

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Micafungine Pharmazac 50 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
Micafungine Pharmazac 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Micafungine Pharmazac 50 mg

Elke flacon bevat 50 mg micafungine (als natrium).
Na reconstitutie bevat elke ml 10 mg micafungine (als natrium).

Micafungine Pharmazac 100 mg

Elke flacon bevat 100 mg micafungine (als natrium).
Na reconstitutie bevat elke ml 20 mg micafungine (als natrium).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.
Vast, wit tot beige pasta.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Micafungine Pharmazac is geïndiceerd voor:

Volwassenen, adolescenten \geq 16 jaar en ouderen:

- Behandeling van invasieve candidiasis.
- Behandeling van slokdarmontsteking door candida bij patiënten voor wie intraveneuze therapie geschikt is.
- Profylaxe van candida-infectie bij patiënten die allogene hematopoëtische stamceltransplantatie ondergaan of patiënten die naar verwachting neutropenie hebben (absoluut aantal neutrofielen < 500 cellen / μ l) gedurende 10 dagen of langer.

Kinderen (waaronder zuigelingen) en adolescenten < 16 jaar:

- Behandeling van invasieve candidiasis.
- Profylaxe van candida-infectie bij patiënten die allogene hematopoëtische stamceltransplantatie ondergaan of patiënten die naar verwachting neutropenie hebben (absoluut aantal neutrofielen < 500 cellen / μ l) gedurende 10 dagen of langer.

Bij de beslissing om Micafungine Pharmazac te gebruiken moet rekening worden gehouden met een mogelijk risico op de ontwikkeling van levertumoren (zie rubriek 4.4). Micafungine Pharmazac mag daarom alleen worden gebruikt als andere antischimmelmiddelen niet geschikt zijn.

Officiële/landelijke richtlijnen op het juiste gebruik van antischimmelmiddelen moeten worden nageleefd.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met Micafungine Pharmazac moet worden gestart door een arts met ervaring in het behandelen van schimmelinfecties.

Dosering

Monsters voor een schimmelkweek en andere relevante laboratoriumonderzoeken (waaronder histopathologie) moeten voorafgaand aan de therapie worden verkregen om oorzakelijke organisme(n) te isoleren en te identificeren. Therapie kan worden ingesteld voordat de resultaten van de kweek en andere laboratoriumonderzoeken bekend zijn. Zodra deze resultaten beschikbaar zijn, moet de antischimmelbehandeling echter dienovereenkomstig worden aangepast.

Het doseringsschema van micafungine is afhankelijk van het lichaamsgewicht van de patiënt, zoals aangegeven in de volgende tabellen:

Gebruik bij volwassenen, adolescenten ≥ 16 jaar en ouderen

<u>Indicatie</u>	Lichaamsgewicht > 40	Lichaamsgewicht \leq 40
	kg	kg
Behandeling van invasieve candidiasis.	100 mg/dag*	2 mg/kg/dag*
Behandeling van slokdarmontsteking door candida	150 mg/dag	3 mg/kg/dag
Profylaxe van <i>Candida</i> -infectie	50 mg/dag	1 mg/kg/dag

*Als de reactie van de patiënt onvoldoende is, bijvoorbeeld bij aanhoudende kweken of als de klinische toestand niet verbetert, kan de dosis worden verhoogd tot 200 mg/dag bij patiënten die meer dan 40 kg wegen of 4 mg/kg/dag bij patiënten \leq 40 kg.

Behandelduur

Invasieve candidiasis. De behandelingsduur van een *Candida*-infectie moet minimaal 14 dagen zijn. De antischimmelbehandeling moet ten minste één week worden voortgezet nadat twee opeenvolgende negatieve bloedkweken zijn verkregen en **nadat** de klinische tekenen en symptomen van de infectie zijn verdwenen.

Slokdarmontsteking door candida: Micafungine moet worden toegediend gedurende ten minste één week nadat de klinische tekenen en symptomen zijn verdwenen.

Profylaxe van *Candida*-infecties: Micafungine moet worden toegediend gedurende ten minste één week nadat het aantal neutrofielen is hersteld.

