

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Mycamine 50 mg polvo para concentrado para solución para perfusión
Mycamine 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Mycamine 50 mg

Cada vial contiene 50 mg de micafungina (como sal sódica).
Tras su reconstitución, cada ml contiene 10 mg de micafungina (como sal sódica).

Mycamine 100 mg

Cada vial contiene 100 mg de micafungina (como sal sódica).
Tras su reconstitución, cada ml contiene 20 mg de micafungina (como sal sódica).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución para perfusión
Polvo blanco compacto

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Mycamine está indicado para:

Adultos, adolescentes \geq 16 años y pacientes de edad avanzada:

- 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(μ 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/ μ 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.

Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales/nacionales sobre el uso adecuado de agentes antifúngicos.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Mycamine debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento de infecciones fúngicas.

Posología

Las muestras para cultivos fúngicos y otros estudios de laboratorio relevantes (incluida la anatomía patológica) se deben obtener antes de iniciar el tratamiento, a fin de aislar e identificar el/los organismo/s causantes. El tratamiento se puede instaurar antes de conocerse los resultados de los cultivos y de los otros estudios de laboratorio. Sin embargo, una vez estén estos resultados disponibles, se debe ajustar el tratamiento antifúngico según corresponda.

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

Uso en pacientes adultos, adolescentes ≥ 16 años y pacientes de edad avanzada

Indicación		
	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: Micafungina debe administrarse durante al menos una semana tras la resolución de los síntomas y signos clínicos.

Profilaxis de las infecciones por *Candida*: Micafungina debe administrarse durante al menos una semana tras la recuperación del recuento de neutrófilos.

Uso en niños ≥ 4 meses de edad hasta adolescentes < 16 años

Indicación		
	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.

Uso en niños (neonatos incluidos) < 4 meses de edad

Indicación	
Tratamiento de la candidiasis invasiva	4 -10 mg/kg/día*
Profilaxis de la infección por <i>Candida</i>	2 mg/kg/día

*La dosificación de 4 mg/kg de micafungina en niños menores de 4 meses de edad se aproxima a la exposición al fármaco alcanzada en adultos que reciben 100 mg/día para el tratamiento de la candidiasis invasiva. Si se sospecha infección del sistema nervioso central (SNC), se debe usar una dosis mayor (por ejemplo, 10 mg/kg) debido a la penetración dosis-dependiente de micafungina en el SNC (ver sección 5.2).

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*: Micafungina 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.

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 suficientes datos relativos al uso de micafungina en pacientes con insuficiencia hepática grave y, por tanto, no se recomienda su uso en dichos pacientes (ver sección 4.4 y 5.2).

Insuficiencia renal

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

Población pediátrica

No se ha establecido adecuadamente la seguridad y eficacia de las dosis de 4 y 10 mg/kg en niños menores de 4 meses de edad (neonatos incluidos) para el tratamiento de la candidiasis invasiva con afectación del SNC. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2.

Forma de administración

Para uso intravenoso.

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, a otras equinocandinas o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

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 desconoce la relevancia clínica de este hallazgo. 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).

Reacciones anafilácticas

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

Reacciones cutáneas

Se han notificado reacciones cutáneas exfoliativas, como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Si los pacientes presentan exantema, deben ser cuidadosamente monitorizados, y si las lesiones progresan, debe suspenderse el tratamiento con micafungina.

Hemólisis

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.

Efectos renales

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.

Interacciones con otros medicamentos

La coadministración de micafungina y anfotericina B desoxicolato debe usarse solo cuando los beneficios superan claramente a los riesgos, con una estrecha monitorización de las toxicidades de anfotericina B desoxicolato (ver sección 4.5).

En los pacientes tratados con sirolimus, nifedipino o itraconazol en combinación con micafungina debe monitorizarse la toxicidad de sirolimus, nifedipino o itraconazol, y, si es necesario, debe reducirse la dosis de estos medicamentos (ver sección 4.5).

Población pediátrica

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

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

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).

La coadministración de micafungina y anfotericina B desoxicolato se asoció con un incremento del 30% de la exposición a anfotericina B desoxicolato. Ya que esto puede tener importancia clínica, esta coadministración debe usarse solo cuando los beneficios superan claramente a los riesgos, con una estrecha monitorización de las toxicidades de anfotericina B desoxicolato (ver sección 4.4).

