC (AUC/MIC) och effekt, definierad som förhållandet som krävs för att uppnå åtminstone en statisk effekt, observerades i djurmodeller av candidiasis. Ett förhållande på ~2400 och ~1300 krävdes för *C. albicans* respektive *C. glabrata* i dessa modeller. Vid den rekommenderade terapeutiska dosen av Mycamine är dessa förhållanden uppnåeliga för vildtyp fördelningen av *Candida* spp.

Resistensmekanism(er)

För liksom alla antimikrobiella medel, har fall av nedsatt känslighet och resistens rapporterats och korsresistens med andra echinocandiner kan inte uteslutas. Minskad känslighet mot echinocandiner har förknippats med mutationer i Fks 1 och Fks 2-generna som kodar för en viktig subenhet i glukansyntas.

Brytpunkter

EUCAST-brytpunkter (version 10.0, giltig från 2020-02-04)

<i>Candida</i> -arter	MIC-brytpunkt (mg/L)	
	≤S (Mottaglig)	>R (Resistent)
<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	Otillräckliga bevis	
<i>Candida krusei</i> ¹	Otillräckliga bevis	
<i>Candida guilliermondii</i> ¹	Otillräckliga bevis	
Övriga <i>Candida</i> spp.	Otillräckliga bevis	

¹ MIC för *C. tropicalis* är 1-2 tvåfaldiga utspädningar högre än för *C. albicans* och *C. glabrata*. I den kliniska studien var det lyckade resultatet numeriskt något mindre för *C. tropicalis* än för *C. albicans* vid båda doserna (100 och 150 mg dagligen). Dock var skillnaden inte signifikant och om den kan översättas till en relevant klinisk skillnad är oklart. MICs för *C. krusei* är cirka tre tvåfaldiga utspädningar högre än för *C. albicans* och på samma sätt, de för *C. guilliermondii* är cirka åtta tvåfaldiga spädningssteg högre. Dessutom var det endast ett litet antal av fallen i de kliniska studierna som involverade dessa arter. Det betyder att det inte finns tillräckligt med bevis för att indikera huruvida vildtyp populationer av dessa patogener kan anses mottagliga för micafungin.

Information från kliniska studier

Candidemi och *invasiv candidiasis*: Micafungin (100 mg/dag eller 2 mg/kg/dag) var lika effektivt och tolererades bättre än liposomal amfotericin B (3 mg/kg) som förstahandsbehandling av candidemi och invasiv candidiasis i en randomiserad, dubbelblind, multinationell non-inferiority-studie. Medianbehandlingstiden för micafungin och liposomalt amfotericin B var 15 dagar (4 till 42 dagar hos vuxna och 12 till 42 dagar hos barn).

Non-inferiority påvisades för vuxna patienter och liknande resultat sågs för subpopulationer med barn (inklusive nyfödda och för tidigt födda spädbarn). Effekten var oberoende av *Candida*-art, vilken vävnad som primärt var påverkad av infektionen och neutropenistatus (se tabell). Micafungin uppvisade en mindre medelvärdesreduktion i uppskattad glomerulär filtrationshastighet under behandlingen ($p < 0,001$) och en lägre incidens av infusionsrelaterade reaktioner ($p = 0,001$) än liposomalt amfotericin B.

Totalt positivt behandlingsresultat i per protokoll analysen, invasiv candidiasisstudie

Totalt positivt behandlingsresultat i enlighet med protokollet analysen, invasiv Candidiasisstudie					
	Micafungin		Liposomalt amfotericin B		% skillnad [95 % KI]
	N	n (%)	N	n (%)	
Vuxna patienter					
Totalt positivt behandlingsresultat	202	181 (89,6)	190	170 (89,5)	0,1 [-5,9, 6,1] †
Totalt positivt behandlingsresultat, neutropenistatus					
Neutropeni vid baseline	24	18 (75,0)	15	12 (80,0)	0,7 [-5,3, 6,7] ‡
Ingen neutropeni vid baseline	178	163 (91,6)	175	158 (90,3)	
Barn					
Totalt positivt behandlingsresultat	48	35 (72,9)	50	38 (76,0)	-2,7 [-17,3, 11,9] §
Ålder < 2 år	26	21 (80,8)	31	24 (77,4)	
För tidigt födda	10	7 (70,0)	9	6 (66,7)	
Nyfödda (0 dagar till < 4 veckor)	7	7 (100)	5	4 (80)	
Ålder 2 till 15 år	22	14 (63,6)	19	14 (73,7)	
Vuxna och barn kombinerat, totalt positivt behandlingsresultat uppdelat på <i>Candida</i> -art					
<i>Candida albicans</i>	102	91 (89,2)	98	89 (90,8)	
Övriga <i>Candida</i> -arter: samtliga	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)	

† Skillnaden mellan micafungin och liposomalt amfotericin B avseende totalt positivt behandlingsresultat och 2-sidigt 95 % konfidensintervall.