Gebruik bij kinderen ≥ 4 maanden tot adolescenten < 16 jaar

<u>Indicatie</u>	Lichaamsgewicht > 40	Lichaamsgewicht \leq 40
	kg	kg
Behandeling van invasieve candidiasis.	100 mg/dag*	2 mg/kg/dag*
Profylaxe van <i>Candida</i> -infectie	50 mg/dag	1 mg/kg/dag

*Als de reactie van de patiënt onvoldoende is, bijvoorbeeld bij aanhoudende kweken of als de klinische toestand niet verbetert, kan de dosis worden verhoogd tot 200 mg/dag bij patiënten > 40 kg of 4 mg/kg/dag bij patiënten \leq 40 kg.

Gebruik bij kinderen (waaronder zuigelingen) < 4 maanden

<u>Indicatie</u>	
Behandeling van invasieve candidiasis.	4 - 10 mg/kg/dag*
Profylaxe van <i>Candida</i> -infectie	2 mg/kg/dag

*Micafungine gedoseerd als 4 mg/kg bij kinderen jonger dan 4 maanden benadert de blootstelling aan het geneesmiddel bij volwassenen die 100 mg per dag krijgen voor de behandeling van invasieve candidiasis. Indien infectie van het centrale zenuwstelsel (CZS) wordt vermoed, moet een hogere dosis (bv. 10 mg/kg) worden gebruikt vanwege de dosisafhankelijke penetratie van micafungine in het CZS (zie rubriek 5.2).

Behandelduur

Invasieve candidiasis. De behandelingsduur van een *Candida*-infectie moet minimaal 14 dagen zijn. De antischimmelbehandeling moet ten minste één week worden voortgezet nadat twee opeenvolgende negatieve bloedkweken zijn verkregen en **nadat** de klinische tekenen en symptomen van de infectie zijn verdwenen.

Profylaxe van *Candida*-infecties: Micafungine moet worden toegediend gedurende ten minste één week nadat het aantal neutrofielen is hersteld. De ervaring met Micafungine bij patiënten jonger dan 2 jaar is beperkt.

Leverinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met lichte of matige leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).

Er zijn momenteel onvoldoende gegevens beschikbaar over het gebruik van micafungine bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie en het gebruik wordt bij deze patiënten afgeraden (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Nierinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid bij kinderen (waaronder zuigelingen) jonger dan 4 maanden, van doses van 4 en 10 mg/kg voor de behandeling van invasieve candidiasis met betrokkenheid bij het CZS is onvoldoende vastgesteld. Huidige beschikbare gegevens worden beschreven in rubrieken 4.8, 5.1 en 5.2.

Wijze van toediening

Voor intraveneus gebruik.

Na reconstitutie en verdunning moet de oplossing gedurende ongeveer 1 uur via intraveneuze infusie worden toegediend. Snellere infusies kunnen leiden tot meer histamine-gemedieerde reacties.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor andere echinocandines of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hepatische effecten:

Bij ratten werd de ontwikkeling van foci van veranderde hepatocyten (FAH) en hepatocellulaire tumoren na een behandelingsperiode van 3 maanden of langer waargenomen. De veronderstelde drempelwaarde voor de ontwikkeling van tumoren bij ratten ligt ongeveer in het bereik van de klinische blootstelling. De klinische relevantie van deze bevinding is niet bekend. De leverfunctie moet tijdens de behandeling met micafungine zorgvuldig worden gecontroleerd. Om het risico van adaptieve regeneratie en mogelijk latere vorming van levertumoren tot een minimum te beperken, wordt aanbevolen vroegtijdig te stoppen bij een aanzienlijke en aanhoudende verhoging van ALAT/ASAT. De behandeling met micafungine moet worden uitgevoerd op basis van een zorgvuldige risico/batenanalyse, in het bijzonder bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie of chronische leverziekten waarvan bekend is dat zij preneoplastische aandoeningen aanduiden, zoals gevorderde leverfibrose, cirrose, virale hepatitis, neonatale leverziekte of aangeboren enzymafwijkingen, of die een gelijktijdige therapie krijgen met hepatotoxische en/of genotoxische eigenschappen.

Behandeling met micafungine werd in verband gebracht met significante aantasting van de leverfunctie (verhoging van ALAT, ASAT of totaal bilirubine > 3 maal ULN) bij zowel gezonde vrijwilligers als patiënten. Bij sommige patiënten zijn ernstiger leverfunctiestoornissen, hepatitis of leverfalen, waaronder fatale gevallen, gemeld. Pediatrische patiënten jonger dan 1 jaar zijn mogelijk vatbaarder voor leverschade (zie rubriek 4.8).

