

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Mycamine 50 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
Mycamine 100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Mycamine 50 mg

Hvert hætteglas indeholder 50 mg micafungin (som natriumsalt).
Efter rekonstitution indeholder hver ml 10 mg micafungin (som natriumsalt).

Mycamine 100 mg

Hvert hætteglas indeholder 100 mg micafungin (som natriumsalt).
Efter rekonstitution indeholder hver ml 20 mg micafungin (som natriumsalt).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
Hvidt kompakt pulver

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Mycamine er indiceret til:

Voksne, unge ≥ 16 år og hos ældre:

- Behandling af invasiv candidiasis.
- Behandling af candidiasis i øsofagus hos patienter, hvor intravenøs behandling er passende.
- Profylakse mod Candida-infektion hos patienter, der gennemgår allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation eller patienter, der forventes at få neutropeni (absolut neutrofil < 500 celler/ μ l) i 10 dage eller mere.

Børn (inklusive nyfødte) og unge < 16 år:

- Behandling af invasiv candidiasis.
- Profylakse mod Candida-infektion hos patienter, der gennemgår allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation eller patienter, der forventes at få neutropeni (absolut neutrofil < 500 celler/ μ l) i 10 dage eller mere.

Beslutningen om at anvende Mycamine bør tage højde for den potentielle risiko for udvikling af levertumorer (se pkt. 4.4). Mycamine bør derfor kun anvendes, hvis andre antimykotika ikke er hensigtsmæssige.

Officielle/nationale vejledninger vedrørende rigtig brug af antimykotika bør tages med i vurderingen.

4.2 Dosering og administration

Behandling med Mycamine bør initieres af en læge med erfaring i behandling af systemiske svampeinfektioner.

Dosering

Prøver til svampekulturer og andre relevante laboratorietests (inklusive histopatologi) bør tages før behandling for at isolere og identificere de(n) sygdomsfremkaldende organisme(r). Behandlingen kan startes, før dyrkningsresultaterne og andre laboratorietests foreligger. Når resultaterne foreligger, bør den antimykotiske behandling justeres i overensstemmelse med resultaterne.

Dosering af micafungin afhænger af patientens vægt, som vist i følgende tabeller:

Brug hos voksne, unge ≥ 16 år og hos ældre

Indikation		
	Legemsvægt > 40 kg	Legemsvægt \leq 40 kg
Behandling af invasiv candidiasis	100 mg/dag*	2 mg/kg/dag*
Behandling af candidiasis i øsofagus	150 mg/dag	3 mg/kg/dag
Profylakse mod Candida-infektioner	50 mg/dag	1 mg/kg/dag

*Hvis patientens respons er utilstrækkelig, f.eks. hvis kulturerne giver negative resultater, eller den kliniske tilstand ikke forbedres, kan dosis øges til 200 mg/dag hos patienter, der vejer > 40 kg eller 4 mg/kg/dag hos patienter, som vejer \leq 40 kg.

Behandlingsvarighed

Invasiv candidiasis: Behandlingsvarigheden af Candida-infektion bør være på mindst 14 dage. Infektionsbehandlingen bør fortsætte i mindst en uge, efter at to på hinanden følgende negative blodprøver er taget, og **efter** at kliniske symptomer fra infektionen er ophørt.

Candidiasis i øsofagus: Micafungin bør administreres i mindst en uge, efter at kliniske symptomer er ophørt.

Profylakse mod Candida-infektioner: Micafungin bør administreres i mindst 1 uge, efter at neutrofil-tallet er normaliseret.

Brug hos børn ≥ 4 måneder og unge < 16 år

Indikation		
	Legemsvægt > 40 kg	Legemsvægt \leq 40 kg
Behandling af invasiv candidiasis	100 mg/dag*	2 mg/kg/dag*
Profylakse mod Candida-infektion	50 mg/dag	1 mg/kg/dag

*Hvis patientens respons er utilstrækkelig, f.eks. hvis kulturerne giver negative resultater, eller den kliniske tilstand ikke forbedres, kan dosis øges til 200 mg/dag hos patienter, der vejer > 40 kg eller 4 mg/kg/dag hos patienter, som vejer \leq 40 kg.

Brug hos spædbørn (inklusive nyfødte) < 4 måneder

Indikation	
Behandling af invasiv candidiasis	4-10 mg/kg/dag*
Profylakse mod Candida-infektion	2 mg/kg/dag

*Micafungin dosis på 4 mg/kg til børn under 4 måneder approssimerer lægemiddeleksponering hos voksne der fik 100 mg/dag til behandling af invasiv candidiasis. Hvis der er mistanke om infektion i centralnervesystemet (CNS), bør en højere dosis (f.eks. 10 mg/kg) anvendes på grund af den dosisafhængige penetrering af micafungin ind i CNS (se pkt. 5.2).

Behandlingsvarighed

Invasiv candidiasis: Behandlingsvarigheden af Candida-infektion bør være på mindst 14 dage. Infektionsbehandlingen bør fortsætte i mindst en uge, efter at to på hinanden følgende negative blodprøver er taget, og **efter** at kliniske symptomer fra infektionen er ophørt.

Profylakse mod Candida-infektioner: Micafungin bør administreres i mindst 1 uge, efter at neutrofil-tallet er normaliseret. Erfaring med Mycamine hos patienter under 2 år er begrænset.

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2). Der er i øjeblikket ikke tilstrækkelig med data for brug af micafungin hos patienter med svært nedsat leverfunktion, og brug til disse patienter kan ikke anbefales (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Sikkerheden og virkningen af doser på 4 og 10 mg/kg til behandling af invasiv candidiasis med involvering af CNS er ikke tilstrækkeligt klarlagt hos spædbørn (herunder nyfødte) under 4 måneder. Tilgængelig data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1, 5.2.

Administration

Intravenøs anvendelse.

Efter rekonstitution og fortynding bør opløsningen administreres som intravenøs infusion i løbet af ca. 1 time. Hurtigere infusioner kan føre til hyppigere histaminmedierede reaktioner.

Se pkt. 6.6 ang. vejledninger til rekonstitution.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof, andre echinocandiner eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Leverpåvirkning:

Hos rotter blev der observeret udvikling af foci med forandrede hepatocytter (FAH) og hepatocellulære tumorer efter en behandlingsperiode på 3 måneder eller længere. Den formodede tærskelværdi for tumorudvikling hos rotter var omtrent i samme størrelsesorden som klinisk eksponering. Den kliniske relevans af denne observation er ikke kendt.

Leverfunktionen bør overvåges nøje under behandlingen med micafungin. For at mindske risikoen for adaptiv regenerering og mulig dannelse af levertumorer anbefales der tidlig seponering ved signifikante og vedvarende forhøjede værdier af ALAT/ASAT.

Micafunginbehandling bør først gives efter nøje vurdering af risk/benefit-forholdet, især af patienter med svært nedsat leverfunktion eller kroniske leversygdomme med præneoplastiske tilstande, som f.eks. fremskreden leverfibrose, cirrose, viral hepatitis, neonatal leversygdom eller medfødte enzymdefekter eller hos patienter, som samtidig får behandling, som har hepatotoksiske og/eller genotoksiske egenskaber.

