

**ANEXO I**  
**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Mycamine 50 mg pó para concentrado para solução para perfusão  
Mycamine 100 mg pó para concentrado para solução para perfusão

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### Mycamine 50 mg

Cada frasco para injetáveis contém 50 mg de micafungina (sódica).  
Após a reconstituição, cada ml contém 10 mg de micafungina (sódica).

### Mycamine 100 mg

Cada frasco para injetáveis contém 100 mg de micafungina (sódica).  
Após a reconstituição, cada ml contém 20 mg de micafungina (sódica).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para solução para concentrado para perfusão.  
Pó compacto de cor branca.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Mycamine é indicado em:

#### Adultos, adolescentes > 16 anos de idade e idosos:

- Tratamento de candidíase invasiva.
- Tratamento de candidíase esofágica em doentes para quem a terapêutica intravenosa é apropriada.
- Profilaxia de infeção por *Candida* em doentes submetidos a transplante alogénico de células estaminais hematopoiéticas ou doentes onde é esperada neutropenia (contagem absoluta de neutrófilos < 500 células / µl) por 10 ou mais dias.

#### Crianças (incluindo recém-nascidos) e adolescentes < 16 anos de idade:

- Tratamento de candidíase invasiva.
- Profilaxia de infeção por *Candida* em doentes submetidos a transplante alogénico de células estaminais hematopoiéticas ou doentes onde é esperada neutropenia (contagem absoluta de neutrófilos < 500 células / µl) por 10 ou mais dias.

A decisão de usar Mycamine deve ter em consideração um potencial risco de desenvolvimento de tumores hepáticos (ver secção 4.4). Por conseguinte, Mycamine só deve ser usado se outros antifúngicos não forem adequados.

Deve ter-se em consideração as orientações oficiais/nacionais sobre o uso adequado de agentes antifúngicos.

### 4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Mycamine deve ser iniciado por um médico com experiência no tratamento de infecções fúngicas.

#### Posologia

Antes da terapêutica, devem ser obtidas amostras para cultura fúngica e outros testes laboratoriais relevantes (incluindo histopatologia) para isolar e identificar o(s) organismo(s) em causa. A terapêutica pode ser instituída antes de serem conhecidos os resultados das culturas e de outros testes laboratoriais. No entanto, assim que estes resultados estejam disponíveis, a terapêutica antifúngica deverá ser ajustada de acordo com os mesmos.

O regime de dosagem de micafungina depende do peso corporal do doente, como indicado nas seguintes tabelas:

#### *Utilização em adultos, adolescentes $\geq 16$ anos de idade e idosos*

<u>Indicação</u>		
	Peso corporal > 40 kg	Peso corporal $\leq$ 40 kg
Tratamento de candidíase invasiva	100 mg/dia*	2 mg/kg/dia*
Tratamento de candidíase esofágica	150 mg/dia	3 mg/kg/dia
Profilaxia de infeção por <i>Candida</i>	50 mg/dia	1 mg/kg/dia

\*Se a resposta do doente não for adequada, por exemplo a persistência de culturas ou se a condição clínica não melhorar, a dose poderá ser aumentada para 200 mg/dia em doentes que pesem > 40 kg ou para 4 mg/kg/dia em doentes que pesem  $\leq$  40 kg.

#### *Duração do tratamento*

Candidíase invasiva: A duração do tratamento de infeção por *Candida* deve ser, no mínimo, de 14 dias. O tratamento antifúngico deve continuar durante pelo menos uma semana após serem obtidas duas culturas sanguíneas negativas seguidas e **após** o desaparecimento dos sinais e sintomas clínicos de infeção.

Candidíase esofágica: A micafungina deve ser administrada até, pelo menos, uma semana após o desaparecimento dos sinais e sintomas clínicos.

Profilaxia de infeções por *Candida*: A micafungina deve ser administrada até pelo menos uma semana após a recuperação dos neutrófilos.

#### *Utilização em crianças $\geq 4$ meses de idade até adolescentes < 16 anos de idade*

<u>Indicação</u>		
	Peso corporal > 40 kg	Peso corporal $\leq$ 40 kg
Tratamento de candidíase invasiva	100 mg/dia*	2 mg/kg/dia*
Profilaxia de infeção por <i>Candida</i>	50 mg/dia	1 mg/kg/dia

\*Se a resposta do doente não for adequada, por exemplo a persistência de culturas ou se a condição clínica não melhorar, a dose poderá ser aumentada para 200 mg/dia em doentes que pesem > 40 kg ou para 4 mg/kg/dia em doentes que pesem  $\leq$  40 kg.

#### *Utilização em crianças (incluindo recém-nascidos) < 4 meses de idade*

<u>Indicação</u>	
Tratamento de candidíase invasiva	4 -10 mg/kg/dia*
Profilaxia de infeção por <i>Candida</i>	2 mg/kg/dia

\*Micafungina administrada em doses de 4 mg/kg em crianças com menos de 4 meses aproxima-se da exposição ao fármaco obtida em adultos que receberam 100 mg/dia para o tratamento de candidíase invasiva. Em caso de suspeita de infeção do sistema nervoso central (SNC), deve ser utilizada uma dosagem mais elevada (p. ex.: 10 mg/kg) devido à penetração dose-dependente da micafungina no SNC (ver secção 5.2).

### *Duração do tratamento*

Candidíase invasiva: A duração do tratamento de infecção por *Candida* deve ser, no mínimo, de 14 dias. O tratamento antifúngico deve continuar durante pelo menos uma semana, após serem obtidas duas culturas sanguíneas negativas seguidas e **após** o desaparecimento dos sinais e sintomas clínicos de infecção.

Profilaxia de infecções por *Candida*: A micafungina deve ser administrada até pelo menos uma semana após a recuperação dos neutrófilos. A experiência com Mycamine em doentes com menos de 2 anos de idade é limitada.

### *Compromisso hepático*

Não são necessários ajustes na dose em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado (ver secção 5.2). Neste momento, os dados disponíveis são insuficientes para a utilização de micafungina em doentes com compromisso hepático grave e a sua utilização nestes doentes não é recomendada (ver secções 4.4 e 5.2).

### *Compromisso renal*

Não são necessários ajustes na dose em doentes com compromisso renal (ver secção 5.2).

### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de doses de 4 e 10 mg/kg no tratamento de candidíase invasiva com envolvimento do SNC não foi adequadamente estabelecida em crianças (incluindo recém-nascidos) com idade inferior a 4 meses. Os dados disponíveis estão descritos nas secções 4.8, 5.1 e 5.2.

### Modo de administração

Para administração intravenosa.

Após a reconstituição e a diluição, a solução deve ser administrada por perfusão intravenosa durante aproximadamente 1 hora. Perfusões mais rápidas podem resultar em reações mediadas pela histamina mais frequentes. Para instruções de reconstituição, ver secção 6.6.