‡ Justerat för neutropenistatus; primär endpoint.

§ Barnpopulationens storlek tillät inte test med avseende på non-inferiority.

¶ Klinisk effekt sågs också (< 5 patienter) mot följande *Candida*-arter: *C. guilliermondii*, *C. famata*, *C. lusitanae*, *C. utilis*, *C. inconspicua* och *C. dubliniensis*.

Esofageal candidiasis: I en randomiserad dubbelblind studie som jämförde micafungin med flukonazol som förstahandsbehandling av esofageal candidiasis, gavs 518 patienter minst en singeldos av det studerade läkemedlet. Medianbehandlingstiden var 14 dagar och den dagliga mediansdosen var 150 mg för micafungin ($n = 260$) och 200 mg för flukonazol ($n = 258$). En endoskopigrad på 0 (endoskopisk eradikation) vid slutet av behandlingen sågs hos 87,7 % (228/260) och 88,0 % (227/258) av patienterna i micafungingruppen respektive flukonazolgruppen (95 % KI för skillnaden: [-5,9 %, 5,3 %]). Det nedre området för det 95-procentiga konfidensintervallet låg över den fördefinierade non-

inferioritymarginalen på -10 %, vilket visar på non-inferiority. De biverkningar som sågs var likartade för de båda behandlingsgrupperna, både vad gäller förekomst och art.

Profylax: Micafungin förhindrade invasiva svampinfektioner mer effektivt än flukonazol hos en patientpopulation med hög risk för att utveckla en systemisk svampinfektion (patienter som genomgår haematopoetisk stamcellstransplantation [HSCT] i en randomiserad, dubbelblind, multicenterstudie). Positivt behandlingsresultat definierades som frånvaro av bevisad, trolig eller misstänkt systemisk svampinfektion vid slutet av behandlingen eller frånvaro av bevisad, trolig eller misstänkt systemisk svampinfektion vid slutet av studien. De flesta patienterna (97 %, n=882) hade neutropeni vid baseline (< 200 neutrofiler/ μ l). Mediandurationen för neutropenin var 13 dagar. Läkemedlen gavs i fasta doser om 50 mg (1,0 mg/kg) för micafungin och 400 mg (8 mg/kg) för flukonazol. Medelvärde för behandlingstiden var 19 dagar för micafungin och 18 dagar för flukonazol i vuxenpopulationen (n=798) och 23 dagar för båda grupperna i barnpopulationen (n=84). Det totala positiva behandlingsresultatet var signifikant högre för micafungin än för flukonazol (1,6 % respektive 2,4 % genombrottsinfektioner). Genombrottsinfektioner med *Aspergillus* observerades hos 1 respektive 7 patienter, och bekräftade eller troliga genombrottsinfektioner av *Candida* observerades hos 4 och 2 patienter i micafungin- respektive flukonazolgruppen. Övriga genombrottsinfektioner orsakades av *Fusarium* (1 respektive 2 patienter) och *Zygomycetes* (1 respektive 0 patienter). De biverkningar som sågs var likartade för de båda behandlingsgrupperna, både vad gäller förekomst och art.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Farmakokinetiken är linjär över det dagliga doseringsintervallet från 12,5 mg till 200 mg och från 3 mg/kg till 8 mg/kg. Någon systemisk ackumulering har inte visats efter upprepad dosering. Steady state uppnås generellt inom 4 till 5 dagar.

Distribution

Efter intravenös administrering sjunker micafunginkoncentrationen biexponentiellt. Läkemedlet distribueras snabbt ut till vävnaderna.

Micafungin har en hög proteinbindningsgrad i systemkretsloppet (> 99 %), huvudsakligen till albumin. Bindningen till albumin är oberoende av micafunginkoncentrationen (10100 μ g/ml).

Distributionsvolymen vid steady state (V_{ss}) är cirka 18-19 liter.

Metabolism

Micafungin återfinns huvudsakligen i oförändrad form i systemkretsloppet. Det har påvisats att micafungin metaboliseras till flera olika nedbrytningsprodukter; av dessa har M1 (katekolform), M2 (metoxiform av M1) och M5 (hydroxylering av sidokedjan) kunnat detekteras i systemkretsloppet. Exponeringen för dessa är låg och metaboliterna medverkar inte till micafungins totala effekt. Även om micafungin är substrat för CYP3A *in vitro*, är hydroxylering genom CYP3A inte någon huvudsaklig nedbrytningsväg för micafungin *in vivo*.