Micafunginbehandling var forbundet med signifikant forværring af leverfunktion (forhøjet ALAT, ASAT eller total-bilirubin > 3 gange ULN) både hos raske frivillige og hos patienter. I enkelte tilfælde er det blevet indberettet, at patienterne fik mere alvorligt nedsat leverfunktion, hepatitis eller leversvigt, herunder letale tilfælde. Børn < 1 år er muligvis mere udsatte for leverskade (se pkt. 4.8).

Anafylaktiske reaktioner

Under behandling med micafungin kan anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner forekomme, herunder anafylaktisk shock. Hvis sådanne reaktioner forekommer, bør infusionen af micafungin afbrydes og passende behandling igangsættes.

Hudreaktioner

Eksfoliative hudreaktioner, såsom Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse er blevet rapporteret. Hvis patienten udvikler hududslæt, skal patienten overvåges nøje, og micafungin seponeres, såfremt læsionen udvikler sig.

Hæmolyse

Sjældne tilfælde af hæmolyse, inklusive akut intravaskulær hæmolyse eller hæmolytisk anæmi, er blevet indberettet for patienter, som blev behandlet med micafungin. Patienter, som udvikler kliniske symptomer eller har laboratorieprøver, som viser hæmolyse under behandling med micafungin, bør overvåges nøje, for at man kan følge en mulig forværring af disse tilstande, og vurdere risk/benefit-forholdet med henblik på at fortsætte behandlingen.

Renale effekter

Micafungin kan forårsage nyreproblemer, nyresvigt og unormale nyrefunktionsværdier. Patienten bør overvåges nøje, for at man kan følge en evt. forværring af nyrefunktionen.

Interaktion med andre lægemidler

Samtidig administration af micafungin og amphotericin B-desoxycholat bør kun anvendes, når fordelene klart opvejer risikoen og under omhyggelig monitorering af toksiciteten af amphotericin B-desoxycholat (se pkt. 4.5).

Patienter, som får sirolimus, nifedipin eller itraconazol i kombination med micafungin, bør monitoreres for sirolimus-, nifedipin- eller itraconazoltoksicitet, og dosis af sirolimus, nifedipin eller itraconazol skal om nødvendigt reduceres (se pkt. 4.5).

Pædiatrisk population

Visse bivirkninger var hyppigere hos børn end hos voksne (se pkt. 4.8).

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Micafungin har et lavt interaktionspotentiale med lægemidler, som omdannes via CYP3A- medierede nedbrydningsveje.

Der er udført interaktionsstudier hos raske frivillige for at undersøge interaktionspotentialet mellem micafungin og mykofenolatmofetil, ciklosporin, takrolimus, prednisolon, sirolimus, nifedipin, fluconazol, ritonavir, rifampicin, itraconazol, voriconazol og amphotericin B. I disse studier blev der ikke fundet bevis for, at farmakokinetikken af micafungin blev påvirket. Dosisjustering af micafungin er ikke nødvendig ved samtidig administration af disse lægemidler. Eksponering (AUC) for itraconazol, sirolimus og nifedipin viste en let øgning i forbindelse med micafungin (henholdsvis 22 %, 21 % og 18 %).

Samtidig administration af micafungin og amphotericin B-desoxycholat var forbundet med en 30 % øgning i amphotericin B-desoxycholat eksponeringen. Da dette kan have klinisk betydning, bør samtidig administration kun ske, når fordelene klart opvejer risiciene og under omhyggelig monitorering af toksiciteten af amphotericin B-desoxycholat (se pkt. 4.4).

Patienter, som får sirolimus, nifedipin eller itraconazol i kombination med micafungin, bør monitoreres for sirolimus-, nifedipin- eller itraconazoltoksicitet, og dosis af sirolimus, nifedipin eller itraconazol skal om nødvendigt reduceres (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertilitet

Testikeltoksicitet blev observeret i dyrestudier (se pkt. 5.3). Micafungin kan muligvis påvirke fertiliteten hos mænd.

Graviditet

Der foreligger ikke data om brugen af micafungin hos gravide kvinder. Dyrestudier har vist, at micafungin passerer placentabarrieren, og der blev påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Risikoen for mennesker er ukendt.

Mycamine bør ikke anvendes under graviditet, medmindre det er på tvingende indikation.

Amning

Det vides ikke, om micafungin udskilles i human mælk. Dyrestudier har vist, at micafungin udskilles i mælk. Det skal besluttes, om amning skal fortsætte/ophøre eller behandling med Mycamine skal fortsætte/ophøre, idet der tages hensyn til fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Micafungin påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Patienter bør imidlertid informeres om, at svimmelhed er rapporteret under behandling med micafungin (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Baseret på erfaring fra kliniske studier oplevede i alt 32,2 % af patienterne bivirkninger. De hyppigst indberettede bivirkninger var kvalme (2,8 %), forhøjet alkalisk fosfatase i blodet (2,7 %), flebit (2,5 %, hovedsageligt hos HIV-inficerede patienter med perifert venekateter), opkast (2,5 %) og forhøjet aspartataminotransferase (ASTA) (2,3 %).

Skematisk oversigt over bivirkninger

I nedenstående tabel er bivirkningerne opstillet efter organklassificering i henhold til MedDRA. Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet, efter hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Systemorgan-klasse	Almindelig ≥1/100 til <1/10	Ikke almindelig ≥1/1.000 til <1/100	Sjælden ≥1/10.000 til <1/1.000	Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)
Blod og lymfesystem	leukopeni, neutropeni, anæmi	pancytopeni trombocytopeni, eosinofili, hypoalbuminæmi	hæmolytisk anæmi, hæmolyse (se pkt. 4.4)	dissemineret intravaskulær koagulation
Immunsystemet		anafylaktisk /		anafylaktisk og

Systemorgan-klasse	Almindelig ≥1/100 til <1/10	Ikke almindelig ≥1/1.000 til <1/100	Sjælden ≥1/10.000 til <1/1.000	Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)
		anafylaktoid reaktion (se pkt. 4.4), overfølsomhed		anafylaktoid shock (se pkt. 4.4)
Det endokrine system		hyperhidrose		
Metabolisme og ernæring	hypokaliæmi, hypomagnesæmi, hypokalciæmi	hyponatremi, hyperkaliæmi, hypofosfatæmi, anoreksi		
Psykiske forstyrrelser		insomni, angst, forvirring		
Nervesystemet	hovedpine	døsighed, tremor, svimmelhed, ændret smagssans		
Hjerte		takykardi, palpitationer, bradykardi		
Vaskulære sygdomme	flebit	hypotension, hypertension, rødmen		shock
Luftveje, thorax og mediastinum		dyspnø		
Mave-tarmkanalen	kvalme, opkastning, diarré, abdominalsmerter	dyspepsi, obstipation		
Lever og galdeveje	forhøjet alkalisk fosfatase i blodet, forhøjet aspartataminotransferase (ASAT), forhøjet alaninaminotransferase (ALAT), forhøjet blodbilirubin (inklusive hyperbilirubinæmi) unormal leverfunktionstest	leversvigt (se pkt. 4.4), forhøjet gamma-glutamyltransferase, icterus, kolestase, hepatomegali, hepatitis		hepatocellulær beskadigelse, inklusive letale tilfælde (se pkt. 4.4)
Hud og subkutane væv	udslæt	urticaria, pruritus, erytem		toksisk hududslæt, erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse (se pkt. 4.4)
Nyrer og urinveje		forhøjet serumkreatinin, forhøjet urinstof i blodet, forværret nyresvigt		nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4), akut nyresvigt

