

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Mycamine 50 mg polvo para solución para perfusión

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 50 mg de micafungina (como sal sódica).

Tras su reconstitución, cada ml contiene 10 mg de micafungina (como sal sódica).

Excipientes:

El vial de 50 mg contiene 200 mg de lactosa.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución para perfusión.

Polvo blanco compacto.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Mycamine está indicado para:

Adultos, adolescentes  $\geq$  16 años y ancianos:

- Tratamiento de la candidiasis invasiva.
- Tratamiento de la candidiasis esofágica en los pacientes en los que la terapia intravenosa es adecuada.
- Profilaxis de la infección por *Candida* en pacientes sometidos a trasplante alogénico de células precursoras hematopoyéticas o en pacientes que se espera que puedan presentar neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos  $<$  500 células/microlitro( $\mu$ l)) durante 10 o más días.

Niños (neonatos incluidos) y adolescentes  $<$  16 años:

- Tratamiento de la candidiasis invasiva.
- Profilaxis de la infección por *Candida* en pacientes sometidos a trasplante alogénico de células precursoras hematopoyéticas o en pacientes que se espera que puedan presentar neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos  $<$  500 células/ $\mu$ l) durante 10 o más días.

La decisión sobre el uso de Mycamine debe tomarse teniendo en cuenta el riesgo potencial de desarrollo de tumores hepáticos (ver sección 4.4). Por lo tanto, Mycamine debe usarse solo cuando no resulte adecuado el uso de otros antifúngicos.

### 4.2 Posología y forma de administración

Hay que prestar atención a las directrices nacionales/oficiales sobre el uso adecuado de antifúngicos. El tratamiento con Mycamine debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento de infecciones fúngicas.

Las muestras para cultivos fúngicos y otros estudios de laboratorio relevantes (incluida la anatomía patológica) deben obtenerse antes de iniciar la terapia, a fin de aislar e identificar el/los organismo/s causantes. La terapia podrá establecerse antes de conocerse los resultados de los cultivos y de los otros estudios de laboratorio. Sin embargo, una vez disponibles estos resultados, debe ajustarse la terapia antifúngica según corresponda.

La pauta posológica de Mycamine depende del peso del paciente de acuerdo con las siguientes tablas:

#### Uso en pacientes adultos, adolescentes $\geq$ 16 años y ancianos

<u>Indicación</u>		
	Peso > 40 kg	Peso $\leq$ 40 kg
Tratamiento de la candidiasis invasiva	100 mg/día*	2 mg/kg/día*
Tratamiento de la candidiasis esofágica	150 mg/día	3 mg/kg/día
Profilaxis de la infección por <i>Candida</i>	50 mg/día	1 mg/kg/día

\*Si la respuesta del paciente no es la adecuada (por ejemplo, si los cultivos siguen siendo positivos o si su cuadro clínico no mejora), la dosis puede incrementarse a 200 mg/día en los pacientes que pesen > 40 kg o 4 mg/kg/día en los pacientes que pesen  $\leq$  40 kg.

#### Duración del tratamiento

Candidiasis invasiva: La duración del tratamiento para la infección por *Candida* debe ser, como mínimo, de 14 días. El tratamiento antifúngico debe continuarse durante al menos una semana más tras la obtención de dos cultivos sanguíneos consecutivos negativos, y **después** de la resolución de los síntomas y signos clínicos de la infección.

Candidiasis esofágica: Para el tratamiento de la candidiasis esofágica, Mycamine debe administrarse durante al menos una semana tras la resolución de los síntomas y signos clínicos.

Profilaxis de las infecciones por *Candida*: Para la profilaxis de la infección por *Candida*, Mycamine debe administrarse durante al menos una semana tras la recuperación del recuento de neutrófilos.

#### Uso en niños (neonatos incluidos) y adolescentes < 16 años

<u>Indicación</u>		
	Peso corporal > 40 kg	Peso corporal $\leq$ 40 kg
Tratamiento de la candidiasis invasiva	100 mg/día*	2 mg/kg/día*
Profilaxis de la infección por <i>Candida</i>	50 mg/día	1 mg/kg/día

\*Si la respuesta del paciente no es la adecuada (por ejemplo, si los cultivos siguen siendo positivos o si su cuadro clínico no mejora) la dosis puede incrementarse a 200 mg/día en pacientes que pesen > 40 kg o a 4 mg/kg/día en pacientes que pesen  $\leq$  40 kg.

#### Duración del tratamiento

Candidiasis invasiva: La duración del tratamiento para la infección por *Candida* debe ser, como mínimo, de 14 días. El tratamiento antifúngico debe continuarse durante al menos una semana tras la obtención de dos cultivos sanguíneos consecutivos negativos, y **después** de la resolución de los síntomas y signos clínicos de la infección.

Profilaxis de las infecciones por *Candida*: Para la profilaxis de la infección por *Candida*, Mycamine debe administrarse durante al menos una semana tras la recuperación del recuento de neutrófilos. La experiencia sobre el uso de Mycamine en pacientes menores de dos años es limitada.

#### Sexo/Raza

No se precisa ningún ajuste de la dosis en función del sexo o de la raza (ver sección 5.2).

#### Uso en pacientes con insuficiencia hepática

No se precisa ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (ver sección 5.2). En la actualidad no se dispone de datos relativos al uso de Mycamine en pacientes con insuficiencia hepática grave y, por tanto, no se recomienda su uso en dichos pacientes (ver sección 4.4).

#### Uso en pacientes con insuficiencia renal

No se precisa ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2).

Tras su reconstitución y dilución, la solución se administrará mediante perfusión intravenosa durante aproximadamente 1 hora. Las perfusiones realizadas con mayor rapidez suelen desencadenar con más frecuencia reacciones mediadas por histamina.

Ver sección 6.6 para leer las instrucciones para la reconstitución.

### 4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

#### **Efectos hepáticos:**

**En ratas, tras un periodo de tratamiento de 3 meses o superior se observó el desarrollo de focos de alteración hepatocitaria (FAH) y de tumores hepatocelulares. El supuesto umbral para el desarrollo de tumores en ratas se encontraba aproximadamente en el rango de la exposición clínica. Se debe tener en cuenta la relevancia de este hallazgo para el uso terapéutico en humanos. Hay que monitorizar estrechamente la función hepática durante el tratamiento con micafungina. Para minimizar el riesgo de regeneración adaptativa y la potencial formación posterior de un tumor hepático, se recomienda interrumpir cuanto antes el tratamiento si los niveles de alanina aminotransferasa/aspartato aminotransferasa (ALAT/ASAT) se incrementan de forma significativa y persistente. El tratamiento con micafungina debe llevarse a cabo en base a una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo, particularmente en los pacientes que padecen una insuficiencia hepática grave o una insuficiencia hepática crónica con procesos preneoplásicos comprobados, como fibrosis hepática avanzada, cirrosis, hepatitis vírica, trastorno hepático neonatal o defecto enzimático congénito, o que están recibiendo un tratamiento concomitante con propiedades hepatotóxicas o genotóxicas.**

El tratamiento con micafungina se asoció con un deterioro significativo de la función hepática (incremento de ALAT, ASAT o de la bilirrubina total > 3 veces el límite superior del rango normal (LSN)) tanto en voluntarios sanos como en pacientes. En algunos pacientes se han notificado alteraciones hepáticas más graves, hepatitis o fracaso hepático con casos mortales. Los pacientes pediátricos menores de un año, tienen más probabilidad de sufrir una lesión hepática (ver sección 4.8).

No existen datos suficientes sobre la farmacocinética de la micafungina en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 5.2).

Durante la administración de micafungina pueden producirse reacciones anafilácticas, incluido el shock anafiláctico. Si se producen estas reacciones, debe suspenderse la perfusión de micafungina y administrarse el tratamiento adecuado.

Se han notificado casos raros de hemólisis, incluyendo hemólisis intravascular aguda o anemia hemolítica, en pacientes tratados con micafungina. Los pacientes con datos clínicos o de laboratorio de hemólisis durante el tratamiento con micafungina deben ser cuidadosamente monitorizados para detectar cualquier empeoramiento de estas condiciones hemolíticas, y para evaluar la relación beneficio/riesgo de continuar con el tratamiento con micafungina.

Micafungina puede causar alteraciones renales, fracaso renal y resultados anómalos en las pruebas de función renal. Los pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados para detectar cualquier empeoramiento de la función renal.

La incidencia de algunas reacciones adversas fue superior en los pacientes pediátricos que en los adultos (ver sección 4.8).

Este medicamento para uso intravenoso contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Micafungina tiene un escaso potencial de interacción con los medicamentos metabolizados a través de las vías mediadas por el citocromo CYP3A.

Se llevaron a cabo estudios de interacciones farmacológicas en individuos sanos para evaluar el potencial de interacción entre micafungina y micofenolato mofetilo, ciclosporina, tacrolimus, prednisolona, sirolimus, nifedipino, fluconazol, ritonavir, rifampicina, itraconazol, voriconazol y anfotericina B. En estos estudios no se observaron alteraciones farmacocinéticas de micafungina. No se precisan ajustes de la dosis de micafungina cuando estos medicamentos se administran de forma concomitante. La exposición (AUC) de itraconazol, sirolimus y nifedipino se incrementó ligeramente en presencia de micafungina (22%, 21% y 18%, respectivamente).

En los pacientes tratados con sirolimus, nifedipino o itraconazol en combinación con Mycamine debe monitorizarse la toxicidad de sirolimus, nifedipino o itraconazol, y, si es necesario, debe reducirse la dosis de estos medicamentos.

#### **4.6 Embarazo y lactancia**

No existen datos suficientes sobre la utilización de micafungina en mujeres embarazadas. En estudios en animales, micafungina cruzó la barrera placentaria y se observó toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos.

Mycamine no debería utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario.

Se desconoce si micafungina se excreta en la leche humana materna. Los estudios realizados en animales han demostrado la excreción de micafungina en la leche materna. La decisión de continuar o interrumpir el periodo de lactancia o de continuar o interrumpir el tratamiento con Mycamine debe de tomarse teniendo en cuenta el beneficio que supone la lactancia para el neonato y el beneficio que supone Mycamine para la madre.

En estudios en animales se ha observado toxicidad testicular (ver sección 5.3). Micafungina puede alterar potencialmente la fertilidad masculina en humanos.

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios de los efectos del medicamento sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, pueden aparecer reacciones adversas que pueden influir sobre la capacidad de conducir y usar máquinas (ver sección 4.8).

#### **4.8 Reacciones adversas**

El perfil de seguridad de micafungina se basa en los ensayos clínicos realizados con 3028 pacientes tratados con micafungina: 2002 pacientes con infecciones por *Candida* (incluyendo candidemia, candidiasis invasiva y candidiasis esofágica), 375 pacientes con aspergilosis invasiva (principalmente infecciones refractarias) y 651 pacientes en profilaxis de infecciones sistémicas fúngicas.

Los pacientes tratados con micafungina en los ensayos clínicos representan una población crítica de pacientes con enfermedades graves, que requieren múltiples fármacos, incluyendo quimioterapia antineoplásica, inmunosupresores sistémicos potentes y antibióticos de amplio espectro. Estos pacientes presentaban una amplia variedad de enfermedades subyacentes complejas, como neoplasias hematológicas e infección por VIH, o eran receptores de trasplantes y/o estaban siendo tratados en unidades de cuidados intensivos. Los pacientes tratados de forma profiláctica con micafungina

estuvieron sometidos a un trasplante de células precursoras hematopoyéticas (TCPH) y presentaban alto riesgo de contraer infecciones fúngicas.

En total, el 32,2% de los pacientes presentaron reacciones adversas. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron náuseas (2,8%), incremento de la fosfatasa alcalina en sangre (2,7%), flebitis (2,5%, principalmente en pacientes infectados por VIH con vías periféricas), vómitos (2,5%) e incremento de la aspartato aminotransferasa (2,3%). No se observaron diferencias clínicamente significativas cuando se analizaron los datos de seguridad en función del sexo o la raza.