En los pacientes tratados con sirolimus, nifedipino o itraconazol en combinación con micafungina debe monitorizarse la toxicidad de sirolimus, nifedipino o itraconazol, y, si es necesario, debe reducirse la dosis de estos medicamentos (ver sección 4.4).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

Mycamine no se debe utilizar durante el embarazo, a menos que sea claramente necesario.

Lactancia

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. Se debe decidir si interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Mycamine tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con Mycamine para la madre.

Fertilidad

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

La influencia de micafungina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, se debe informar a los pacientes de que se han notificado casos de mareo durante el tratamiento con micafungina. (ver sección 4.8)

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Basado en la experiencia en ensayos clínicos: 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%).

Tabla de reacciones adversas

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.

Clasificación de Órganos y Sistemas	Frecuente ≥ 1/100 a < 1/10	Poco frecuente ≥ 1/1.000 a < 1/100	Rara ≥ 1/10.000 a < 1/1.000	No conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	leucopenia, neutropenia, anemia	pancitopenia, trombocitopenia, eosinofilia, hipoalbuminemia	anemia hemolítica, hemólisis (ver sección 4.4)	coagulación intravascular diseminada
Trastornos del sistema inmune		reacción anafiláctica/anafilactoide (ver sección 4.4), hipersensibilidad		shock anafiláctico y anafilactoide (ver sección 4.4)
Trastornos endocrinos		hiperhidrosis		
Trastornos del metabolismo y la nutrición	hipopotasemia, hipomagnesemia, hipocalcemia	hiponatremia, hiperpotasemia, hipofosfatemia, anorexia		
Trastornos psiquiátricos		insomnio, ansiedad, confusión		
Trastornos del sistema nervioso	cefalea	somnolencia, temblor, mareo, alteración del sentido del gusto		
Trastornos cardiacos		taquicardia, palpitaciones, bradicardia		
Trastornos vasculares	flebitis	hipotensión, hipertensión, sofocos		shock
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		disnea		
Trastornos gastrointestinales	náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal	dispepsia, estreñimiento		
Trastornos hepatobiliares	incremento de la fosfatasa alcalina en sangre, incremento de la aspartato aminotransferasa, incremento de la alanina aminotransferasa, incremento de la bilirrubina en sangre (incluyendo hiperbilirrubinemia), pruebas hepáticas funcionales anómalas	fracaso hepático (ver sección 4.4), incremento de la gammaglutamiltransferasa, ictericia, colestasis, hepatomegalia, hepatitis		lesión hepatocelular con casos mortales (ver sección 4.4)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	exantema	urticaria, prurito, eritema		erupción cutánea tóxica, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson,

Clasificación de Órganos y Sistemas	Frecuente ≥ 1/100 a < 1/10	Poco frecuente ≥ 1/1.000 a < 1/100	Rara ≥ 1/10.000 a < 1/1.000	No conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
				necrólisis epidérmica tóxica (ver sección 4.4)
Trastornos renales y urinarios		incremento de la creatinina sérica, incremento de la urea sérica, empeoramiento de la insuficiencia renal		alteración renal (ver sección 4.4), fracaso renal agudo
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	pirexia, rigidez	trombosis en el lugar de inyección, inflamación en el lugar de perfusión, dolor en el lugar de inyección, edema periférico		
Exploraciones complementarias		incremento de la lactato deshidrogenasa en sangre		

Descripción de algunas reacciones adversas seleccionadas

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.

Población pediátrica

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
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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

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. En un caso espontáneo se notificó la administración de una dosis de 16 mg/kg/día 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: Antimicóticos de uso sistémico, 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

En los modelos animales de candidiasis, se observó una correlación entre la exposición a micafungina dividida por la CMI (AUC/CMI) y la eficacia definida como el ratio necesario para inhibir el crecimiento fúngico progresivo. En estos modelos, se necesitó un ratio de ~2400 y ~1300 para *C. albicans* y *C. glabrata*, respectivamente. Estos ratios se alcanzan para la distribución de *Candida* spp de tipo salvaje, a la dosis terapéutica recomendada de Mycamine.

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 los genes codificantes de Fks1 y Fks2 para una subunidad principal de la glucano sintetasa.