Eliminering och utsöndring

Den terminala medelhalveringstiden är cirka 1017 timmar och förblir oförändrad vid doser på upp till 8 mg/kg och efter singeldos såväl som vid upprepad dosering. Totalt clearance var 0,15-0,3 ml/min/kg hos friska frivilliga och hos vuxna patienter och är dosoberoende vid både singeldos och upprepad dosering. Under 28 dagar efter administrering av en intravenös singeldos 14 C-micafungin (25 mg) till friska frivilliga, återfanns 11,6 % av radioaktiviteten i urin och 71,0 % i faeces. Detta tyder på att micafungin huvudsakligen elimineras icke-renalt. I plasma återfanns metaboliterna M1 och M2 endast i mycket små koncentrationer och halten av huvudmetaboliten M5 stod för totalt 6,5 % jämfört med modersubstansen.

Särskilda patientgrupper

Barn: Hos barn var AUC-värdena proportionella mot doserna inom dosintervallet 0,54 mg/kg. Clearance påverkades av vikt, med medelvärden för viktjusterad clearance på 1,35 gånger högre hos yngre barn (4 månader till 5 år) och 1,14 gånger högre hos barn i åldern 6 till 11 år. Äldre barn (12-16 år) hade clearancemedelvärden likvärdiga med de som erhållits hos vuxna. Medelviktsjusterad clearance hos barn yngre än 4 månader, är cirka 2,6 gånger högre än hos äldre barn (12-16 år) och 2,3 gånger högre än hos vuxna.

PK/PD överbrygningsstudie demonstrerade en dosberoende penetration av micafungin i CNS med en AUC på minimum 170 µg*timme/L erforderlig för att nå maximal utrotning av svampinfektionen i CNS vävnad. Populations PK modulering demonstrerade att en dos på 1 mg/kg hos barn yngre än 4 månader, skulle vara tillräcklig för att nå exponeringsmålet för behandling av CNS *Candida*-infektioner.

Äldre: När en singeldos om 50 mg micafungin gavs som en 1-timmes infusion till äldre patienter (ålder 66-78 år), liknade farmakokinetiken den för yngre försökspersoner (20-24 år). Dosjustering för äldre är inte nödvändig.

Patienter med nedsatt leverfunktion: I en studie på patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-värde 7-9), (n=8) skilde sig inte micafungins farmakokinetik signifikant från den hos friska försökspersoner (n=8). Dosjustering är därför inte nödvändig för patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. I en studie gjord på patienter med svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-värde 10-12) (n = 8) sågs lägre plasmakoncentrationer för micafungin och högre plasmakoncentrationer för hydroximetaboliten (M-5), jämfört med friska försökspersoner (n = 8). Dessa data är otillräckliga som grund för dosrekommendationer till patienter med svårt nedsatt leverfunktion.

Patienter med nedsatt njurfunktion: Svår njurinsufficiens (GFR (Glomerulär filtrationshastighet) < 30 ml/min) påverkade inte micafungins farmakokinetik nämnvärt. Dosjustering är inte nödvändig för patienter med nedsatt njurfunktion.

Kön/etnisk härkomst: Kön och etnisk härkomst (kaukasisk, svart eller orientalisk) påverkade inte micafungins farmakokinetiska parametrar signifikant. Dosjustering är inte nödvändig baserat på kön eller etnicitet.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Utvecklingen av foci av förändrade hepatocyter (FAH) och hepatocellulära tumörer hos råttor var beroende av både micafungindosen och behandlingstiden. FAH uppmätt efter behandling i 13 veckor eller mer, kvarstod 13 veckor efter avslutad behandling och utvecklades till hepatocellulära tumörer efter en behandlingsfri period som sträckte sig över rättornas livslängd. Inga standardkarcinogenicitetsstudier har genomförts, men FAH-utvecklingen utvärderades i honrättor 20 respektive 18 månader efter att en 3 respektive 6 månaders behandlingskur avslutats. I båda studierna observerades en högre incidens/ökat antal hepatocellulära tumörer efter den 18 respektive 20 månaders behandlingsfria period i såväl högdosgruppen med 32 mg/kg/dag som lågdosgruppen (även om detta inte var statistiskt signifikant). Plasmaexponeringen vid det uppskattade tröskelvärdet för tumörutveckling hos råttor (d.v.s. dosen då inga FAH och levertumörer detekterades) låg inom det kliniska exponeringsintervallet. Relevansen för micafungins leverkarcinogena potential vid terapeutisk användning hos människa är inte känd.

Toxikologin hos micafungin efter upprepad intravenös dosering hos råttor och/eller hund visade oönskade effekter i lever, urinvägar, röda blodkroppar och fortplantningsorgan hos handjur. Exponeringsnivåerna då dessa effekter inte inträffade (NOAEL) låg inom samma område som den kliniska exponeringen eller lägre. Följaktligen kan förekomst av dessa biverkningar förväntas i klinisk användning av micafungin hos människa.