## **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa, a outras equinocandinas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

## **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

### **Efeitos hepáticos:**

**Observou-se em ratos o desenvolvimento de *foci* de hepatócitos alterados (FHA) e tumores hepatocelulares, após um período de tratamento de 3 meses ou mais. O limiar identificado para o desenvolvimento de tumores nos ratos situa-se, aproximadamente, no intervalo da exposição clínica. A relevância clínica desta descoberta é desconhecida. A função hepática deve ser monitorizada cuidadosamente durante o tratamento com a micafungina. Para minimizar o risco de regeneração adaptativa e, potencialmente, a subsequente formação de tumores hepáticos, recomenda-se a descontinuação precoce, no caso de uma subida significativa e persistente das ALT/AST. O tratamento com micafungina deve ser efetuado após uma cuidadosa avaliação do risco/benefício, especialmente em doentes com compromisso hepático grave ou doenças hepáticas crónicas, conhecidas por representarem condições pré-neoplásicas, como a fibrose hepática avançada, cirrose, hepatite viral, doença hepática neonatal ou deficiências enzimáticas congénitas, ou a receber uma terapêutica concomitante com propriedades hepatotóxicas e/ou genotóxicas.**

O tratamento com micafungina esteve associado a uma insuficiência significativa da função hepática (subida das ALT, AST ou bilirrubina total > 3 vezes o limite superior normal (LSN)) tanto em voluntários saudáveis como em doentes. Nalguns doentes, foram notificados casos de disfunção

hepática mais grave, hepatite ou falência hepática, incluindo casos fatais. Os doentes pediátricos < 1 ano de idade podem ser mais propensos a lesões hepáticas (ver secção 4.8).

#### Reações anafiláticas

Durante a administração de micafungina, poderão ocorrer reações anafiláticas/anafilactóides, incluindo choque. Se ocorrerem estas reações, a perfusão de micafungina deve ser descontinuada e administrado o tratamento adequado.

#### Reações cutâneas

Foram notificadas reações cutâneas esfoliativas, tais como a síndrome de Stevens-Johnson e a necrólise epidérmica tóxica. O doente deverá ser atentamente monitorizado se desenvolver uma erupção cutânea e a micafungina deve ser descontinuada se as lesões progredirem.

#### Hemólise

Foram notificados casos raros de hemólise, que incluem hemólise intravascular aguda ou anemia hemolítica, em doentes tratados com micafungina. Durante a terapêutica com micafungina, os doentes que desenvolvam sinais clínicos ou laboratoriais de hemólise, deverão ser monitorizados atentamente quanto a sinais de agravamento destas patologias e avaliados relativamente ao risco/benefício da continuação da terapêutica com micafungina.

#### Efeitos renais

A micafungina pode causar problemas renais, falha renal e testes de função renal anormais. Os doentes devem ser atentamente monitorizados relativamente a sinais de agravamento da função renal.

#### Interações com outros medicamentos

A administração concomitante de micafungina e anfotericina B desoxicolato deve apenas ser utilizada quando os benefícios superam claramente os riscos, com monitorização apertada para a toxicidade da anfotericina B desoxicolato (ver secção 4.5).

Os doentes a receber sirolímus, nifedipina ou itraconazol combinado com micafungina devem ser monitorizados em relação à toxicidade do sirolímus, nifedipina ou itraconazol e a dosagem de sirolímus, nifedipina ou itraconazol deverá ser reduzida, se necessário (ver secção 4.5).

#### População pediátrica

A incidência de algumas reações adversas foi mais elevada nos doentes pediátricos do que nos doentes adultos (ver secção 4.8).

#### Excipientes

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

A micafungina tem um baixo potencial de interação com medicamentos metabolizados pelas vias mediadas pelo CYP3A.

Foram realizados estudos de interação medicamentosa em seres humanos saudáveis para avaliar o potencial de interação entre a micafungina e micofenolato de mofetil, ciclosporina, tacrolímus, prednisolona, sirolímus, nifedipina, fluconazol, ritonavir, rifampicina, itraconazol, voriconazol e anfotericina B. Nestes estudos, não foi observada prova de alteração da farmacocinética da micafungina. Não são necessários ajustes da dose quando estes medicamentos são administrados

concomitantemente. A exposição (AUC) do itraconazol, sirolímus e nifedipina foi ligeiramente aumentada (22%, 21% e 18%, respetivamente), na presença da micafungina.

A administração concomitante de micafungina e anfotericina B desoxicolato foi associada a um aumento de 30% da exposição à anfotericina B desoxicolato. Uma vez que este aumento pode ter significância clínica, a coadministração deve apenas ser utilizada quando os benefícios superam claramente os riscos, com monitorização apertada para a toxicidade da anfotericina B desoxicolato (ver secção 4.4).

Os doentes a receber sirolímus, nifedipina ou itraconazol combinado com micafungina devem ser monitorizados em relação à toxicidade do sirolímus, nifedipina ou itraconazol e a dosagem de sirolímus, nifedipina ou itraconazol deverá ser reduzida, se necessário (ver secção 4.4).

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de micafungina em mulheres grávidas, é inexistente. Nos estudos em animais, a micafungina atravessou a barreira placentária e foi observada toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano. Mycamine não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que tal seja claramente necessário.

##### Amamentação

Desconhece-se se a micafungina é excretada no leite humano materno. Os estudos em animais mostraram excreção de micafungina no leite materno. A decisão de continuar/descontinuar a amamentação ou continuar/descontinuar a terapêutica com Mycamine deve ser tomada, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica com Mycamine para a mãe.

##### Fertilidade

Foi observada toxicidade testicular em estudos realizados em animais (ver secção 5.3). A micafungina pode ter o potencial de afetar a fertilidade masculina nos humanos.

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos da micafungina sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. No entanto, os doentes devem ser informados que foram notificados alguns casos de tonturas durante o tratamento com micafungina (ver secção 4.8).

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

##### Resumo do perfil de segurança

Com base na experiência dos ensaios clínicos, um total de 32,2% dos doentes sofreu reações adversas à medicação. As reações adversas mais frequentemente notificadas foram náuseas (2,8%), fosfatase alcalina no sangue aumentada (2,7%), flebite (2,5%, maioritariamente em doentes infetados com VIH e com cateteres periféricos), vómitos (2,5%) e aspartataminotransferase aumentada (2,3%).

##### Lista tabelada de reações adversas

Na tabela seguinte, as reações adversas encontram-se listadas pelo sistema de classificação de órgãos e pelo termo MedDRA mais adequado. Dentro de cada grupo de frequência, os efeitos indesejáveis encontram-se apresentados por ordem de gravidade decrescente.

<b>Classe de sistemas de órgãos</b>	<b>Frequentes</b> ≥ 1/100, < 1/10	<b>Pouco frequentes</b> ≥ 1/1.000, < 1/100	<b>Raros</b> ≥ 1/10.000, < 1/1.000	<b>Desconhecido</b> (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Doenças do sangue e do sistema linfático	leucopenia, neutropenia, anemia	pancitopenia, trombocitopenia, eosinofilia, hipoalbuminemia	anemia hemolítica, hemólise (ver secção 4.4)	coagulação intravascular disseminada
Doenças do sistema imunitário		reação anafilática / anafilactóide (ver secção 4.4), hipersensibilidade		Choque anafilático e anafilactóide (ver secção 4.4)
Doenças endócrinas		hiperhidrose		
Doenças do metabolismo e da nutrição	hipocaliemia, hipomagnesemia, hipocalcemia	hiponatremia, hipercaliemia, hipofosfatemia, anorexia		
Perturbações do foro psiquiátrico		insónia, ansiedade, confusão		
Doenças do sistema nervoso	cefaleia	sonolência, tremores, tonturas, disgeusia		
Doenças Cardíacas		taquicardia, palpitações, bradicardia		
Vasculopatias	flebite	hipotensão, hipertensão, rubor		choque
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		dispneia		
Doenças gastrointestinais	náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal	dispepsia, obstipação		
Afeções hepatobiliares	fosfatase alcalina no sangue aumentada, aspartato aminotransferase aumentada, alanina aminotransferase aumentada, Bilirrubina no sangue aumentada (incluindo hiperbilirrubinemia), prova da função hepática anormal	insuficiência hepática (ver secção 4.4), gama-glutamilttransferase aumentada, icterícia, colestase, hepatomegalia, hepatite		lesão hepatocelular, incluindo casos fatais (ver secção 4.4)