Systemorgan-klasse	Almindelig ≥1/100 til <1/10	Ikke almindelig ≥1/1.000 til <1/100	Sjælden ≥1/10.000 til <1/1.000	Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhånden-værende data)
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	pyreksi, rigor	trombose på injektionsstedet, inflammation på injektionsstedet, smerte på injektionsstedet, perifert ødem		
Undersøgelser		forhøjet laktatdehydrogenase i blodet		

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Allergilignende symptomer

Symptomer såsom udslæt og rigor er indberettet i kliniske studier. Størstedelen var af mild til moderat grad og begrænsede ikke behandlingen. Alvorlige reaktioner (f.eks. anafylaktoide reaktioner 0,2 %, 6/3028) blev sjældent indberettet under behandling med micafungin og kun hos patienter med alvorlige underliggende sygdomme (f.eks. fremskreden AIDS og maligne tilstande), som kræver samtidig behandling med flere lægemidler.

Hepatiske bivirkninger

I de kliniske studier var den totale incidens af hepatiske bivirkninger 8,6 % (260/3028) hos patienter, som blev behandlet med micafungin. Størstedelen af disse bivirkninger var lette eller moderate. De hyppigste var forhøjet fosfatase (AP) (2,7 %), ASAT (2,3 %), ALAT (2,0 %) og blod-bilirubin (1,6 %) samt unormal leverfunktionstest (1,5 %). Få patienter (1,1 %; 0,4 % alvorlige) afbrød behandlingen pga. en hepatisk bivirkning. Tilfælde af svært nedsat leverfunktion var ikke almindelige (se pkt. 4.4).

Reaktioner på injektionsstedet

Ingen af bivirkningerne på injektionsstedet var begrænsende for behandlingen.

Pædiatrisk population

Hyppigheden af visse bivirkninger (angivet i nedenstående tabel) var større hos børn end hos voksne patienter. Desuden fik børn < 1 år ca. dobbelt så ofte en stigning i ALAT, ASAT og ALP end ældre børn (se pkt. 4.4). Den mest sandsynlige årsag var forskelle i de underliggende sygdomme hos børn < 1 år i forhold til voksne eller ældre børn i de kliniske studier. På det tidspunkt, hvor de indgik i studiet, var andelen af børn med neutropeni mange gange større end andelen af voksne patienter (40,2 % og 7,3 % af henholdsvis børn og voksne). Det samme gjaldt for allogen SCT (henholdsvis 29,4 % og 13,4 %) og hæmatologisk malignitet (henholdsvis 29,1 % og 8,7 %).

Blod og lymfesystem

almindelig trombocytopeni

Hjerte

almindelig takykardi

Vaskulære sygdomme

almindelig hypertension, hypotension

Lever og galdeveje

almindelig hyperbilirubinæmi, hepatomegali

Nyrer og urinveje
almindelig

akut nyresvigt, forhøjet urinstof i blodet

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Gentagne daglige doser på op til 8 mg/kg (maksimal total dosis 896 mg) er blevet administreret til voksne patienter i kliniske forsøg uden rapportering af dosisbegrænsende toksicitet. I et spontant tilfælde blev der indberettet administration af en dosis på 16 mg/kg/dag til et nyfødt barn. Der blev ikke indberettet bivirkninger i forbindelse med denne høje dosis.

Der er ingen erfaring med overdosering af micafungin. I tilfælde af overdosering bør der sættes ind med generelle støtteforanstaltninger og symptomatisk behandling. Micafungin er stærkt proteinbundet og kan ikke dialyseres.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antimykotika til systemisk brug, andre antimykotika til systemisk brug, ATC-kode: J02AX05.

Virkningsmekanisme

Micafungin hæmmer ikke-kompetitivt syntesen af 1,3- β -D-glucan, der er en essentiel komponent i svampens cellevæg. 1,3- β -D-glucan findes ikke i pattedyrs celler.

Micafungin udviser fungicid effekt på de fleste *Candida*-arter og hæmmer kraftigt aktivt voksende hyfer af *Aspergillus*-arter.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske (PK/PD) forhold

I dyremodeller af candidiasis blev det observeret, at der er en korrelation mellem eksponeringen for micafungin divideret med MIC (AUC/MIC) og virkningen defineret som den ratio, som er nødvendig for at hindre progressiv svampevækst. En ratio på ~2400 og ~1300 var nødvendig for henholdsvis *C. albicans* og *C. glabrata* i disse modeller. Ved den anbefalede terapeutiske dosis af Mycamine er disse ratioer opnåelige for vildtype-fordelingen af *Candida* spp.

Resistensmekanisme(r)

Som med alle antimikrobielle midler er der indberettet tilfælde af reduceret følsomhed, og resistens og krydsresistens med andre echinocandiner kan ikke udelukkes. Reduceret følsomhed over for echinocandiner har været associeret med mutationer i *Fks1* og *Fks2*-generne, som koder for en større subunit i glukansyntase.

Grænseværdier

EUCAST-grænseværdier (version 10.0, gældende fra 2020-02-04)

Candida arter	MIC-grænseværdi (mg/l)	
	≤S (Følsom)	>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	Utilstrækkelig evidens	
<i>Candida krusei</i> ¹	Utilstrækkelig evidens	
<i>Candida guilliermondii</i> ¹	Utilstrækkelig evidens	
Andre <i>Candida</i> spp.	Utilstrækkelig evidens	

¹ MICs for *C. tropicalis* er 1-2 to-fold fortyndingstrin højere end for *C. albicans* og *C. glabrata*. I det kliniske studie var vellykket resultat numerisk en anelse lavere for *C. tropicalis* end for *C. albicans* ved begge doser (100 og 150 mg daglig). Imidlertid var forskellen ikke signifikant, og det er uvist, hvorvidt det svarer til en relevant klinisk forskel. MICs for *C. krusei* er cirka 3 to-fold fortyndingstrin højere end for *C. albicans*, og tilsvarende er det for *C. guilliermondii* cirka 8 to-fold fortyndingstrin højere. Desuden var det kun nogle få tilfælde, der involverede disse arter i de kliniske studier. Det betyder, at der ikke er tilstrækkelig evidens til at indikere, hvorvidt vildtype-populationen af disse patogener kan anses for at være følsomme for micafungin.

Information fra kliniske studier

Candidæmi og invasiv Candidiasis: Micafungin (100 mg/dag eller 2 mg/kg/dag) var lige så effektivt og bedre tolereret end liposomalt amphotericin B (3 mg/kg) som førstevalgsbehandling af candidæmi og invasiv candidiasis i et randomiseret, dobbeltblindt, multinationalt non-inferioritetsstudie. Micafungin og liposomalt amphotericin B blev taget i gennemsnitligt 15 dage (4 til 42 dage hos voksne, og 12 til 42 dage hos børn).