I säkerhetsfarmakologiska standardförsök kunde kardiovaskulära och histaminfrisättningseffekter ses och dessa tycktes vara snarare tids- än tröskelvärdesberoende. Förlängning av infusionstiden minskade plasmakoncentrationstoppen, vilket även verkade minska dessa effekter.

I toxikologiska studier med upprepad dosering på råtta sågs tecken på levertoxicitet, såsom förhöjda leverenzymmer och degenerativa förändringar av hepatocyter tillsammans med tecken på kompensatorisk återbildning. Hos hund utgjordes leverpåverkan av ökad vikt och centrilobulär hypertrofi. Inga degenerativa förändringar av hepatocyterna observerades.

I en 26-veckors studie med upprepad dosering på råtta, sågs vakuolisering i epitelcellerna i urinbäckenet och även vakuolisering och förtjockning (hyperplasi) av epitelcellerna i urinblåsan. I en andra 26-veckors studie sågs hyperplasi hos urinblåsans övergångsepitelceller med en mycket lägre incidens. Dessa effekter visade sig vara reversibla under en uppföljningsperiod på 18 månader. Behandlingstiden för micafungin i dessa råttstudier (6 månader) överskred den vanliga behandlingstiden för patienter (se avsnitt 5.1).

Micafungin hemolyserade kaninblod *in vitro*. Hos råtta sågs tecken på hemolytisk anemi efter upprepade bolusinjektioner av micafungin. Hemolytisk anemi sågs inte vid studier med upprepad dosering på hundar.

I reproduktions- och fosterutvecklingstoxikologiska studier sågs minskad födelsevikt hos avkomman. En spontanabort inträffade på kanin vid 32 mg/kg/dag. Hos hanrättor som behandlats intravenöst under 9 veckor, sågs vakuolisering av bitestiklarnas kärlepitelceller, högre bitestikelvikt och minskat antal spermier (med 15 %). Dessa förändringar förekom dock inte vid studier med en varaktighet på 13 eller 26 veckor. Hos vuxna hundar sågs atrofi i sädeskanalerna med vakuolisering av sädeskanalernas epitelceller och minskat antal spermier i bitestiklarna efter längre tids behandling (39 veckor) men inte efter 13 veckors behandling. Hos unga hundar medförde 39 veckors behandling inga dosberoende lesioner på testiklar eller bitestiklar i slutet av behandlingen, men efter en behandlingsfri period om 13 veckor noterades en dosberoende ökning av antalet lesioner i de behandlade återhämtningsgrupperna. Ingen påverkan av fertiliteten hos hanar eller honor noterades i studien av fertilitet och tidig fosterutveckling hos råtta.

Micafungin var inte mutagent eller klastogent när en standarduppsättning av *in vitro*- och *in vivo*-tester, bl.a. en *in vitro* UDS-studie (unscheduled DNA synthesis) på hepatocyter från honrättor, utvärderades.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Vattenfri citronsyra (för pH-justering)
Natriumhydroxid (för pH-justering)

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas eller infunderas tillsammans med andra läkemedel, förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska: 3 år.

Rekonstituerat koncentrat i injektionsflaska

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats för upp till 48 timmar vid 25°C, när pulvret lösts med natriumklorid infusionsvätska, lösning 9 mg/ml (0,9 %) eller glukos infusionsvätska, lösning 50 mg/ml (5 %).

Utspädd infusionslösning

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats för upp till 96 timmar vid 25°C och i skydd från ljus, när koncentratet späts med natriumklorid infusionsvätska, lösning 9 mg/ml (0,9 %) eller glukos infusionsvätska, lösning 50 mg/ml (5 %).

Mycamine innehåller inga konserveringsmedel. Ur mikrobiologisk synvinkel ska upplösta och utspädda lösningar användas omedelbart. Om de inte används omedelbart är förvaringstiden och förvaringsvillkoren före administrering användarens ansvar och bör normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 till 8°C, såvida inte upplösning och spädning skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Oöppnade injektionsflaskor

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Beträffande förvaringsanvisningar efter beredning och spädning av läkemedlet, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

10 ml injektionsflaskor av typ I-glas med isobutylen-isoprengummiproppar (laminerade med fluorhartsfilm) och flipp-off lock. Flaskan är insvept i en film som skyddar mot UV-ljus.