<b>Classe de sistemas de órgãos</b>	<b>Frequentes</b> ≥ 1/100, < 1/10	<b>Pouco frequentes</b> ≥ 1/1.000, < 1/100	<b>Raros</b> ≥ 1/10.000, < 1/1.000	<b>Desconhecido</b> (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	erupção cutânea	urticária, prurido, eritema		erupção cutânea tóxica, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica (ver secção 4.4)
Doenças renais e urinárias		creatininemia aumentada, ureia no sangue aumentada, insuficiência renal agravada		compromisso renal (ver secção 4.4), insuficiência renal aguda
Perturbações gerais e alterações no local de administração	pirexia, calafrios	trombose no local da administração, inflamação no local da perfusão, dor no local da administração, edema periférico		
Exames complementares de diagnóstico		lactato desidrogenase no sangue aumentada		

#### Descrição das seguintes reações adversas

##### *Possíveis sintomas alérgicos*

Sintomas, como erupção cutânea e calafrios, foram notificados em ensaios clínicos. A maioria foi de intensidade ligeira a moderada e não limitou o tratamento. Reações graves (por exemplo, reação anafilactóide: 0,2%, 6/3028) foram pouco frequentemente notificadas durante a terapêutica com micafungina e apenas em doentes com patologias subjacentes graves (por exemplo, SIDA em estado avançado, neoplasias malignas) com necessidade de múltipla medicação concomitante.

##### *Reações adversas hepáticas*

A incidência total de reações adversas hepáticas, em doentes tratados com micafungina em ensaios clínicos, foi de 8,6% (260/3028). A maioria das reações adversas hepáticas foi ligeira e moderada. As reações mais frequentes foram aumentos na fosfatase alcalina (FA) (2,7%), AST (2,3%), ALT (2,0%), bilirrubina sanguínea (1,6%) e prova de função hepática anormal (1,5%). Poucos doentes (1,1%; 0,4% graves) descontinuaram o tratamento devido a um evento hepático. Casos de disfunção hepática grave ocorreram pouco frequentemente (ver secção 4.4).

##### *Reações no local da administração*

Nenhuma reação adversa no local da administração limitou o tratamento.

#### População pediátrica

A incidência de algumas reações adversas (descritas na seguinte tabela) foi mais elevada em doentes pediátricos do que em doentes adultos. Adicionalmente, os doentes pediátricos < 1 ano de idade tiveram uma subida duas vezes mais frequente da ALT, AST e FA do que os doentes pediátricos mais velhos (ver secção 4.4). A razão mais provável para essas diferenças foi as diferentes condições subjacentes em comparação com os doentes adultos ou doentes pediátricos mais velhos observados nos ensaios clínicos. No início do estudo, a proporção de doentes pediátricos com neutropenia era muito superior à de doentes adultos (40,2% e 7,3% de crianças e adultos, respetivamente), assim como com HSCT alogénico (29,4% e 13,4%, respetivamente) e neoplasia maligna hematológica (29,1% e 8,7%, respetivamente).

Doenças do sangue e do sistema linfático  
*frequentes* trombocitopenia

Doenças cardíacas  
*frequentes* taquicardia

Vasculopatias  
*frequentes* hipertensão, hipotensão

Afeções hepatobiliares  
*frequentes* hiperbilirrubinemia, hepatomegalia

Doenças renais e urinárias  
*frequentes* insuficiência renal aguda, ureia no sangue aumentada

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V\\*](#).

### **4.9 Sobredosagem**

Foram administradas, em ensaios clínicos, doses diárias repetidas até 8 mg/kg (dose máxima total 896 mg) em doentes adultos sem ser notificada qualquer toxicidade que limitasse a dose. Numa notificação espontânea, foi reportado um caso de administração da dosagem de 16 mg/kg/dia, a um doente recém-nascido. Não foram associadas quaisquer reações adversas a esta dosagem elevada. Não há experiência de sobredosagens de micafungina. Em caso de sobredosagem, devem ser administradas medidas de apoio gerais e um tratamento sintomático. A micafungina liga-se fortemente às proteínas e não é dialisável.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Antimicóticos para uso sistémico, outros antimicóticos para utilização sistémica, código ATC: J02AX05

#### Mecanismo de ação

A micafungina inibe de forma não competitiva a síntese do 1,3-β-D glucano que é um componente essencial da parede celular dos fungos. O 1,3-β-D-glucano não se encontra presente em células de mamíferos.

A micafungina demonstra atividade fungicida contra a maioria das espécies de *Candida* e proeminentemente inibe ativamente o crescimento da hifa das espécies *Aspergillus*.

#### Relação farmacocinética/farmacodinâmica

Em modelos animais de candidíase, foi observada uma correlação entre a exposição da micafungina dividida pela CIM (AUC/CIM) e a eficácia, definida como o rácio requerido para prevenir o crescimento fúngico progressivo. Nestes modelos, foi necessária uma proporção de ~2400 e ~1300 para a *C. albicans* e a *C. glabrata*, respetivamente. Com a dose terapêutica de Mycamine recomendada, estas proporções são alcançáveis para a *Candida* spp de tipo selvagem.

### Mecanismo(s) de resistência

Como acontece com todos os agentes antimicrobianos, foram notificados casos de suscetibilidade e resistência reduzida e a resistência cruzada com outras equinocandinas não pode ser excluída. A reduzida sensibilidade às equinocandinas foi associada a mutações nos genes Fks1 e Fks2 que codificam para uma importante subunidade da glucano sintase.

### Breakpoints

EUCAST breakpoints (válida a partir de 04/02/2020)

Espécies de <i>Candida</i>	<u>Breakpoints</u> de CIM (mg/L)	
	≤S (Suscetível)	>R (Resistente)
<i>Candida albicans</i>	0,016	0,016
<i>Candida glabrata</i>	0,03	0,03
<i>Candida parapsilosis</i>	2	2
<i>Candida tropicalis</i> <sup>1</sup>	Evidência insuficiente	
<i>Candida krusei</i> <sup>1</sup>	Evidência insuficiente	
<i>Candida guilliermondii</i> <sup>1</sup>	Evidência insuficiente	
Outras <i>Candida</i> spp.	Evidência insuficiente	

<sup>1</sup> As CIMs para *C. tropicalis* são uma a duas diluições mais altas do que para *C. albicans* e *C. glabrata*. No estudo clínico, o resultado positivo foi numericamente ligeiramente inferior para *C. tropicalis* que para *C. albicans*, em ambas as dosagens (100 e 150 mg por dia). No entanto, a diferença não foi significativa pelo que se desconhece se se traduz numa diferença clinicamente relevante. As CIMs para a *C. krusei* são aproximadamente, três diluições mais altas do que as CIMs de *C. albicans* e, de forma semelhante, as CIMs para a *C. guilliermondii* são aproximadamente, oito diluições mais altas. Além disso, apenas um pequeno número de casos envolveu estas espécies em ensaios clínicos. Isso significa que não existem evidências suficientes para indicar se a população do tipo selvagem desses patógenos pode ser considerada suscetível à micafungina.

