FASS

Mycamine

Rx EF

Sandoz AS

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning 100 mg
(Vitt, kompakt pulver.)

Antimykotika för systemiskt bruk, övriga antimykotika för systemiskt bruk.

Aktiv substans:
Mikafungin

ATC-kod:
J02AX05

Läkemedel från Sandoz AS omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:
Mycamine pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning 50 mg och 100 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 10/2024. Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webplats http://www.ema.europa.eu.

Indikationer

Mycamine är indicerat för:

Vuxna, ungdomar ≥ 16 år samt äldre:

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

Barn (inklusive nyfödda) och ungdomar < 16 år:

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

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

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

Kontraindikationer

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

Dosering

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

Dosering

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

Doseringsregimen för micafungin beror på patientens kroppsvikt enligt nedanstående tabeller:

Användning hos vuxna, ungdomar ≥ 16 år samt äldre

Indikation	Kroppsvikt > 40 kg	Kroppsvikt ≤ 40 kg
Behandling av invasiv candidiasis	100 mg/dygn*	2 mg/kg/dygn*
Behandling av esofag eal candidiasis	150 mg/dygn	3 mg/kg/dygn
Profylax mot *Candida*-infektion	50 mg/dygn	1 mg/kg/dygn

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

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

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

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

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

Indikation	**Kroppsvikt > 40 kg**	**Kroppsvikt ≤ 40 kg**
Behandling av invasiv candidiasis	100 mg/dygn*	2 mg/kg/dygn*
Profylax mot *Candida*-infektion	50 mg/dygn	1 mg/kg/dygn

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

Användning hos barn (inklusive nyfödda) < 4 månader

Indikation	
Behandling av invasiv candidiasis	4-10 mg/kg/dag*
Profylax mot *Candida*-infektion	2 mg/kg/dag

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

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

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

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

Nedsatt njurfunktion

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

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

Administreringssätt
För intravenös användning.

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

Varningar och försiktighet

Leverpåverkan:
Efter en behandlingsperiod om 3 månader eller mer, observerades utveckling av foci av förändrade hepatocyter (FAH) och hepatocellulära tumörer hos råtta. Det uppskattade tröskelvärdet för tumörutveckling hos råtta låg ungefär inom området för klinisk exponering. Den kliniska relevansen för denna observation är inte känd. Leverfunktionen ska följas noga under micafunginbehandling. För att minimera risken för adaptiv regenerering och möjlig efterföljande levertumörbildning, rekommenderas tidig utsättning vid signifikant och ihållande förhöjning av ASAT/ALAT-värden. Micafunginbehandling bör ges

först efter noggrant övervägande av risk/nytta-förhållandet, särskilt hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion eller kronisk leversjukdom med preneoplastiska tillstånd såsom avancerad leverfibros, cirros, virushepatit, neonatal leversjukdom eller medfödda enzymdefekter, eller för patienter som får samtidig behandling som kan medföra levertoxicitet och/eller genotoxicitet.

Micafunginbehandling har associerats med signifikant försämrad leverfunktion (förhöjt ASAT, ALAT eller totalt bilirubin > 3 gånger det övre normalvärdet) hos både friska frivilliga och patienter. Hos vissa patienter har allvarligare leversjukdomar, hepatit, eller leversvikt inklusive dödsfall rapporterats. Barn < 1 år kan ha en större benägenhet att få leverskada (se avsnitt Biverkningar).

Anafylaktiska reaktioner

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

Hudreaktioner

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

Hemolys

Sällsynta fall av hemolys, inklusive akut intravaskulär hemolys eller hemolytisk anemi, har rapporterats hos patienter som behandlats med micafungin. Patienter som utvecklar kliniska eller laborativa

tecken på hemolys under micafunginbehandlingen bör följas noga för tecken på försämring av dessa symtom. Risken/nyttan av fortsatt behandling bör utvärderas.

Njurpåverkan

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

Interaktioner med andra läkemedel

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

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

Pediatrisk population

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

Hjälpämnen

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

Interaktioner

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

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

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

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

Graviditet

Data från micafunginbehandling av gravida saknas. I djurstudier passerade micafungin placentabarriären och reproduktionstoxicitet sågs (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Den potentiella risken för människa är okänd.
Mycamine bör inte användas under graviditet om det inte är absolut nödvändigt.

Amning

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

Fertilitet

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

Trafik

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

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Baserat på erfarenhet från kliniska studier, upplevde totalt 32,2 % av patienterna biverkningar. De mest frekvent rapporterade biverkningarna var illamående (2,8 %), förhöjda halter av alkaliskt

fosfatas i blodet (2,7 %), flebit (2,5 %, huvudsakligen hos HIV -infekterade patienter med perifer venkateter), kräkningar (2,5 %) och förhöjda ASAT-halter (2,3 %).