Non-inferioritet blev påvist hos voksne patienter, og lignende resultater sås hos de pædiatriske undergrupper (herunder nyfødte og præmature spædbørn). Virkningerne var konsistente, uafhængigt af *Candida*-arten, det primære infektionsområde og den neutropene status (se tabel). Micafungin viste en mindre middelværdisreduktion i den estimerede glomerulære filtrationshastighed under behandlingen ($P < 0,001$) og en lavere forekomst af infusionsrelaterede reaktioner ($P = 0,001$) sammenlignet med liposomalt amphotericin B.

Total behandlingssucces i per-protokol-sæt, forsøg med invasiv candidiasis

	Micafungin		Liposomalt Amphotericin B		% Afvigelse [95% KI]
	N	n (%)	N	n (%)	
Voksne patienter					
Total behandlingssucces	202	181 (89,6)	190	170 (89,5)	0,1 [-5,9- 6,1] †
Total behandlingssucces efter den neutropene status					
Neutropeni ved baseline	24	18 (75,0)	15	12 (80,0)	0,7 [-5,3- 6,7] ‡
Intet tegn på neutropeni ved baseline	178	163 (91,6)	175	158 (90,3)	
Børn					
Total behandlingssucces	48	35 (72,9)	50	38 (76,0)	-2,7 [-17,3-11,9] §
Alder < 2 år	26	21 (80,8)	31	24 (77,4)	
For tidligt fødte	10	7 (70,0)	9	6 (66,7)	
Nyfødte (0 dage til < 4 uger)	7	7 (100)	5	4 (80)	
Alder 2-15 år	22	14 (63,6)	19	14 (73,7)	
Voksne og børn kombineret, total behandlingssucces med <i>Candida</i>-arter					
<i>Candida albicans</i>	102	91 (89,2)	98	89 (90,8)	
Non- <i>albicans</i> species ¶: alle	151	133 (88,1)	140	123 (87,9)	
<i>C. tropicalis</i>	59	54 (91,5)	51	49 (96,1)	
<i>C. parapsilosis</i>	48	41 (85,4)	44	35 (79,5)	
<i>C. glabrata</i>	23	19 (82,6)	17	14 (82,4)	

	Micafungin		Liposomt Amphotericin B		% Afvigelse [95% KI]
	N	n (%)	N	n (%)	
<i>C. krusei</i>	9	8 (88,9)	7	6 (85,7)	

† Raten for micafungin minus raten for liposomt amphotericin B og dobbeltsidet 95 % konfidensinterval, som viser forskellen i total succesrate er baseret på tilnærmelse til normalfordeling.

‡ Tilpasset neutropene status; primært endpoint.

§ Børnepopulation er ikke beregnet til at blive undersøgt for non-inferioritet.

¶ Klinisk effekt blev også observeret (< 5 patienter) hos følgende *Candida*-arter: *C. guilliermondii*, *C. famata*, *C. lusitaniae*, *C. utilis*, *C. inconspicua* og *C. dubliniensis*.

Candidiasis i øsofagus: I et randomiseret, dobbeltblindt studie med micafungin versus fluconazol som førstevalgsbehandling af candidiasis i øsofagus, modtog 518 patienter mindst én enkelt dosis forsøgsmedicin. Den gennemsnitlige behandlingsvarighed var 14 dage, og den gennemsnitlige daglige dosis var 150 mg for micafungin (N=260) og 200 mg for fluconazol (N=258). En endoskopisk grad på 0 (endoskopisk heling) ved slutningen af behandlingen blev observeret hos 87,7 % (228/260) og 88,0 % (227/258) af patienterne i henholdsvis micafungin- og fluconazolgrupperne (95 % KI for forskellen: [-5,9 %; 5,3 %]). Den nedre grænse for konfidensintervallet på 95 % lå over den prædefinerede non-inferioritetsmargin på -10 %, og viste derfor non-inferioritet. Typen og forekomsten af bivirkningerne var ens for de to behandlingsgrupper.

Profylakse: Micafungin var mere effektiv end fluconazol til at forhindre invasive svampeinfektioner i en patientgruppe med højere risiko for at udvikle en systemisk svampeinfektion (patienter der gennemgår en hæmatopoetisk stamcelletransplantation [HSCT] i et randomiseret, dobbeltblindt multicenterstudie). Behandlingssucces blev defineret som ingen påvist, mulig eller mistænkt systemisk svampeinfektion ved slutningen af behandlingen og ingen påvist, mulig eller mistænkt systemisk svampeinfektion ved slutningen af studiet. De fleste patienter (97 %, N=882) havde neutropeni ved baseline (< 200 neutrofile/μL). Neutropeni varede i gennemsnit 13 dage. Der var en fast daglig dosis på 50 mg (1,0 mg/kg) med micafungin og 400 mg (8 mg/kg) med fluconazol. Den gennemsnitlige behandlingsperiode var 19 dage for micafungin og 18 dage for fluconazol i den voksne population (N=798), og 23 dage for begge behandlingsarme i børnegruppen (N=84).

Behandlingssucces var signifikant højere for micafungin end for fluconazol (1,6 % versus 2,4 % påviste infektioner). Påviste Aspergillus-infektioner blev observeret hos 1 versus 7 patienter og påvist, eller mulig udvikling af Candida-infektioner blev observeret i henholdsvis 4 versus 2 patienter i micafungin- og fluconazol-grupperne. Andre påviste infektioner var forårsaget af *Fusarium* (henholdsvis 1 og 2 patienter) og *Zygomycetes* (henholdsvis 1 og 0 patienter). Type og forekomst af bivirkninger var ens for behandlingsgrupperne.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Micafungins farmakokinetik er liniær over et dagligt dosisinterval på 12,5-200 mg og 3-8 mg/kg. Ved gentagen indgift ses ingen tegn på systemisk akkumulering, og *steady state* nås sædvanligvis inden for 4-5 dage.

Fordeling

Efter intravenøs indgift mindskes koncentrationer af micafungin biekspontielt. Medicinen fordeles hurtigt i vævene.

I systemisk cirkulation er micafungin ekstensivt plasmabundet (> 99 %) primært til albumin.

Bindingen til albumin er uafhængig af koncentrationen af micafungin (10-100 μg/ml).

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

Biotransformation

Uforandret micafungin er det vigtigste cirkulationsstof i systemisk cirkulation. Det er vist, at Micafungin kan metaboliseres til adskillige stoffer. Af disse er M-1 (katekolform), M-2 (metoxyform

af M-1) og M-5 (hydroxylering ved sidekæde) set i den systemiske cirkulation af micafungin. Eksponering for disse metabolitter er lav, og metabolitterne bidrager ikke til den samlede effekt af micafungin.

Selvom micafungin er et substrat for CYP3A *in vitro*, er hydroxylering af CYP3A ikke en større metaboliseringsbane for micafungin *in vivo*.