### Informação de estudos clínicos

*Candidemia e Candidíase Invasiva*: Micafungina (100 mg/dia ou 2 mg/kg/dia) foi tão eficaz e melhor tolerada do que a anfotericina B lipossômica (3 mg/kg) como tratamento de primeira linha da candidemia e candidíase invasiva num estudo aleatório, duplamente cego, multinacional de não-inferioridade. A micafungina e a anfotericina B lipossômica foram administradas durante um período médio de 15 dias (intervalo de 4 a 42 dias em adultos; 12 a 42 dias em crianças).

A não-inferioridade foi provada em doentes adultos, e foram demonstrados resultados similares nas subpopulações pediátricas (incluindo recém-nascidos e bebês prematuros). Os resultados de eficácia foram consistentes, independentemente da espécie de *Candida* causadora da infeção, do local primário da infeção e do estado de neutropenia (ver Tabela). Durante o tratamento, a micafungina demonstrou uma diminuição menor do pico médio da taxa de filtração glomerular estimada ( $p < 0,001$ ) e uma menor incidência de reações relacionadas com a perfusão ( $p = 0,001$ ) do que a anfotericina B lipossômica.

#### **Sucesso Global do Tratamento por Protocolo, Estudo de Candidíase Invasiva**

	Micafungina		Anfotericina B lipossômica		% Diferença [95% IC]
	N	n (%)	N	n (%)	

<b>Doentes Adultos</b>					
Sucesso Global do Tratamento	202	181 (89,6)	190	170 (89,5)	0,1 [-5,9; 6,1] †
Sucesso Global do Tratamento por Estado de Neutropenia					
Neutropenia na linha de base	24	18 (75,0)	15	12 (80,0)	0,7 [-5,3; 6,7] ‡
Sem neutropenia na linha de base	178	163 (91,6)	175	158 (90,3)	
<b>Doentes Pediátricos</b>					
Sucesso Global do Tratamento	48	35 (72,9)	50	38 (76,0)	-2,7 [-17,3; 11,9] §
< 2 anos de idade	26	21 (80,8)	31	24 (77,4)	
Bebés prematuros	10	7 (70,0)	9	6 (66,7)	
Recém-nascidos (0 dias a < 4 semanas)	7	7 (100)	5	4 (80)	
2 a 15 anos de idade	22	14 (63,6)	19	14 (73,7)	
<b>Adultos e Crianças Combinados, Sucesso Global do Tratamento por espécies de <i>Candida</i></b>					
<i>Candida albicans</i>	102	91 (89,2)	98	89 (90,8)	
Espécies não- <i>albicans</i> : ¶ todas	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)	

† Taxa de micafungina menos a taxa de anfotericina B lipossômica, intervalo de confiança bilateral de 95 % para a diferença na taxa de sucesso global baseada na aproximação normal de grandes amostras.

‡ Ajustado para o estado de neutropenia; objetivo primário.

§ A população pediátrica não foi dimensionada de forma a testar a não-inferioridade.

¶ A eficácia clínica também foi observada (< 5 doentes) nas seguintes espécies *Candida*: *C. guilliermondii*, *C. famata*, *C. lusitaniae*, *C. utilis*, *C. inconspicua* e *C. dubliniensis*.

**Candidíase Esofágica:** Num estudo aleatório e duplamente cego, que comparou a micafungina com o fluconazol, no tratamento de primeira linha de candidíase esofágica, 518 doentes receberam, pelo menos, uma dose do medicamento em estudo. A duração mediana do tratamento foi de 14 dias e a dose diária mediana foi de 150 mg para a micafungina (N=260) e 200 mg para o fluconazol (N=258). No fim do tratamento, foi observado um grau endoscópico de 0 (cura endoscópica) em 87,7% (228/260) e 88,0% (227/258) dos doentes nos grupos da micafungina e do fluconazol, respetivamente (IC 95% para a diferença: [-5,9%; 5,3%]). O limite inferior do IC 95% estava acima da margem de não-inferioridade predefinida de -10%, provando a não-inferioridade. A natureza e a incidência de reações adversas foram similares entre os dois grupos de tratamento.

**Profilaxia:** A micafungina foi mais eficaz do que o fluconazol na prevenção de infeções fúngicas invasivas numa população de doentes com elevado risco de desenvolver uma infeção fúngica sistémica (doentes submetidos a transplante de células estaminais hematopoiéticas [HSCT], num estudo aleatório, duplamente cego e multicêntrico). O sucesso do tratamento foi definido como a ausência de uma infeção fúngica sistémica comprovada, provável ou suspeita até ao final do tratamento e a ausência de uma infeção fúngica sistémica comprovada ou provável até ao fim do estudo. A maioria dos doentes (97%, N=882) tinha neutropenia na linha de base (< 200 neutrófilos/ $\mu$ L). A neutropenia persistiu por um período mediano de 13 dias. Houve uma dose diária fixa de 50 mg (1,0 mg/kg) para a micafungina e de 400 mg (8 mg/kg) para o fluconazol. A duração média do tratamento foi de 19 dias para a micafungina e de 18 dias para o fluconazol na população adulta (N=798), e de 23 dias para ambos os grupos de tratamento na população pediátrica (N=84).

A taxa de sucesso do tratamento foi estatística e significativamente superior na micafungina do que no fluconazol (1,6% versus 2,4% de infeções surgidas). O surgimento de infeções por *Aspergillus* foi observado em 1 versus 7 doentes e o surgimento de infeções comprovadas ou prováveis por *Candida* foi observado em 4 versus 2 doentes, nos grupos da micafungina e do fluconazol, respetivamente. As outras infeções que surgiram foram causadas por *Fusarium* (1 e 2 doentes, respetivamente) e *Zygomycetes* (1 e 0 doentes, respetivamente). A natureza e a incidência de reações adversas foram similares entre os dois grupos de tratamento.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Absorção

A farmacocinética é linear no intervalo de dose diária de 12,5 mg a 200 mg e 3 mg/kg a 8 mg/kg. Não existem provas de acumulação sistémica com a administração repetida e o estado estacionário é geralmente atingido entre 4 a 5 dias.

### Distribuição

Após administração intravenosa, as concentrações de micafungina mostram um declínio biexponencial. O medicamento é rapidamente distribuído pelos tecidos.

Na circulação sistémica, a micafungina liga-se fortemente às proteínas plasmáticas (> 99%), maioritariamente à albumina. A ligação à albumina é independente da concentração de micafungina (10-100 µg/ml).

O volume de distribuição no estado estacionário (V<sub>ss</sub>) foi aproximadamente de 18-19 litros.

### Biotransformação

A micafungina inalterada é o principal composto circulante na circulação sistémica. Foi demonstrado que a micafungina é metabolizada em vários compostos; destes, foram detetados na circulação sistémica, o M-1 (forma catecol), o M-2 (forma metoxi de M-1) e o M-5 (hidroxilação na cadeia lateral) da micafungina. A exposição a estes metabolitos é baixa e os metabolitos não contribuem para a eficácia global da micafungina.

Embora a micafungina seja um substrato para o CYP3A *in vitro*, a hidroxilação pelo CYP3A não é uma importante via de metabolização da micafungina *in vivo*.

### Eliminação e excreção

O tempo médio de semivida terminal é aproximadamente de 10-17 horas e mantém-se consistente em doses até 8 mg/kg e após administrações únicas e repetidas. A depuração total em indivíduos saudáveis e doentes adultos foi de 0,15-0,3 ml/min/kg e é independente da dose após administração única e repetida.