Tabell över biverkningar

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

Organsystem	Vanliga ≥ 1/100, < 1/10	Mindre vanliga ≥ 1/1 000, < 1/100	Sällsynta ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Blodet och lymfsystemet	leukopeni, neutropeni, anemi	pancytopeni, trombocytopeni, eosinofili, hypoalbuminemi	hemolytisk anemi, hemolys (se avsnitt Varningar och försiktighet)	disseminerad intravasal koagulation (DIC)
Immunsystemet		anafylaktiska/ anafylaktoida reaktioner (se avsnitt Varningar och försiktighet),		anafylaktisk- och anafylaktoid chock (se avsnitt

		överkänslighet		Varningar och försiktighet)
Endokrina systemet		hyperhidros		
Metabolism och nutrition	hypokalemi, hypomagnesemi, hypokalcemi	hyponatremi, hyperkalemi, hypofosfatemi, anorexi		
Psykiska störningar		sömnlöshet, ångest, förvirring		
Centrala och perifera nervsystemet	huvudvärk	somnolens, darrningar, yrsel, smakrubbningar		
Hjärtat		takykardi, hjärtklappning, bradykardi		
Blodkärl	flebit	hypotension, hypertension, rodnad		chock
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum		dyspné		
	illamående, kräkningar,			

Magtarmkanalen	diarré, magsmärtor	dyspepsi, konstipation		
Lever och gallvägar	förhöjda alkaliska fosfataser i blodet, förhöjt ASAT, förhöjt ALAT, förhöjda bilirubinnivåer i blodet (inklusive hyperbilirubinemi), onormala leverfunktionstester	leversvikt (se avsnitt Varningar och försiktighet), förhöjda gammaglutamyl-transferaser, gulsot, gallstas, leverförstoring, hepatit		levercellskada inklusive dödsfall (se avsnitt Varningar och försiktighet)
Hud och subkutan vävnad	hudutslag	urtikaria, pruritus, erytem		toxiska hudutslag, erytema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys (se avsnitt Varningar och försiktighet)

Njurar och urinvägar		förhöjd kreatininhalt i blodet, förhöjt blodurea, förvärrad njursvikt		nedsatt njurfunktion (se avsnitt Varningar och försiktighet), akut njursvikt
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	feber, stelhet	trombos vid injektionsstället, inflammation vid infusionsstället, smärta vid injektionsstället, perifert ödem		
Undersökningar		förhöjd halt av laktatdehydrogenas i blodet		

Beskrivning av utvalda biverkningar

Möjliga allergiliknande symtom

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

framskriden AIDS, maligniteter) som krävde en omfattande samtidig annan medicinering.

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

Reaktioner vid injektionsstället
Ingen av biverkningarna vid injektionsstället var begränsande för behandlingen.

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

Blodet och lymfsystemet

Vanliga	trombocytopeni

Hjärtat

Vanliga	takykardi

Blodkärl

Vanliga	hypertension, hypotension

Lever och gallvägar

Vanliga	hyperbilirubinemi, leverförstoring

Njurar och urinvägar

Vanliga	akut njursvikt, förhöjt blodurea

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdosering

Upprepade dagliga doser om upp till 8 mg/kg (maximal total dos 896 mg) har getts till vuxna patienter i kliniska försök utan att någon dosbegränsande toxicitet har rapporterats. Ett spontant feldoseringsfall av en administrerad dos om 16 mg/kg/dag till en nyfödd, rapporterades. Inga biverkningar kunde förknippas med denna höga dos.
Erfarenhet saknas beträffande överdosering med micafungin. Om överdosering inträffar, ska understödjande åtgärder och symtomatisk behandling sättas in. Micafungin har en hög proteinbindningsgrad och är därför inte dialyserbart.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Micafungin hämmar icke-kompetitivt 1,3-β-D-glukansyntesen, en viktig komponent i svampens cellvägg. 1,3-β-D-glukan förekommer inte i däggdjursceller.
Micafungin uppvisar fungicid effekt mot flertalet *Candida*-arter och verkar starkt hämmande på växande hyfer hos *Aspergillus*-arter.

PK/PD-förhållande

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

Resistensmekanism(er)

För liksom alla antimikrobiella medel, har fall av nedsatt känslighet och resistens rapporterats och korsresistens med andra

echinocandiner kan inte uteslutas. Minskad känslighet mot echinocandiner har förknippats med mutationer i Fks 1- och Fks 2-generna som kodar för en viktig subenhet i glukansyntas.