Elimination og udskillelse

Den gennemsnitlige terminale halveringstid er ca. 10-17 timer og er konstant i doser op til 8 mg/kg og efter enkelt og gentagen administration. Den totale clearance var 0,15-0,3 ml/min/kg hos raske personer og hos voksne patienter. Clearance er uafhængig af dosis efter enkelt og gentagen indgift. Efter indgift af enkelt intravenøs dosis af ¹⁴C-micafungin (25 mg) til raske personer genfindes 11,6 % i urinen og 71,0 % i fæces efter 28 dage. Disse data indikerer, at elimination af micafungin primært er ikke-renal. I plasma fandt man kun sporconcentrationer af metabolitterne M-1 og M-2, mens M-5, den mere udtalte metabolit, fandtes i en mængde svarende til 6,5 % af den oprindelige substans.

Specielle populationer

Børn: Hos pædiatriske patienter var AUC proportional med dosis over et interval på 0,5-4 mg/kg. Vægt havde betydning for clearance, idet gennemsnitsværdien af vægt-justeret clearance var 1,35 gange højere hos yngre børn (4 måneder-5 år) og 1,14 gange højere hos pædiatriske patienter i alderen 6-11 år. Ældre børn (12-16 år) havde gennemsnitsclearanceværdier svarende til de værdier, man fandt hos voksne. Den gennemsnitlige vægtjusterede clearance hos børn under 4 måneder er ca. 2,6 gange højere end hos ældre børn (12-16 år) og 2,3 gange højere end hos voksne.

Et farmakokinetisk/farmakodynamisk studie (PK/PD *bridging study*) viste dosisafhængig penetration af micafungin ind i CNS med et minimumskrav til AUC på 170 µg·t/l for at opnå maksimal eradikation af svampeinfektionen i CNS-vævene. Populationsfarmakokinetisk modellering viste, at en dosis på 10 mg/kg til børn under 4 måneder vil være tilstrækkelig til at opnå måleksponeeringen til behandling af Candida-infektioner i CNS.

Ældre: Når micafungin indgives som en enkelt 1-times infusion på 50 mg, svarer farmakokinetikken hos ældre (66-78 år) til, hvad man finder hos yngre voksne (20-24 år). Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre.

Patienter med nedsat leverfunktion: I et studie foretaget på patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-score 7-9) adskilte farmakokinetikken for micafungin sig ikke signifikant fra den hos raske forsøgspersoner (n=8). Dosisjustering af patienter med mild til moderat nedsat leverfunktion er derfor ikke nødvendig. I et studie foretaget på patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-score 10-12 (n=8)), blev lave plasmakoncentrationer af micafungin og høje plasmakoncentrationer af den hydroxylerede metabolit (M-5) set i forhold til raske forsøgspersoner (n=8). Disse data er utilstrækkelige til at kunne anbefale en dosis i patienter med svært nedsat leverfunktion.

Patienter med nedsat nyrefunktion: Svært nedsat nyrefunktion (Glomerular Filtration Rate [GFR] < 30 ml/min) påvirkede ikke farmakokinetikken af micafungin signifikant. Dosisjustering er ikke nødvendig for patienter med nedsat nyrefunktion.

Køn/race: Køn og race (hvid, sort og orientalsk) påvirkede ikke de farmakokinetiske parametre for micafungin signifikant. Dosisjustering er ikke nødvendig for patienter af bestemt køn eller race.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Udviklingen af foci med ændrede hepatocytter (FAH) og hepatocellulære tumorer i rotter var afhængige af både dosis og af varigheden af micafunginbehandlingen. Når FAH blev observeret efter behandling i 13 uger eller mere, var der stadig efter en 13-ugers seponeringsperiode FAH, som udviklede sig til hepatocellulære tumorer efter en behandlingsfri periode, som strakte sig over resten af rottens levetid. Der er ikke udført standard carcinogenicitetsstudier, men udviklingen af FAH blev

vrderet hos hunrotter efter 20 og 18 måneder efter afsluttet behandling, der havde været henholdsvis 3 og 6 måneder. I begge studier blev der set stigende forekomster/antal af hepatocellulære tumorer efter henholdsvis 18 og 20 måneder, som udgjorde den behandlingsfrie periode. Dette sås såvel i højdosisgruppen med 32 mg/kg/day som i lavdosisgruppen (forskellen var dog ikke statistisk signifikant). Plasmaeksposeringen ved den formodede tærskelværdi for tumorudvikling hos rotter (dvs. den dosis, hvor der ikke blev fundet FAH og levertumorer) lå inden for det kliniske eksponeringsinterval. Relevansen af det carcinogene potentiale i leveren for micafungin ved terapeutisk brug hos mennesker kendes ikke.

Micafungins toksicitet efter gentagne intravenøs dosering hos rotter og/eller hunde viste bivirkninger i lever, urinveje, røde blodlegemer og mandlige kønsorganer. Eksponeringsniveauer, hvor disse bivirkninger ikke forekommer (NOAEL), lå i samme område som ved klinisk eksponering eller lavere. Det kan derfor forventes, at disse bivirkninger kan forekomme hos mennesker ved klinisk brug af micafungin.

I standardundersøgelser af sikkerhedsfarmakologi blev der set kardiovaskulære og histaminfrigørende effekter af micafungin, og de viste sig at være tidsafhængige over en vis tærskel. En forlængelse af infusionstiden reducerer den maksimale plasmakoncentration, og så ud til at reducere disse effekter.

I gentagne toksicitetsstudier på rotter var symptomerne på levertoksicitet, forhøjede niveauer af leverenzymet og degenerative forandringer af hepatocytter, som blev ledsaget af symptomer på kompenserende regenerering. Hos hunde viste leverpåvirkningerne sig ved vægtøgning og centrilobulær hypertrofi. Der blev ikke observeret degenerative ændringer af hepatocytterne.

Hos rotter blev der observeret vakuolisering af epitellet i nyrebækkenet samt vakuolisering og fortykkelse (hyperplasi) af epitellet i urinblæren i et forsøg af 26 ugers varighed med gentagne doseringer. I et andet 26 ugers studie var forekomsten af hyperplasi af overgangsepitellet i urinblæren betydelig lavere. Disse fund viste reversibilitet over en opfølgingsperiode på 18 måneder. Varigheden af micafungindoseringen i disse rottestudier (6 måneder) overskred den normale varighed for micafungindosering hos patienter (se pkt. 5.1).

Micafungin hæmolyserede kaninblod *in vitro*. Hos rotter blev tegn på hæmolytisk anæmi observeret efter gentagne bolusinjektion af micafungin. Ved gentagne doseringsstudier på hunde blev der ikke observeret hæmolytisk anæmi.