Após uma dose única intravenosa de <sup>14</sup>C-micafungina (25 mg) em voluntários saudáveis, 11,6% da radioatividade foi recuperada na urina e 71,0% nas fezes, ao longo de 28 dias. Estes dados indicam que a eliminação da micafungina é maioritariamente não renal. Foram detetados apenas concentrações vestigiais dos metabolitos M-1 e M-2 no plasma, e o metabolito M-5, o mais abundante, representou a um total de 6,5% relativamente ao composto que lhe deu origem.

### Populações especiais

Doentes pediátricos: Em doentes pediátricos, os valores da AUC foram proporcionais à dose num intervalo de 0,5-4 mg/kg. A depuração foi influenciada pelo peso, com valores medianos de depuração ajustada ao peso 1,35 vezes superior em crianças mais novas (4 meses a 5 anos) e 1,14 vezes superior em doentes pediátricos com idade entre 6 a 11 anos. Crianças mais velhas (12-16 anos) apresentaram valores medianos de depuração semelhantes aos determinados em doentes adultos. A depuração mediana ajustada ao peso em crianças com idade inferior a 4 meses é aproximadamente 2,6 vezes superior à das crianças mais velhas (12-16 anos) e 2,3 vezes superior à dos adultos.

Um estudo de transição de PK/PD demonstrou a penetração dose-dependente da micafungina no SNC com uma AUC mínima de 170 µg\*h/l necessária para atingir a erradicação máxima da carga fúngica nos tecidos do sistema nervoso central. A modelação farmacocinética populacional demonstrou que uma dose de 10 mg/kg em crianças com menos de 4 meses de idade seria suficiente para alcançar a exposição alvo para o tratamento de infeções por *Candida* no SNC.

Idosos: Quando administrada uma dose de 50 mg, como perfusão única, durante 1 hora, a farmacocinética da micafungina no idoso (idades 66-78 anos) foi semelhante à dos indivíduos jovens (20-24 anos). Não é necessário um ajuste da dose nos idosos.

Doentes com afeção hepática: Num estudo realizado com doentes com afeção hepática moderada (*Score* 7-9 de “Child-Pugh”), (n=8), a farmacocinética da micafungina não diferiu significativamente da farmacocinética em sujeitos saudáveis (n=8). Por conseguinte, não são necessários ajustes na dose para doentes com afeção hepática ligeira a moderada. Num estudo realizado em doentes com afeção hepática grave (*Score* 10-12 de “Child-Pugh”), (n=8), verificaram-se menores concentrações plasmáticas da micafungina e maiores concentrações plasmáticas do metabolito hidróxido (M-5) comparadas com sujeitos saudáveis (n=8). Estes dados são insuficientes para suportar uma recomendação de dose em doentes com afeção hepática grave.

Doentes com compromisso renal: o compromisso renal grave (Taxa de Filtração Glomerular [TFG] < 30 ml/min) não influencia significativamente a farmacocinética da micafungina. Não é necessário ajustar a dose em doentes com compromisso renal.

Género/Raça: O género e a raça (caucasiana, negra e oriental) não influenciam significativamente os parâmetros farmacocinéticos de micafungina. Não é necessário ajustar a dose relativamente ao género ou raça.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

O desenvolvimento de *foci* de hepatócitos alterados (FAH) e tumores hepatocelulares nos ratos esteve dependente tanto da dose como da duração do tratamento com a micafungina. Os FAH registados após um tratamento de 13 semanas ou mais, persistiram depois de um período de retirada de 13 semanas e desenvolveram-se em tumores hepatocelulares, após um período sem tratamento, que abrangeu a esperança de vida dos ratos. Não se realizaram estudos padrão de carcinogenicidade, mas o desenvolvimento dos FAH foi avaliado nos ratos fêmea, decorridos até 20 e 18 meses após a cessação de um tratamento de 3 e 6 meses, respetivamente. Em ambos os estudos, foi observado um aumento das incidências/números dos tumores hepatocelulares após o período sem tratamento de 18 e 20 meses, no grupo da dose mais elevada de 32 mg/kg/dia, assim como no grupo de dose mais baixa (apesar de não ser estatisticamente significativo). A exposição plasmática, no suposto limiar para o desenvolvimento de tumores nos ratos, (i.e., a dose onde não foram detetados quaisquer FAH ou tumores hepáticos) situou-se no mesmo intervalo que a exposição clínica. Desconhece-se a relevância do potencial hepatocarcinogénico da micafungina para a utilização terapêutica em seres humanos.

A toxicologia da micafungina, após uma administração intravenosa repetida em ratos e/ou cães, demonstrou respostas adversas no fígado, no trato urinário, nos glóbulos vermelhos e nos órgãos reprodutores masculinos. Os níveis de exposição, em que tais efeitos não ocorreram (NOAEL), situaram-se no mesmo intervalo, comparativamente aos níveis da exposição clínica, ou num intervalo inferior. Consequentemente, pode ser esperada a ocorrência destas respostas adversas com o uso clínico da micafungina em humanos.

Em testes padrão de segurança farmacológica, os efeitos cardiovasculares e de libertação de histamina da micafungina em doses elevadas foram evidentes e foram aparentemente dependentes do tempo acima do limite superior. O prolongamento do tempo de perfusão, reduzindo o pico de concentração plasmática, reduziu aparentemente estes efeitos.

Nos estudos realizados sobre a toxicidade de dose repetida nos ratos, os sinais de hepatotoxicidade consistiram num aumento das enzimas hepáticas e em alterações degenerativas dos hepatócitos, acompanhadas por sinais de regeneração compensatória. No cão, os efeitos hepáticos consistiram num aumento do peso e hipertrofia centrolobular, não tendo sido observadas quaisquer alterações degenerativas dos hepatócitos.

Nos ratos, foi observada a vacuolação do epitélio pélvico renal, assim como a vacuolação e espessamento (hiperplasia) do epitélio da bexiga, em estudos de 26 semanas com doses repetidas. Num

segundo estudo de 26 semanas, a hiperplasia das células de transição na bexiga teve uma incidência muito mais baixa. Estes resultados mostraram reversibilidade durante um período de seguimento de 18 meses. A duração da administração da micafungina, nestes estudos com ratos (6 meses), excede a duração habitual da administração da micafungina em doentes (ver secção 5.1).

A micafungina hemolisou o sangue do coelho, *in vitro*. Nos ratos, foram observados sinais de anemia hemolítica após uma injeção repetida em bólus de micafungina. Nos estudos realizados em cães com doses repetidas, não foi observada anemia hemolítica.

Nos estudos da toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento, foi registado um peso reduzido das crias, à nascença. Nos coelhos, ocorreu um aborto com 32 mg/kg/dia. Os ratos machos, tratados por via intravenosa durante 9 semanas, demonstraram vacuolação das células do epitélio do ducto do epidídimo, aumento de peso do epidídimo e um número reduzido de células espermáticas (em 15%). No entanto, em estudos de 13 e 26 semanas, estas alterações não ocorreram. Nos cães adultos, observou-se atrofia dos túbulos seminíferos com vacuolação do epitélio seminífero e diminuição do esperma nos epidídimos, após um tratamento prolongado (39 semanas), mas não após 13 semanas de tratamento. Nos cães jovens, o tratamento de 39 semanas, dependendo da dose, não induziu lesões nos testículos e nos epidídimos, no fim do tratamento, mas, após um período sem tratamento de 13 semanas, foi registado um aumento dependente da dose destas lesões nos grupos de recuperação tratados. Não foi observada qualquer limitação na fertilidade feminina ou masculina, nos estudos de fertilidade e de desenvolvimento embrionário precoce nos ratos.

