

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Micafungin Rompharm 50 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține micafungină 50 mg (sub formă de sare sodică).

După reconstituire fiecare ml conține micafungină 10 mg (sub formă de sare sodică).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție perfuzabilă

Pulbere albă sau aproape albă

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Micafungin Rompharm este indicat pentru:

Adulți, adolescenți cu vârsta ≥ 16 ani și vârstnici:

- Tratamentul candidozei invazive.
- Tratamentul candidozei esofagiene la pacienții pentru care este indicat tratamentul intravenos.
- Profilaxia infecțiilor cu *Candida* la pacienții cărora urmează să li se efectueze transplant de celule stem hematopoietice alogene sau la pacienții la care este de așteptat să prezinte neutropenie (număr absolut de neutrofile < 500 celule/ μ l) pentru 10 sau mai multe zile.

Copii (inclusiv nou-născuți) și adolescenți cu vârsta < 16 ani:

- Tratamentul candidozei invazive.
- Profilaxia infecțiilor cu *Candida* la pacienții cărora urmează să li se efectueze transplant de celule stem hematopoietice alogene sau la pacienții la care este de așteptat să prezinte neutropenie (număr absolut de neutrofile < 500 celule/ μ l) pentru 10 sau mai multe zile.

Decizia de a utiliza Micafungin Rompharm trebuie să ia în calcul riscul potențial de dezvoltare a unor tumori hepatice (vezi pct. 4.4). Ca urmare, Micafungin Rompharm trebuie utilizat numai dacă alte antifungice nu sunt considerate adecvate.

Trebuie respectate ghidurile oficiale/naționale privind utilizarea corectă a medicamentelor antifungice.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Micafungin Rompharm trebuie inițiat de un medic cu experiență în tratamentul infecțiilor fungice.

Doze

Mostrele pentru culturile fungice sau alte analize de laborator relevante (inclusiv examenul histopatologic) trebuie recoltate înainte de tratament, pentru izolarea și identificarea microorganismului(microorganismelor) causal(e). Tratamentul poate fi inițiat înainte de obținerea rezultatelor culturilor sau a altor probe de laborator. Cu toate acestea, după obținerea acestor rezultate, terapia antifungică trebuie adaptată corespunzător.

Schema terapeutică pentru micafungină depinde de greutatea corporală a pacientului, conform tabelelor următoare:

Utilizarea la adulți, adolescenți cu vârsta ≥ 16 ani și vârstnici

<u>Indicație</u>	Greutate corporală > 40 kg	Greutate corporală ≤ 40 kg
Tratamentul candidozelor invazive	100 mg/zi*	2 mg/kg/zi*
Tratamentul candidozelor esofagiene	150 mg/zi	3 mg/kg/zi
Profilaxia infecțiilor cu <i>Candida</i>	50 mg/zi	1 mg/kg/zi

*Dacă răspunsul la tratament al pacientului este inadecvat, de exemplu, dacă persistă culturile pozitive sau dacă nu apare ameliorarea clinică, doza poate fi crescută la 200 mg/zi la pacienții cu greutate > 40 kg sau la 4 mg/kg/zi la pacienții cu greutate ≤ 40 kg.

Durata tratamentului

Candidoze invazive: durata tratamentului infecțiilor cu *Candida* trebuie să fie de minim 14 zile. Tratamentul antifungic trebuie să continue cel puțin încă o săptămână după obținerea a două hemoculturi consecutive negative și **după** remiterea semnelor clinice și a simptomelor infecției.

Candidoze esofagiene: micafungina trebuie administrată cel puțin o săptămână după remiterea semnelor clinice și a simptomelor.

Profilaxia infecțiilor cu *Candida*: micafungina trebuie administrată pentru cel puțin o săptămână după refacerea numărului de neutrofile.

Utilizarea la copii cu vârsta ≥ 4 luni până la adolescenți cu vârsta < 16 ani

<u>Indicație</u>	Greutate corporală > 40 kg	Greutate corporală ≤ 40 kg
Tratamentul candidozelor invazive	100 mg/zi*	2 mg/kg/zi*
Profilaxia infecțiilor cu <i>Candida</i>	50 mg/zi	1 mg/kg/zi

*Dacă răspunsul la tratament al pacientului este inadecvat, de exemplu, dacă persistă culturile pozitive sau dacă nu apare ameliorarea clinică, doza poate fi crescută la 200 mg/zi la pacienții cu greutate > 40 kg sau la 4 mg/kg/zi la pacienții cu greutate ≤ 40 kg.

Utilizarea la copii (inclusiv nou născuți) cu vârsta < 4 luni

<u>Indicație</u>	
Tratamentul candidozelor invazive	4-10 mg/kg/zi*
Profilaxia infecțiilor cu <i>Candida</i>	2 mg/kg/zi

*La copii cu vârsta sub 4 luni, administrarea de micafungină în doze de 4 mg/kg determină o expunere aproximativ egală cu expunerea la medicament obținută la adulți la care se administrează doza de 100 mg pe zi pentru tratamentul candidozelor invazive. Dacă se suspectează o infecție a sistemului nervos central (SNC), trebuie utilizate doze mai mari (de exemplu, 10 mg/kg) din cauza penetrării micafunginei la nivelul SNC, dependentă de doză (vezi pct. 5.2).

Durata tratamentului

Candidoză invazivă: durata tratamentului infecțiilor cu *Candida* trebuie să fie de minim 14 zile. Tratamentul antifungic trebuie să fie continuat cel puțin încă o săptămână după obținerea a două hemoculturi consecutive negative și **după** remiterea semnelor clinice și a simptomelor infecției.