Förpackningsstorlek: förpackningar med 1 injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Mycamine får inte blandas eller infunderas tillsammans med andra läkemedel, förutom de som nämns nedan. Genom användning av aseptisk teknik vid rumstemperatur löses frystorkat Mycamine och spädes på följande sätt:

1. Ta av plastlocket från injektionsflaskan och desinficera proppen med alkohol.
2. Överför aseptiskt 5 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska eller glukos 50 mg/ml (5 %) infusionsvätska (som tas från en 100 ml flaska/påse) och injicera långsamt in i varje injektionsflaska uteslutande utefter innerväggen. Koncentratet kommer att skumma och man ska vidta varje möjlig åtgärd för att minimera mängden skum som bildas. Ett tillräckligt antal injektionsflaskor med Mycamine ska beredas för att erhålla den dos i milligram som behövs (se tabellen nedan).
3. Roter injektionsflaskan försiktigt. SKAKA INTE. Pulvret löser sig fullständigt. Koncentratet ska användas omedelbart. Injektionsflaskan är endast för engångsbruk. Därför ska oanvänt rekonstituerat koncentrat kasseras omedelbart.
4. Allt rekonstituerat koncentrat ska tas ut från varje injektionsflaska och återföras till infusionsflaskan/påsen som det ursprungligen togs från. Utspädd infusionsvätska ska användas omedelbart. Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats för upp till 96 timmar vid 25°C och i skydd från ljus, efter spädning enligt ovanstående beskrivning.
5. Vänd infusionsflaskan/påsen försiktigt för att fördela den utspädda lösningen men skaka INTE, för att undvika skumbildning. Lösningen ska inte användas om den är grumlig eller om det finns fällning.
6. Infusionsflaskan/påsen som innehåller den utspädda lösningen läggs i en förslutningsbar ogenomskinlig påse för att skyddas mot ljus.

Beredning av infusionsvätska

Dos (mg)	Mycamine injektionsflaskor att använda (mg/flaska)	Volym natrium-klorid (0,9 %) eller glukos (5 %) som ska tillsättas per injektionsflaska	Volym (koncentration) hos det upplösta pulvret	Standardinfusion (efter tillsats i 100 ml) Slutlig koncentration
50	1 x 50	5 ml	c:a 5 ml (10 mg/ml)	0,5 mg/ml
100	1 x 100	5 ml	c:a 5 ml (20 mg/ml)	1,0 mg/ml
150	1 x 100 + 1 x 50	5 ml	c:a 10 ml	1,5 mg/ml
200	2 x 100	5 ml	c:a 10 ml	2,0 mg/ml

Efter beredning och spädning ska lösningen administreras som intravenös infusion över cirka 1 timme.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 25 april 2008
Datum för den senaste förnyelsen: 19 februari 2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE
AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET
FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH
EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Astellas Ireland Co. Ltd
Killorglin
Co. Kerry
Irland

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Craven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Mycamine 50 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
micafungin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska innehåller 50 mg micafungin (som natriumsalt).
Efter beredning innehåller varje ml 10 mg micafungin (som natriumsalt).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Laktosmonohydrat, vattenfri citronsyra och natriumhydroxid.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
För intravenös användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/448/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Motivering till att inte inkludera Braille godtagen.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR INJEKTIONSFLASKA
--

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Mycamine 50 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
micafungin
Intravenös användning.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

50 mg

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Mycamine 100 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
micafungin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska innehåller 100 mg micafungin (som natriumsalt).
Efter beredning innehåller varje ml 20 mg micafungin (som natriumsalt).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Laktosmonohydrat, vattenfri citronsyra och natriumhydroxid.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
För intravenös användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/448/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Motivering till att inte inkludera Braille godtagen.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR INJEKTIONSFLASKA
--

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Mycamine 100 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
micafungin
Intravenös användning.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

100 mg

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Mycamine 50 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
Mycamine 100 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

micafungin

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Mycamine är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Mycamine
3. Hur du använder Mycamine
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Mycamine ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Mycamine är och vad det används för

Mycamine innehåller den aktiva substansen micafungin. Mycamine är medicin mot svamp och används för behandling av infektioner som orsakas av svampceller. Mycamine används för att behandla svampinfektioner som orsakas av svamp- eller jästceller som heter *Candida*. Mycamine är effektivt för behandling av systemiska svampinfektioner (svampinfektioner inne i kroppen). Mycamine stör produktionen av en komponent i svampens cellvägg. En intakt cellvägg är nödvändig för att svampen ska kunna fortsätta leva och växa. Mycamine skapar defekter i svampens cellvägg och gör därmed det omöjligt för svampen att leva och växa.