A micafungina não foi mutagénica nem clastogénica, quando avaliada numa bateria de testes padrão *in vivo* e *in vitro*, incluindo um estudo *in vitro* sobre a síntese inesperada do ADN, utilizando hepatócitos de ratos.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1. Lista dos excipientes**

Lactose monohidratada  
Ácido cítrico anidro (para ajustar o pH)  
Hidróxido de sódio (para ajustar o pH)

### **6.2 Incompatibilidades**

Este medicamento não deve ser misturado ou coadministrado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

### **6.3 Prazo de validade**

Frasco para injetáveis selado: 3 anos.

#### Concentrado reconstituído no frasco para injetáveis

A estabilidade química e física foi comprovada para até 48 horas, a 25°C, quando reconstituído com uma solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para perfusão ou uma solução de glucose a 50 mg/ml (5%) para perfusão.

#### Solução diluída para perfusão

A estabilidade química e física foi comprovada para 96 horas, a 25°C, quando protegida da luz e quando diluída com uma solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para perfusão ou uma solução de glucose a 50 mg/ml (5%) para perfusão.

Mycamine não contém conservantes. Do ponto de vista microbiológico, as soluções reconstituídas e diluídas devem ser utilizadas de imediato. Se não forem utilizadas de imediato, os tempos de estabilidade e as condições prévias à utilização são da responsabilidade do utilizador e não deverão ser mais longas que 24 horas entre 2 a 8°C, a menos que a reconstituição e diluição tenham sido realizadas em condições de assepsia controladas e validadas.

#### **6.4 Precauções especiais de conservação**

##### Frascos para injetáveis selados

Este medicamento não requer condições de armazenamento especiais.

Condições de conservação do medicamento após a reconstituição e diluição, ver secção 6.3.

#### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Frasco para injetáveis de 10 ml, de vidro do Tipo I, com uma rolha vedante de borracha de isobutileno-isopropeno (Filme de fluororesina-laminado) e tampa exterior. O frasco para injetáveis está envolvido numa película protetora de raios UV.

Apresentação: embalagem com 1 frasco para injetáveis.

#### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Qualquer produto não utilizado ou resíduo deve ser eliminado de acordo com os requisitos locais.

Mycamine não deve ser misturado ou coadministrado com outros medicamentos, exceto aqueles mencionados abaixo. Utilizando técnicas de assepsia e à temperatura ambiente, Mycamine é reconstituído e diluído da seguinte forma:

1. A tampa de plástico deve ser removida do frasco e a rolha vedante desinfetada com álcool.
2. Cinco ml de solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para perfusão ou solução de glucose a 50 mg/ml (5%) para perfusão (tirado de uma garrafa/saco de 100 ml) deve ser asséptica e lentamente injetada em cada frasco para injetáveis, ao longo do lado da parede interna. Embora o concentrado faça espuma, deverão ser feitos todos os esforços para minimizar a quantidade de espuma criada. Deverão ser reconstituídos um número suficiente de frascos de Mycamine para obter a dose desejada (ver Tabela seguinte).
3. O frasco para injetáveis deve ser girado suavemente. NÃO AGITAR. O pó dissolver-se-á completamente. O concentrado deve ser imediatamente utilizado. O frasco para injetáveis é para uso único. Assim, tem de eliminar imediatamente qualquer concentrado reconstituído e não utilizado.
4. Todo o concentrado reconstituído deve ser retirado de cada frasco para injetáveis e repostado na garrafa/saco de perfusão de onde foi inicialmente tirado. A perfusão com a solução diluída deve ser utilizada de imediato. A estabilidade química e física de utilização foi comprovada para 96 horas, a 25°C, quando protegida da luz e diluída da forma acima descrita.
5. A garrafa/saco de perfusão deve ser suavemente invertida(o) de maneira a dispersar a solução diluída, mas NÃO agitar de forma a evitar a formação de espuma. A solução não pode ser utilizada se se encontrar turva ou precipitada.
6. A garrafa/saco de perfusão, que contém a solução com a perfusão diluída, deve ser colocada(o) num saco opaco que se possa fechar de forma a proteger da luz.

##### Preparação da solução para perfusão

<b>Dose (mg)</b>	<b>Frascos de Mycamine utilizados</b>	<b>Volume do cloreto de sódio (0,9%) ou glucose (5%) a</b>	<b>Volume (concentração) de pó reconstituído</b>	<b>Perfusão padrão (adicionada até 100 ml)</b>
------------------	---------------------------------------	--	--	--

	(mg/frasco)	ser adicionado por frasco		Concentração final
50	1 x 50	5 ml	aprox. 5 ml (10 mg/ml)	0,5 mg/ml
100	1 x 100	5 ml	aprox. 5 ml (20 mg/ml)	1,0 mg/ml
150	1 x 100 + 1 x 50	5 ml	aprox. 10 ml	1,5 mg/ml
200	2 x 100	5 ml	aprox. 10 ml	2,0 mg/ml

Após a reconstituição e a diluição, a solução deve ser administrada por perfusão intravenosa durante uma hora, aproximadamente.

#### **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Astellas Pharma Europe B.V.  
Sylviusweg 62  
2333 BE Leiden  
Países Baixos

#### **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

#### **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 25 de abril de 2008  
Data da última renovação: 19 de fevereiro de 2018

#### **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁ(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Astellas Ireland Co. Ltd  
Killorglin  
Co. Kerry  
Ireland

Haupt Pharma Wolfratshausen GmbH  
Pfaffenrieder Straße 5  
82515 Wolfratshausen  
Alemanha

O folheto impresso do medicamento deve conter o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em questão.

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

### **• Relatórios Periódicos de Segurança**

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

### **• Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e descritas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos.
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

**A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM DE CARTÃO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Mycamine 50 mg pó para concentrado para solução para perfusão  
micafungina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada frasco para injetáveis contém 50 mg de micafungina (sódica).  
Após a reconstituição, cada ml contém 10 mg de micafungina (sódica).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Lactose monohidratada, ácido cítrico anidro e hidróxido de sódio.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó para concentrado para solução para perfusão  
1 frasco

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via intravenosa.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL:

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Astellas Pharma Europe B.V.  
Sylviusweg 62  
2333 BE Leiden  
Países Baixos

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/08/448/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote:

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC: {número} [código do produto]

SN: {número} [número de série]

NN: {número} [número de reembolso nacional ou número de registo que identifica o medicamento a nível nacional]

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**FRASCO PARA INJETÁVEIS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Mycamine 50 mg pó para concentrado para solução para perfusão  
micafungina  
Via intravenosa

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL:

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote:

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

50 mg

**6. OUTRAS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM DE CARTÃO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Mycamine 100 mg pó para concentrado para solução para perfusão  
micafungina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada frasco para injetáveis contém 100 mg de micafungina (sódica).  
Após a reconstituição, cada ml contém 20 mg de micafungina (sódica).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Lactose monohidratada, ácido cítrico anidro e hidróxido de sódio.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó para concentrado para solução para perfusão  
1 frasco

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via intravenosa.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL:

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Astellas Pharma Europe B.V.  
Sylviusweg 62  
2333 BE Leiden  
Países Baixos

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/08/448/002

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote:

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC: {número} [código do produto]

SN: {número} [número de série]

NN: {número} [número de reembolso nacional ou número de registo que identifica o medicamento a nível nacional]

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**FRASCO PARA INJETÁVEIS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Mycamine 100 mg pó para concentrado para solução para perfusão  
micafungina  
Via intravenosa

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL:

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote:

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

100 mg

**6. OUTRAS**

**B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### Mycamine 50 mg pó para concentrado para solução para perfusão Mycamine 100 mg pó para concentrado para solução para perfusão

micafungina

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Mycamine e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Mycamine
3. Como utilizar Mycamine
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Mycamine
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Mycamine e para que é utilizado**

Mycamine contém a substância ativa micafungina. Mycamine é considerado um medicamento antifúngico porque é usado para tratar infeções causadas por células fúngicas.