Profilaxia infecțiilor cu *Candida*: micafungina trebuie administrată cel puțin o săptămână după refacerea numărului de neutrofile. Experiența cu privire la administrarea de micafungină la pacienți cu vârsta sub 2 ani este limitată.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (vezi pct. 5.2). În prezent datele disponibile nu sunt suficiente pentru utilizarea micafunginei la pacienții cu insuficiență hepatică severă și nu se recomandă utilizarea sa la acești pacienți (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea dozelor de 4 și 10 mg/kg la copii (inclusiv nou-născuți) cu vârsta sub 4 luni pentru tratamentul candidozelor invazive cu implicare SNC nu au fost stabilite adecvat. Datele disponibile în mod curent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1, 5.2.

Mod de administrare

Administrare intravenoasă.

După reconstituire și diluare, soluția trebuie administrată prin perfuzie intravenoasă cu durata de circa o oră. Administrarea la un debit mai mare poate duce mai frecvent la reacții mediate histaminic. Pentru instrucțiuni legate de reconstituirea soluției, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă, la alte echinocandine sau la oricare dintre excipienții de la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Efecte asupra ficatului:

La șobolani a fost observată apariția unor focare cu funcție hepatocitară modificată (FAH, focare de hepatocite alterate) și tumori hepatocelulare după o durată a tratamentului de 3 luni sau mai mult. Pragul presupus pentru apariția tumorii la șobolani s-a situat aproximativ în intervalul de expunere clinică. Relevanța clinică a acestui studiu nu este cunoscută. Funcția hepatică trebuie monitorizată cu atenție în timpul tratamentului cu micafungină. Pentru a reduce la minim riscul de regenerare adaptivă și posibile leziuni proliferative hepatocelulare ulterioare, se recomandă întreruperea precoce a tratamentului la descoperirea unor creșteri semnificative și persistente ale valorilor ALT/AST. Tratamentul cu micafungină trebuie administrat după evaluarea atentă a raportului beneficiu-risc, în special la pacienții care prezintă insuficiență hepatică severă sau afecțiuni hepatice cronice cunoscute ca reprezentând stări pre-neoplazice, cum sunt fibroza hepatică avansată, ciroza, hepatita virală, hepatopatie neonatală sau defectele enzimatice congenitale sau la pacienții care urmează o terapie concomitentă cu medicamente cunoscute ca hepatotoxice și/sau genotoxice.

Tratamentul cu micafungină a fost asociat cu o afectare severă a funcției hepatice (creștere a valorilor ALT, AST sau ale bilirubinei totale > 3 ori limita superioară a valorilor normale), atât la voluntari sănătoși, cât și la pacienți.

La unii pacienți s-au raportat disfuncții hepatice, hepatită sau insuficiență hepatică mai severe, inclusiv cazuri letale. Pacienții pediatrici cu vârsta sub 1 an pot fi mai predispuși la afecțiunile ale ficatului (vezi pct. 4.8).

Reacții anafilactice

În cursul tratamentului cu micafungină pot apărea reacții de tip anafilactic/anafilactoid, inclusiv șoc. Dacă apar astfel de reacții, perfuzia cu micafungină trebuie imediat oprită și trebuie instituit un tratament adecvat.

Reacții cutanate

Au fost raportate reacții cutanate exfoliative, cum sunt sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică. Pacienții la care apare erupție cutanată tranzitorie trebuie atent monitorizați, iar tratamentul cu micafungină trebuie întrerupt dacă leziunile progresează.

Hemoliză

La pacienții tratați cu micafungină s-au raportat rare cazuri de hemoliză, incluzând hemoliza acută intravasculară sau anemia hemolitică. Pacienții la care probele de laborator sau semnele clinice demonstrează apariția hemolizei în cursul tratamentului cu micafungină trebuie atent monitorizați pentru urmărirea agravării acestor afecțiuni și pentru evaluarea raportului beneficiu/risc al continuării tratamentului cu micafungină.

Efecte la nivel renal

Micafungina poate provoca tulburări ale funcției renale, insuficiență renală și modificarea parametrilor funcției renale. Pacienții trebuie monitorizați atent pentru modificări ale funcției renale.

Interacțiuni medicamentoase

Administrarea concomitentă de micafungină și dezoxicolat de amfotericină B trebuie utilizată numai când beneficiile terapeutice sunt net superioare riscurilor, sub o atentă monitorizare a semnelor de toxicitate determinate de dezoxicolatul de amfotericină B (vezi pct. 4.5).

Pacienții la care se administrează sirolimus, nifedipină sau itraconazol concomitent cu micafungină trebuie monitorizați pentru urmărirea toxicității la sirolimus, nifedipină sau itraconazol, iar dozele de sirolimus, nifedipină sau itraconazol trebuie scăzute, dacă este necesar (vezi pct. 4.5).

Copii și adolescenți

Incidența unor reacții adverse a fost mai mare la copiii și adolescenții decât la pacienții adulți (vezi pct. 4.8).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Micafungina are un potențial scăzut de interacțiune cu medicamentele metabolizate pe calea mediată de CYP3A.