En la siguiente tabla se enumeran las reacciones adversas en función de la clasificación por órganos y sistemas, y de acuerdo con el término preferido por MedDRA. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

<b>Clasificación de Órganos y Sistemas</b>	<b>Frecuente</b> ≥ 1/100 a < 1/10	<b>Poco frecuente</b> ≥ 1/1000 a < 1/100	<b>Rara</b> ≥ 1/10.000 a < 1/1000	<b>Desconocida</b> (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
<b><u>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</u></b>	leucopenia, neutropenia, anemia	pancitopenia, trombocitopenia, eosinofilia, hipoalbuminemia	anemia hemolítica, hemólisis (ver sección 4.4)	
<b><u>Trastornos del sistema inmune</u></b>		reacción anafiláctica/anafilactoide (ver sección 4.4), hipersensibilidad		
<b><u>Trastornos endocrinos</u></b>		hiperhidrosis		
<b><u>Trastornos del metabolismo y la nutrición</u></b>	hipopotasemia, hipomagnesemia, hipocalcemia	hiponatremia, hiperpotasemia, hipofosfatemia, anorexia		
<b><u>Trastornos psiquiátricos</u></b>		Insomnio, ansiedad, confusión		
<b><u>Trastornos del sistema nervioso</u></b>	cefalea	somnolencia, temblor, mareo, alteración del sentido del gusto		
<b><u>Trastornos cardíacos</u></b>		taquicardia, palpitaciones, bradicardia		
<b><u>Trastornos vasculares</u></b>	flebitis	hipotensión, hipertensión, sofocos		shock
<b><u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u></b>		disnea		
<b><u>Trastornos gastrointestinales</u></b>	náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal	dispepsia, estreñimiento		
<b><u>Trastornos hepatobiliares</u></b>	incremento de la fosfatasa alcalina en sangre, incremento de la aspartato aminotransferasa, incremento de la alanina	fracaso hepático (ver sección 4.4), incremento de la gammaglutamiltransferasa, ictericia, colestasis, hepatomegalia, hepatitis		lesión hepatocelular con casos mortales (ver sección 4.4)

<b>Clasificación de Órganos y Sistemas</b>	<b>Frecuente</b> ≥ 1/100 a < 1/10	<b>Poco frecuente</b> ≥ 1/1000 a < 1/100	<b>Rara</b> ≥ 1/10.000 a < 1/1000	<b>Desconocida</b> (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
	aminotransferasa, incremento de la bilirrubina en sangre (incluyendo hiperbilirrubinemia), pruebas hepáticas funcionales anómalas			
<b><u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u></b>	exantema	urticaria, prurito, eritema		
<b><u>Trastornos renales y urinarios</u></b>		incremento de la creatinina sérica, incremento de la urea sérica, empeoramiento de la insuficiencia renal		alteración renal (ver sección 4.4), fracaso renal agudo
<b><u>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</u></b>	pirexia, rigidez	trombosis en el lugar de inyección, inflamación en el lugar de perfusión, dolor en el lugar de inyección, edema periférico		
<b><u>Exploraciones complementarias</u></b>		incremento de la lactato deshidrogenasa en sangre		

#### Posibles síntomas de tipo alérgico

En los ensayos clínicos se han notificado síntomas como exantema y rigidez. La mayoría fueron de intensidad leve a moderada, y no limitaron el tratamiento. Durante la terapia con micafungina y solo en pacientes con enfermedades subyacentes graves (como SIDA en fase avanzada, neoplasias), que requerían múltiples medicaciones concomitantes, se notificaron reacciones graves de forma poco frecuente (p. ej. reacción anafiláctica 0,2%, 6/3028).

#### Reacciones hepáticas adversas

La incidencia global de reacciones hepáticas adversas en los pacientes tratados con micafungina en ensayos clínicos fue de 8,6% (260/3028). La mayoría de las reacciones hepáticas adversas fueron leves y moderadas. Las reacciones más frecuentes fueron el incremento de fosfatasa alcalina (FA) (2,7%), ASAT (2,3%), ALAT (2,0%), bilirrubina en sangre (1,6%) y las alteraciones en las pruebas de función hepática (1,5%). Algunos pacientes (1,1%; 0,4% graves) interrumpieron el tratamiento debido a algún acontecimiento hepático. De forma poco frecuente, se observaron casos de insuficiencia hepática grave (ver sección 4.4).

#### Reacciones locales en el lugar de la inyección

Ninguna de las reacciones adversas en el lugar de la inyección limitó el tratamiento.

#### Pacientes pediátricos

La incidencia de algunas reacciones adversas (enumeradas en la siguiente tabla) fue superior en los pacientes pediátricos que en los adultos. Además, los pacientes pediátricos menores de 1 año de edad experimentaron con el doble de frecuencia un incremento en ALAT, ASAT y FA que los pacientes pediátricos de mayor edad (ver sección 4.4). La razón más probable para estas diferencias fueron las diferentes enfermedades que sufren estos pacientes en comparación con los adultos u otros pacientes pediátricos de mayor edad observadas en los ensayos clínicos. Al inicio del ensayo, la proporción de

pacientes pediátricos con neutropenia era varias veces superior a la de los pacientes adultos (40,2% y 7,3% de niños y adultos, respectivamente), al igual que pacientes TCPH alogénicos (29,4% y 13,4% respectivamente) y tumores hematológicos (29,1% y 8,7%, respectivamente).

### **Trastornos de la sangre y del sistema linfático**

*frecuentes* trombocitopenia

### **Trastornos cardiacos**

*poco frecuentes* taquicardia

### **Trastornos vasculares**

*frecuentes* hipertensión, hipotensión

### **Trastornos hepatobiliares**

*frecuentes* hiperbilirrubinemia, hepatomegalia

### **Trastornos renales y urinarios**

*frecuentes* fracaso renal agudo, incremento de la urea en sangre

## **4.9 Sobredosis**

En los ensayos clínicos, se han administrado dosis diarias repetidas de hasta 8 mg/kg (dosis total máxima de 896 mg) a pacientes adultos, sin describirse una toxicidad limitante de la dosis. Se describió un error en la administración de la dosis (7,8 mg/kg/día durante 7 días) en un paciente recién nacido. No se observaron reacciones adversas asociadas a esta dosis elevada.

No se dispone de experiencia relacionada con sobredosis de micafungina. En caso de sobredosis, se deberá administrar un tratamiento sintomático y medidas generales de apoyo. Micafungina se une fuertemente a las proteínas y no es dializable.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Otros antimicóticos para uso sistémico, código ATC: J02AX05

#### **Mecanismo de acción**

Micafungina inhibe de forma no competitiva la síntesis de 1,3- $\beta$ -D-glucano, un componente esencial de la pared celular fúngica. 1,3- $\beta$ -D-glucano no está presente en las células de los mamíferos. Micafungina presenta actividad fungicida frente a la mayoría de las especies de *Candida* e inhibe de forma importante el crecimiento activo de los filamentos (*hyphae*) de las especies de *Aspergillus*.

#### **Relación FC-FD**

Se observó una interacción farmacodinámica aditiva o sinérgica entre micafungina y anfotericina B en un modelo de aspergilosis pulmonar en ratón (inmunosupresión con hidrocortisona, infección intranasal con *Aspergillus fumigatus*).

#### **Mecanismos de resistencia**



Al igual que ocurre con todos los agentes antimicrobianos, se han notificado casos de sensibilidad reducida y resistencia, no han de descartarse resistencias cruzadas con otras equinocandinas. La sensibilidad reducida a las equinocandinas se ha asociado a mutaciones en el gen codificante de Fks1 para una subunidad principal de la glucano sintetasa.

#### Puntos de corte

Las pruebas de sensibilidad se desarrollaron de acuerdo a unas modificaciones de los métodos del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI): M27-A2 (para especies de *Candida*) y M38-A (para especies de *Aspergillus*), respectivamente. Hasta la fecha no se han establecido técnicas estandarizadas para las pruebas de sensibilidad de los inhibidores de la síntesis del 1,3-β-D-glucano, y los resultados de las pruebas de sensibilidad no se corresponden necesariamente con los resultados clínicos.

Aunque no se han establecido puntos de corte de concentración mínima inhibitoria (CMI) para las equinocandinas, una CMI de ≤ 2 mg/l abarca > 99 % de todos los aislamientos clínicos de *Candida spp* sin dividir ningún grupo de especies, y representa una concentración fácil de mantener durante todo el intervalo de administración. Las infecciones causadas por *Candida* en este rango de CMI probablemente responderán al tratamiento.

La prevalencia de resistencias puede variar geográficamente y con el tiempo para especies determinadas, y es importante disponer de información local de resistencias, sobre todo cuando se tratan infecciones graves. Esta información ha de considerarse sólo como una guía de probabilidades acerca de si los microorganismos serán o no sensibles a micafungina. Donde aplique, se indica entre paréntesis el rango europeo de resistencia adquirida para los diferentes microorganismos.

<u>Especies frecuentemente sensibles [rangos de CMI en Europa, mg/l]</u>
<i>Candida albicans</i> [0,007-0,25] <i>Candida glabrata</i> [0,007-0,12] <i>Candida tropicalis</i> [0,007-0,12] <i>Candida krusei</i> [0,015-0,12] <i>Candida kefyr</i> [0,03-0,06] <i>Candida parapsilosis</i> [0,12-2] <i>Candida guilliermondii</i> [0,5] <i>Candida lusitaniae</i> [0,12-0,25] <i>Candida spp.</i> [0,015-0,5] (incl. <i>C. famata</i> , <i>C. dubliniensis</i> , <i>C. lipolytica</i> , <i>C. pelliculosa</i> , <i>C. rugosa</i> , <i>C. stellatoidea</i> y <i>C. zeylanoides</i> )  <i>Aspergillus fumigatus</i> <i>Aspergillus flavus</i> <i>Aspergillus niger</i> <i>Aspergillus terreus</i> <i>Aspergillus nidulans</i> <i>Aspergillus versicolor</i>  La forma micelial de los hongos dimórficos (p. ej. <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Blastomyces dermatitidis</i> , <i>Coccidioides immitis</i> )
<u>Especies para las que la resistencia adquirida puede suponer un problema</u>
Ninguna
<u>Organismos con resistencia inherente</u>
<i>Cryptococcus spp.</i> <i>Pseudoallescheria spp.</i> <i>Scedosporium spp.</i> <i>Fusarium spp.</i>

*Trichosporon* spp.  
*Zygomycetes* spp.

### Información obtenida a partir de ensayos clínicos

**Candidemia y candidiasis invasiva:** Micafungina (100 mg/día o 2 mg/kg/día) fue igual de eficaz y mejor tolerada que anfotericina B liposomal (3 mg/kg) como tratamiento de primera línea de la candidemia y de la candidiasis invasiva en un ensayo aleatorizado, doble ciego, multinacional de no inferioridad. Micafungina y anfotericina B liposomal se administraron durante una mediana de duración de 15 días (rango de 4 a 42 días en adultos; de 12 a 42 días en niños).

La no inferioridad se demostró para los pacientes adultos y se obtuvieron resultados similares para las subpoblaciones pediátricas (neonatos y prematuros incluidos). Los resultados de eficacia fueron consistentes, con independencia de las especies de *Candida* causales, del sitio original de la infección y del estado de neutropenia (ver la Tabla). Micafungina mostró un menor descenso medio del pico de la tasa estimada de filtración glomerular durante el tratamiento (P<0,001) y una menor incidencia de reacciones asociadas a la perfusión (P=0,001) que anfotericina B liposomal.

### Éxito global del tratamiento en el grupo de tratamiento por protocolo, estudio de candidiasis invasiva

	Micafungina		Anfotericina B liposomal		% Diferencia [IC 95% ]
	N	n (%)	N	n (%)	
<b>Pacientes adultos</b>					
Éxito global del tratamiento	202	181 (89,6)	190	170 (89,5)	0,1 [-5,9, 6,1] †
Éxito global del tratamiento respecto al estado de la neutropenia					
Neutropenia al comienzo	24	18 (75,0)	15	12 (80,0)	0,7 [-5,3, 6,7] ‡
Sin neutropenia al comienzo	178	163 (91,6)	175	158 (90,3)	
<b>Pacientes pediátricos</b>					
Éxito global del tratamiento	48	35 (72,9)	50	38 (76,0)	-2,7 [-17,3, 11,9] §
< 2 años de edad	26	21 (80,8)	31	24 (77,4)	
Prematuros	10	7 (70,0)	9	6 (66,7)	
Neonatos (0 días a < 4 semanas)	7	7 (100)	5	4 (80)	
2 a 15 años de edad	22	14 (63,6)	19	14 (73,7)	
<b>Éxito global de tratamiento combinado para adultos y niños según la especie de <i>Candida</i></b>					
<i>Candida albicans</i>	102	91 (89,2)	98	89 (90,8)	
Especies diferentes a <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)	

† Tasa de micafungina menos tasa de anfotericina B liposomal e intervalo de confianza bilateral del 95% para la diferencia en la tasa global de éxito se basa en una aproximación normal con una muestra grande.

‡ Ajustado para el estado de la neutropenia; variable primaria.

§ La población pediátrica no se incluyó en la prueba de no inferioridad.

¶ La eficacia clínica también se observó (< 5 pacientes) en las siguientes especies *Candida*: *C. guilliermondii*, *C. famata*, *C. lusitaniae*, *C. utilis*, *C. inconspicua* and *C. dubliniensis*.

**Candidiasis esofágica:** En un ensayo aleatorizado, doble ciego de micafungina frente a fluconazol en el tratamiento de primera línea para la candidiasis esofágica, 518 pacientes recibieron al menos una dosis del medicamento de estudio. La mediana de duración del tratamiento fue de 14 días y la mediana de dosis media diaria fue de 150 mg para micafungina (N=260) y de 200 mg para fluconazol (N=258). El grado endoscópico observado al final del tratamiento fue de 0 (cura endoscópica) para el 87,7%

(228/260) y el 88,0% (227/258) de los pacientes en los grupos de micafungina y fluconazol, respectivamente (IC de 95% para una diferencia: [-5,9%, 5,3%]). El límite inferior del IC de 95% se encontraba por encima del margen predefinido de no inferioridad del -10%, demostrando no inferioridad. La naturaleza e incidencia de los efectos adversos fueron similares entre los grupos de tratamiento.