I reproduktions- og udviklingstoksicitetsstudier blev der observeret reduceret fødselsvægt hos hundehvalpe. Hos kaniner forekom der en abort ved 32 mg/kg/dag. Hanrotter i intravenøs behandling i 9 uger viste vakuolisering i bitestiklernes ductale epitelceller, forøget bitestikkelvægt og reduceret antal sædceller (med 15 %). Disse ændringer forekom imidlertid ikke i studier af 13 og 26 ugers varighed. Hos voksne hunde sås atrofi af sædkanaler med vakuolisering af sædkanalernes epitel og reduktion af sædceller i bitestiklerne efter længere tids behandling (39 uger), men ikke efter 13 ugers behandling. Hos unge hunde medførte 39 ugers behandling ikke dosisafhængige læsioner i testikler og bitestikler ved slutningen af behandlingen, men efter en behandlingsfri periode på 13 uger blev der fundet en dosisafhængig øgning af disse læsioner i de behandlede grupper. Der blev ikke observeret nedsat fertilitet hos hverken hanner eller hunner i de respektive fertilitets- og tidlige fosterundersøgelser af rotter.

Micafungin var ikke mutagent eller klastogent i et arsenal af standardundersøgelser omfattende både *in vitro* og *in vivo* tests, herunder et *in vitro* studie ”*Unscheduled DNA Synthesis*” med hepatocytter fra rotter.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Lactosemonohydrat
Citronsyre, vandfri (til pH-justering)

Natriumhydroxid (til pH-justering)

6.2 Uforligeligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas: 3 år.

Rekonstitueret koncentrat i hætteglas

Der er vist kemisk og fysisk stabilitet i op til 48 timer ved 25°C efter rekonstitution med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvæske eller glucose 50 mg/ml (5 %) infusionsvæske.

Fortyndet infusionsvæske, opløsning

Der er vist kemisk og fysisk stabilitet i 96 timer ved 25°C, hvis opløsningen beskyttes mod lys, og hvis den er fortyndet med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) til infusionsvæske, opløsning eller glucose 50 mg/ml (5 %) til infusionsvæske, opløsning.

Mycamine indeholder ingen konserveringsmidler. Set fra et mikrobiologisk synspunkt bør de rekonstituerede og fortyndede opløsninger anvendes straks. Hvis de ikke anvendes straks, er opbevaringstid og opbevaringsbetingelser før anvendelsen brugerens ansvar og bør ikke overstige 24 timer ved 2 - 8°C, medmindre rekonstitution og fortynding sker under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Uåbnede hætteglas

Dette lægemiddel kræver ingen særlige opbevaringsbetingelser.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution og fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

10 ml type I-hætteglas med isobutylen-isopren (fluor-resin film lamineret) prop med "flip-off cap". Hætteglasset er pakket i UV-beskyttende film.

Pakningsstørrelse: Pakninger med 1 hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

Mycamine må ikke blandes med eller indgives sammen med andre lægemidler end de nedenfor nævnte. Mycamine rekonstitueres og fortyndes under anvendelse af aseptisk teknik ved stuetemperatur som følger:

1. Platikhætten skal fjernes fra hætteglasset og proppen desinficeres med alkohol.
2. 5 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvæske, opløsning eller glucose 50 mg/ml (5 %) infusionsvæske, opløsning (udtaget fra 100 ml flaske/pose) bør aseptisk og langsomt injiceres i hvert hætteglas langs siden af indervæggen. Til trods for at koncentratet vil skumme, skal man forsøge at minimere mængden af skum mest muligt. Et tilstrækkeligt antal hætteglas med Mycamine skal rekonstitueres for at kunne få den tilstrækkelige dosis i mg (se nedenstående tabel).

3. Hætteglasset skal roteres forsigtigt. RYST IKKE. Pulveret vil opløses fuldstændigt. Koncentratet bør benyttes straks. Hætteglasset er kun til éngangsbrug. Kassér derfor ubrugt rekonstitueret koncentrat med det samme.
4. Alt rekonstitueret koncentrat bør udtages fra hvert hætteglas og returneres til den infusionsflaske/pose, hvorfra det oprindeligt blev udtaget. Den fortyndede infusion bør anvendes straks. Der er vist kemisk og fysisk stabilitet i 96 timer ved 25°C, hvis opløsningen beskyttes mod lys, og er fortyndet som ovenfor beskrevet.
5. Infusionsflasken/posen bør vendes forsigtigt, når den fortyndede opløsning indgives, men for at undgå skumdannelse må den IKKE rystes. Brug ikke opløsningen, hvis den er uklar eller har bundfald.
6. Infusionsflasken/-posen med den fortyndede opløsning bør anbringes i en uigennemsigtig pose for at beskytte mod lys.

Tilberedning af infusionsvæske, opløsning

Dosis (mg)	Mycamine hætteglas, der skal bruges (mg/hætteglas)	Mængde natriumchlorid (0,9 %) eller glucose (5 %), der skal tilsættes til hvert hætteglas	Volumen (koncentration) af rekonstitueret pulver	Standardinfusion (fyldt op til 100 ml) Slutkoncentration
50	1 x 50	5 ml	ca. 5 ml (10 mg/ml)	0,5 mg/ml
100	1 x 100	5 ml	ca. 5 ml (20 mg/ml)	1,0 mg/ml
150	1 x 100 + 1 x 50	5 ml	ca. 10 ml	1,5 mg/ml
200	2 x 100	5 ml	ca. 10 ml	2,0 mg/ml

Efter rekonstitution og fortynding skal opløsningen administreres ved intravenøs infusion over ca. 1 time.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 25. april 2008
Dato for seneste fornyelse: 19. februar 2018

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Astellas Ireland Co. Ltd
Killorglin
Co. Kerry
Ireland

Haupt Pharma Wolfratshausen GmbH
Pfaffenrieder Straße 5
82515 Wolfratshausen
Tyskland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Mycamine 50 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
micafungin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 50 mg micafungin (som natriumsalt).
Efter rekonstitution indeholder hver ml 10 mg micafungin (som natriumsalt).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Lactosemonohydrat, citronsyre (vandfrit) og natriumhydroxid.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Intravenøs anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/08/448/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSEKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Mycamine 50 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
micafungin
Intravenøs anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

50 mg

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Mycamine 100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
micafungin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 100 mg micafungin (som natriumsalt).
Efter rekonstitution indeholder hver ml 20 mg micafungin (som natriumsalt).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Lactosemonohydrat, citronsyre (vandfrit) og natriumhydroxid.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Intravenøs anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/448/002

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSEKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Mycamine 100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
micafungin
Intravenøs anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

100 mg

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: information til brugeren

Mycamine 50 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning Mycamine 100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

micafungin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, De vil vide.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at bruge Mycamine
3. Sådan skal De bruge Mycamine
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Mycamine indeholder det aktive stof micafungin. Mycamine kaldes et svampemiddel, fordi det bruges til behandling af infektioner forårsaget af svampeceller. Mycamine bruges til at behandle svampeinfektioner forårsaget af svampe- eller gærceller kaldet Candida. Mycamine er effektivt til at behandle systemiske infektioner (infektioner, der har spredt sig i hele kroppen). Det påvirker svampenes evne til at danne cellevægge. En intakt cellevæg er nødvendig, for at svampe kan fortsætte med at leve og gro. Mycamine skader svampenes cellevægge, så svampe ikke kan vokse og leve.