Au fost efectuate studii de interacțiune medicamentoasă la voluntari sănătoși pentru evaluarea potențialului de interacțiune dintre micafungină și micofenolat mofetil, ciclosporină, tacrolimus, prednisolon, sirolimus, nifedipină, fluconazol, ritonavir, rifampicină, itraconazol, voriconazol și amfotericină B. În aceste studii nu s-a constatat modificarea farmacocineticii micafunginei. Nu este necesară ajustarea dozelor de micafungină în cazul administrării concomitente a acestor medicamente. Expunerea (ASC – aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp) la itraconazol, sirolimus și nifedipină a fost ușor crescută în prezența micafunginei (22%, 21% și, respectiv 18%).

Administrarea concomitentă de micafungină și dezoxicolat de amfotericină B a fost asociată cu o creștere cu 30% a expunerii sistemice la amfotericină B. Pe baza semnificației clinice a acestui fapt, administrarea concomitentă de Micafungin Rompharm și dezoxicolat de amfotericină B trebuie să se utilizeze numai în cazurile în care beneficiile obținute sunt superioare riscului de expunere și cu o atentă monitorizare a semnelor de toxicitate determinate de dezoxicolatul de amfotericină B (vezi pct.4.4).

Pacienții la care se administrează sirolimus, nifedipină sau itraconazol concomitent cu micafungină trebuie monitorizați pentru urmărirea toxicității la sirolimus, nifedipină sau itraconazol, iar dozele de sirolimus, nifedipină sau itraconazol trebuie scăzute dacă este necesar (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea de micafungină la femeile gravide. În studiile la animale micafungina a traversat bariera placentară și au fost observate efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut.

Micafungin Rompharm nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă micafungina este excretată în laptele matern uman. Studiile la animale au demonstrat excreția de micafungină în laptele matern. Decizia de a continua/întrerupe alăptarea sau de a continua/întrerupe tratamentul cu Micafungin Rompharm trebuie luată luând în considerare beneficiile alăptării pentru copil, comparativ cu beneficiile tratamentului pentru mamă.

Fertilitatea

În studiile la animale s-a observat toxicitate testiculară (vezi pct. 5.3). Micafungina poate afecta fertilitatea masculină la om.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Micafungin Rompharm nu are sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, pacienții trebuie informați că au fost raportate amețeli în timpul tratamentului cu micafungină (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În baza experienței din studii clinice, în total 32,2% din pacienți au prezentat reacții adverse. Cele mai frecvente reacții adverse raportate au fost: greață (2,8%), creștere a valorilor serice ale fosfatazei alcaline (2,7%), flebite (2,5%, mai ales la pacienții infectați cu HIV care au montate catetere periferice), vărsături (2,5%) și creștere a valorilor serice ale aspartat-aminotransferazei (2,3%).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

În tabelul următor reacțiile adverse sunt enumerate pe aparate, sisteme și organe și în termenii MedDRA. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvente ≥ 1/100 și < 1/10	Mai puțin frecvente ≥ 1/1000 și < 1/100	Rare ≥ 1/10000 și < 1/1000	Necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)
Tulburări hematologice și limfatice	leucopenie, neutropenie, anemie	pancitopenie, trombocitopenie, eozinofilie, hipoalbuminemie	anemie hemolitică, hemoliză (vezi pct. 4.4)	coagulare intravasculară diseminată
Tulburări ale sistemului imunitar		reacții anafilactice/anafilactoide (vezi pct. 4.4),		șoc anafilactic și anafilactoid (vezi pct. 4.4)

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvente ≥ 1/100 și < 1/10	Mai puțin frecvente ≥ 1/1000 și < 1/100	Rare ≥ 1/10000 și < 1/1000	Necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)
		hipersensibilitate		
Tulburări endocrine		hiperhidroză		
Tulburări metabolice și de nutriție	hipopotasemie, hipomagneziemie, hipocalcemie	hiponatremie, hiperpotasemie, hipofosfatemie, anorexie		
Tulburări psihice		insomnie, anxietate, confuzie		
Tulburări ale sistemului nervos	cefalee	somnolență, tremor, amețeli, disgeuzie		
Tulburări cardiace		tahicardie, palpitații, bradicardie		
Tulburări vasculare	flebite	hipotensiune arterială, hipertensiune arterială, hiperemie facială		șoc
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		dispnee		
Tulburări gastro-intestinale	greață, vărsături, diaree, durere abdominală	dispepsie, constipație		
Tulburări hepatobiliare	creștere a valorilor serice ale fosfatazei alcaline, creștere a valorilor serice ale aspartat-aminotransferazei, creștere a valorilor serice ale alanin-aminotransferazei serice, creștere a bilirubinemiei (inclusiv hiperbilirubinemie), valori anormale ale testelor funcționale hepatice	insuficiență hepatică (vezi pct 4.4), creștere a valorilor gamma-glutamyltransferazei, icter, coleastăză, hepatomegalie, hepatită		leziuni hepatocelulare, inclusiv cazuri letale (vezi pct. 4.4)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	erupție cutanată tranzitorie	urticarie, prurit, eritem		erupție cutanată toxică, eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică (vezi pct. 4.4)
Tulburări renale și ale căilor urinare		creștere a valorilor creatininei serice, creștere a valorilor ureei sanguine, agravare a insuficienței renale		disfuncție renală (vezi pct. 4.4), insuficiență renală acută
Tulburări generale și	pirexie, frisoane	tromboză la locul de		

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvente ≥ 1/100 și < 1/10	Mai puțin frecvente ≥ 1/1000 și < 1/100	Rare ≥ 1/10000 și < 1/1000	Necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)
la nivelul locului de administrare		injecție, inflamație la locul de perfuzie, durere la locul de injecție, edeme periferice		
Investigații diagnostice		creștere a valorilor serice ale lactat dehidrogenazei		

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Posibile simptome alergice

În studiile clinice au fost raportate simptome ca erupții cutanate tranzitorii și frisoane. Majoritatea au fost de intensitate ușoară sau medie și nu a fost necesară întreruperea tratamentului. În cursul terapiei cu micafungină au fost raportate mai puțin frecvent reacții adverse grave (de exemplu, reacție anafilactoidă 0,2%, 6/3028) și numai la pacienții cu afecțiuni pre-existente grave (de exemplu, SIDA în stadiu avansat, afecțiuni maligne) care au necesitat medicație concomitentă multiplă.

