

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Mycamine 50 mg

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

Mycamine 100 mg

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

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

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Mycamine é indicado em:

Adultos, adolescentes \geq 16 anos de idade e idosos:

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

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

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

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

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

4.2 Posologia e modo de administração

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

Posologia

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

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

Utilização em adultos, adolescentes ≥ 16 anos de idade e idosos

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

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

Duração do tratamento

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

Candidíase esofágica: Para o tratamento da candidíase esofágica, a micafungina deve ser administrada até, pelo menos, uma semana após o desaparecimento dos sinais e sintomas clínicos.

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

Utilização em crianças ≥ 4 meses de idade até adolescentes < 16 anos de idade

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

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

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

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

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

Duração do tratamento

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

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

Compromisso hepático

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

Compromisso renal

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

População pediátrica

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

Modo de administração

Para administração intravenosa

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

Para instruções de reconstituição, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Efeitos hepáticos:

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

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

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

Reações anafiláticas

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

Reações cutâneas

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

Hemólise

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

Efeitos renais

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

Interações com outros medicamentos

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

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

População pediátrica

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

Foram realizados estudos de interação medicamentosa em seres humanos saudáveis para avaliar o potencial de interação entre a micafungina e micofenolato de mofetil, ciclosporina, tacrolímus, prednisolona, sirolímus, nifedipina, fluconazol, ritonavir, rifampicina, itraconazol, voriconazol e anfotericina B. Nestes estudos, não foi observada prova de alteração da farmacocinética da micafungina. Não são necessários ajustes da dose quando estes medicamentos são administrados concomitantemente. A exposição (AUC) do itraconazol, sirolímus e nifedipina foi ligeiramente aumentada (22%, 21% e 18%, respetivamente), na presença da micafungina.

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

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados relativos à utilização de micafungina em mulheres grávidas. Nos estudos em animais, a micafungina atravessou a barreira placentária e foi observada toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano.

Mycamine não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que tal seja claramente necessário.

Amamentação

Não se sabe se a micafungina é excretada no leite humano materno. Os estudos em animais revelaram excreção de micafungina no leite materno. A decisão de continuar/descontinuar a amamentação ou continuar/descontinuar a terapêutica com Mycamine deve ser tomada, tendo em conta o benefício do aleitamento materno para o bebé e o benefício da terapêutica com Mycamine para a mãe.

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

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

Lista tabelada de reações adversas

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

Classe de sistemas de órgãos	Frequentes ≥ 1/100 , < 1/10	Pouco frequentes ≥ 1/1.000, < 1/100	Raros ≥ 1/10.000, < 1/1.000	Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Doenças do sangue e do sistema linfático	leucopenia, neutropenia, anemia	pancitopenia, trombocitopenia, eosinofilia, hipalbuminemia	anemia hemolítica, hemólise (ver secção 4.4)	coagulação intravascular disseminada

Classe de sistemas de órgãos	Frequentes ≥ 1/100 , < 1/10	Pouco frequentes ≥ 1/1.000, < 1/100	Raros ≥ 1/10.000, < 1/1.000	Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Doenças do sistema imunitário		reação anafilática / anafilactóide (ver secção 4.4), hipersensibilidade		Choque anafilático e anafilactóide (ver secção 4.4)
Doenças endócrinas		hiperhidrose		
Doenças do metabolismo e da nutrição	hipocaliemia, hipomagneseemia, hipocalcemia	hiponatremia, hipercaliemia, hipofosfatemia, anorexia		
Perturbações do foro psiquiátrico		insónia, ansiedade, confusão		
Doenças do sistema nervoso	cefaleia	sonolência, tremores, tonturas, disgeusia		
Doenças Cardíacas		taquicardia, palpitações, bradicardia		
Vasculopatias	flebite	hipotensão, hipertensão, rubor		choque
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		dispneia		
Doenças gastrointestinais	náuseas, vómitos, diarreia, dor abdominal	dispepsia, obstipação		
Afeções hepatobiliares	fosfatase alcalina no sangue aumentada, aspartataminotransferase aumentada, alaninaminotransferase e aumentada, bilirrubinemia aumentada (incluindo, hiperbilirubinemia), prova da função hepática anormal	insuficiência hepática (ver secção 4.4), gama-glutamyltransferase aumentada, icterícia, colestase, hepatomegalia, hepatite		lesão hepatocelular, incluindo casos fatais (ver secção 4.4)