Brytpunkter

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

***Candida*-arter**	**MIC-brytpunkt (mg/L)**	
	≤S (Mottaglig)	**>R (Resistent)**
Candida albicans	0,016	0,016
Candida glabrata	0,03	0,03
Candida parapsilosis	2	2
Candida tropicalis[1]	Otillräckliga bevis	
Candida krusei[1]	Otillräckliga bevis	
Candida guilliermondii[1]	Otillräckliga bevis	
Övriga Candida spp.	Otillräckliga bevis	

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

Information från kliniska studier

Candidemi och *invasiv candidiasis*: Micafungin (100 mg/dag eller 2 mg/kg/dag) var lika effektivt och tolererades bättre än liposomal amfotericin B (3 mg/kg) som förstahandsbehandling av candidemi och invasiv candidiasis i en randomiserad, dubbelblind, multinationell non-inferiority-studie. Medianbehandlingstiden för micafungin och liposomalt amfotericin B var 15 dagar (4 till 42 dagar hos vuxna och 12 till 42 dagar hos barn).
Non-inferiority påvisades för vuxna patienter och liknande resultat sågs för subpopulationer med barn (inklusive nyfödda och för tidigt födda spädbarn). Effekten var oberoende av *Candida*-art, vilken vävnad som primärt var påverkad av infektionen och neutropenistatus (se tabell). Micafungin uppvisade en mindre medelvärdesreduktion i uppskattad glomerulär filtrationshastighet under behandlingen (p<0,001) och en lägre incidens av infusionsrelaterade reaktioner (p=0,001) än liposomalt amfotericin B.

Totalt positivt behandlingsresultat i per protokollanalysen, invasiv candidiasisstudie

	Micafungin		**Liposomalt amfotericin B**		**% skillnad [95 % KI]**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	
Vuxna patienter					
Totalt positivt behandlingsresultat	202	181 (89,6)	190	170 (89,5)	0,1 [-5,9, 6,1] †
Totalt positivt behandlingsresultat, neutropenistatus					

Neutropeni vid baseline	24	18 (75,0)	15	12 (80,0)	0,7 [-5,3, 6,7] ‡
Ingen neutropeni vid baseline	178	163 (91,6)	175	158 (90,3)	
Barn					
Totalt positivt behandlingsresultat	48	35 (72,9)	50	38 (76,0)	-2,7 [-17,3, 11,9] §
Ålder < 2 år	26	21 (80,8)	31	24 (77,4)	
För tidigt födda	10	7 (70,0)	9	6 (66,7)	
Nyfödda (0 dagar till < 4 veckor)	7	7 (100)	5	4 (80)	
Ålder 2 till 15 år	22	14 (63,6)	19	14 (73,7)	
Vuxna och barn kombinerat, totalt positivt behandlingsresultat uppdelat på Candida-art					
Candida albicans	102	91 (89,2)	98	89 (90,8)	
Övriga *Candida*-arter: samtliga	151	133 (88,1)	140	123 (87,9)	
C. tropicalis	59	54 (91,5)	51	49 (96,1)	

C. parapsilosis	48	41 (85,4)	44	35 (79,5)	
C. glabrata	23	19 (82,6)	17	14 (82,4)	
C. krusei	9	8 (88,9)	7	6 (85,7)	

†Skillnaden mellan micafungin och liposomalt amfotericin B avseende totalt positivt behandlingsresultat och 2-sidigt 95 % konfidensintervall.
‡ Justerat för neutropenistatus; primär endpoint.
§ Barnpopulationens storlek tillät inte test med avseende på non-inferiority.
¶ Klinisk effekt sågs också (< 5 patienter) mot följande *Candida* -arter: *C. guilliermondii, C. famata, C. lusitaniae, C. utilis, C. inconspicua* och *C. dubliniensis*.

Esofageal candidiasis: I en randomiserad dubbelblind studie som jämförde micafungin med flukonazol som förstahandsbehandling av esofageal candidiasis, gavs 518 patienter minst en singeldos av det studerade läkemedlet. Medianbehandlingstiden var 14 dagar och den dagliga mediandosen var 150 mg för micafungin (n=260) och 200 mg för flukonazol (n=258). En endoskopigrad på 0 (endoskopisk eradikation) vid slutet av behandlingen sågs hos 87,7 % (228/260) och 88,0 % (227/258) av patienterna i micafungingruppen respektive flukonazolgruppen (95 % KI för skillnaden: [-5,9 %, 5,3 %]). Det nedre området för det 95-procentiga konfidensintervallet låg över den fördefinierade non-inferioritymarginalen på -10 %, vilket visar på non-inferiority. De biverkningar som sågs var likartade för de båda behandlingsgrupperna, både vad gäller förekomst och art.

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

Farmakokinetik

Absorption

Farmakokinetiken är linjär över det dagliga doseringsintervallet från 12,5 mg till 200 mg och från 3 mg/kg till 8 mg/kg. Någon

systemisk ackumulering har inte visats efter upprepad dosering. Steady state uppnås generellt inom 4 till 5 dagar.