Reacții adverse hepatice

Incidența globală de apariție a reacțiilor adverse hepatice la pacienții tratați cu micafungină în studiile clinice a fost de 8,6% (260/3028). Majoritatea reacțiilor adverse hepatice au fost de intensitate ușoară și medie. Cele mai frecvente reacții au fost creșterea valorilor FA (2,7%), AST (2,3%), ALT (2,0%), bilirubinei sanguine (1,6%) și valori anormale ale testelor funcționale hepatice (1,5%). Puțini pacienți (1,1%; 0,4% cazuri grave) au întrerupt tratamentul din cauza unui eveniment hepatic. Cazurile de disfuncție hepatică gravă au fost mai puțin frecvente (vezi pct. 4.4).

Reacții la locul de injecție

Niciuna din reacțiile adverse apărute la locul de injecție nu a determinat întreruperea tratamentului.

Copii și adolescenți

Incidența unor reacții adverse (enumerată în tabelul de mai jos) a fost mai mare la pacienții pediatrici, decât la pacienții adulți. În plus, copiii cu vârsta < 1 an au înregistrat de aproximativ 2 ori mai des creșteri ale valorilor ALT, AST și FA, decât copiii mai mari (vezi pct. 4.4). Motivul cel mai probabil pentru aceste diferențe a fost reprezentat de afecțiunile pre-existente diferite comparativ cu adulții sau pacienții pediatrici cu vârstă mai mare investigați în studiile clinice. La momentul intrării în studiu proporția pacienților pediatrici cu neutropenie a fost de câteva ori mai mare decât cea a pacienților adulți (40,2% și 7,3% pentru copii și, respectiv, pentru adulți), precum și cei cu transplant alogen de celule stem hematopoietice (29,4% și respectiv 13,4%) și malignități hematologice (29,1% și respectiv 8,7%).

Tulburări hematologice și limfatice	
<i>frecvente</i>	trombocitopenie
Tulburări cardiace	
<i>frecvente</i>	tahicardie
Tulburări vasculare	
<i>frecvente</i>	hipertensiune arterială, hipotensiune arterială
Tulburări hepatobiliare	
<i>frecvente</i>	hiperbilirubinemie, hepatomegalie
Tulburări renale și ale căilor urinare	
<i>frecvente</i>	insuficiență renală acută, creșterea uremiei

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la:

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478 - RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

În studiile clinice în care la pacienții adulți s-au utilizat doze zilnice repetate de până la 8 mg/kg (doza maximă de 896 mg) nu s-a raportat toxicitate care limitează doza. Într-un caz spontan a fost raportată administrarea unei doze de 16 mg/kg/zi la un pacient nou-născut. Nu au fost raportate reacții adverse asociate acestei doze mari.

Nu există experiență legată de supradozajul cu micafungină. În caz de supradozaj sunt necesare măsuri generale de susținere a funcțiilor vitale și administrarea unui tratament simptomatic. Micafungina se leagă într-o proporție crescută de proteinele plasmatice și nu este dializabilă.

5 PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antimicotice pentru administrare sistemică, alte antimicotice pentru administrare sistemică, codul ATC: J02AX05

Mecanism de acțiune

Micafungina inhibă necompetitiv sinteza de 1,3- β -D-glucan, o componentă esențială a peretelui celular fungic. 1,3- β -D-glucan nu este prezent în celulele mamiferelor.

Micafungina manifestă o acțiune antifungică împotriva majorității speciilor de *Candida* și inhibă predominant creșterea activă a miceliilor speciei *Aspergillus*.

Relația farmacocinetică/farmacodinamică

La modele de animale cu candidoză a fost observată corelația dintre eficacitate și expunerea la micafungină raportată la valoarea CMI (ASC/CMI). În cazul acestor modele este necesar un raport de ~2400 și respectiv ~1300 pentru *C. albicans* și pentru *C. glabrata*. La dozele terapeutice recomandate de Micafungin Rompharm, aceste valori pot fi obținute în cazul distribuției tulpinilor sălbatice ale speciilor de *Candida*.

Mecanism(e) de rezistență

Similar tuturor agenților antimicrobieni, au fost raportate cazuri de susceptibilitate redusă și rezistență; nu se poate exclude rezistența încrucișată cu alte echinocandine. Susceptibilitatea redusă la echinocandine s-a asociat cu mutații ale genelor Fks1 și Fks2 care codifică o subunitate majoră a glucan-sintetazei.