Puntos de corte

Puntos de corte establecidos por el EUCAST (versión 10.0, válida desde 04-02-2020)

<i>Especies de Candida</i>	Puntos de corte de CMI (mg/l)	
	≤S (Sensible)	>R (Resistente)
<i>Candida albicans</i>	0,016	0,016
<i>Candida glabrata</i>	0,03	0,03
<i>Candida parapsilosis</i>	2	2
<i>Candida tropicalis</i> ¹	Evidencia insuficiente	
<i>Candida krusei</i> ¹	Evidencia insuficiente	
<i>Candida guilliermondii</i> ¹	Evidencia insuficiente	
Otras <i>Candida spp.</i>	Evidencia insuficiente	

¹ Las CMIs para *C. tropicalis* son 1-2 diluciones más altas que para *C. albicans* y *C. glabrata*. El éxito en el estudio clínico fue numéricamente, ligeramente inferior para *C. tropicalis* que para *C. albicans* a ambas dosis (100 y 150 mg al día). Sin embargo, la diferencia no fue significativa y no se sabe si se traduce en una diferencia clínica relevante. Las CMIs para *C. krusei* son aproximadamente 3 diluciones más altas que aquellas para *C. albicans* y, del mismo modo, aquellas para *C. guilliermondii* son aproximadamente 8 diluciones más altas. Además, sólo un pequeño número de casos involucraron estas especies en los ensayos clínicos. Esto significa, que no hay evidencia suficiente para indicar que la población salvaje de estos patógenos se puede considerar susceptible a micafungina.

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 (%)	
Pacientes adultos					
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)	
Pacientes pediátricos					
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)
Éxito global de tratamiento combinado para adultos y niños según la especie de <i>Candida</i>				
<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/ μ 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

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 µg/ml).

El volumen de distribución en el estado estacionario (V_{ss}) fue aproximadamente de 18-19 litros.

Biotransformación

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 ¹⁴C-micafungina (25 mg) a voluntarios sanos, el 11,6% de la radiactividad se detectó en orina y el 71,0% en las heces, durante 28 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 el peso, con valores medios de eliminación ajustados por el peso, 1,35 veces superiores en niños pequeños (de 4 meses a 5 años de edad) y 1,14 veces superiores en pacientes pediátricos de entre 6 a 11 años de edad. Los niños mayores (12-16 años) presentaron valores medios de aclaramiento similares a los determinados en los pacientes adultos. El aclaramiento medio ajustado por peso en niños menores de 4 meses de edad es aproximadamente 2,6 veces superior al de niños mayores (12-16 años) y 2,3 veces superior al de los adultos.

El estudio puente FC/FD demostró una penetración dosis-dependiente de micafungina en el SNC con el mínimo AUC de 170 µg*h/L requerido para conseguir la máxima erradicación de la carga fúngica en los tejidos del SNC. El modelo FC poblacional demostró que una dosis de 10mg/kg en niños menores de 4 meses de edad sería suficiente para alcanzar la exposición objetivo para el tratamiento de las infecciones por *Candida* del SNC.

Pacientes de edad avanzada: Cuando se administró una única perfusión de 50 mg a lo largo de 1 hora, la farmacocinética de micafungina en pacientes de edad avanzada (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. En un estudio realizado en pacientes con

insuficiencia hepática grave (puntuación Child-Pugh 10-12) (n=8), se han observado concentraciones plasmáticas inferiores de micafungina y superiores de metabolito hidroxilado (M-5) comparado con sujetos sanos (n=8). Estos datos son insuficientes para apoyar la recomendación de dosificación 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 de forma simultánea con otros, 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 tras la reconstitución y dilución del medicamento, 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 (laminado con una película de fluoro-resina) y con caperuza “flip-off”. El vial está precintado con una película protectora UV.

Tamaño de envase: 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 Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

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

Fecha de la primera autorización: 25/abril/2008
Fecha de la última renovación: 19/febrero/2018

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 <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) 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

Haupt Pharma Wolfratshausen GmbH
Pfaffenrieder Straße 5
82515 Wolfratshausen
Alemania

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

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

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO.

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

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 concentrado 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.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para concentrado para solución para perfusión
1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía intravenosa.

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

Mantener fuera de la vista y del alcance 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 Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/08/448/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

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

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

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

VIAL

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

Mycamine 50 mg polvo para concentrado 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 concentrado 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.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para concentrado para solución para perfusión
1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía intravenosa.