Distribution

Efter intravenös administrering sjunker micafunginkoncentrationen biexponentiellt. Läkemedlet distribueras snabbt ut till vävnaderna. Micafungin har en hög proteinbindningsgrad i systemkretsloppet (> 99 %), huvudsakligen till albumin. Bindningen till albumin är oberoende av micafunginkoncentrationen (10-100 µg/ml). Distributionsvolymen vid steady state (Vss) är cirka 18-19 liter.

Metabolism

Micafungin återfinns huvudsakligen i oförändrad form i systemkretsloppet. Det har påvisats att micafungin metaboliseras till flera olika nedbrytningsprodukter; av dessa har M-1 (katekolform), M-2 (metoxiform av M-1) och M-5 (hydroxylering av sidokedjan) kunnat detekteras i systemkretsloppet. Exponeringen för dessa är låg och metaboliterna medverkar inte till micafungins totala effekt. Även om micafungin är substrat för CYP3A *in vitro*, är hydroxylering genom CYP3A inte någon huvudsaklig nedbrytningsväg för micafungin *in vivo*.

Eliminering och utsöndring

Den terminala medelhalveringstiden är cirka 10-17 timmar och förblir oförändrad vid doser på upp till 8 mg/kg och efter singeldos såväl som vid upprepad dosering. Totalt clearance var 0,15-0,3 ml/min/kg hos friska frivilliga och hos vuxna patienter och är dosoberoende vid både singeldos och upprepad dosering.

Under 28 dagar efter administrering av en intravenös singeldos ^{14}C-micafungin (25 mg) till friska frivilliga, återfanns 11,6 % av radioaktiviteten i urin och 71,0 % i faeces. Detta tyder på att

micafungin huvudsakligen elimineras icke-renalt. I plasma återfanns metaboliterna M-1 och M-2 endast i mycket små koncentrationer och halten av huvudmetaboliten M-5 stod för totalt 6,5 % jämfört med modersubstansen.

Särskilda patientgrupper

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

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

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

Patienter med nedsatt leverfunktion: I en studie på patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-värde 7-9), (n=8) skilde

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

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

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

Prekliniska uppgifter

Utvecklingen av foci av förändrade hepatocyter (FAH) och hepatocellulära tumörer hos råtta var beroende av både micafungindosen och behandlingstiden. FAH uppmätt efter behandling i 13 veckor eller mer, kvarstod 13 veckor efter avslutad behandling och utvecklades till hepatocellulära tumörer efter en behandlingsfri period som sträckte sig över råttornas livslängd. Inga standard karcinogenicitetsstudier har genomförts, men FAH-utvecklingen utvärderades i honråttor 20 respektive 18 månader efter att en 3 respektive 6 månaders behandlingskur avslutats. I båda studierna observerades en högre incidens/ökat

antal hepatocellulära tumörer efter den 18 respektive 20 månaders behandlingsfria period i såväl högdosgruppen med 32 mg/kg/dag som lågdosgruppen (även om detta inte var statistiskt signifikant). Plasmaexponeringen vid det uppskattade tröskelvärdet för tumörutveckling hos råtta (d.v.s. dosen då inga FAH och levertumörer detekterades) låg inom det kliniska exponeringsintervallet. Relevansen för micafungins leverkarcinogena potential vid terapeutisk användning hos människa är inte känd.

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

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

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

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

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

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

behandlade återhämtningsgrupperna. Ingen påverkan av fertiliteten hos hanar eller honor noterades i studien av fertilitet och tidig fosterutveckling hos råtta.

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

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Mycamine 50 mg

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

Mycamine 100 mg

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

Förteckning över hjälpämnen

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

Blandbarhet

Detta läkemedel får inte blandas eller infunderas tillsammans med andra läkemedel, förutom de som nämns i avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska: 3 år.

Rekonstituerat koncentrat i injektionsflaska

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

Utspädd infusionslösning

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

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

Särskilda förvaringsanvisningar

Oöppnade injektionsflaskor

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

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

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

skumbildning. Lösningen ska inte användas om den är grumlig eller om det finns fällning.

6. Infusionsflaskan/påsen som innehåller den utspädda lösningen läggs i en förslutningsbar ogenomskinlig påse för att skyddas mot ljus.

Beredning av infusionsvätska

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

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

Egenskaper hos läkemedelsformen

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.
Vitt, kompakt pulver.

Förpackningsinformation

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning 50 mg Vitt, kompakt pulver.
1 styck injektionsflaska (fri prissättning), EF
Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning 100 mg Vitt, kompakt pulver.
1 styck injektionsflaska (fri prissättning), EF