Deres læge har ordineret Mycamine til Dem under følgende omstændigheder, hvor der ikke findes andre hensigtsmæssige tilgængelige svampemidler (se punkt 2):

- Til behandling af voksne, unge, børn og nyfødte, der har en alvorlig svampeinfektion, også kaldet "invasiv candidiasis" (svampeinfektion, som spreder til hele kroppen).
- Til behandling af voksne og unge ≥ 16 år, som har en svampeinfektion i spiserøret (øsofagus), hvor en behandling givet ind i en vene (intravenøs) er egnet.
- Til at forhindre Candida infektion hos patienter, der skal gennemgå en knoglemarvstransplantation eller som forventes at have neutropeni (lave niveauer af neutrofiler, en type hvide blodlegemer) i 10 dage eller mere.

2. Det skal De vide, før De begynder at bruge Mycamine

Brug ikke Mycamine

- hvis De er allergisk over for micafungin, andre echinocandiner (Ecalta eller Cancidas) eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Hos rotter fører langvarig behandling med micafungin til leverskade og efterfølgende svulster i leveren (levertumorer). Den potentielle risiko for udvikling af levertumorer hos mennesker kendes ikke, og Deres læge vil vurdere fordele og ulemper ved behandling med Mycamine, inden De starter med medicinen. Fortæl Deres læge, om De har alvorlige leverproblemer (f.eks. leversvigt eller

leverbetændelse) eller har haft en unormal leverfunktionstest. Deres leverfunktion vil blive nøjere overvåget under behandlingen.

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før De bruger Mycamine

- hvis De er allergisk over for andre lægemidler
- hvis De lider af hæmolytisk anæmi (blodmangel som skyldes nedbrydning af røde blodlegemer) eller hæmolyse (nedbrydning af røde blodlegemer).
- hvis De har nyreproblemer (f.eks. nyresvigt og unormal nyrefunktionstest). I disse tilfælde kan Deres læge beslutte at overvåge Deres nyrefunktion nøjere.

Micafungin kan også forårsage alvorlig betændelse/udbrud i hud og slimhinder (Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse).

Brug af anden medicin sammen med Mycamine

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis De bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.

Det er særlig vigtigt, at De fortæller Deres læge, hvis De får medicin, der indeholder amphotericin B-deoxycholat eller itraconazol (mod svampeinfektioner), sirolimus (undertrykker immunsystemet) eller nifedipin (calciumkanalblokker til behandling af forhøjet blodtryk). Deres læge vil muligvis justere dosis af disse lægemidler.

Brug af Mycamine sammen med mad og drikke

Mycamine gives intravenøst (ind i en vene). Der er derfor ingen begrænsninger af mad og drikke.

Graviditet og amning

Hvis De er gravid eller ammer, har mistanke om, at De er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal De spørge Deres læge eller apotekspersonalet til råds, før De bruger dette lægemiddel.

Mycamine bør ikke bruges under graviditet, medmindre det er strengt nødvendigt. De bør ikke amme, når De er i behandling med Mycamine.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Micafungin vil højst sandsynligt ikke have indflydelse på kørsel eller betjening af maskiner. Nogle mennesker kan føle svimmelhed, når de tager medicinen, og hvis det sker for Dem, må De ikke køre eller betjene maskiner. Informer Deres læge, hvis De mærker eventuelle bivirkninger, som kan give problemer med at køre eller betjene maskiner.

Mycamine indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. dosis, det vil sige i det væsentlige "natriumfri".

3. Sådan skal De bruge Mycamine

Mycamine skal tilberedes og indgives til Dem af en læge eller andet sundhedspersonale. Mycamine bør indgives 1 gang om dagen ved langsom intravenøs (ind i en vene) infusion. Lægen vil beregne, hvor meget Mycamine De skal have hver dag.

Anvendelse til voksne, unge ≥ 16 år og ældre

- Den normale dosis til behandling af en invasiv Candida-infektion er 100 mg per dag for patienter, der vejer mere end 40 kg, og 2 mg/kg per dag for patienter, der vejer 40 kg eller mindre.
- Dosis til behandling af en Candida-infektion i spiserøret er 150 mg for patienter, der vejer mere end 40 kg, og 3 mg/kg per dag for patienter, der vejer 40 kg eller mindre.
- Den normale dosis til forebyggelse af invasive Candida-infektioner er 50 mg per dag for patienter, der vejer mere end 40 kg, og 1 mg/kg per dag for patienter, der vejer 40 kg eller mindre.

Anvendelse til børn \geq 4 måneder og unge $<$ 16 år

- Den normale dosis til behandling af en invasiv Candida-infektion er 100 mg per dag for patienter, der vejer mere end 40 kg, og 2 mg/kg per dag for patienter, der vejer 40 kg eller mindre.
- Den normale dosis til forebyggelse af invasive Candida-infektioner er 50 mg per dag for patienter, der vejer mere end 40 kg, og 1 mg/kg per dag for patienter, der vejer 40 kg eller mindre.

Anvendelse til spædbørn og nyfødte $<$ 4 måneder

- Den normale dosis til behandling af en invasiv Candida-infektion er 4-10 mg/kg per dag.
- Den normale dosis til forebyggelse af invasiv Candida-infektioner er 2 mg/kg per dag.

Hvis De har brugt for meget Mycamine

Lægen vil vurdere, hvordan De reagerer på behandlingen, og bedømme Deres tilstand for at afgøre, hvilken dosering af Mycamine der er nødvendig. Hvis De spekulerer på, om De har fået for meget Mycamine, skal De straks tale med lægen eller en anden sundhedsperson om det.

Hvis De har glemt at bruge Mycamine

Lægen vil vurdere, hvordan De reagerer på behandlingen, og bedømme Deres tilstand, for at afgøre, hvilken dosering af Mycamine der er nødvendig. Hvis De spekulerer på, om De mangler en dosis Mycamine, skal De straks tale med lægen eller en anden sundhedsperson om det.

Spørg lægen eller apoteket hvis der er noget, De er i tvivl om eller føler Dem usikker på.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Hvis De får et allergisk anfald eller en alvorlig hudreaktion (f.eks. blæredannelse og afskalning af huden), skal De straks fortælle det til lægen eller sundhedspersonalet.

Mycamine kan give følgende øvrige bivirkninger:

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- unormale blodprøver (nedsat antal hvide blodlegemer (leukopeni, neutropeni), nedsat antal røde blodlegemer (anæmi))
- nedsat kaliumindhold i blodet (hypokalæmi), nedsat magnesiumindhold i blodet (hypomagnesæmi), nedsat calciumindhold i blodet (hypocalcæmi)
- hovedpine
- betændelse af venevæggen (ved injektionsstedet)
- kvalme, opkastning, diarré, mavesmerter
- unormale leverfunktionstest (forhøjet alkalisk fosfatase, forhøjet aspartat aminotransferase, forhøjet alanin aminotransferase)
- øget indhold af galdefarvestof i blodet (hyperbilirubinæmi)
- udslæt
- feber
- kulderystelser (rysteture)