*Profilaxis:* micafungina fue más eficaz que fluconazol en la prevención de infecciones fúngicas invasivas en una población de pacientes con alto riesgo de desarrollar una infección fúngica sistémica (pacientes sometidos a un trasplante de células precursoras hematopoyéticas [TCPH] en un ensayo aleatorizado, doble ciego, multicéntrico). El éxito de tratamiento se definió como la ausencia hasta el final del ensayo de infección fúngica sistémica, ya sea demostrada, probable o sospechosa. La mayoría de los pacientes (97%, N=882) tenían neutropenia al inicio (< 200 neutrófilos/ $\mu$ l). La neutropenia persistió durante una mediana de 13 días. Se fijó una dosis diaria de 50 mg (1,0 mg/kg) para micafungina y de 400 mg (8 mg/kg) para fluconazol. El periodo medio de tratamiento fue de 19 días para micafungina y de 18 días para fluconazol en la población adulta (N=798) y de 23 días para los dos ramas de tratamiento en la población pediátrica (N=84).

La tasa de éxito del tratamiento fue desde un punto de vista estadístico significativamente superior para micafungina que para fluconazol (1,6% frente al 2,4% de infecciones de brecha). Se observaron infecciones de brecha por *Aspergillus* en 1 frente a 7 pacientes y se observaron infecciones de brecha por *Candida* demostradas o probables en 4 y 2 pacientes de los grupos de micafungina y fluconazol, respectivamente. Otras infecciones de brecha fueron causadas por *Fusarium* (1 y 2 pacientes, respectivamente) y *Zygomycetes* (1 y 0 pacientes, respectivamente). La naturaleza e incidencia de las reacciones adversas fue similar entre los dos grupos de tratamiento.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

Micafungina es un medicamento administrado por vía intravenosa.

La farmacocinética es lineal en todo el rango de dosis diarias desde 12,5 mg a 200 mg, y desde 3 mg/kg a 8 mg/kg. No existe evidencia de acumulación sistémica con la administración repetida y el estado estacionario se alcanza normalmente en 4 ó 5 días.

### Distribución

Tras la administración intravenosa, las concentraciones de micafungina muestran un descenso biexponencial. El medicamento se distribuye rápidamente en los tejidos.

En la circulación sistémica, micafungina se une fuertemente a las proteínas plasmáticas (> 99%), fundamentalmente a la albúmina. La unión a albúmina es independiente de la concentración de micafungina (10–100  $\mu$ g/ml).

El volumen de distribución en el estado estacionario (V<sub>ss</sub>) fue aproximadamente de 18-19 litros.

### Metabolismo

Micafungina no modificada es el compuesto principal en la circulación sistémica. Se ha demostrado que micafungina se metaboliza en varios compuestos; se han detectado los compuestos M-1 (forma catecol), M-2 (forma metoxi de M1) y M-5 (hidroxilación en la cadena lateral) de micafungina en la circulación sistémica. La exposición a estos metabolitos es baja, y éstos no contribuyen a la eficacia global de micafungina.

Aunque micafungina es un sustrato del citocromo CYP3A *in vitro*, la hidroxilación por CYP3A no es una vía principal para el metabolismo de micafungina *in vivo*.

### Eliminación y excreción

La semivida terminal media es aproximadamente 10-17 horas, y se mantiene consistente entre dosis de hasta 8 mg/kg, y tras la administración única y la administración repetida. El aclaramiento total fue de 0,15-0,3 ml/min/kg en sujetos sanos y en pacientes adultos, y es independiente de la dosis tras la administración única y la administración repetida.

Tras la administración de una única dosis intravenosa de <sup>14</sup>C-micafungina (25 mg) a voluntarios sanos, el 11,6% de la radiactividad se detectó en orina y el 71,0% en las heces, durante 8 días. Estos datos

indican que la eliminación de micafungina es fundamentalmente no renal. Los metabolitos M-1 y M-2 se detectaron en plasma únicamente en concentraciones traza y el metabolito M-5, el más abundante, constituyó un total del 6.5%, en relación al compuesto origen.

#### Poblaciones especiales

**Pacientes pediátricos:** En los pacientes pediátricos, los valores de AUC fueron, a lo largo del rango de dosis de 0,5-4 mg/kg, proporcionales a la dosis. El aclaramiento se vio afectado por la edad, con valores medios de eliminación en niños pequeños (2-11 años) aproximadamente 1,3 veces superiores a los presentes en niños de mayor edad (12-17 años). Los niños mayores presentaron valores medios de aclaramiento similares a los determinados en los pacientes adultos. El aclaramiento medio en niños prematuros (edad gestacional de aproximadamente 26 semanas) es unas 5 veces superior al de los adultos.

**Ancianos:** Cuando se administró una única perfusión de 50 mg a lo largo de 1 hora, la farmacocinética de micafungina en ancianos (con edades entre 66 y 78 años) fue similar a la de los sujetos jóvenes (20-24 años). No se precisa de ningún ajuste de dosis en personas mayores.

**Pacientes con insuficiencia hepática:** En un ensayo llevado a cabo en pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación Child-Pugh 7-9), (n=8), la farmacocinética de micafungina no difirió significativamente de la de las personas sanas (n=8). Por lo tanto, no se precisa realizar ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. La farmacocinética de micafungina no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

**Pacientes con insuficiencia renal:** La insuficiencia renal grave (Tasa de filtración glomerular [TFG] < 30 ml/min) no afectó de forma significativa a la farmacocinética de micafungina. No se precisa realizar ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

**Sexo/Raza:** El sexo y la raza (caucásica, negra y oriental) no tuvieron influencia significativa sobre los parámetros farmacocinéticos de micafungina. No se requiere ajuste de dosis de micafungina en función del sexo o de la raza.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

El desarrollo de focos de alteración hepatocitaria (FAH) y de tumores hepatocelulares en ratas dependía tanto de la dosis como de la duración del tratamiento con micafungina. Los FAH registrados tras un tratamiento de 13 semanas o más persistieron después de haber retirado el tratamiento durante un periodo de 13 semanas y evolucionaron a tumores hepatocelulares tras un periodo sin tratamiento que perduró durante el periodo de vida de las ratas. No se han llevado a cabo estudios de carcinogenicidad, pero se evaluó el desarrollo de FAH en ratas hembra tras haber transcurrido 20 y 18 meses de haber interrumpido el tratamiento de 3 y 6 meses respectivamente. En ambos estudios se observó un mayor número/incidencias de tumores hepatocelulares tras los periodos sin tratamiento de 18 y 20 meses de duración, tanto en el grupo con dosis bajas de 32 mg/kg/día como en el grupo con dosis altas (aunque no fueron estadísticamente significativos). La exposición plasmática en el presunto umbral para el desarrollo de tumores en ratas (es decir, la dosis en la que no se detectan ni FAH ni tumores hepáticos) se encontraba dentro del rango de la exposición clínica. Se desconoce la relevancia del potencial hepatocarcinogénico de la micafungina en el uso terapéutico en humanos.

Los estudios toxicológicos de micafungina mostraron, tras administrar repetidas dosis intravenosas en ratas y/o perros, efectos adversos en el hígado, tracto urinario, hematíes y órganos reproductores masculinos. Los niveles de exposición a los que no aparecen estos efectos (NOAEL) estaban en el mismo rango que los niveles clínicos de exposición o por debajo de éstos. Por lo tanto, la aparición de estos efectos adversos cabría esperarse durante el uso clínico humano de micafungina.

En las pruebas estándar de seguridad farmacológica los efectos cardiovasculares y de liberación de histamina producidos por micafungina fueron evidentes, y parecieron depender del tiempo de duración por encima del umbral. La prolongación del tiempo de perfusión, que reduce el pico de concentración en plasma, parece reducir estos efectos.

En estudios de toxicidad con dosis repetidas en ratas, los signos de hepatotoxicidad incluyeron incrementos en los niveles de enzimas hepáticas y cambios degenerativos de los hepatocitos, acompañados de signos de regeneración compensatoria. En perro, los efectos hepáticos observados fueron incremento de peso e hipertrofia centrilobular; no se observaron cambios degenerativos de los hepatocitos.

En ratas, se observó la vacuolización del epitelio renal pélvico, así como vacuolización y engrosamiento (hiperplasia) del epitelio de la vejiga en estudios de 26 semanas con dosis repetidas. En otro estudio de 26 semanas de duración, la hiperplasia de células transicionales de la vejiga urinaria presentó una incidencia mucho menor. Tras un periodo de seguimiento de 18 meses, se demostró la reversibilidad de estos signos. La duración de la administración de micafungina en estos estudios con ratas (6 meses) excede la duración habitual de la administración de micafungina en pacientes (ver sección 5.1).

Micafungina hemolizó la sangre de conejo *in vitro*. En las ratas, se observaron signos de anemia hemolítica cuando se administraron repetidas dosis rápidas de micafungina intravenosa. En estudios a dosis repetidas realizados en perros, no se observó anemia hemolítica.

En los estudios de toxicidad sobre el desarrollo y la reproducción, se observó una reducción del peso de los cachorros al nacer. Hubo un aborto en conejos con dosis de 32 mg/kg/día. Las ratas macho tratadas por vía intravenosa durante 9 semanas mostraron vacuolización de las células epiteliales del epidídimo ductal, incrementos en el peso del epidídimo y una reducción del número de células espermáticas (en un 15%); no obstante, en estudios de 13 y 26 semanas de duración no aparecieron estos cambios. En perros adultos, se observaron efectos como atrofia de los túbulos seminíferos con vacuolización del epitelio seminífero y disminución de esperma en los epidídimos, tras el tratamiento prolongado (39 semanas), pero no después de 13 semanas de tratamiento. En los perros jóvenes, las 39 semanas de tratamiento no indujeron lesiones en los testículos ni en el epidídimo de forma dosis dependiente al final del tratamiento, pero tras un periodo de 13 semanas sin tratamiento, sí se hizo patente un incremento dosis dependiente de estas lesiones en los grupos tratados. No se observó ninguna alteración de la fertilidad masculina o femenina en los estudios de fertilidad y de desarrollo embriológico en ratas.

Micafungina no resultó mutagénica o clastogénica cuando se evaluaron sus acciones mediante una batería estándar de pruebas *in vitro* e *in vivo*, entre los que se encontraba un estudio *in vitro* sobre síntesis no programada de ADN utilizando hepatocitos de rata.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Lactosa monohidrato

Ácido cítrico anhidro (para ajustar el pH)

Hidróxido sódico (para ajustar el pH)

## 6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse o infundirse simultáneamente con otros medicamentos, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

## 6.3 Periodo de validez

Vial intacto (sin abrir): 3 años.

### Concentrado reconstituido en el vial:

Se ha comprobado la estabilidad química y física del producto en uso durante 48 horas a 25°C, cuando se reconstituye con solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) para perfusión o con solución de glucosa 50 mg/ml (5%) para perfusión.

### Solución diluida para perfusión:

Se ha comprobado que la estabilidad química y física que permite su uso es de 96 horas a 25°C, protegida de la luz, cuando se diluye con solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) para perfusión o con solución de glucosa 50 mg/ml (5%) para perfusión.

Mycamine no contiene conservantes. Desde el punto de vista microbiológico, las soluciones diluidas y reconstituidas deben utilizarse inmediatamente. Si no se usan de forma inmediata, los tiempos y condiciones de conservación previas a su uso son responsabilidad del usuario, y no deberían superar las 24 horas a una temperatura entre 2 y 8 °C, a menos que la reconstitución y la dilución se hayan producido en condiciones asépticas controladas y validadas.

## 6.4 Precauciones especiales de conservación

Viales intactos (sin abrir): Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Para las condiciones de conservación del medicamento reconstituido y diluido, ver sección 6.3.

## 6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio Tipo I de 10 ml con tapón de goma de isobutileno-isopreno (teflón laminado) y con caperuza “flip-off”. El vial está precintado con una película protectora UV.

Se suministra en cajas de 1 vial.

## 6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Mycamine no debe mezclarse o infundirse simultáneamente con otros medicamentos excepto aquellos mencionados más abajo.

Mycamine se reconstituye y diluye, utilizando técnicas asépticas a temperatura ambiente, tal y como se indica a continuación:

1. La caperuza plástica debe retirarse del vial y el tapón debe desinfectarse con alcohol.
2. Deben inyectarse lenta y asépticamente dentro de cada vial junto a la pared interna, 5 ml de solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) para perfusión o solución de glucosa 50 mg/ml (5%) para perfusión (tomados de una botella/bolsa de 100 ml). Aunque el concentrado hará espuma, debe tenerse especial cuidado en minimizar la cantidad de espuma generada. Debe reconstituirse un número suficiente de viales de Mycamine para obtener la dosis necesaria en mg (consultar la tabla a continuación).