Mycamine é utilizado para tratar infeções fúngicas causadas por células de fungos ou de leveduras denominadas por *Candida*. Mycamine é eficaz no tratamento de infeções sistémicas (as que entraram dentro do corpo). Interfere com a produção de uma parte da parede celular do fungo. É necessária uma parede celular intacta para que o fungo sobreviva e cresça. Mycamine causa defeitos na parede celular do fungo, tornando o fungo incapaz de sobreviver e crescer.

O seu médico prescreveu-lhe Mycamine nas seguintes circunstâncias, visto que não há outros tratamentos antifúngicos adequados disponíveis (ver secção 2):

- Para tratar adultos, adolescentes e crianças incluindo recém-nascidos que tenham uma infeção fúngica grave denominada candidíase invasiva (infeção que entrou dentro do corpo).
- Para tratar adultos e adolescentes  $\geq 16$  anos de idade que tenham uma infeção fúngica na garganta (esófago), quando o tratamento numa veia (intravenoso) é adequado.
- Para prevenir infeções por *Candida* em doentes que irão realizar um transplante de medula óssea ou é esperado que tenham uma neutropenia (baixo nível de neutrófilos, um tipo de glóbulos brancos) por 10 dias ou mais.

#### **2. O que precisa de saber antes de utilizar Mycamine**

##### **Não utilize Mycamine**

- se tem alergia à micafungina, outras equinocandinas (Ecalta ou Cancidas) ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

##### **Advertências e precauções**

Nos ratos, o tratamento a longo prazo com a micafungina causou lesões no fígado e subsequentes tumores de fígado. Desconhece-se o potencial risco de desenvolvimento de tumores no fígado em humanos, e o seu médico avaliará os benefícios e os riscos do tratamento com Mycamine, antes de iniciar o medicamento. Por favor, informe o seu médico se tem problemas graves no fígado (por

exemplo, insuficiência hepática ou hepatite) ou teve testes de função hepática anormais. Durante o tratamento, as funções do seu fígado serão monitorizadas atentamente.

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar Mycamine.

- se é alérgico a algum medicamento
- se tem anemia hemolítica (anemia devido à destruição de glóbulos vermelhos) ou hemólise (destruição dos glóbulos vermelhos).
- se tem problemas renais (por exemplo, insuficiência renal e testes de função renal anormais). Se isto acontecer, o seu médico pode decidir monitorizar atentamente a sua função renal.

A micafungina pode também causar inflamação/erupção grave da pele e membranas mucosas (Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica).

### **Outros medicamentos e Mycamine**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

É especialmente importante informar o seu médico se estiver a tomar anfotericina B desoxicolato ou itraconazol (antifúngicos), sirolímus (um imunossupressor) ou nifedipina (bloqueador do canal de cálcio usado no tratamento da hipertensão). O seu médico poderá decidir ajustar a dose destes medicamentos.

### **Mycamine com alimentos e bebidas**

Como o Mycamine é administrado por via intravenosa (numa veia), não são necessárias restrições relativas à comida ou bebidas.

### **Gravidez e amamentação**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Mycamine não deve ser utilizado durante a gravidez a menos que seja estritamente necessário. Se utilizar Mycamine não deve amamentar.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

É pouco provável que a micafungina influencie a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, algumas pessoas podem sentir-se com tonturas quando tomam este medicamento e se isso lhe acontecer, não conduza ou utilize máquinas. Por favor, informe o seu médico, se sentir algum efeito que lhe possa causar problemas na condução de veículos ou na utilização de máquinas.

### **Mycamine contém sódio**

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

## **3. Como utilizar Mycamine**

Mycamine deve ser preparado e administrado por um médico ou por outro profissional de saúde. Mycamine deve ser administrado uma vez por dia através de uma perfusão intravenosa (numa veia) lenta. O seu médico irá determinar quanto Mycamine lhe deverá ser administrado cada dia.

### **Uso em adultos, adolescentes ≥ 16 anos de idade e idosos**

- A dose habitual, para tratar uma infeção invasiva por Candida, é de 100 mg por dia, para doentes que pesem mais de 40 kg, e de 2 mg/kg por dia para doentes que pesem 40 kg ou menos.
- A dose, para tratar uma infeção do esófago por Candida, é de 150 mg para doentes que pesem mais de 40 kg e de 3 mg/kg por dia para doentes que pesem 40 kg ou menos.
- A dose habitual, para prevenir infeções invasivas por Candida, é de 50 mg por dia para doentes que pesem mais de 40 kg e de 1 mg/kg por dia para doentes que pesem 40 kg ou menos.

### **Uso em crianças $\geq$ 4 meses de idade e adolescentes $\leq$ 16 anos de idade**

- A dose habitual, para tratar uma infecção invasiva por Candida, é de 100 mg por dia, para doentes que pesem mais de 40 kg, e de 2 mg/kg por dia para doentes que pesem 40 kg ou menos.
- A dose habitual, para prevenir infecções invasivas por Candida, é de 50 mg por dia para doentes que pesem mais de 40 kg e de 1 mg/kg por dia para doentes que pesem 40 kg ou menos.

### **Uso em crianças e recém-nascidos < 4 meses de idade**

- A dose habitual, para tratar uma infecção invasiva por Candida, é 4-10 mg/kg por dia.
- A dose habitual, para prevenir infecções invasivas por Candida, é 2 mg/kg por dia.
- 

### **Se utilizar mais Mycamine do que deveria**

O seu médico irá monitorizar a sua resposta e estado de saúde para determinar a dose de Mycamine necessária. No entanto, se achar que lhe foi administrado demasiado Mycamine, fale de imediato com o seu médico ou outro profissional de saúde.

### **Caso se tenha esquecido de utilizar Mycamine**

O seu médico irá monitorizar a sua resposta e estado de saúde para determinar a dose de Mycamine necessária. No entanto, se achar que falhou uma dose, fale de imediato com o seu médico ou outro profissional de saúde.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

## **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Se teve uma reação alérgica, ou uma reação grave da pele (por exemplo, aparecimento de bolhas e descamação da pele), informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro.