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

Mantener fuera de la vista y del alcance 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 Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/08/448/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

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

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

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

VIAL

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

Mycamine 100 mg polvo para concentrado 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 concentrado para solución para perfusión **Mycamine 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión** micafungina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Mycamine y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Mycamine
3. Cómo usar Mycamine
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Mycamine
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Mycamine y para qué se utiliza

Mycamine contiene el principio activo micafungina. 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, incluidos neonatos, denominada candidiasis invasiva (infección que ha penetrado en el organismo).
- Para tratar adultos y adolescentes ≥ 16 años con una infección fúngica en el esófago en la que resulta apropiado aplicar el tratamiento por vía intravenosa.
- Para prevenir la infección con Candida en pacientes a los que se les realiza un trasplante de médula ósea o que se espera que tengan neutropenia (niveles bajos de neutrófilos, un tipo de glóbulo blanco) durante 10 días o más.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Mycamine

No use Mycamine

- si es alérgico a micafungina, a otras equinocandinas (Ecalta o Cancidas) o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

<p>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.</p>
--

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar Mycamine

- si es alérgico a algún medicamento.
- 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.

Micafungina también puede causar inflamación/erupción severa de la piel y de las membranas mucosas (síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica).

Otros medicamentos y Mycamine

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Es especialmente importante que informe a su médico si está usando anfotericina B desoxicolato o itraconazol (antibióticos antifúngicos), sirolimus (un inmunosupresor) o nifedipino (un bloqueante de los canales de calcio utilizado para tratar la hipertensión arterial). Su médico puede decidir ajustar la dosis de estos medicamentos.

Uso de Mycamine con 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

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este 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

Es improbable que micafungina tenga efecto para conducir o utilizar máquinas. Sin embargo, algunas personas pueden sentirse mareadas cuando tomen este medicamento, y si esto le ocurre a usted, no debe conducir o utilizar ninguna máquina o herramienta. Por favor, informe a su médico si experimenta algún efecto que pueda causarle problemas para conducir o utilizar maquinaria.

Mycamine contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

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 \geq 16 años y pacientes de edad avanzada

- La dosis habitual para tratar una infección invasiva por Candida es de 100 mg al día para pacientes con un peso superior a 40 kg, 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 \geq 4 meses de edad 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 superior a 40 kg, 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.

Uso en niños y recién nacidos $<$ de 4 meses de edad

- La dosis habitual para tratar una infección invasiva por Candida es de 4-10 mg/kg por día.
- La dosis habitual para prevenir las infecciones invasivas por Candida es de 2 mg/kg por día.

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, consulte de forma inmediata con su médico u 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 tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

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

Si sufre un ataque de alergia, o una reacción cutánea grave (p. ej. formación de ampollas en la piel y descamación de la piel), debe informar a su médico o enfermero inmediatamente.

Mycamine puede causar estos otros efectos adversos:

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- 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 (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- 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)
- 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 (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

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

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

- trastornos relacionados con la coagulación sanguínea
- shock (alérgico)
- lesión a las células hepáticas incluyendo muerte
- alteraciones renales; fracaso renal agudo

Otros efectos adversos en niños y adolescentes

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

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- reducción de las plaquetas en sangre (trombocitopenia)
- incremento del ritmo cardíaco (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

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Mycamine

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance 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, 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.

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 se debe desechar inmediatamente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Mycamine

- El principio activo es micafungina (como sal 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 del producto y contenido del envase

Mycamine 50 mg o 100 mg polvo para concentrado 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 Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Países Bajos

Responsable de la fabricación

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

Haupt Pharma Wolfratshausen GmbH
Pfaffenrieder Straße 5
82515 Wolfratshausen
Alemania

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
Tél/Tel: +32 (0)2 5580710

Lietuva

Biocodex UAB
Tel: +370 37 408 681

България

Астелас Фарма ЕООД
Тел: +359 2 862 53 72

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Astellas Pharma Kft.
Tel: +36 1577 8200

Danmark

Malta

Astellas Pharma a/s
Tlf: +45 43430355

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Greece
Tel: +30 210 8189900

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Biocodex OÜ
Tel: +372 6 056 014

Norge

Astellas Pharma
Tlf: +47 6676 4600

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: +351 21 4401320

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 8189900

Sverige

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

Latvija

Biocodex SIA
Tel: +371 67 619365

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}

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

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

Mycamine no debe mezclarse o infundirse de forma simultánea 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

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