3. El vial debe girarse con suavidad. NO DEBE AGITARSE. El polvo se disolverá completamente. El concentrado debe usarse inmediatamente. El vial es para un único uso. Por lo tanto, el concentrado reconstituido no utilizado debe desecharse inmediatamente.
4. Todo el concentrado reconstituido debe retirarse de cada vial y devolverse a la botella/bolsa de perfusión de la que fue tomado inicialmente. La solución diluida para perfusión debe utilizarse inmediatamente. Se ha comprobado que la estabilidad química y física permite el uso del medicamento durante 96 horas a 25°C siempre que esté protegido de la luz, y la dilución se realice tal y como se ha descrito anteriormente.
5. La botella/bolsa para la perfusión debe invertirse cuidadosamente para dispersar la solución diluida pero NO debe agitarse para evitar la formación de espuma. No debe utilizarse la solución si está turbia o se ha formado precipitado.
6. La botella/bolsa que contiene la solución diluida para perfusión debe introducirse en una bolsa opaca con precinto para protegerla de la luz.

#### Preparación de la solución para perfusión

Dosis (mg)	Vial de Mycamine a utilizar (mg/vial)	Volumen de cloruro sódico (0,9%) o de glucosa (5%) a añadir en cada vial	Volumen (concentración) de polvo reconstituido	Perfusión estándar (hasta 100 ml) Concentración 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

Tras la reconstitución y dilución, la solución se debe administrar mediante perfusión intravenosa durante aproximadamente 1 hora.

#### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Astellas Pharma GmbH  
Neumarkter Str. 61  
D-81673 Munich  
Alemania

#### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

#### **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

#### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Mycamine 100 mg polvo para solución para perfusión

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 100 mg de micafungina (como sal sódica).

Tras su reconstitución, cada ml contiene 20 mg de micafungina (como sal sódica).

Excipientes:

El vial de 100 mg contiene 200 mg de lactosa.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución para perfusión.

Polvo blanco compacto.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.2 Indicaciones terapéuticas

Mycamine está indicado para:

Adultos, adolescentes  $\geq$  16 años y ancianos:

- Tratamiento de la candidiasis invasiva.
- Tratamiento de la candidiasis esofágica en los pacientes en los que la terapia intravenosa es adecuada.
- Profilaxis de la infección por *Candida* en pacientes sometidos a trasplante alogénico de células precursoras hematopoyéticas o en pacientes que se espera que puedan presentar neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos  $<$  500 células/microlitro( $\mu$ l)) durante 10 o más días.

Niños (neonatos incluidos) y adolescentes  $<$  16 años:

- Tratamiento de la candidiasis invasiva.
- Profilaxis de la infección por *Candida* en pacientes sometidos a trasplante alogénico de células precursoras hematopoyéticas o en pacientes que se espera que puedan presentar neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos  $<$  500 células/ $\mu$ l) durante 10 o más días.

La decisión sobre el uso de Mycamine debe tomarse teniendo en cuenta el riesgo potencial de desarrollo de tumores hepáticos (ver sección 4.4). Por lo tanto, Mycamine debe usarse solo cuando no resulte adecuado el uso de otros antifúngicos.

### 4.3 Posología y forma de administración

Hay que prestar atención a las directrices nacionales/oficiales sobre el uso adecuado de antifúngicos. El tratamiento con Mycamine debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento de infecciones fúngicas.

Las muestras para cultivos fúngicos y otros estudios de laboratorio relevantes (incluida la anatomía patológica) deben obtenerse antes de iniciar la terapia, a fin de aislar e identificar el/los organismo/s causantes. La terapia podrá establecerse antes de conocerse los resultados de los cultivos y de los otros estudios de laboratorio. Sin embargo, una vez disponibles estos resultados, debe ajustarse la terapia antifúngica según corresponda.



La pauta posológica de Mycamine depende del peso del paciente de acuerdo con las siguientes tablas:

#### Uso en pacientes adultos, adolescentes $\geq$ 16 años y ancianos

<u>Indicación</u>		
	Peso > 40 kg	Peso $\leq$ 40 kg
Tratamiento de la candidiasis invasiva	100 mg/día*	2 mg/kg/día*
Tratamiento de la candidiasis esofágica	150 mg/día	3 mg/kg/día
Profilaxis de la infección por <i>Candida</i>	50 mg/día	1 mg/kg/día

\*Si la respuesta del paciente no es la adecuada (por ejemplo, si los cultivos siguen siendo positivos o si su cuadro clínico no mejora), la dosis puede incrementarse a 200 mg/día en los pacientes que pesen > 40 kg o 4 mg/kg/día en los pacientes que pesen  $\leq$  40 kg.

#### Duración del tratamiento

Candidiasis invasiva: La duración del tratamiento para la infección por *Candida* debe ser, como mínimo, de 14 días. El tratamiento antifúngico debe continuarse durante al menos una semana más tras la obtención de dos cultivos sanguíneos consecutivos negativos, y **después** de la resolución de los síntomas y signos clínicos de la infección.

Candidiasis esofágica: Para el tratamiento de la candidiasis esofágica, Mycamine debe administrarse durante al menos una semana tras la resolución de los síntomas y signos clínicos.

Profilaxis de las infecciones por *Candida*: Para la profilaxis de la infección por *Candida*, Mycamine debe administrarse durante al menos una semana tras la recuperación del recuento de neutrófilos.

#### Uso en niños (neonatos incluidos) y adolescentes < 16 años

<u>Indicación</u>		
	Peso corporal > 40 kg	Peso corporal $\leq$ 40 kg
Tratamiento de la candidiasis invasiva	100 mg/día*	2 mg/kg/día*
Profilaxis de la infección por <i>Candida</i>	50 mg/día	1 mg/kg/día

\*Si la respuesta del paciente no es la adecuada (por ejemplo, si los cultivos siguen siendo positivos o si su cuadro clínico no mejora) la dosis puede incrementarse a 200 mg/día en pacientes que pesen > 40 kg o a 4 mg/kg/día en pacientes que pesen  $\leq$  40 kg.

#### Duración del tratamiento

Candidiasis invasiva: La duración del tratamiento para la infección por *Candida* debe ser, como mínimo, de 14 días. El tratamiento antifúngico debe continuarse durante al menos una semana tras la obtención de dos cultivos sanguíneos consecutivos negativos, y **después** de la resolución de los síntomas y signos clínicos de la infección.

Profilaxis de las infecciones por *Candida*: Para la profilaxis de la infección por *Candida*, Mycamine debe administrarse durante al menos una semana tras la recuperación del recuento de neutrófilos. La experiencia sobre el uso de Mycamine en pacientes menores de dos años es limitada.

#### Sexo/Raza

No se precisa ningún ajuste de la dosis en función del sexo o de la raza (ver sección 5.2).

#### Uso en pacientes con insuficiencia hepática

No se precisa ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (ver sección 5.2). En la actualidad no se dispone de datos relativos al uso de Mycamine en pacientes con insuficiencia hepática grave y, por tanto, no se recomienda su uso en dichos pacientes (ver sección 4.4).

#### Uso en pacientes con insuficiencia renal

No se precisa ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2).

Tras su reconstitución y dilución, la solución se administrará mediante perfusión intravenosa durante aproximadamente 1 hora. Las perfusiones realizadas con mayor rapidez suelen desencadenar con más frecuencia reacciones mediadas por histamina.

Ver sección 6.6 para leer las instrucciones para la reconstitución.

### 4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

#### **Efectos hepáticos:**

**En ratas, tras un periodo de tratamiento de 3 meses o superior se observó el desarrollo de focos de alteración hepatocitaria (FAH) y de tumores hepatocelulares. El supuesto umbral para el desarrollo de tumores en ratas se encontraba aproximadamente en el rango de la exposición clínica. Se debe tener en cuenta la relevancia de este hallazgo para el uso terapéutico en humanos. Hay que monitorizar estrechamente la función hepática durante el tratamiento con micafungina. Para minimizar el riesgo de regeneración adaptativa y la potencial formación posterior de un tumor hepático, se recomienda interrumpir cuanto antes el tratamiento si los niveles de alanina aminotransferasa/aspartato aminotransferasa (ALAT/ASAT) se incrementan de forma significativa y persistente. El tratamiento con micafungina debe llevarse a cabo en base a una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo, particularmente en los pacientes que padecen una insuficiencia hepática grave o una insuficiencia hepática crónica con procesos preneoplásicos comprobados, como fibrosis hepática avanzada, cirrosis, hepatitis vírica, trastorno hepático neonatal o defecto enzimático congénito, o que están recibiendo un tratamiento concomitante con propiedades hepatotóxicas o genotóxicas.**

El tratamiento con micafungina se asoció con un deterioro significativo de la función hepática (incremento de ALAT, ASAT o de la bilirrubina total > 3 veces el límite superior del rango normal (LSN)) tanto en voluntarios sanos como en pacientes. En algunos pacientes se han notificado alteraciones hepáticas más graves, hepatitis o fracaso hepático con casos mortales. Los pacientes pediátricos menores de un año, tienen más probabilidad de sufrir una lesión hepática (ver sección 4.8).

No existen datos suficientes sobre la farmacocinética de la micafungina en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 5.2).

Durante la administración de micafungina pueden producirse reacciones anafilácticas, incluido el shock anafiláctico. Si se producen estas reacciones, debe suspenderse la perfusión de micafungina y administrarse el tratamiento adecuado.

Se han notificado casos raros de hemólisis, incluyendo hemólisis intravascular aguda o anemia hemolítica, en pacientes tratados con micafungina. Los pacientes con datos clínicos o de laboratorio de hemólisis durante el tratamiento con micafungina deben ser cuidadosamente monitorizados para detectar cualquier empeoramiento de estas condiciones hemolíticas, y para evaluar la relación beneficio/riesgo de continuar con el tratamiento con micafungina.

Micafungina puede causar alteraciones renales, fracaso renal y resultados anómalos en las pruebas de función renal. Los pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados para detectar cualquier empeoramiento de la función renal.

La incidencia de algunas reacciones adversas fue superior en los pacientes pediátricos que en los adultos (ver sección 4.8).

Este medicamento para uso intravenoso contiene lactosa. Los pacientes intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Micafungina tiene un escaso potencial de interacción con los medicamentos metabolizados a través de las vías mediadas por el citocromo CYP3A.

Se llevaron a cabo estudios de interacciones farmacológicas en individuos sanos para evaluar el potencial de interacción entre micafungina y micofenolato mofetilo, ciclosporina, tacrolimus, prednisolona, sirolimus, nifedipino, fluconazol, ritonavir, rifampicina, itraconazol, voriconazol y anfotericina B. En estos estudios no se observaron alteraciones farmacocinéticas de micafungina. No se precisan ajustes de la dosis de micafungina cuando estos medicamentos se administran de forma concomitante. La exposición (AUC) de itraconazol, sirolimus y nifedipino se incrementó ligeramente en presencia de micafungina (22%, 21% y 18%, respectivamente).

En los pacientes tratados con sirolimus, nifedipino o itraconazol en combinación con Mycamine debe monitorizarse la toxicidad de sirolimus, nifedipino o itraconazol, y, si es necesario, debe reducirse la dosis de estos medicamentos.

#### **4.6 Embarazo y lactancia**

No existen datos suficientes sobre la utilización de micafungina en mujeres embarazadas. En estudios en animales, micafungina cruzó la barrera placentaria y se observó toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos.

Mycamine no debería utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario.

Se desconoce si micafungina se excreta en la leche humana materna. Los estudios realizados en animales han demostrado la excreción de micafungina en la leche materna. La decisión de continuar o interrumpir el periodo de lactancia o de continuar o interrumpir el tratamiento con Mycamine debe tomarse teniendo en cuenta el beneficio que supone la lactancia para el neonato y el beneficio que supone Mycamine para la madre.

En estudios en animales se ha observado toxicidad testicular (ver sección 5.3). Micafungina puede alterar potencialmente la fertilidad masculina en humanos.

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios de los efectos del medicamento sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, pueden aparecer reacciones adversas que pueden influir sobre la capacidad de conducir y usar máquinas (ver sección 4.8).

#### **4.8 Reacciones adversas**

El perfil de seguridad de micafungina se basa en los ensayos clínicos realizados con 3028 pacientes tratados con micafungina: 2002 pacientes con infecciones por *Candida* (incluyendo candidemia, candidiasis invasiva y candidiasis esofágica), 375 pacientes con aspergilosis invasiva (principalmente infecciones refractarias) y 651 pacientes en profilaxis de infecciones sistémicas fúngicas.

Los pacientes tratados con micafungina en los ensayos clínicos representan una población crítica de pacientes con enfermedades graves, que requieren múltiples fármacos, incluyendo quimioterapia antineoplásica, inmunosupresores sistémicos potentes y antibióticos de amplio espectro. Estos pacientes presentaban una amplia variedad de enfermedades subyacentes complejas, como neoplasias hematológicas e infección por VIH, o eran receptores de trasplantes y/o estaban siendo tratados en unidades de cuidados intensivos. Los pacientes tratados de forma profiláctica con micafungina estuvieron sometidos a un trasplante de células precursoras hematopoyéticas (TCPH) y presentaban alto riesgo de contraer infecciones fúngicas.