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

Descrição das seguintes reações adversas

Possíveis sintomas alérgicos

Sintomas, como erupção cutânea e calafrios, foram notificados em ensaios clínicos. A maioria foi de intensidade ligeira a moderada e não limitou o tratamento. Reações graves (por exemplo, reação anafilactóide: 0,2%, 6/3 028) foram pouco frequentemente notificadas durante a terapêutica com micafungina e apenas em doentes com patologias subjacentes graves (por exemplo, SIDA em estado avançado, neoplasias) que requeriam múltipla medicação concomitante.

Reações adversas hepáticas

A incidência total de reações adversas hepáticas, em doentes tratados com micafungina em ensaios clínicos, foi de 8,6% (260/3 028). A maioria das reações adversas hepáticas foi ligeira e moderada. As reações mais frequentes foram aumentos na fosfatase alcalina (FA) (2,7%), AST (2,3%), ALT (2,0%), bilirrubina sanguínea (1,6%) e prova de função hepática anormal (1,5%). Poucos doentes (1,1%; 0,4% graves) descontinuaram o tratamento devido a um evento hepático. Casos de disfunção hepática grave ocorreram pouco frequentemente (ver secção 4.4).

Reações no local da administração

Nenhuma reação adversa no local da administração limitou o tratamento.

População pediátrica

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

Doenças do sangue e do sistema linfático
frequentes trombocitopenia

Doenças cardíacas
frequentes taquicardia

Vasculopatias
frequentes hipertensão, hipotensão

Afeções hepatobiliares
frequentes hiperbilirrubinemia, hepatomegalia

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

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

Mecanismo de ação

A micafungina inibe de forma não competitiva a síntese do 1,3-β-D glucano que é um componente essencial da parede dos fungos. O 1,3-β-D-glucano não se encontra presente em células de mamíferos. A micafungina demonstra atividade fungicida contra a maioria das espécies de *Candida* e proeminentemente inibe ativamente o crescimento da hifa das espécies *Aspergillus*.

Relação farmacocinética/farmacodinâmica

Em modelos animais de candidíase, foi observada uma correlação entre a exposição da micafungina dividida pela CIM (AUC/CIM) e a eficácia definida como o ratio para conseguir atingir, pelo menos, um efeito estático. Nestes modelos, foi necessária uma taxa de ~2400 e ~1300 para a *C. albicans* e a *C. glabrata*, respetivamente. Com a dose terapêutica de Mycamine recomendada, estas taxas são alcançáveis para a *Candida* spp de tipo selvagem.

Mecanismo(s) de resistência

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

Breakpoints

EUCAST breakpoints

Espécies de <i>Candida</i>	<u>Breakpoints</u> de CIM (mg/L)	
	≤S (Suscetível)	>R (Resistente)
<i>Candida albicans</i>	0,016	0,016
<i>Candida glabrata</i>	0,03	0,03
<i>Candida parapsilosis</i>	0,002	2
<i>Candida tropicalis</i> ¹	Evidência insuficiente	
<i>Candida krusei</i> ¹	Evidência insuficiente	
<i>Candida guilliermondii</i> ¹	Evidência insuficiente	
Outras <i>Candida</i> spp.	Evidência insuficiente	

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

Informação de estudos clínicos

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

A não-inferioridade foi provada em doentes adultos, e foram demonstrados resultados similares nas subpopulações pediátricas (incluindo recém-nascidos e bebês prematuros). Os achados de eficácia

foram consistentes, independentemente da espécie de *Candida* causadora da infeção, do local primário da infeção e do estado de neutropenia (ver Tabela). Durante o tratamento, a micafungina demonstrou uma menor diminuição média no pico da taxa de filtração glomerular estimada ($p < 0,001$) e uma menor incidência de reações relacionadas com a perfusão ($p = 0,001$) do que a anfotericina B lipossómica.