Din läkare har föreskrivit Mycamine av något av följande skäl när det inte finns något annat lämpligt medel mot svamp tillgängligt (se avsnitt 2):

- För att behandla vuxna, ungdomar och barn inklusive nyfödda som har en svår svampinfektion som kallas invasiv candidiasis (svampinfektion inne i kroppen).
- För att behandla vuxna och ungdomar ≥ 16 år som har en svampinfektion i matstrupen (esofagus) där tillförsel av läkemedlet via en ven (intravenös behandling) är lämpligt.
- För att förebygga *Candida*-infektion hos patienter som genomgår benmärgstransplantation eller patienter som förväntas ha neutropeni (låg nivå av neutrofiler, en typ av vita blodceller) i 10 dagar eller mer.

2. Vad du behöver veta innan du använder Mycamine

Använd inte Mycamine

- om du är allergisk mot micafungin, andra echinocandiner (Ecalta eller Cancidas) eller något annat innehållsämnen i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Hos råttor orsakade långtidsbehandling med micafungin leverskada och efterföljande levertumörer. Den potentiella risken för människa att utveckla levertumörer är inte känd och din läkare kommer att göra en nytta/risk-bedömning av Mycaminebehandlingen innan ditt läkemedel sätts in. Tala om för din läkare om du har allvarliga leverproblem (t.ex. leversvikt eller hepatit) eller om du tidigare har haft

onormala leverfunktionstester. Under behandlingen kommer din leverfunktion att övervakas mer noggrant.

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du använder Mycamine

- om du är allergisk mot något läkemedel.
- om du har hemolytisk anemi (blodbrist p.g.a. nedbrytning av röda blodkroppar) eller hemolys (nedbrytning av röda blodkroppar).
- om du har njurbesvär (t.ex. njursvikt och onormala njurfunktionsvärden). Om detta inträffar kan din läkare komma att övervaka din njurfunktion mer noggrant.

Micafungin kan även orsaka allvarlig inflammation/utslag i hud- och slemhinnor (Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys).

Andra läkemedel och Mycamine

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Det är särskilt viktigt att informera din läkare om du använder amfotericin B-deoxikolat eller itrakonazol (svampdödande antibiotika), sirolimus (ett immunhämmande läkemedel) eller nifedipin (en kalciumkanalblockerare som används för behandling av högt blodtryck). Din läkare kan besluta att justera dosen av dessa läkemedel.

Mycamine med mat och dryck

I och med att Mycamine ges intravenöst (i en ven), krävs inga särskilda åtgärder beträffande mat och dryck.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel. Mycamine bör inte användas under graviditet om det inte är absolut nödvändigt. Om du tar Mycamine, bör du inte amma.

Körförmåga och användning av maskiner

Det är osannolikt att micafungin påverkar förmågan att köra eller använda maskiner. Vissa människor kan dock bli yra när de tar detta läkemedel och skulle det hända dig, ska du inte köra, använda några verktyg eller maskiner. Informera din läkare om du upplever några effekter som kan leda till problem med att köra eller använda maskiner.

Mycamine innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du använder Mycamine

Mycamine måste beredas och ges till dig av läkare eller annan sjukvårdspersonal. Mycamine ges en gång dagligen genom långsam intravenös (in i en ven) infusion. Din läkare kommer att bestämma hur mycket Mycamine du ska få varje dag.

Användning för vuxna, ungdomar ≥ 16 år samt äldre

- Vanlig dos för behandling av invasiv *Candida*-infektion är 100 mg per dag för patienter som väger mer än 40 kg och 2 mg/kg per dag för patienter som väger 40 kg eller mindre.
- Dosen för att behandla en *Candida*-infektion i matstruben är 150 mg för patienter som väger mer än 40 kg och 3 mg/kg per dag för patienter som väger 40 kg eller mindre.
- Vanlig dos för att förhindra uppkomst av *Candida*-infektioner är 50 mg per dag för patienter som väger mer än 40 kg och 1 mg/kg per dag för patienter som väger 40 kg eller mindre.

Användning för barn ≥ 4 månader och ungdomar < 16 år

- Vanlig dos för behandling av invasiv *Candida*-infektion är 100 mg per dag för patienter som väger mer än 40 kg och 2 mg/kg per dag för patienter som väger 40 kg eller mindre.
- Vanlig dos för att förhindra uppkomst av *Candida*-infektioner är 50 mg per dag för patienter som väger mer än 40 kg och 1 mg/kg per dag för patienter som väger 40 kg eller mindre.

Användning för barn och nyfödda < 4 månader

- Den normala dosen för behandling av invasiv *Candida*-infektion är 4-10 mg/kg per dag.
- Den normala dosen för att förhindra uppkomst av *Candida*-infektioner är 2 mg/kg per dag.

Om du har använt för stor mängd Mycamine

Din läkare övervakar ditt tillstånd och hur du reagerar på behandlingen för att bestämma vilken dos Mycamine du behöver. Om du trots detta är orolig för att du kan ha fått för mycket Mycamine, tala omedelbart med din läkare eller annan sjukvårdspersonal.