En total, el 32,2% de los pacientes presentaron reacciones adversas. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron náuseas (2,8%), incremento de la fosfatasa alcalina en sangre (2,7%), flebitis (2,5%, principalmente en pacientes infectados por VIH con vías periféricas), vómitos (2,5%) e incremento de la aspartato aminotransferasa (2,3%). No se observaron diferencias clínicamente significativas cuando se analizaron los datos de seguridad en función del sexo o la raza.

En la siguiente tabla se enumeran las reacciones adversas en función de la clasificación por órganos y sistemas, y de acuerdo con el término preferido por MedDRA. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

<b>Clasificación de Órganos y Sistemas</b>	<b>Frecuente</b> ≥ 1/100 a < 1/10	<b>Poco frecuente</b> ≥ 1/1000 a < 1/100	<b>Rara</b> ≥ 1/10.000 a < 1/1000	<b>Desconocida</b> (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
<b><u>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</u></b>	leucopenia, neutropenia, anemia	pancitopenia, trombocitopenia, eosinofilia, hipoalbuminemia	anemia hemolítica, hemólisis (ver sección 4.4)	
<b><u>Trastornos del sistema inmune</u></b>		reacción anafiláctica/anafilactoide (ver sección 4.4), hipersensibilidad		
<b><u>Trastornos endocrinos</u></b>		hiperhidrosis		
<b><u>Trastornos del metabolismo y la nutrición</u></b>	hipopotasemia, hipomagnesemia, hipocalcemia	hiponatremia, hiperpotasemia, hipofosfatemia, anorexia		
<b><u>Trastornos psiquiátricos</u></b>		Insomnio, ansiedad, confusión		
<b><u>Trastornos del sistema nervioso</u></b>	cefalea	somnolencia, temblor, mareo, alteración del sentido del gusto		
<b><u>Trastornos cardiacos</u></b>		taquicardia, palpitaciones, bradicardia		
<b><u>Trastornos vasculares</u></b>	flebitis	hipotensión, hipertensión, sofocos		shock
<b><u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u></b>		disnea		
<b><u>Trastornos gastrointestinales</u></b>	náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal	dispepsia, estreñimiento		
<b><u>Trastornos hepatobiliares</u></b>	incremento de la fosfatasa alcalina en sangre, incremento de la aspartato aminotransferasa, incremento de la alanita	fracaso hepático (ver sección 4.4), incremento de la gammaglutamiltransferasa, ictericia, colestasis, hepatomegalia, hepatitis		lesión hepatocelular con casos mortales (ver sección 4.4)

<b>Clasificación de Órganos y Sistemas</b>	<b>Frecuente</b> ≥ 1/100 a < 1/10	<b>Poco frecuente</b> ≥ 1/1000 a < 1/100	<b>Rara</b> ≥ 1/10.000 a < 1/1000	<b>Desconocida</b> (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
	aminotransferasa, incremento de la bilirrubina en sangre (incluyendo hiperbilirrubinemia), pruebas hepáticas funcionales anómalas			
<b><u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u></b>	exantema	urticaria, prurito, eritema		
<b><u>Trastornos renales y urinarios</u></b>		incremento de la creatinina sérica, incremento de la urea sérica, empeoramiento de la insuficiencia renal		alteración renal (ver sección 4.4), fracaso renal agudo
<b><u>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</u></b>	pirexia, rigidez	trombosis en el lugar de inyección, inflamación en el lugar de perfusión, dolor en el lugar de inyección, edema periférico		
<b><u>Exploraciones complementarias</u></b>		incremento de la lactato deshidrogenasa en sangre		

#### Posibles síntomas de tipo alérgico

En los ensayos clínicos se han notificado síntomas como exantema y rigidez. La mayoría fueron de intensidad leve a moderada, y no limitaron el tratamiento. Durante la terapia con micafungina y solo en pacientes con enfermedades subyacentes graves (como SIDA en fase avanzada, neoplasias), que requerían múltiples medicaciones concomitantes, se notificaron reacciones graves de forma poco frecuente (p. ej. reacción anafiláctica 0,2%, 6/3028).

#### Reacciones hepáticas adversas

La incidencia global de reacciones hepáticas adversas en los pacientes tratados con micafungina en ensayos clínicos fue de 8,6% (260/3028). La mayoría de las reacciones hepáticas adversas fueron leves y moderadas. Las reacciones más frecuentes fueron el incremento de fosfatasa alcalina (FA) (2,7%), ASAT (2,3%), ALAT (2,0%), bilirrubina en sangre (1,6%) y las alteraciones en las pruebas de función hepática (1,5%). Algunos pacientes (1,1%; 0,4% graves) interrumpieron el tratamiento debido a algún acontecimiento hepático. De forma poco frecuente, se observaron casos de insuficiencia hepática grave (ver sección 4.4).

#### Reacciones locales en el lugar de la inyección

Ninguna de las reacciones adversas en el lugar de la inyección limitó el tratamiento.

#### Pacientes pediátricos

La incidencia de algunas reacciones adversas (enumeradas en la siguiente tabla) fue superior en los pacientes pediátricos que en los adultos. Además, los pacientes pediátricos menores de 1 año de edad experimentaron con el doble de frecuencia un incremento en ALAT, ASAT y FA que los pacientes pediátricos de mayor edad (ver sección 4.4). La razón más probable para estas diferencias fueron las diferentes enfermedades que sufren estos pacientes en comparación con los adultos u otros pacientes

pediátricos de mayor edad observadas en los ensayos clínicos. Al inicio del ensayo, la proporción de pacientes pediátricos con neutropenia era varias veces superior a la de los pacientes adultos (40,2% y 7,3% de niños y adultos, respectivamente), al igual que pacientes TCPH alogénicos (29,4% y 13,4% respectivamente) y tumores hematológicos (29,1% y 8,7%, respectivamente).

#### **Trastornos de la sangre y del sistema linfático**

*frecuentes* trombocitopenia

#### **Trastornos cardiacos**

*poco frecuentes* taquicardia

#### **Trastornos vasculares**

*frecuentes* hipertensión, hipotensión

#### **Trastornos hepatobiliares**

*frecuentes* hiperbilirrubinemia, hepatomegalia

#### **Trastornos renales y urinarios**

*frecuentes* fracaso renal agudo, incremento de la urea en sangre

### **4.9 Sobredosis**

En los ensayos clínicos, se han administrado dosis diarias repetidas de hasta 8 mg/kg (dosis total máxima de 896 mg) a pacientes adultos, sin describirse una toxicidad limitante de la dosis. Se describió un error en la administración de la dosis (7,8 mg/kg/día durante 7 días) en un paciente recién nacido. No se observaron reacciones adversas asociadas a esta dosis elevada.

No se dispone de experiencia relacionada con sobredosis de micafungina. En caso de sobredosis, se deberá administrar un tratamiento sintomático y medidas generales de apoyo. Micafungina se une fuertemente a las proteínas y no es dializable.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Otros antimicóticos para uso sistémico, código ATC: J02AX05

#### **Mecanismo de acción**

Micafungina inhibe de forma no competitiva la síntesis de 1,3-β-D-glucano, un componente esencial de la pared celular fúngica. 1,3-β-D-glucano no está presente en las células de los mamíferos.

Micafungina presenta actividad fungicida frente a la mayoría de las especies de *Candida* e inhibe de forma importante el crecimiento activo de los filamentos (*hyphae*) de las especies de *Aspergillus*.

#### **Relación FC-FD**

Se observó una interacción farmacodinámica aditiva o sinérgica entre micafungina y anfotericina B en un modelo de aspergilosis pulmonar en ratón (inmunosupresión con hidrocortisona, infección intranasal con *Aspergillus fumigatus*).

#### **Mecanismos de resistencia**

Al igual que ocurre con todos los agentes antimicrobianos, se han notificado casos de sensibilidad reducida y resistencia, no han de descartarse resistencias cruzadas con otras equinocandinas. La sensibilidad reducida a las equinocandinas se ha asociado a mutaciones en el gen codificante de Fks1 para una subunidad principal de la glucano sintetasa.

#### Puntos de corte

Las pruebas de sensibilidad se desarrollaron de acuerdo a unas modificaciones de los métodos del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI): M27-A2 (para especies de *Candida*) y M38-A (para especies de *Aspergillus*), respectivamente. Hasta la fecha no se han establecido técnicas estandarizadas para las pruebas de sensibilidad de los inhibidores de la síntesis del 1,3-β-D-glucano, y los resultados de las pruebas de sensibilidad no se corresponden necesariamente con los resultados clínicos.

Aunque no se han establecido puntos de corte de concentración mínima inhibitoria (CMI) para las equinocandinas, una CMI de ≤ 2 mg/l abarca > 99 % de todos los aislamientos clínicos de *Candida spp* sin dividir ningún grupo de especies, y representa una concentración fácil de mantener durante todo el intervalo de administración. Las infecciones causadas por *Candida* en este rango de CMI probablemente responderán al tratamiento.

La prevalencia de resistencias puede variar geográficamente y con el tiempo para especies determinadas, y es importante disponer de información local de resistencias, sobre todo cuando se tratan infecciones graves. Esta información ha de considerarse sólo como una guía de probabilidades acerca de si los microorganismos serán o no sensibles a micafungina. Donde aplique, se indica entre paréntesis el rango europeo de resistencia adquirida para los diferentes microorganismos.

<u>Especies frecuentemente sensibles [rangos de CMI en Europa, mg/l]</u>
<i>Candida albicans</i> [0,007-0,25] <i>Candida glabrata</i> [0,007-0,12] <i>Candida tropicalis</i> [0,007-0,12] <i>Candida krusei</i> [0,015-0,12] <i>Candida kefyr</i> [0,03-0,06] <i>Candida parapsilosis</i> [0,12-2] <i>Candida guilliermondii</i> [0,5] <i>Candida lusitaniae</i> [0,12-0,25] <i>Candida spp.</i> [0,015-0,5] (incl. <i>C. famata</i> , <i>C. dubliniensis</i> , <i>C. lipolytica</i> , <i>C. pelliculosa</i> , <i>C. rugosa</i> , <i>C. stellatoidea</i> y <i>C. zeylanoides</i> )  <i>Aspergillus fumigatus</i> <i>Aspergillus flavus</i> <i>Aspergillus niger</i> <i>Aspergillus terreus</i> <i>Aspergillus nidulans</i> <i>Aspergillus versicolor</i>  La forma micelial de los hongos dimórficos (p. ej. <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Blastomyces dermatitidis</i> , <i>Coccidioides immitis</i> )
<u>Especies para las que la resistencia adquirida puede suponer un problema</u>
Ninguna
<u>Organismos con resistencia inherente</u>
<i>Cryptococcus spp.</i> <i>Pseudoallescheria spp.</i> <i>Scedosporium spp.</i> <i>Fusarium spp.</i>

*Trichosporon* spp.  
*Zygomycetes* spp.

### Información obtenida a partir de ensayos clínicos

**Candidemia y candidiasis invasiva:** Micafungina (100 mg/día o 2 mg/kg/día) fue igual de eficaz y mejor tolerada que anfotericina B liposomal (3 mg/kg) como tratamiento de primera línea de la candidemia y de la candidiasis invasiva en un ensayo aleatorizado, doble ciego, multinacional de no inferioridad. Micafungina y anfotericina B liposomal se administraron durante una mediana de duración de 15 días (rango de 4 a 42 días en adultos; de 12 a 42 días en niños).

La no inferioridad se demostró para los pacientes adultos y se obtuvieron resultados similares para las subpoblaciones pediátricas (neonatos y prematuros incluidos). Los resultados de eficacia fueron consistentes, con independencia de las especies de *Candida* causales, del sitio original de la infección y del estado de neutropenia (ver la Tabla). Micafungina mostró un menor descenso medio del pico de la tasa estimada de filtración glomerular durante el tratamiento (P<0,001) y una menor incidencia de reacciones asociadas a la perfusión (P=0,001) que anfotericina B liposomal.

### Éxito global del tratamiento en el grupo de tratamiento por protocolo, estudio de candidiasis invasiva

	Micafungina		Anfotericina B liposomal		% Diferencia [IC 95%]
	N	n (%)	N	n (%)	
<b>Pacientes adultos</b>					
Éxito global del tratamiento	202	181 (89,6)	190	170 (89,5)	0,1 [-5,9, 6,1] †
Éxito global del tratamiento respecto al estado de la neutropenia					
Neutropenia al comienzo	24	18 (75,0)	15	12 (80,0)	0,7 [-5,3, 6,7] ‡
Sin neutropenia al comienzo	178	163 (91,6)	175	158 (90,3)	
<b>Pacientes pediátricos</b>					
Éxito global del tratamiento	48	35 (72,9)	50	38 (76,0)	-2,7 [-17,3, 11,9] §
< 2 años de edad	26	21 (80,8)	31	24 (77,4)	
Prematuros	10	7 (70,0)	9	6 (66,7)	
Neonatos (0 días a < 4 semanas)	7	7 (100)	5	4 (80)	
2 a 15 años de edad	22	14 (63,6)	19	14 (73,7)	
<b>Éxito global de tratamiento combinado para adultos y niños según la especie de <i>Candida</i></b>					
<i>Candida albicans</i>	102	91 (89,2)	98	89 (90,8)	
Especies diferentes a <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)	

† Tasa de micafungina menos tasa de anfotericina B liposomal e intervalo de confianza bilateral del 95% para la diferencia en la tasa global de éxito se basa en una aproximación normal con una muestra grande.