Valori critice pentru stabilirea sensibilității

Valorile critice EUCAST

Specii de <i>Candida</i>	Valoarea critică a CMI (mg/l)	
	≤S (Sensibil)	>R (Rezistent)
<i>Candida albicans</i>	0,016	0,016
<i>Candida glabrata</i>	0,03	0,03
<i>Candida parapsilosis</i>	0,002	2
<i>Candida tropicalis</i> ¹	Date insuficiente	
<i>Candida krusei</i> ¹	Date insuficiente	
<i>Candida guilliermondii</i> ¹	Date insuficiente	
Alte specii de <i>Candida</i>	Date insuficiente	

¹ CMI pentru *C. tropicalis* se obțin în etape ale diluției binare de 1-2 ori mai mari decât pentru *C. albicans* și *C. glabrata*. În studiul clinic, *C. tropicalis* a determinat un număr mai mic de cazuri cu evoluție favorabilă decât *C. albicans* la ambele doze (100 mg și 150 mg zilnic). Cu toate acestea, diferența nu a fost semnificativă și nu se cunoaște dacă se exprimă într-o diferență clinic relevantă. Valorile CMI pentru *C. krusei* se obțin în etape ale diluției binare de aproximativ 3 ori mai mari decât cele pentru *C. albicans*, iar cele pentru *C. guilliermondii* se obțin în etape ale diluției binare de 8 ori mai mari față de cele necesare pentru *C. albicans*. Mai mult, în studiile clinice, aceste specii au fost izolate într-un număr mic de cazuri. Aceasta înseamnă că există dovezi insuficiente pentru a afirma că tulpinile sălbatice ale acestor specii patogene pot sau nu să fie considerate sensibile la micafungină.

Informații din studii clinice

Candidemie și candidoze invazive: micafungina (100 mg/zi sau 2 mg/kg/zi) a fost la fel de eficace și mai bine tolerată decât amfotericina B lipozomală (3 mg/kg) ca tratament de primă linie pentru candidemie și candidoze invazive într-un studiu randomizat, dublu-orb, de non-inferioritate, multinațional. Micafungina și amfotericina B lipozomală au fost administrate pe o durată medie de 15 zile (interval, 4 până la 42 de zile la adulți; 12 până la 42 de zile la copii). Non-inferioritatea a fost demonstrată pentru pacienții adulți, fiind demonstrate caracteristici similare și pentru subgrupurile de copii (inclusiv nou-născuți și prematuri). Datele de eficacitate au fost consecvente, independent de speciile infecțioase de *Candida*, sediul primoinfecției și statusul neutropenic (vezi tabelul de mai jos). Micafungina a demonstrat o scădere medie mai mică a ratei de filtrare glomerulară în timpul tratamentului ($p < 0,001$) și o incidență mai mică a reacțiilor la locul de injectare ($p = 0,001$) decât amfotericina B lipozomală.

Succes terapeutic global în setul per protocol, studiul asupra candidozelor invazive

	Micafungină		Amfotericina B lipozomală		Diferența în % (II 95%)*
	N	n (%)	N	n (%)	
Pacienți adulți					
Succes terapeutic global	202	181 (89,6)	190	170 (89,5)	0,1 [-5,9, 6,1] †
Succes terapeutic global pe baza statusului neutropeniei					
Cu neutropenie în starea inițială	24	18 (75,0)	15	12 (80,0)	0,7 [-5,3, 6,7] ‡
Fără neutropenie în starea inițială	178	163 (91,6)	175	158 (90,3)	
Pacienți pediatrici					
Succes terapeutic global	48	35 (72,9)	50	38 (76,0)	-2,7 [-17,3, 11,9] §
Vârsta < 2 ani	26	21 (80,8)	31	24 (77,4)	
Prematuri	10	7 (70,0)	9	6 (66,7)	
Nou-născuți (0 zile < 4 săptămâni)	7	7 (100)	5	4 (80)	
Vârsta 2 - 15 ani	22	14 (63,6)	19	14 (73,7)	

Rezultate reunite (adulți și copii), succes terapeutic global în funcție de speciile de <i>Candida</i>					
<i>Candida albicans</i>	102	91 (89,2)	98	89 (90,8)	
Specii Non- <i>albicans</i> : toate	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)	

† Rata micafunginei minus rata amfotericinei B lipozomale, interval de încredere 95% bipartit pentru diferența în rata de succes generală, bazată pe o aproximare normală a unui eșantion de mari dimensiuni.

‡ Adaptată pentru statusul neutropeniei; criteriu principal.

§ Populația pediatrică nu a fost suficient dimensionată pentru a testa non-inferioritatea.

¶ De asemenea, eficacitatea clinică a fost observată (< 5 pacienți) pentru următoarele specii de *Candida*: *C. guilliermondii*, *C. famata*, *C. lusitaniae*, *C. utilis*, *C. inconspicua* și *C. dubliniensis*.

Candidoza esofagiană: într-un studiu randomizat, dublu-orb, cu micafungină comparativ cu fluconazol ca tratament de primă linie al candidozei esofagiene, la 518 pacienți s-a administrat cel puțin o doză unică de medicament. Durata medie a tratamentului a fost de 14 zile iar doza medie zilnică a fost de 150 mg micafungină (N=260) și respectiv 200 mg fluconazol (N=258). Un grad endoscopic de 0 (vindecat endoscopic) la sfârșitul tratamentului a fost înregistrat la 87,7% (228/260) și respectiv 88,0% (227/258) dintre pacienții din grupurile de tratament cu micafungină, respectiv fluconazol (Î 95% pentru diferență: [-5,9%, 5,3%]). Limita inferioară a intervalului de încredere 95% a fost deasupra limitei de non-inferioritate predefinite de -10%, demonstrând non-inferioritatea. Natura și incidența reacțiilor adverse între cele două grupuri de tratament au fost similare.