Sucesso Global do Tratamento por Protocolo, Estudo de Candidíase Invasiva

	Micafungina		Anfotericina B lipossómica		% Diferença [95% IC]
	N	n (%)	N	n (%)	
Doentes Adultos					
Sucesso Global do Tratamento	202	181 (89,6)	190	170 (89,5)	0,1 [-5,9; 6,1] †
Sucesso Global do Tratamento por Estado de Neutropenia					
Neutropenia na linha de base	24	18 (75,0)	15	12 (80,0)	0,7 [-5,3; 6,7] ‡
Sem neutropenia na linha de base	178	163 (91,6)	175	158 (90,3)	
Doentes Pediátricos					
Sucesso Global do Tratamento	48	35 (72,9)	50	38 (76,0)	-2,7 [-17,3; 11,9] §
< 2 anos de idade	26	21 (80,8)	31	24 (77,4)	
Bebés prematuros	10	7 (70,0)	9	6 (66,7)	
Recém-nascidos (0 dias a < 4 semanas)	7	7 (100)	5	4 (80)	
2 a 15 anos de idade	22	14 (63,6)	19	14 (73,7)	
Adultos e Crianças Combinados, Sucesso Global do Tratamento por espécies de <i>Candida</i>					
<i>Candida albicans</i>	102	91 (89,2)	98	89 (90,8)	
Espécies não- <i>albicans</i> : ¶ todas	151	133 (88,1)	140	123 (87,9)	
<i>C. tropicalis</i>	59	54 (91,5)	51	49 (96,1)	
<i>C. parapsilosis</i>	48	41 (85,4)	44	35 (79,5)	
<i>C. glabrata</i>	23	19 (82,6)	17	14 (82,4)	
<i>C. krusei</i>	9	8 (88,9)	7	6 (85,7)	

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

‡ Ajustado para o estado de neutropenia; objetivo primário.

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

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

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

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

A taxa de sucesso do tratamento foi estatística e significativamente superior na micafungina do que no fluconazol (1,6% versus 2,4% de infeções surgidas). O surgimento de infeções por *Aspergillus* foi

observado em 1 *versus* 7 doentes e o surgimento de infeções comprovadas ou prováveis por *Candida* foi observado em 4 *versus* 2 doentes, nos grupos da micafungina e do fluconazol, respetivamente. As outras infeções que surgiram foram causadas por *Fusarium* (1 e 2 doentes, respetivamente) e *Zygomycetes* (1 e 0 doentes, respetivamente). A natureza e a incidência de reações adversas foram similares entre os dois grupos de tratamento.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

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

Distribuição

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

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

O volume de distribuição no estado estacionário (V_{ss}) foi aproximadamente de 18-19 litros.

Biotransformação

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

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

Eliminação e excreção

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

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

Populações especiais

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

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

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

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

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

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

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

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

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

Nos ratos, foi observada a vacuolação do epitélio pélvico renal, assim como a vacuolação e espessamento (hiperplasia) do epitélio da bexiga, em estudos de 26 semanas com doses repetidas. Num segundo estudo de 26 semanas, a hiperplasia das células de transição na bexiga teve uma incidência muito mais baixa. Estes achados mostraram reversibilidade durante um período de seguimento de 18 meses. A duração da administração da micafungina, nestes estudos com ratos (6 meses), excede a duração habitual da administração da micafungina em doentes (ver secção 5.1).

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

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

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

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

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis selado: 3 anos.

Concentrado reconstituído no frasco para injetáveis

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

Solução diluída para perfusão

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

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

6.4 Precauções especiais de conservação

Frascos para injetáveis selados

Este medicamento não requer condições de armazenamento especiais.

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

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

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

Apresentação: embalagem com 1 frasco para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

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

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

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

Preparação da solução para perfusão

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

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

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

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

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

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

01/2019

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