‡ Ajustado para el estado de la neutropenia; variable primaria.

§ La población pediátrica no se incluyó en la prueba de no inferioridad.

¶ La eficacia clínica también se observó (< 5 pacientes) en las siguientes especies *Candida*: *C. guilliermondii*, *C. famata*, *C. lusitaniae*, *C. utilis*, *C. inconspicua* and *C. dubliniensis*.

**Candidiasis esofágica:** En un ensayo aleatorizado, doble ciego de micafungina frente a fluconazol en el tratamiento de primera línea para la candidiasis esofágica, 518 pacientes recibieron al menos una dosis del medicamento de estudio. La mediana de duración del tratamiento fue de 14 días y la mediana de dosis media diaria fue de 150 mg para micafungina (N=260) y de 200 mg para fluconazol (N=258). El grado endoscópico observado al final del tratamiento fue de 0 (cura endoscópica) para el 87,7%



(228/260) y el 88,0% (227/258) de los pacientes en los grupos de micafungina y fluconazol, respectivamente (IC de 95% para una diferencia: [-5,9%, 5,3%]). El límite inferior del IC de 95% se encontraba por encima del margen predefinido de no inferioridad del -10%, demostrando no inferioridad. La naturaleza e incidencia de los efectos adversos fueron similares entre los grupos de tratamiento.

*Profilaxis:* micafungina fue más eficaz que fluconazol en la prevención de infecciones fúngicas invasivas en una población de pacientes con alto riesgo de desarrollar una infección fúngica sistémica (pacientes sometidos a un trasplante de células precursoras hematopoyéticas [TCPH] en un ensayo aleatorizado, doble ciego, multicéntrico). El éxito de tratamiento se definió como la ausencia hasta el final del ensayo de infección fúngica sistémica, ya sea demostrada, probable o sospechosa. La mayoría de los pacientes (97%, N=882) tenían neutropenia al inicio (< 200 neutrófilos/ $\mu$ l). La neutropenia persistió durante una mediana de 13 días. Se fijó una dosis diaria de 50 mg (1,0 mg/kg) para micafungina y de 400 mg (8 mg/kg) para fluconazol. El periodo medio de tratamiento fue de 19 días para micafungina y de 18 días para fluconazol en la población adulta (N=798) y de 23 días para los dos ramas de tratamiento en la población pediátrica (N=84).

La tasa de éxito del tratamiento fue desde un punto de vista estadístico significativamente superior para micafungina que para fluconazol (1,6% frente al 2,4% de infecciones de brecha). Se observaron infecciones de brecha por *Aspergillus* en 1 frente a 7 pacientes y se observaron infecciones de brecha por *Candida* demostradas o probables en 4 y 2 pacientes de los grupos de micafungina y fluconazol, respectivamente. Otras infecciones de brecha fueron causadas por *Fusarium* (1 y 2 pacientes, respectivamente) y *Zygomycetes* (1 y 0 pacientes, respectivamente). La naturaleza e incidencia de las reacciones adversas fue similar entre los dos grupos de tratamiento.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

Micafungina es un medicamento administrado por vía intravenosa.

La farmacocinética es lineal en todo el rango de dosis diarias desde 12,5 mg a 200 mg, y desde 3 mg/kg a 8 mg/kg. No existe evidencia de acumulación sistémica con la administración repetida y el estado estacionario se alcanza normalmente en 4 ó 5 días.

### Distribución

Tras la administración intravenosa, las concentraciones de micafungina muestran un descenso biexponencial. El medicamento se distribuye rápidamente en los tejidos.

En la circulación sistémica, micafungina se une fuertemente a las proteínas plasmáticas (> 99%), fundamentalmente a la albúmina. La unión a albúmina es independiente de la concentración de micafungina (10–100  $\mu$ g/ml).

El volumen de distribución en el estado estacionario (V<sub>ss</sub>) fue aproximadamente de 18-19 litros.

### Metabolismo

Micafungina no modificada es el compuesto principal en la circulación sistémica. Se ha demostrado que micafungina se metaboliza en varios compuestos; se han detectado los compuestos M-1 (forma catecol), M-2 (forma metoxi de M1) y M-5 (hidroxilación en la cadena lateral) de micafungina en la circulación sistémica. La exposición a estos metabolitos es baja, y éstos no contribuyen a la eficacia global de micafungina.

Aunque micafungina es un sustrato del citocromo CYP3A *in vitro*, la hidroxilación por CYP3A no es una vía principal para el metabolismo de micafungina *in vivo*.

### Eliminación y excreción

La semivida terminal media es aproximadamente 10-17 horas, y se mantiene consistente entre dosis de hasta 8 mg/kg, y tras la administración única y la administración repetida. El aclaramiento total fue de 0,15-0,3 ml/min/kg en sujetos sanos y en pacientes adultos, y es independiente de la dosis tras la administración única y la administración repetida.

Tras la administración de una única dosis intravenosa de <sup>14</sup>C-micafungina (25 mg) a voluntarios sanos, el 11,6% de la radiactividad se detectó en orina y el 71,0% en las heces, durante 8 días. Estos datos

indican que la eliminación de micafungina es fundamentalmente no renal. Los metabolitos M-1 y M-2 se detectaron en plasma únicamente en concentraciones traza y el metabolito M-5, el más abundante, constituyó un total del 6.5%, en relación al compuesto origen.

#### Poblaciones especiales

**Pacientes pediátricos:** En los pacientes pediátricos, los valores de AUC fueron, a lo largo del rango de dosis de 0,5-4 mg/kg, proporcionales a la dosis. El aclaramiento se vio afectado por la edad, con valores medios de eliminación en niños pequeños (2-11 años) aproximadamente 1,3 veces superiores a los presentes en niños de mayor edad (12-17 años). Los niños mayores presentaron valores medios de aclaramiento similares a los determinados en los pacientes adultos. El aclaramiento medio en niños prematuros (edad gestacional de aproximadamente 26 semanas) es unas 5 veces superior al de los adultos.

**Ancianos:** Cuando se administró una única perfusión de 50 mg a lo largo de 1 hora, la farmacocinética de micafungina en ancianos (con edades entre 66 y 78 años) fue similar a la de los sujetos jóvenes (20-24 años). No se precisa de ningún ajuste de dosis en personas mayores.

**Pacientes con insuficiencia hepática:** En un ensayo llevado a cabo en pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación Child-Pugh 7-9), (n=8), la farmacocinética de micafungina no difirió significativamente de la de las personas sanas (n=8). Por lo tanto, no se precisa realizar ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. La farmacocinética de micafungina no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

**Pacientes con insuficiencia renal:** La insuficiencia renal grave (Tasa de filtración glomerular [TFG] < 30 ml/min) no afectó de forma significativa a la farmacocinética de micafungina. No se precisa realizar ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

**Sexo/Raza:** El sexo y la raza (caucásica, negra y oriental) no tuvieron influencia significativa sobre los parámetros farmacocinéticos de micafungina. No se requiere ajuste de dosis de micafungina en función del sexo o de la raza.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

El desarrollo de focos de alteración hepatocitaria (FAH) y de tumores hepatocelulares en ratas dependía tanto de la dosis como de la duración del tratamiento con micafungina. Los FAH registrados tras un tratamiento de 13 semanas o más persistieron después de haber retirado el tratamiento durante un periodo de 13 semanas y evolucionaron a tumores hepatocelulares tras un periodo sin tratamiento que perduró durante el periodo de vida de las ratas. No se han llevado a cabo estudios de carcinogenicidad, pero se evaluó el desarrollo de FAH en ratas hembra tras haber transcurrido 20 y 18 meses de haber interrumpido el tratamiento de 3 y 6 meses respectivamente. En ambos estudios se observó un mayor número/incidencias de tumores hepatocelulares tras los periodos sin tratamiento de 18 y 20 meses de duración, tanto en el grupo con dosis bajas de 32 mg/kg/día como en el grupo con dosis altas (aunque no fueron estadísticamente significativos). La exposición plasmática en el presunto umbral para el desarrollo de tumores en ratas (es decir, la dosis en la que no se detectan ni FAH ni tumores hepáticos) se encontraba dentro del rango de la exposición clínica. Se desconoce la relevancia del potencial hepatocarcinogénico de la micafungina en el uso terapéutico en humanos.

Los estudios toxicológicos de micafungina mostraron, tras administrar repetidas dosis intravenosas en ratas y/o perros, efectos adversos en el hígado, tracto urinario, hematíes y órganos reproductores masculinos. Los niveles de exposición a los que no aparecen estos efectos (NOAEL) estaban en el mismo rango que los niveles clínicos de exposición o por debajo de éstos. Por lo tanto, la aparición de estos efectos adversos cabría esperarse durante el uso clínico humano de micafungina.

En las pruebas estándar de seguridad farmacológica los efectos cardiovasculares y de liberación de histamina producidos por micafungina fueron evidentes, y parecieron depender del tiempo de duración por encima del umbral. La prolongación del tiempo de perfusión, que reduce el pico de concentración en plasma, parece reducir estos efectos.

En estudios de toxicidad con dosis repetidas en ratas, los signos de hepatotoxicidad incluyeron incrementos en los niveles de enzimas hepáticas y cambios degenerativos de los hepatocitos, acompañados de signos de regeneración compensatoria. En perro, los efectos hepáticos observados fueron incremento de peso e hipertrofia centrilobular; no se observaron cambios degenerativos de los hepatocitos.

En ratas, se observó la vacuolización del epitelio renal pélvico, así como vacuolización y engrosamiento (hiperplasia) del epitelio de la vejiga en estudios de 26 semanas con dosis repetidas. En otro estudio de 26 semanas de duración, la hiperplasia de células transicionales de la vejiga urinaria presentó una incidencia mucho menor. Tras un periodo de seguimiento de 18 meses, se demostró la reversibilidad de estos signos. La duración de la administración de micafungina en estos estudios con ratas (6 meses) excede la duración habitual de la administración de micafungina en pacientes (ver sección 5.1).

Micafungina hemolizó la sangre de conejo *in vitro*. En las ratas, se observaron signos de anemia hemolítica cuando se administraron repetidas dosis rápidas de micafungina intravenosa. En estudios a dosis repetidas realizados en perros, no se observó anemia hemolítica.

En los estudios de toxicidad sobre el desarrollo y la reproducción, se observó una reducción del peso de los cachorros al nacer. Hubo un aborto en conejos con dosis de 32 mg/kg/día. Las ratas macho tratadas por vía intravenosa durante 9 semanas mostraron vacuolización de las células epiteliales del epidídimo ductal, incrementos en el peso del epidídimo y una reducción del número de células espermáticas (en un 15%); no obstante, en estudios de 13 y 26 semanas de duración no aparecieron estos cambios. En perros adultos, se observaron efectos como atrofia de los túbulos seminíferos con vacuolización del epitelio seminífero y disminución de esperma en los epidídimos, tras el tratamiento prolongado (39 semanas), pero no después de 13 semanas de tratamiento. En los perros jóvenes, las 39 semanas de tratamiento no indujeron lesiones en los testículos ni en el epidídimo de forma dosis dependiente al final del tratamiento, pero tras un periodo de 13 semanas sin tratamiento, sí se hizo patente un incremento dosis dependiente de estas lesiones en los grupos tratados. No se observó ninguna alteración de la fertilidad masculina o femenina en los estudios de fertilidad y de desarrollo embriológico en ratas.

Micafungina no resultó mutagénica o clastogénica cuando se evaluaron sus acciones mediante una batería estándar de pruebas *in vitro* e *in vivo*, entre los que se encontraba un estudio *in vitro* sobre síntesis no programada de ADN utilizando hepatocitos de rata.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Lactosa monohidrato

Ácido cítrico anhidro (para ajustar el pH)

Hidróxido sódico (para ajustar el pH)

## 6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse o infundirse simultáneamente con otros medicamentos, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

## 6.3 Periodo de validez

Vial intacto (sin abrir): 3 años.

### Concentrado reconstituido en el vial:

Se ha comprobado la estabilidad química y física del producto en uso durante 48 horas a 25°C, cuando se reconstituye con solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) para perfusión o con solución de glucosa 50 mg/ml (5%) para perfusión.

### Solución diluida para perfusión:

Se ha comprobado que la estabilidad química y física que permite su uso es de 96 horas a 25°C, protegida de la luz, cuando se diluye con solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) para perfusión o con solución de glucosa 50 mg/ml (5%) para perfusión.