Mycamine pode causar os seguintes outros efeitos indesejáveis:

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- análises sanguíneas alteradas (número reduzido de glóbulos brancos [leucopenia; neutropenia]); número reduzido de glóbulos vermelhos (anemia)
- potássio reduzido no sangue (hipocaliemia); magnésio reduzido no sangue (hipomagnesemia); cálcio reduzido no sangue (hipocalcemia)
- dor de cabeça
- inflamação da parede da veia (no local da administração)
- náuseas (enjoo); vômitos; diarreia; dor abdominal
- testes da função hepática anormais (aumento da fosfatase alcalina, da aspartato-aminotransferase e da alanina-aminotransferase)
- bilirrubina elevada no sangue (hiperbilirrubinemia)
- erupção na pele
- febre
- tremores (arrepios)

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- análises sanguíneas alteradas (diminuição do número de células sanguíneas [pancitopenia]); diminuição das plaquetas sanguíneas (trombocitopenia); aumentos em certos tipos de glóbulos brancos, chamados eosinófilos; redução da albumina no sangue (hypoalbuminemia)
- hipersensibilidade
- sudação excessiva

- redução de sódio no sangue (hiponatremia); aumento de potássio no sangue (hipercaliemia); redução de fosfatos no sangue (hipofosfatemia); anorexia (distúrbio alimentar)
- insónia (dificuldade em dormir); ansiedade; confusão
- sensação de letargia (sonolência); tremores; tonturas; alterações de paladar
- ritmo cardíaco elevado; batimento cardíaco mais forte; batimento cardíaco irregular
- tensão alta ou baixa; vermelhidão
- falta de ar
- indigestão; prisão de ventre
- falência hepática; aumentos nas enzimas hepáticas (gamaglutamiltransferase); icterícia (amarelecimento da pele ou das partes brancas dos olhos, causado por problemas de fígado ou de sangue); redução da quantidade de bÍlis no intestino (colestase); fígado dilatado; inflamação do fígado
- erupção na pele com prurido (urticária); comichão; vermelhidão (eritema)
- testes da função renal anormais (creatinina sanguínea elevada; ureia elevada no sangue); falência renal agravada
- aumento numa enzima chamada lactato desidrogenase
- coagulação na veia no local da administração; inflamação no local da administração; dor no local da administração; retenção de líquidos no organismo

Raros (podem afetar até 1 em cada 1 000 pessoas)

- anemia devido à destruição dos glóbulos vermelhos (anemia hemolítica); destruição dos glóbulos vermelhos (hemólise)

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- distúrbio no sistema de coagulação do sangue
- choque (alérgico)
- danos nas células do fígado, incluindo morte
- problemas renais; falência renal aguda

### **Efeitos indesejáveis adicionais em crianças e adolescentes**

As seguintes reações foram relatadas mais frequentemente em doentes pediátricos do que em doentes adultos:

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- diminuição das plaquetas sanguíneas (trombocitopenia)
- ritmo cardíaco elevado (taquicardia)
- tensão alta ou baixa
- bilirrubina elevada no sangue (hiperbilirrubinemia); fígado dilatado
- falência renal aguda; ureia elevada no sangue

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V\*. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar Mycamine**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize Mycamine após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no frasco para injetáveis. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O frasco para injetáveis selado não requer condições especiais de armazenamento.

O concentrado reconstituído e a solução com a perfusão diluída devem ser utilizados de imediato, porque não contém quaisquer conservantes para evitar a contaminação bacteriana. O medicamento só

pode ser preparado por um profissional de saúde experiente, que tenha lido corretamente todas as instruções de uso.

Não utilize a solução para perfusão diluída, se verificar que esta se encontra turva ou precipitada.

De forma a proteger da luz a garrafa/saco de perfusão, que contém a solução para perfusão, esta deve ser colocada dentro de um saco opaco que se possa fechar.

O frasco para injetáveis é para uso único. Assim, por favor, elimine de imediato qualquer concentrado reconstituído e não utilizado.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição do Mycamine**

- A substância ativa é a micafungina (sódica).  
1 frasco para injetáveis contém 50 mg ou 100 mg de micafungina (sódica).
- Os outros componentes são lactose monohidratada, ácido cítrico anidro e hidróxido de sódio.

### **Qual o aspeto de Mycamine e conteúdo da embalagem**

Mycamine 50 mg ou 100 mg pó para concentrado para solução para perfusão é um pó liofilizado, compacto de cor branca.

Mycamine é apresentado numa caixa que contém 1 frasco para injetáveis.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

Astellas Pharma Europe B.V.  
Sylviusweg 62  
2333 BE Leiden  
Países Baixos

### **Fabricante**

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

Haupt Pharma Wolfratshausen GmbH  
Pfaffenrieder Straße 5  
82515 Wolfratshausen  
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

### **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 43430355

**Deutschland**

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

**Eesti**

Biocodex OÜ  
Tel: +372 6 056 014

**Ελλάδα**

Astellas Pharmaceuticals AEBE  
Τηλ: +30 210 8189900

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Tel: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Astellas Pharmaceuticals AEBE  
Ελλάδα  
Τηλ: +30 210 8189900

**Latvija**

Biocodex SIA  
Tel: + 371 67 619365

**Malta**

Astellas Pharmaceuticals AEBE  
Greece  
Tel: +30 210 8189900

**Nederland**

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

**Norge**

Astellas Pharma  
Tlf: +47 6676 4600

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

Astellas Farma, Lda.  
Tel: +351 21 4401320

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Este folheto foi aprovado pela última vez em { MM/AAAA }**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

---

A informação que se segue destina-se apenas aos médicos e aos profissionais de saúde:

Mycamine não deve ser misturado ou coadministrado com outros medicamentos exceto aqueles mencionados abaixo. Utilizando técnicas de assepsia e à temperatura ambiente, Mycamine é reconstituído e diluído da seguinte forma:

1. A tampa de plástico deve ser removida do frasco e a rolha vedante desinfetada com álcool.
2. Cinco ml de solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para perfusão ou solução de glucose a 50 mg/ml (5%) para perfusão (tirado de uma garrafa/saco de 100 ml) deve ser asséptica e lentamente injetada em cada frasco para injetáveis, ao longo do lado da parede interna. Embora o concentrado faça espuma, deverão ser feitos todos os esforços para minimizar a quantidade de espuma criada. Deverão ser reconstituídos um número suficiente de frascos de Mycamine para obter a dose desejada (ver Tabela abaixo).
3. O frasco para injetáveis deve ser girado suavemente. NÃO AGITAR. O pó dissolver-se-á completamente. O concentrado deve ser imediatamente utilizado. O frasco para injetáveis é para uso único. Assim, tem de eliminar imediatamente qualquer concentrado reconstituído e não utilizado.
4. Todo o concentrado reconstituído deve ser retirado de cada frasco para injetáveis e reposto na garrafa/saco de perfusão de onde foi inicialmente tirado. A perfusão com a solução diluída deve ser utilizada de imediato. A estabilidade química e física de utilização foi comprovada para 96 horas, a 25°C, quando protegida da luz e diluída da forma acima descrita.
5. A garrafa/saco de perfusão deve ser suavemente invertida(o) de forma a dispersar a solução diluída, mas NÃO agitar de forma a evitar a formação de espuma. A solução não pode ser utilizada, se se encontrar turva ou precipitada.
6. A garrafa/saco de perfusão, que contém a solução com a perfusão diluída, deve ser colocada(o) num saco opaco que se possa fechar de forma a proteger da luz.

#### Preparação da solução para perfusão

<b>Dose (mg)</b>	<b>Fracos de Mycamine utilizados (mg/frasco)</b>	<b>Volume do cloreto de sódio (0,9%) ou glucose (5%) a ser adicionado por frasco</b>	<b>Volume (concentração) de pó reconstituído</b>	<b>Perfusão padrão (adicionada até 100 ml) Concentração Final</b>
50	1 x 50	5 ml	aprox. 5 ml (10 mg/ml)	0,5 mg/ml
100	1 x 100	5 ml	aprox. 5 ml (20 mg/ml)	1,0 mg/ml
150	1 x 100 + 1 x 50	5 ml	aprox. 10 ml	1,5 mg/ml
200	2 x 100	5 ml	aprox. 10 ml	2,0 mg/ml