Om du har glömt att använda Mycamine

Din läkare övervakar ditt tillstånd och hur du reagerar på behandlingen för att bestämma vilken dos av Mycamine du behöver. Om du trots detta är orolig för att du kan ha glömt att ta en dos av Mycamine, tala omedelbart med din läkare eller annan sjukvårdspersonal.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Om du får ett allergiskt anfall eller en allvarlig hudreaktion (t.ex. blåsor och fjällning av huden), måste du omedelbart informera din läkare eller sjuksköterska.

Mycamine kan orsaka följande andra biverkningar:

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- onormala blodvärden (minskat antal vita blodkroppar [leukopeni; neutropeni]); minskat antal röda blodkroppar (anemi)
- minskad kaliumhalt i blodet (hypokalemi), minskad magnesiumhalt i blodet (hypomagnesemi), minskad kalciumhalt i blodet (hypokalcemi)
- huvudvärk
- inflammation i venernas kärlvägg (vid injektionsstället)
- illamående, kräkningar, diarré, buksmärta
- onormala leverfunktionstester (ökat antal alkaliska fosfater, förhöjt ASAT, förhöjt ALAT)
- ökning av gallpigment i blodet (hyperbilirubinemi)
- hudutslag
- feber
- stelhet (med frossa)

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- onormala blodvärden (minskat antal blodkroppar [pancytopeni]), minskat antal blodplättar (trombocytopeni), ökning i vissa typer av vita blodkroppar så kallade eosinofiler, minskad albuminhalt i blodet (hypoalbuminemi)
- överkänslighet
- ökad svettning
- minskad natriumhalt i blodet (hyponatremi), ökad kaliumhalt i blodet (hyperkalemi), minskad halt fosfater i blodet (hypofosfatemi), anorexi (ätstörningar)
- sömnlöshet (sömnsvårigheter), ångest, förvirring
- dåsighet (somnolens), darrningar, yrsel, smakstörningar

- ökad puls, starkare hjärtslag, oregelbundna hjärtslag
- högt eller lågt blodtryck, hudrodnad
- andnöd
- matsmältningsbesvär, förstoppning
- leversvikt, förhöjda leverenzym (gamma-glutamyltransferas), gulsot (guldfärgad hud eller guldfärgade ögonvitor på grund av besvär med levern eller blodet), minskad mängd galla i tarmarna (kolestas), förstörd lever, leverinflammation
- kliande utslag (urtikaria), klåda, hudrodnad (erytem)
- onormala njurfunktionsvärden (ökat blodkreatinin, ökad halt urea i blodet), förvärrad njursvikt
- ökad halt av ett enzym som kallas laktatdehydrogenas
- blodkoagulation i vener vid injektionsstället, inflammation vid injektionsstället, smärta vid injektionsstället, vätskeansamling i kroppen

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1000 användare)

- anemi (blodbrist) på grund av nedbrytning av röda blodkroppar (hemolytisk anemi), nedbrytning av röda blodkroppar (hemolys)

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare)

- störning i blodets leveringsförmåga
- (allergisk) chock
- levercellskada inklusive dödsfall
- njurproblem, akut njursvikt

Ytterligare biverkningar hos barn och ungdomar

Följande reaktioner har oftare rapporterats hos barn än hos vuxna:

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- minskat antal blodplättar (trombocytopeni)
- ökad puls (takykardi)
- högt eller lågt blodtryck
- förhöjd halt gallpigment i blodet (hyperbilirubinemi), förstörd lever
- akut njursvikt, förhöjd halt urea i blodet

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Mycamine ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på injektionsflaskan och på kartongen. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Oöppnad injektionsflaska kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.

Det beredda koncentratet och den utspädda infusionsvätskan ska användas omedelbart, eftersom den inte innehåller några konserveringsmedel som förhindrar bakteriell kontamination. Endast utbildad sjukvårdspersonal som har läst hela bruksanvisningen ordentligt kan iordningställa detta läkemedel före användning.

Använd inte den utspädda infusionsvätskan om den är grumlig eller om det finns fällning.

För att skydda infusionsflaskan/påsen som innehåller den utspädda infusionsvätskan för ljus, ska den stoppas in i en förslutningsbar ogenomskinlig påse.

Injektionsflaskorna är endast för engångsbruk. Kassera därför oanvänt, upplöst koncentrat omedelbart.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är micafunginnatrium.
1 injektionsflaska innehåller 50 mg eller 100 mg micafungin (som natriumsalt).
- Övriga innehållsämnen är laktosmonohydrat, vattenfri citronsyra och natriumhydroxid.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Mycamine 50 mg eller 100 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning, är ett vitt, kompakt, frystorkat pulver.