Mycamine no contiene conservantes. Desde el punto de vista microbiológico, las soluciones diluidas y reconstituidas deben utilizarse inmediatamente. Si no se usan de forma inmediata, los tiempos y condiciones de conservación previas a su uso son responsabilidad del usuario, y no deberían superar las 24 horas a una temperatura entre 2 y 8°C, a menos que la reconstitución y la dilución se hayan producido en condiciones asépticas controladas y validadas.

## 6.4 Precauciones especiales de conservación

Viales intactos (sin abrir): Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Para las condiciones de conservación del medicamento reconstituido y diluido, ver sección 6.3.

## 6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio Tipo I de 10 ml con tapón de goma de isobutileno-isopreno (teflón laminado) y con caperuza “flip-off”. El vial está precintado con una película protectora UV.

Se suministra en cajas de 1 vial.

## 6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Mycamine no debe mezclarse o infundirse simultáneamente con otros medicamentos excepto aquellos mencionados más abajo.

Mycamine se reconstituye y diluye, utilizando técnicas asépticas a temperatura ambiente, tal y como se indica a continuación:

1. La caperuza plástica debe retirarse del vial y el tapón debe desinfectarse con alcohol.
2. Deben inyectarse lenta y asépticamente dentro de cada vial junto a la pared interna, 5 ml de solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) para perfusión o solución de glucosa 50 mg/ml (5%) para perfusión (tomados de una botella/bolsa de 100 ml). Aunque el concentrado hará espuma, debe tenerse especial cuidado en minimizar la cantidad de espuma generada. Debe reconstituirse un número suficiente de viales de Mycamine para obtener la dosis necesaria en mg (consultar la tabla a continuación).

3. El vial debe girarse con suavidad. NO DEBE AGITARSE. El polvo se disolverá completamente. El concentrado debe usarse inmediatamente. El vial es para un único uso. Por lo tanto, el concentrado reconstituido no utilizado debe desecharse inmediatamente.
4. Todo el concentrado reconstituido debe retirarse de cada vial y devolverse a la botella/bolsa de perfusión de la que fue tomado inicialmente. La solución diluida para perfusión debe utilizarse inmediatamente. Se ha comprobado que la estabilidad química y física permite el uso del medicamento durante 96 horas a 25°C siempre que esté protegido de la luz, y la dilución se realice tal y como se ha descrito anteriormente.
5. La botella/bolsa para la perfusión debe invertirse cuidadosamente para dispersar la solución diluida pero NO debe agitarse para evitar la formación de espuma. No debe utilizarse la solución si está turbia o se ha formado precipitado.
6. La botella/bolsa que contiene la solución diluida para perfusión debe introducirse en una bolsa opaca con precinto para protegerla de la luz.

#### Preparación de la solución para perfusión

<b>Dosis (mg)</b>	<b>Vial de Mycamine a utilizar (mg/vial)</b>	<b>Volumen de cloruro sódico (0,9%) o de glucosa (5%) a añadir en cada vial</b>	<b>Volumen (concentración) de polvo reconstituido</b>	<b>Perfusión estándar (hasta 100 ml) Concentración 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

Tras la reconstitución y dilución, la solución se debe administrar mediante perfusión intravenosa durante aproximadamente 1 hora.

#### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Astellas Pharma GmbH  
Neumarkter Str. 61  
D-81673 Munich  
Alemania

#### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

#### **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

#### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

## **ANEXO II**

- A. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACION  
RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

## **A. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACION RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Astellas Ireland Co. Ltd  
Killorglin  
Co. Kerry  
Irlanda

## **B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

### **• CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACIÓN Y USO IMPUESTAS AL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (Ver anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

### **• CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO.**

El Titular de la Autorización de Comercialización debe garantizar que, antes del lanzamiento del producto, los facultativos prescriptores del producto recibirán una lista de comprobación para la prescripción para asegurar que:

- Mycamine está contraindicada si el paciente tiene antecedentes de hipersensibilidad a la micafungina o a alguno de sus excipientes.
  - Mycamine no debe usarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario.
  - Hay que tomar precauciones especiales si el paciente:
    - presenta insuficiencia hepática grave
    - padece alguna patología hepática crónica con procesos preneoplásicos (p. ej. fibrosis hepática avanzada, cirrosis, hepatitis vírica, trastorno hepático neonatal o defectos enzimáticos congénitos)
    - está recibiendo un tratamiento concomitante con propiedades hepatotóxicas y/o genotóxicas
    - presenta antecedentes de hemólisis, anemia hemolítica o insuficiencia renal.
  - A los pacientes que toman sirolimus, nifedipino o itraconazol junto con Mycamine, se les debe monitorizar para detectar toxicidad por sirolimus, nifedipino o itraconazol y se deben reducir las dosis de sirolimus, nifedipino o itraconazol si fuese necesario.
  - Se debe monitorizar estrechamente a los pacientes para detectar cualquier lesión hepática o algún empeoramiento de la función renal.
  - Para minimizar el riesgo de regeneración adaptativa y de la potencial formación posterior de un tumor hepático, se recomienda interrumpir cuanto antes el tratamiento si hay elevación significativa y persistente de ALAT/ASAT.
- 
- **OTRAS CONDICIONES**

#### *Sistema de farmacovigilancia*

El titular de autorización de comercialización debe garantizar que el sistema de farmacovigilancia, tal y como se describe en la versión aprobada el 20 de noviembre de 2007 presentada en el Módulo 1.8.1. de la Solicitud de Autorización de Comercialización, se pone en funcionamiento antes y durante la puesta del producto en el mercado.

#### *Plan de Gestión de Riesgos*

El titular de autorización de comercialización se compromete a realizar los estudios y las actividades adicionales de farmacovigilancia detalladas en el Plan de Farmacovigilancia, tal y como se acuerda en la versión 5.0 del Plan de Gestión de Riesgos (PGR) presentada en el Módulo 1.8.2 de la Solicitud de Autorización de Comercialización y las actualizaciones posteriores del PGR acordadas por el CHMP.

Según las Directrices CHMP sobre los Sistemas de Gestión de Riesgos para productos medicinales para uso humano, los PGR actualizados deberán entregarse a la vez que los Informes Periódicos de Seguridad (IPS).

Además, deberá entregarse un IPS actualizado

- Cuando se reciba información nueva que pueda afectar a las Especificaciones sobre Seguridad actuales, al Plan de Farmacovigilancia o a las Actividades de Minimización de Riesgos
- En un periodo de 60 días tras alcanzar un hito importante (de farmacovigilancia o minimización de riesgos)
- A petición de EMEA



**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Mycamine 50 mg polvo para solución para perfusión

Micafungina

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada vial contiene: 50 mg de micafungina (como sal sódica).

Tras la reconstitución, cada ml contiene 10 mg de micafungina (como sal sódica).

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Lactosa monohidrato, ácido cítrico anhidro e hidróxido de sodio.

Para más información consultar el prospecto

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

1 vial

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Para perfusión intravenosa tras reconstitución y dilución.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Astellas Pharma GmbH  
Neumarkter Str. 61  
D-81673 München  
Alemania

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/0/00/000/000

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lot:

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**VIAL**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Mycamine 50 mg polvo para solución para perfusión  
Micafungina  
Vía intravenosa.

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot:

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

50 mg

**6. OTROS**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Mycamine 100 mg polvo para solución para perfusión

Micafungina

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada vial contiene: 100 mg de micafungina (como sal sódica).

Tras la reconstitución, cada ml contiene 20 mg de micafungina (como sal sódica).

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Lactosa monohidrato, ácido cítrico anhidro e hidróxido de sodio.

Para más información consultar el prospecto

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

1 vial

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Para perfusión intravenosa tras reconstitución y dilución.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Astellas Pharma GmbH  
Neumarkter Str. 61  
D-81673 München  
Alemania

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/0/00/000/000

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lot:

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**VIAL**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Mycamine 100 mg polvo para solución para perfusión  
Micafungina  
Vía intravenosa.

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot:

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

100 mg

**6. OTROS**



## **B. PROSPECTO**

## PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

### **Mycamine 50 mg polvo para solución para perfusión** **Mycamine 100 mg polvo para solución para perfusión** Micafungina

#### **Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

#### **Contenido del prospecto:**

1. Qué es Mycamine y para qué se utiliza
2. Antes de usar Mycamine
3. Cómo usar Mycamine
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Mycamine
6. Información adicional

### **1. QUÉ ES MYCAMINE Y PARA QUÉ SE UTILIZA**

Mycamine es un medicamento antifúngico ya que se usa para tratar infecciones causadas por células fúngicas. Mycamine se utiliza para tratar infecciones fúngicas causadas por células fúngicas o levaduras denominadas *Candida*. Mycamine es eficaz en el tratamiento de infecciones sistémicas (aquellas que han penetrado en el organismo). Interfiere con la producción de una parte de la pared celular fúngica. El hongo necesita una pared celular intacta para vivir y crecer. Mycamine provoca la formación de defectos en la pared celular fúngica, impidiendo al hongo crecer y vivir.

Cuando no existe ningún otro tratamiento antifúngico disponible, su médico le prescribe Mycamine en las siguientes circunstancias, (ver sección 2):

- Para tratar una infección fúngica grave en adultos, adolescentes y niños denominada candidiasis invasiva (Infección que ha penetrado en el organismo).
- Para tratar adultos y adolescentes  $\geq 16$  años con una infección fúngica en el esófago en la que resulta apropiado aplicar el tratamiento por vía intravenosa.
- Para tratar adultos, adolescentes y niños que están en riesgo de contraer una infección por *Candida*, que podría penetrar en el organismo.

### **2. ANTES DE USAR MYCAMINE**

#### **No use Mycamine**

- si es alérgico (hipersensible) a micafungina o a cualquiera de los demás componentes de Mycamine.

#### **Tenga especial cuidado con Mycamine**

En ratas, el tratamiento a largo plazo con micafungina produjo una lesión hepática y tumores hepáticos posteriores. Se desconoce el riesgo potencial del desarrollo de tumores hepáticos en humanos; su médico le asesorará sobre los beneficios y riesgos del tratamiento con Mycamine antes de comenzar a usarlo. Debe comunicar a su médico si padece problemas hepáticos graves
---

(p.ej. fracaso hepático o hepatitis) o si presenta pruebas de función hepática anómalas. Durante el tratamiento, se monitorizará más estrechamente su función hepática.

- si padece anemia hemolítica (anemia producida por la rotura de los glóbulos rojos) o hemólisis (rotura de los glóbulos rojos).
- si padece problemas renales (fallo renal o pruebas de función renal anómalas). En este caso, su médico puede decidir monitorizar más estrechamente su función renal.

#### **Uso de otros medicamentos**

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

#### **Uso de Mycamine con los alimentos y bebidas**

Debido a que Mycamine se administra por vía intravenosa (en la vena), no existen restricciones relativas a los alimentos o a las bebidas.

#### **Embarazo y lactancia**

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

No debería utilizarse Mycamine durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario. Si utiliza Mycamine, no debe dar el pecho.

#### **Conducción y uso de máquinas**

No existe información que sugiera que Mycamine puede afectar a la capacidad de conducir o manejar maquinaria. Informe por favor a su médico si experimenta algún efecto que pueda causarle problemas para la conducción o manejo de maquinaria.

#### **Información importante sobre algunos ingredientes de Mycamine**

Si su médico le ha indicado que usted padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

### **3. CÓMO USAR MYCAMINE**

Mycamine debe ser preparado y administrado por un médico u otro profesional sanitario. Mycamine debe administrarse por perfusión intravenosa lenta (en la vena), una vez al día. Su médico determinará la dosis de Mycamine que recibirá cada día.

#### **Uso en adultos, adolescentes > 16 años y ancianos**

- La dosis habitual para tratar una infección invasiva por *Candida* es de 100 mg al día para pacientes con un peso de 40 kg o más, y de 2 mg/kg al día para pacientes con un peso de 40 kg o menos.
- La dosis para tratar una infección de esófago por *Candida* es de 150 mg para pacientes con un peso superior a 40 kg y de 3 mg/kg al día para pacientes con un peso de 40 kg o menos.
- La dosis habitual para prevenir las infecciones invasivas por *Candida* es de 50 mg al día para pacientes con un peso superior a los 40 kg, y de 1 mg/kg al día para pacientes con un peso de 40 kg o menos.

#### **Uso en niños (incluidos recién nacidos) y adolescentes < 16 años**

- La dosis habitual para tratar una infección invasiva por *Candida* es de 100 mg al día para pacientes con un peso de 40 kg o más, y de 2 mg/kg al día para pacientes con un peso de 40 kg o menos.
- La dosis habitual para prevenir las infecciones invasivas por *Candida* es de 50 mg al día para pacientes con un peso superior a los 40 kg, y de 1 mg/kg al día para pacientes con un peso de 40 kg o menos.