Profilaxie: micafungina a fost mai eficace decât fluconazolul pentru prevenirea infecțiilor fungice invazive în grupurile de pacienți cu risc mare de apariție a infecțiilor fungice sistemice (într-un studiu randomizat, dublu-orb, multicentric, la pacienți cu transplant de celule stem hematopoietice [TCSH]). Succesul terapeutic a fost definit ca lipsa unei infecții fungice sistemice demonstrate, probabile sau suspectate la finalul tratamentului și absența unei infecții fungice sistemice demonstrate sau probabile la terminarea studiului. Majoritatea pacienților (97%, N=882) au prezentat neutropenie la intrarea în studiu (< 200 neutrofile/ μ l). Neutropenia a persistat, cu o mediană de 13 zile. S-au administrat doze zilnice fixe, de 50 mg (1,0 mg/kg) de micafungină și, respectiv, 400 mg (8 mg/kg) de fluconazol. Durata medie a tratamentului a fost de 19 zile pentru micafungină și, respectiv, 18 zile pentru fluconazol la populația adultă (N=798) și de 23 zile pentru ambele brațe de tratament la populația pediatrică (N=84).

Rata succesului terapeutic a fost semnificativ mai mare pentru micafungină, comparativ cu fluconazol (1,6% cazuri de recidivă, comparativ cu 2,4%). Cazuri de recidivă pentru infecțiile cu *Aspergillus* au fost de 1 pacient, comparativ cu 7 pacienți, iar recidivele demonstrate sau probabile cu *Candida* au fost observate la 4 și respectiv 2 pacienți, pentru grupurile de tratament cu micafungină și, respectiv, fluconazol. Celelalte cazuri de recidive au fost induse de *Fusarium* (1 pacient și, respectiv, 2 pacienți) și *Zygomycetes* (1 pacient și, respectiv, 0 pacienți). Natura și incidența reacțiilor adverse au fost similare pentru ambele grupe de tratament.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Farmacocinetica sa este liniară la o doză zilnică de 12,5 mg până la 200 mg și 3 mg/kg până la 8 mg/kg. Nu există dovezi ale acumulării sistemice la administrări repetate, iar starea de echilibru este atinsă, în general în 4 până la 5 zile.

Distributie

După administrarea intravenoasă, concentrațiile serice de micafungină scad bi-exponențial. Distribuția medicamentului în țesuturi este rapidă.

În circulația sistemică, micafungina este legată de proteinele plasmatică în procent foarte mare (> 99%), în principal de albumină. Legarea de albumină este independentă de concentrația plasmatică de micafungină (10-100 μg/ml).

Volumul de distribuție la starea de echilibru (V_{se}) a fost de aproximativ 18-19 litri.

Metabolizare

Componenta principală din circulația sistemică este micafungina nemodificată. S-a demonstrat că micafungina se metabolizează într-o serie de metaboliți. Dintre aceștia, în circulația sistemică au fost detectați următorii: M-1 (forma catecolică), M-2 (forma metoxică a M-1) și M-5 (hidroxilat la catena laterală). Expunerea la acești metaboliți este redusă și ei nu contribuie la eficacitatea generală a micafunginei.

Chiar dacă micafungina este un substrat al CYP3A *in vitro*, hidroxilarea de către CYP3A nu este o cale principală de metabolizare a micafunginei *in vivo*.

Eliminare și excreție

Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 10-17 ore și se menține la aceste valori până la doza de 8 mg/kg, atât după administrarea unei doze unice cât și după doze repetate. Clearance-ul total a fost de 0,15-0,3 ml/min/kg la subiecții sănătoși și la pacienții adulți și este independent de doză, atât după administrarea unei doze unice cât și la doze repetate.

La voluntarii sănătoși, după administrarea intravenoasă a unei doze unice de ¹⁴C-micafungină (25 mg), 11,6% din radioactivitate a fost decelată în urină și 71,0% în materii fecale, timp de 28 de zile. Aceste date indică faptul că eliminarea primară a micafunginului este non-renală. Metaboliții M-1 și M-2 au fost detectați în plasmă numai în concentrații foarte mici, iar metabolitul M-5, prezent în cantitatea cea mai mare, a reprezentat un total de 6,5% din componenta parentală.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți: la copii și adolescenți, valorile ariei de sub curba concentrației plasmatică în funcție de timp (ASC) au fost proporționale cu doza la valori ale dozelor de 0,5-4 mg/kg. Clearance-ul a fost influențat de greutate, cu valori medii ale clearance-ului ajustat în funcție de greutate de 1,35 ori mai mari la copii mai mici (4 luni până la 5 ani) și de 1,14 ori mai mari la copii cu vârsta cuprinsă între 6 – 11 ani. Adolescenții (12-16 ani) au valori medii ale clearance-ului similare cu cele determinate la pacienții adulți. Clearance-ul mediu ajustat în funcție de greutate la copiii cu vârsta sub 4 luni este de aproximativ 2,6 ori mai mare decât la adolescenți (12-16 ani) și de 2,3 ori mai mare decât la adulți.

Studiile de farmacocinetică/farmacodinamie au demonstrat o penetrare dependentă de doză a micafunginei la nivelul SNC, fiind necesară atingerea unei ASC minime de 170 μg•ora/l pentru a obține eradicarea maximă a încărcăturii fungice din țesuturile SNC. Modularea farmacocinetică populațională a demonstrat că o doză de 10 mg/kg la copii cu vârsta sub 4 luni ar fi suficientă pentru a obține expunerea țintă pentru tratamentul infecțiilor SNC cu *Candida*.