Mycamine levereras i kartonger innehållande 1 injektionsflaska.

Innehavare av godkännande för försäljning

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

Verovškova ulica 57

1000 Ljubljana

Slovenien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE

Tillverkare

Astellas Ireland Co., Ltd.

Killorglin, County Kerry

Irland

Haupt Pharma Latina S.r.l.

Strada Statale 156 Km 47,600

04100 Borgo San Michele,

Latina Italien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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.

Pikrtova 1737/1a

CZ-140 00 Praha 4

Tel: +420 234142222

recepcie.sandozcz@sandoz.com

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
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Tlf: +45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

Deutschland

Hexal AG
Industriestr. 25
D-83607 Holzkirchen
Tel: +49 8024 908 0
E-Mail: service@hexal.com

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filaal
Pärnu mnt 141
EE – 11314 Tallinn
Tel: +372 6652400

Ελλάδα

SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

España

BEXAL FARMACÉUTICA, S.A.
Tel: +34 900 456 856

France

Sandoz SAS
49, avenue Georges Pompidou
F-92300 Levallois-Perret
Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska

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

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +35699644126

Nederland

Sandoz B.V.
Hospitaaldreef 29,
NL-1315 RC Almere
Tel: +31 36 5241600
E-mail:info.sandoz-nl@sandoz.com

Norge

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
Tlf: +45 6395 1000
info.norge@sandoz.com

Österreich

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Tel: +43(0)1 86659-0

Polska

Sandoz Polska Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 50 C
02 672 Warszawa
Tel.: +48 22 209 7000
biuro.pl@sandoz.com

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.
Phone: +351 211 964 000

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

Ísland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kaupmannahöfn S
Danmörk
Sími: +45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

Italia

Sandoz S.p.A.
Viale Luigi Sturzo, 43
I-20154 Milano
Tel: +39 02 96 54 1
regaff.italy@sandoz.com

Κύπρος

SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kööpenhamina S
Tanska
Puh: + 358 010 6133 400
info.suomi@sandoz.com

Sverige

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Köpenhamn S
Danmark
Tel: +45 6395 1000
info.sverige@sandoz.com

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu/>.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Mycamine får inte blandas eller infunderas tillsammans med andra läkemedel förutom de som nämns nedan. Genom användning av aseptisk teknik vid rumstemperatur löses frystorkat Mycamine och spädes enligt nedan:

1. Tag av plastlocket från injektionsflaskan och desinficera proppen med alkohol.
2. Överför aseptiskt 5 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska eller glukos 50 mg/ml (5 %) infusionsvätska (som tas från en 100 ml flaska/påse) och injicera långsamt in i varje injektionsflaska utefter innerväggen. Koncentratet kommer att skumma och man ska vidta varje möjlig åtgärd för att minimera mängden skum som bildas. Ett tillräckligt antal injektionsflaskor med Mycamine ska beredas för att erhålla den dos i milligram som behövs (se tabellen nedan).
3. Roter injektionsflaskan försiktigt. SKAKA INTE. Pulvret löser sig fullständigt. Koncentratet ska användas omedelbart. Injektionsflaskan är endast för engångsbruk. Därför ska oanvänt rekonstituerat koncentrat kasseras omedelbart.
4. Allt rekonstituerat koncentrat ska tas ut från varje injektionsflaska och återföras till infusionsflaskan/påsen som det ursprungligen togs från. Utspädd infusionsvätska ska användas omedelbart. Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats för upp till 96 timmar vid 25°C och i skydd från ljus, efter spädning enligt ovanstående beskrivning.
5. Vänd infusionsflaskan/påsen försiktigt för att fördela den utspädda lösningen men skaka INTE, för att undvika skumbildning. Lösningen ska inte användas om den är grumlig eller om det finns fällning.
6. Infusionsflaskan/påsen som innehåller den utspädda lösningen läggs i en förslutningsbar ogenomskinlig påse för att skyddas mot ljus.

Beredning av infusionsvätska

Dos (mg)	Mycamine injektionsflaskor att använda (mg/flaska)	Volym natriumklorid (0,9 %) eller glukos (5 %) som ska tillsättas per injektionsflaska	Volym (koncentration) hos det upplösta pulvret	Standardinfusion (efter tillsats i 100 ml) Slutlig koncentration
50	1 x 50	5 ml	c:a 5 ml (10 mg/ml)	0,5 mg/ml
100	1 x 100	5 ml	c:a 5 ml (20 mg/ml)	1,0 mg/ml
150	1 x 100 + 1 x 50	5 ml	c:a 10 ml	1,5 mg/ml
200	2 x 100	5 ml	c:a 10 ml	2,0 mg/ml