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- unormale blodprøver (nedsat antal blodlegemer (pancytopeni), nedsat antal blodplader (thrombocytopeni), forhøjet antal af visse typer hvide blodlegemer, som kaldes eosinofile, nedsat albuminindhold i blodet (hypoalbuminæmi))
- overfølsomhed
- øget svedproduktion
- nedsat natriumindhold i blodet (hyponatræmi), øget kaliumindhold i blodet (hyperkalæmi), nedsat fosfatindhold i blodet (hypofosfatæmi), anoreksi (spiseforstyrrelser)
- søvnbesvær (insomni), angst, forvirring
- søvnighed (døsighed), rysten, svimmelhed, smagsforstyrrelser

- øget puls, kraftigere hjertebanken, uregelmæssig hjerterytme
- højt eller lavt blodtryk, hudrødme
- kortåndethed
- fordøjelsesbesvær, forstoppelse
- leversvigt, forhøjede leverenzymmer (gamma-glutamyltransferase), gulsot (gulfarvning af hud eller det hvide i øjnene forårsaget af lever- eller blodproblemer), en nedsat galdemængde, der når tarmen (kolestase), forstørret lever, leverbetændelse
- kløende udslæt (urtikaria), hudkløe, hudrødme (erytem)
- unormale nyrefunktionstests (forhøjet serum-kreatinin, øget indhold af urinstof i blodet), forværret nyresvigt
- øget indhold af et enzym kaldet laktat dehydrogenase
- blodstørkning i venen ved injektionsstedet, betændelse på injektionsstedet, smerter ved injektionsstedet, væskeophobning i kroppen

Sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer)

- anæmi pga. nedbrydning af røde blodlegemer (hæmolytisk anæmi), nedbrydning af røde blodlegemer (hæmolyse)

Ikke kendte (kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data)

- forstyrrelser i blodets koagulation
- (allergisk) shock
- beskadigelse af leverceller, herunder dødelige tilfælde
- nyreproblemer, akut nyresvigt

Hos børn og teenagere kan endvidere ses følgende bivirkninger

Følgende reaktioner er oftere set hos børn end hos voksne:

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- nedsat antal blodplader (trombocytopeni)
- forøget hjertefrekvens (takykardi)
- højt eller lavt blodtryk
- øget indhold af galdefarvestof i blodet (hyperbilirubinæmi), forstørret lever
- akut nyresvigt, øget indhold af urinstof i blodet

Indberetning af bivirkninger

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Brug ikke Mycamine efter den udløbsdato, der står på hætteglasset og på pakningen. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

De uåbnede hætteglas kræver ingen særlige opbevaringsbetingelser.

Det rekonstituerede koncentrat og den fortyndede infusionsvæske bør anvendes straks, da det ikke indeholder konserveringsmiddel til at forhindre forurening med bakterier. Kun uddannet sundhedspersonale, som har læst hele vejledningen grundigt, må tilberede dette lægemiddel.

Brug ikke den fortyndede infusionsvæske, hvis den er uklar eller har bundfald.

For at beskytte infusionsflasken/posen med den fortyndede infusionsvæske mod lys bør den anbringes i en uigennemsigtig pose, der kan lukkes.

Hætteglasset er kun til éngangsbrug. Derfor bør ubrugt rekonstitueret koncentrat straks kasseres.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Mycamine indeholder:

- Aktivt stof: Micafungin (som natriumsalt).
1 hætteglas indeholder 50 mg eller 100 mg micafungin (som natriumsalt).
- Øvrige indholdsstoffer: Lactosemonohydrat, vandfri citronsyre og natriumhydroxid.

Mycamines udseende og pakningsstørrelse

Mycamine 50 mg eller 100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning er et hvidt, kompakt frysetørret pulver. Mycamine leveres i pakninger med 1 hætteglas.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Haupt Pharma Wolfratshausen GmbH
Pfaffenrieder Straße 5
82515 Wolfratshausen
Tyskland

Hvis De ønsker yderligere oplysninger om Mycamine, skal De henvende Dem til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Biocodex UAB
Tel: +370 37 408 681

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Astellas Pharma Kft.
Tel: +36 1577 8200

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf: +45 4343 0355

Malta

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Grækenland
Tel: +30 210 8189900

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Biocodex OÜ

Norge

Astellas Pharma

Tel: +372 6 056 014

Tlf: +47 6676 4600

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: +351 21 4401320

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

Astellas Pharma S.p.A.
Tel: +39 0 2 921381

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 8189900

Sverige

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

Latvija

Biocodex SIA
Tel: +371 67 619365

United Kingdom (Northern Ireland)

Astellas Pharma Co., Limited.
Free call from Northern Ireland: 0800 783 5018
International number: +353 (0)1 4671555

Denne indlægsseddel blev senest ændret

De kan finde yderligere oplysninger om Mycamine på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Mycamine må ikke blandes med eller indgives sammen med andre lægemidler end de nedenfor nævnte. Mycamine rekonstrueres og fortyndes under anvendelse af aseptisk teknik og ved stuetemperatur på følgende måde:

1. Platikhætten fjernes fra hætteglasset, og proppen desinficeres med alkohol.
2. 5 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvæske, opløsning eller glucose 50 mg/ml (5 %) infusionsvæske, opløsning (udtaget fra 100 ml flaske/pose) skal under aseptiske forhold langsomt injiceres i hvert hætteglas langs siden af indervæggen. Til trods for at koncentratet vil skumme, skal man forsøge at minimere mængden af skum mest muligt. Et tilstrækkeligt antal hætteglas med Mycamine skal rekonstrueres for at kunne få den tilstrækkelige dosis i mg (se nedenstående tabel).
3. Hætteglasset roteres forsigtigt. RYST IKKE. Pulveret vil opløses fuldstændigt. Koncentratet bør benyttes straks. Hætteglasset er kun til éngangsbrug. Kassér derfor ubrugt rekonstrueret koncentrat med det samme.
4. Alt rekonstrueret koncentrat bør udtages af hvert hætteglas og returneres til den infusionsflaske/pose, hvorfra det oprindeligt blev udtaget. Den fortyndede infusionsopløsning bør anvendes straks. Kemisk og fysisk stabilitet under brug er vist for 96 timer ved 25°C, ved beskyttelse mod lys, og ved fortynding som beskrevet ovenfor.
5. Infusionsflasken/posen bør vendes forsigtigt for at fordele den fortyndede opløsning, men for at undgå skumdannelse må den IKKE rystes. Brug ikke opløsningen hvis den er uklær eller har bundfald.
6. Infusionsflasken/posen med den fortyndede opløsning skal anbringes i en uigennemsigtig pose for at beskytte mod lys.

Tilberedning af infusionsvæsken, opløsning

Dosis (mg)	Mycamine hætteglas der skal bruges (mg/hætteglas)	Mængde natriumchlorid (0,9 %) eller glucose (5 %), der skal tilsættes hvert hætteglas	Volumen (koncentration) af rekonstrueret pulver	Standardinfusion (fyldt op til 100 ml) Slutkoncentration
50	1 x 50	5 ml	ca. 5 ml (10 mg/ml)	0,5 mg/ml
100	1 x 100	5 ml	ca. 5 ml (20 mg/ml)	1,0 mg/ml
150	1 x 100 + 1 x 50	5 ml	ca. 10 ml	1,5 mg/ml
200	2 x 100	5 ml	ca. 10 ml	2,0 mg/ml