Vârstnici: după administrarea unei singure perfuzii cu durată de 1 oră cu doză de 50 mg de micafungină, parametrii farmacocinetici ai micafunginei la vârstnici (cu vârste între 66-78 ani) au fost similari cu cei ai subiecților tineri (20-24 ani). Nu este necesară ajustarea dozei la vârstnici.

Pacienți cu insuficiență hepatică: într-un studiu efectuat la pacienți cu insuficiență hepatică moderată (scor Child-Pugh de 7-9), (n=8), parametrii farmacocinetici ai micafunginei nu au fost semnificativ diferiți de cei observați la subiecți sănătoși (n=8). Prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei de micafungină la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Într-un studiu efectuat la pacienți cu insuficiență hepatică severă (scor Child-Pugh de 10-12), (n=8), s-au observat valori mai mici ale concentrației serice a micafunginei și valori mai mari ale concentrației serice a metabolitului hidroxilat (M-5), comparativ cu subiecții sănătoși (n=8). Aceste date nu sunt suficiente pentru susținerea unor doze ce pot fi recomandate la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Pacienții cu insuficiență renală: parametrii farmacocinetici ai micafunginei nu au fost modificați semnificativ de insuficiența renală severă [rata de filtrare glomerulară (RFG) < 30 ml/min)]. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală.

Sex/rasă: parametrii farmacocinetici ai micafunginei nu au fost afectați semnificativ de sexul și rasa pacientului (caucazieni, negri, asiatici). Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți în funcție de sex sau rasă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Dezvoltarea unor focare de alterare hepatocitară (FAH) și a tumorilor hepatocelulare la șobolani a depins atât de doză, cât și de durata tratamentului cu micafungin. FAH înregistrate după tratament timp de 13 săptămâni sau mai mult au persistat după o perioadă de 13 săptămâni de la întreruperea tratamentului și au dezvoltat tumori hepatocelulare după o perioadă în care tratamentul nu s-a administrat și care a corespuns cu durata speranței de viață a șobolanilor. Nu au fost efectuate studii de carcinogenitate convenționale, dar dezvoltarea FAH a fost evaluată la femelele de șobolani până la 20 și 18 luni după încetarea unui tratament de 3 și, respectiv, 6 luni. În ambele cazuri au fost observate creșterea incidenței/numărului de tumori hepatocelulare după perioada de 18 și 20 de luni fără tratament la grupul la care s-a administrat o doză mare, de 32 mg/kg/zi, precum și la un grup cu administrare de doză mai mică (deși diferențele nu sunt semnificative din punct de vedere statistic). Expunerea plasmatică la pragul asumat pentru apariția tumorii la șobolani (adică doza la care nu au fost detectate FAH și tumori hepatice) s-a situat în intervalul de expunere clinică. Relevanța potențialului hepatocarcinogen al micafunginei pentru utilizarea în tratament la om nu este cunoscută.

Toxicitatea micafunginei după administrarea intravenoasă repetată la șobolani și/sau câini a demonstrat reacții adverse la nivel hepatic, la nivelul tractului urinar, la nivelul eritrocitelor și la nivelul organelor de reproducere masculine. Valorile de expunere la care nu apar aceste reacții adverse (NOAEL) au fost cuprinse în aceleași intervale sau mai reduse, comparativ cu valorile expunerii clinice. În consecință, apariția acestor reacții adverse poate fi observată la administrarea clinică de micafungină la om.

Pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, efectele cardiovasculare și de eliberare de histamină ale micafunginei au fost evidente și par să fie dependente de durata de depășire a pragului. Prelungirea duratei de perfuzare, cu reducerea concentrației plasmatice par să reducă aceste efecte.

În studiile de toxicitate cu doze repetate efectuate la șobolani, semnele de hepatotoxicitate au constat în creșterea valorilor serice ale transaminazelor și apariția modificărilor degenerative hepatocitare însoțite de semne de regenerare compensatorie. La câini, efectele hepatice au constat în creștere a greutatea ficatului și hipertrofie centrolobulară, fără tulburări degenerative hepatocitare.

La șobolani s-a observat vacuolizarea epiteliului pelvic renal precum și vacuolizarea și îngroșarea (hiperplazia) epiteliului vezical în cadrul unor studii cu doze repetate, cu durata de 26 săptămâni. La un al doilea studiu, cu durata de 26 săptămâni, hiperplazia celulelor tranziționale de la nivelul vezicii urinare a survenit cu o incidență mult mai mică. Aceste modificări au fost reversibile pe perioada de urmărire de 18 luni. Durata de administrare a micafunginei în studiile la șobolani (6 luni) depășește durata obișnuită de administrare a micafunginei la pacienți (vezi pct. 5.1).

Micafungina a determinat *in vitro* hemoliza eritrocitelor de șobolan. La șobolani, semnele de anemie hemolitică au fost observate după injectarea repetată de micafungină în bolus. În studiile la câini, în cazul administrării de doze repetate, nu s-a observat anemie hemolitică.

În studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării s-a constatat o greutate scăzută a puilor la naștere. La iepuri a survenit un avort la o doză de 32 mg/kg/zi. După injectarea intravenoasă la șobolani masculi pe durata a 9 săptămâni s-a observat vacuolizarea celulelor ductale epididimale, creșterea greutatea epididimului și reducerea numărului de spermatozoizi (cu 15%), dar

totuși, la studiile cu durată de 13 și 26 săptămâni aceste modificări nu au mai fost observate. La câinii adulți, s-a observat atrofia tubulilor seminiferi și vacuolizarea epiteliului seminifer și scăderea volumului de spermă din epididim după tratament prelungit (39 săptămâni), dar nu și după 13 săptămâni de tratament. La câinii tineri, la sfârșitul tratamentului cu o durată de 39 de săptămâni nu s-au observat leziuni testiculare și de epididim care să depindă de doză, dar după o perioadă de 13 săptămâni fără tratament s-a observat o creștere dependentă de doză a acestor leziuni pentru grupurile tratate, aflate în perioada de recuperare. Nu s-a observat afectarea fertilității masculine sau feminine în studiile de fertilitate și dezvoltare precoce a embrionilor la șobolani.

Micafungina nu s-a dovedit mutagenă sau carcinogenă la evaluarea prin studii convenționale *in vitro* și *in vivo* inclusiv în cadrul unui studiu *in vitro* asupra sintezei ADN neprogramate folosind hepatocite de șobolani.

6 PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat
Acid citric (pentru ajustarea pH-ului)
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat sau administrat în perfuzie cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la punctul 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacoane nedeschise: 2 ani

Soluția reconstituită în flacon

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată până la 48 de ore la 25°C, protejat de lumină, după reconstituirea cu soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau cu soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5%).

Soluție perfuzabilă diluată

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată până la 96 de ore la 25°C, protejat de lumină, după diluarea cu soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) și până la 48 de ore, la 25°C, protejat de lumină, după diluarea cu soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5%).

Micafungin Rompharm nu conține conservanți. Din punct de vedere microbiologic soluțiile reconstituite și diluate trebuie administrate imediat, cu excepția cazului în care metoda de reconstituire/diluare exclude riscul contaminării microbiene. Dacă nu se administrează imediat, utilizatorul este responsabil pentru durata și condițiile de depozitare înainte de administrare.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Flacoane nedeschise:

A se păstra la temperaturi sub <25°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire și diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon de sticlă tip I, închis cu un dop gri, din cauciuc bromobutalic și închis cu capac din aluminiu cu disc alb din plastic.

Mărime ambalaj: cutie conținând 1 flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Micafungin Rompharm nu trebuie amestecat sau administrat în perfuzie împreună cu alte medicamente, cu excepția celor menționate mai jos. Folosind tehnici aseptice la temperatura camerei, Micafungin Rompharm se reconstituie și diluează după cum urmează:

1. Se îndepărtează capacul din plastic al flaconului și se dezinfectează dopul cu alcool.
2. În fiecare flacon se injectează încet și în condiții de asepsie, de-a lungul peretelui interior, o cantitate de 5 ml de soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau de soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5%) (dintr-un flacon/pungă de 100 ml). Deși concentratul va face spumă, se va încerca reducerea la minim a cantității de spumă creată. Pentru obținerea dozei necesare exprimate în mg (a se vedea tabelul de mai jos) trebuie reconstituite un număr suficient de flacoane de Micafungin Rompharm.
3. Flaconul trebuie rotit ușor. A NU SE AGITA. Pulberea se va dizolva complet. Concentratul trebuie utilizat imediat. Flaconul este pentru o singură utilizare. De aceea trebuie aruncat imediat concentratul reconstituit neutilizat.
4. Toată cantitatea de concentrat reconstituită trebuie extrasă din fiecare flacon și introdusă înapoi în flaconul/punga cu soluție perfuzabilă din care s-a extras inițial solvenul. Soluția perfuzabilă diluată trebuie utilizată imediat. Stabilitatea fizico-chimică a fost demonstrată pentru 96 de ore la 25°C când este protejat de lumină după diluare cu soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) și pentru 48 de ore la 25°C, când este protejat de lumină, după diluare cu soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5%).
5. Flaconul/punga cu soluție perfuzabilă trebuie întors/întoarsă ușor pentru dispersarea soluției diluate, dar NU trebuie agitată, pentru a evita formarea de spumă. Soluția nu trebuie utilizată dacă este tulbură sau a precipitat.
6. Flaconul/punga cu soluție perfuzabilă conținând soluția perfuzabilă diluată trebuie introdus/ă într-o husă opacă cu închizătoare, pentru a fi protejat/ă de lumină.

Prepararea soluției perfuzabile

Doza (mg)	Flacon de Micafungin Rompharm folosit (mg/flacon)	Volumul de clorură de sodiu (0,9%) sau glucoză (5%) de adăugat per flacon	Volumul (concentrația) pulberii reconstituite	Perfuzia standard (adaos până la 100 ml) Concentrația finală
50	1 × 50	5 ml	aproximativ 5 ml (10 mg/ml)	0,5 mg/ml
100	2 × 50	5 ml	aproximativ 10 ml (10 mg/ml)	1,0 mg/ml
150	3 × 50	5 ml	aproximativ 15 ml (10 mg/ml)	1,5 mg/ml
200	4 × 50	5 ml	aproximativ 20 ml (10 mg/ml)	2,0 mg/ml

După reconstituire și diluare, soluția trebuie administrată intravenos pe durata a circa 1 oră.

7 DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

S.C. Rompharm Company S.R.L.

Str. Eroilor, nr. 1A, 075100, Otopeni
Jud. Ilfov, România

8 NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13564/2020/01

9 DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Decembrie 2020

10 DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie 2020

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.