#### **Si recibe más Mycamine del que debiera**

Su médico controlará su respuesta y el estado de su enfermedad para determinar la dosis necesaria de Mycamine. Sin embargo, si le preocupa haber recibido demasiada cantidad de Mycamine, póngase inmediatamente en contacto con su médico o con otro profesional sanitario.

#### **Si no recibe su dosis de Mycamine**

Su médico controlará su respuesta y el estado de su enfermedad para determinar el tratamiento adecuado con Mycamine. Sin embargo, si le preocupa haberse saltado una dosis de Mycamine, póngase inmediatamente en contacto con su médico o con otro profesional sanitario.

#### **Si interrumpe el tratamiento con Mycamine**

No existen síntomas asociados al abandono del tratamiento.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

## **4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

Al igual que todos los medicamentos, Mycamine puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

La seguridad de Mycamine se ha evaluado en ensayos clínicos. Los pacientes que participaron en estos ensayos, estaban muy enfermos, sufrían diferentes patologías clínicas y precisaban otros muchos medicamentos.

Mycamine puede causar los siguientes efectos adversos:

Frecuentes (afecta a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes)

- resultados anómalos en los análisis de sangre (reducción en el número de glóbulos blancos [leucopenia; neutropenia]); reducción en el número de glóbulos rojos (anemia)
- reducción de potasio en sangre (hipopotasemia); reducción de magnesio en sangre (hipomagnesemia); reducción de calcio en sangre (hipocalcemia)
- dolor de cabeza
- inflamación en la pared venosa (en el lugar de la inyección)
- náuseas (malestar); vómitos; diarrea, dolor abdominal
- resultados anómalos en las pruebas hepáticas (incremento de la fosfatasa alcalina; incremento de la aspartato aminotransferasa; incremento de la alanino aminotransferasa)
- incremento del pigmento biliar en la sangre (hiperbilirrubinemia)
- erupción
- fiebre
- escalofríos

Poco frecuentes (afecta a entre 1 y 10 de cada 1000 pacientes)

- resultados anómalos en los análisis de sangre (reducción del número de células sanguíneas [pancitopenia]); reducción del número de plaquetas (trombocitopenia); incremento del número de un tipo determinado de glóbulos blancos; denominados eosinófilos; reducción de la albúmina en sangre (hypoalbuminemia)
- ataque de alergia (reacción anafiláctica / shock anafiláctico); hipersensibilidad
- incremento de la sudoración
- reducción del sodio en sangre (hiponatremia); incremento de potasio en sangre (hiperpotasemia); reducción de fosfatos en sangre (hipofosfatemia); anorexia (trastorno de la comida)
- insomnio (dificultad para dormir); ansiedad; confusión
- sensación de sueño (somnia); temblores, mareos; alteración del sentido del gusto
- incremento del ritmo cardíaco; latido cardíaco más fuerte; latido cardíaco irregular
- presión arterial alta o baja; rubefacción
- falta de aliento
- indigestión; estreñimiento

- fracaso hepático; incremento de las enzimas hepáticas (gamma-glutamyltransferasa); ictericia (la piel o la parte blanca de los ojos se vuelven amarillos debido a problemas hepáticos o sanguíneos); reducción de la cantidad de bilis que alcanza el intestino (colestasis); aumento del tamaño del hígado; inflamación del hígado
- erupción con picor (urticaria); prurito; rubefacción (eritema)
- pruebas anómalas de la función renal (incremento de la creatinina en sangre; incremento de la urea en sangre); empeoramiento del fracaso renal
- incremento de una enzima denominada lactatodeshidrogenasa
- formación de coágulos en el lugar de inyección; inflamación en el punto de inyección; dolor en el lugar de la inyección; acumulación de líquido en el cuerpo

Raros (afecta a entre 1 y 10 de cada 10000 pacientes)

- anemia producida por la rotura de los glóbulos rojos (anemia hemolítica), rotura de los glóbulos rojos (hemólisis)

Desconocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- shock
- lesión a las células hepáticas incluyendo muerte
- alteraciones renales; fracaso renal agudo

Las siguientes reacciones se han descrito con mayor frecuencia en los pacientes pediátricos que en los adultos:

Frecuentes (afecta a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes)

- reducción de las plaquetas en sangre (trombocitopenia)
- incremento del ritmo cardiaco (taquicardia)
- presión arterial alta o baja
- incremento del pigmento biliar en sangre (hiperbilirrubinemia); aumento del tamaño del hígado
- fallo renal agudo; incremento de urea en sangre

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

## **5. CONSERVACIÓN DE MYCAMINE**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilice Mycamine después de la fecha de caducidad que aparece en el vial y en el envase. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

El vial intacto (sin abrir) no requiere condiciones especiales de conservación.

El concentrado reconstituido y la solución diluida para perfusión deben utilizarse inmediatamente.

No utilice la solución diluida para perfusión si observa que está turbia o si se ha formado precipitado.

Para proteger de la luz la botella/bolsa que contiene la solución diluida para perfusión debe introducirse en una bolsa opaca con precinto.

El vial tiene un único uso. Por lo tanto, el concentrado reconstituido no utilizado debe desecharse inmediatamente.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

Mycamine reconstituido debe usarse de forma inmediata porque no contiene conservantes para evitar la contaminación bacteriana. Sólo el profesional sanitario debidamente entrenado y que haya leído por completo las instrucciones correctamente puede preparar este medicamento para usarlo.

## 6. INFORMACIÓN ADICIONAL

### Composición de Mycamine

- El principio activo es micafungina sódica.  
1 vial contiene 50 mg o 100 mg de micafungina (como sal sódica).
- Los demás componentes son lactosa monohidrato, ácido cítrico anhidro e hidróxido de sodio.

### Aspecto de Mycamine y contenido del envase

Mycamine 50 mg o 100 mg polvo para solución para perfusión es un polvo blanco compacto liofilizado en seco. Mycamine se suministra en una caja que contiene 1 vial.

### Titular de la autorización de comercialización

Astellas Pharma GmbH  
Neumarkter Str. 61  
D-81673 München  
Alemania

### Responsable de la fabricación

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

#### **België/Belgique/Belgien**

Astellas Pharma B.V. Branch  
Erasmus Park/Parc Erasme  
Square Marie Curie 50  
B-1070 Brüssel/Bruxelles  
Tél/Tel: +32 (0)2 5580737

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Astellas Pharma B.V. Branch  
Erasmus Park/Parc Erasme  
Square Marie Curie 50  
B-1070 Brüssel/Bruxelles  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 (0)2 5580737

#### **България**

Астелас Фарма Юрѓп Б.В./ЕВАГ  
ул. "Бигла" 6  
София 1407  
Тел.: + 359 2 862 53 72

#### **Magyarország**

Astellas Pharma Kft.  
Kelenhegyi út 43  
H-1118 Budapest  
Tel.: +36 (06)1 3614673

#### **Česká republika**

Astellas Pharma s.r.o.  
Meteor Centre Office Park  
Sokolovská 100/94  
CZ-18600 Praha 8  
Tel: +420 236 080300

#### **Malta**

E.J. Busuttil Ltd.  
Niche  
Triq ix-Xorrox  
MT-B'kara BKP 12  
Tel: +356 21 447184

**Danmark**

Astellas Pharma a/s  
Naverland 4  
DK-2600 Glostrup  
Tlf: +45 43 430355

**Deutschland**

Astellas Pharma GmbH  
Neumarkter Str. 61  
D-81673 München  
Tel: +49 (0)89 454401

**Eesti**

Algol Pharma OÜ  
Peterburi tee 44  
EE-11415 Tallinn  
Tel: +372 6 056 014

**Ελλάδα**

Astellas Pharmaceuticals AEBE  
10ο χλμ Εθνικής Οδού, Αθηνών-Λαμίας  
GR-14451 Μεταμόρφωση Αττικής,  
Τηλ.: +30 210 2812640

**España**

Astellas Pharma S.A.  
Paseo del Club Deportivo nº 1  
Bloque 14-2ª Planta  
E-28223 Pozuelo de Alarcón, Madrid  
Tel: +34 91 4952700

**France**

Astellas Pharma S.A.S.  
114 rue Victor Hugo  
F-92300 Levallois Perret  
Tél: +33 (0)1 55917500

**Ireland**

Astellas Pharma Co. Ltd.  
25, The Courtyard  
Kilcarbery Business Park  
Nangor Road  
Clondalkin  
IRL-Dublin 22  
Tel: +353 (0)1 4671555

**Ísland**

Vistor hf.  
Hörgatúni 2  
IS-210 Garðabær  
Tel: +354 535 7000

**Nederland**

Astellas Pharma B.V.  
Elisabethhof 19  
NL-2353 EW Leiderdorp  
Tel: +31 (0)71 5455745

**Norge**

Astellas Pharma  
Solbråveien 47  
N-1383 Asker  
Tlf: +47 6676 4600

**Österreich**

Astellas Pharma Ges.m.b.H.  
Linzer Straße 221/E02  
A-1140 Wien  
Tel: +43 (0)1 8772668

**Polska**

Astellas Pharma Sp.z o.o.  
ul. Poleczki 21  
PL-02-822 Warszawa  
Tel.: + 48 (0) 225451 111

**Portugal**

Astellas Farma, Lda.  
Edifício Cinema  
Rua José Fontana, n.º1, 1º Andar  
P-2770-101 Paço de Arcos  
Tel: +351 21 4401320

**România**

Astellas Pharma Internațional  
Detalii de contact pentru România  
Calea Bucureștilor 283,  
Otopeni 075100- RO  
Tel: +40 350 37 42

**Slovenija**

Veldos d.o.o.  
Germova 3  
SI-8000 Novo Mesto  
Tel: +386 733 80420

**Slovenská republika**

Astellas Pharma s.r.o., organizačná zložka  
Záborského ul. 29  
SK-831 03 Bratislava 3  
Tel: +421 2 4444 2157

**Italia****Suomi/Finland****Κύπρος**

Astellas Pharmaceuticals AEBE  
10ο χλμ Εθνικής Οδού, Αθηνών-Λαμίας  
GR-14451 Μεταμόρφωση Αττικής,  
Τηλ.: +30 210 2812640

**Sverige**

Astellas Pharma AB  
Haraldsgatan 5  
S-41314 Göteborg  
Tel: +46 (0)31 7416160

**Latvija**

Algol Pharma SIA  
Krūzes iela 3  
Rīga, LV-1046  
Tel: +371 7619365

**United Kingdom**

Astellas Pharma Ltd.  
Lovett House  
Lovett Road, Staines  
Middlesex, TW18 3AZ  
Tel: +44 (0) 1784 419615

**Lietuva**

UAB Algol Pharma.  
9-ojo Forto g. 70  
LT-48179 Kaunas  
Tel: +370 37 408 681

**Este prospecto ha sido aprobado en {Mes/año}.**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.



Esta información está destinada únicamente a médicos o profesionales del sector sanitario:

Mycamine no debe mezclarse o infundirse simultáneamente con otros medicamentos excepto aquellos mencionados más abajo. Mycamine se reconstituye y diluye, utilizando técnicas asépticas a temperatura ambiente, tal y como se indica a continuación:

1. La caperuza plástica debe retirarse del vial y el tapón debe desinfectarse con alcohol.
2. Deben inyectarse lenta y asépticamente dentro de cada vial junto a la pared interna, 5 ml de solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) para perfusión o solución de glucosa 50 mg/ml (5%) para infusión (tomados de una botella/bolsa de 100 ml). Aunque el concentrado hará espuma, debe tenerse especial cuidado en minimizar la cantidad de espuma generada. Debe reconstituirse un número suficiente de viales de Mycamine para obtener la dosis necesaria en mg (consultar la tabla a continuación).
3. El vial debe girarse con suavidad. NO DEBE AGITARSE. El polvo se disolverá completamente. El concentrado debe usarse inmediatamente. El vial es para un único uso. Por lo tanto, el concentrado reconstituido no utilizado debe desecharse inmediatamente.
4. Todo el concentrado reconstituido debe retirarse de cada vial y devolverse a la botella/bolsa para la perfusión de la que fue tomado inicialmente. La solución diluida para perfusión debe utilizarse inmediatamente. Se ha comprobado que la estabilidad química y física permite el uso del medicamento durante 96 horas, cuando se mantiene a 25°C, siempre que esté protegido de la luz, y la dilución se realice tal y como se ha descrito anteriormente.
5. La botella/bolsa para la perfusión debe invertirse cuidadosamente para dispersar la solución diluida pero NO debe agitarse, para evitar la formación de espuma. No debe utilizarse la solución si está turbia o si se ha formado precipitado.
6. La botella/bolsa que contiene la solución diluida para perfusión debe introducirse en una bolsa opaca con precinto para protegerla de la luz.

#### Preparación de la solución para perfusión

<b>Dosis (mg)</b>	<b>Vial de Mycamine a utilizar (mg/vial)</b>	<b>Volumen de cloruro sódico (0,9%) o de glucosa (5%) a añadir en cada vial</b>	<b>Volumen (concentración) de polvo reconstituido</b>	<b>Perfusión estándar (hasta 100 ml) Concentración 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