Anafylactische reacties

Tijdens de toediening van micafungine kunnen anafylactische/anafylactoïde reacties optreden, waaronder shock. Indien deze reacties optreden, moet de infusie met micafungine worden gestaakt en moet een passende behandeling worden toegediend.

Huidreacties

Exfoliatieve cutane reacties, zoals het Stevens-Johnson syndroom en toxische epidermale necrolyse zijn gemeld. Indien patiënten huiduitslag ontwikkelen, moeten zij nauwlettend in de gaten worden gehouden en moet micafungine worden gestaakt indien de uitslag toeneemt.

Hemolyse

Zeldzame gevallen van hemolyse, waaronder acute intravasculaire hemolyse of hemolytische anemie, zijn gemeld bij patiënten die met micafungine werden behandeld. Patiënten die tijdens de behandeling met micafungine hemolyse ontwikkelen, aangetoond met klinische data of laboratoriumgegevens, moeten nauwlettend worden gevolgd om na te gaan of deze aandoeningen verergeren en moeten worden geëvalueerd op het risico/voordeel van voortzetting van de behandeling met micafungine.

Effecten op de nieren

Micafungine kan nierproblemen, nierfalen en een abnormale nierfunctietest veroorzaken. Patiënten moeten nauwlettend worden gecontroleerd op verslechtering van de nierfunctie.

Interacties met andere geneesmiddelen

Gelijktijdige toediening van micafungine en amfotericine B desoxycholaat mag alleen worden toegepast wanneer de voordelen duidelijk opwegen tegen de risico's, waarbij de toxiciteit van amfotericine B desoxycholaat nauwlettend in de gaten moet worden gehouden (zie rubriek 4.5).

Patiënten die sirolimus, nifedipine of itraconazol krijgen in combinatie met micafungine moeten worden gecontroleerd op sirolimus-, nifedipine- of itraconazoltoxiciteit en de sirolimus-,

nifedipine- of itraconazoldosis moet indien nodig worden verlaagd (zie rubriek 4.5).

Pediatrische patiënten

De incidentie van sommige bijwerkingen was hoger bij pediatrische patiënten dan bij volwassen patiënten (zie rubriek 4.8).

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen "natriumvrij" is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Micafungine heeft een laag potentieel voor interacties met geneesmiddelen die via CYP3A gemetaboliseerd worden.

Er werden onderzoeken uitgevoerd naar de interactie tussen geneesmiddelen bij gezonde mensen om de mogelijke interactie te evalueren tussen micafungine en mycofenolaatmofetil, ciclosporine, tacrolimus, prednisolon, sirolimus, nifedipine, fluconazol, ritonavir, rifampicine, itraconazol, voriconazol en amfotericine B. In deze studies werden geen aanwijzingen voor een gewijzigde farmacokinetiek van micafungine waargenomen. Er zijn geen dosisaanpassingen van micafungine nodig wanneer deze geneesmiddelen gelijktijdig worden toegediend. De blootstelling (AUC) van itraconazol, sirolimus en nifedipine was licht verhoogd in aanwezigheid van micafungine (respectievelijk 22%, 21% en 18%).

Gelijktijdige toediening van micafungine en amfotericine B desoxycholaat ging gepaard met een 30% hogere blootstelling aan amfotericine B desoxycholaat. Aangezien dit van klinisch belang kan zijn, mag deze gelijktijdige toediening alleen worden gebruikt wanneer de voordelen duidelijk opwegen tegen de risico's, waarbij de toxiciteit van amfotericine B desoxycholaat nauwlettend wordt gevolgd (zie rubriek 4.4).

Patiënten die sirolimus, nifedipine of itraconazol krijgen in combinatie met micafungine moeten worden gecontroleerd op sirolimus-, nifedipine- of itraconazoltoxiciteit en de sirolimus-, nifedipine- of itraconazoldosis moet indien nodig worden verlaagd (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van micafungine bij zwangere vrouwen. In dierstudies passeerde micafungine de placentabarière en werd reproductietoxiciteit waargenomen (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is onbekend.

Micafungine Pharmazac mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij vroegtijdig noodzakelijk.

Borstvoeding

Het is niet bekend of micafungine wordt uitgescheiden in de moedermelk. Uit dierstudies is gebleken dat micafungine in de moedermelk wordt uitgescheiden. Bij de beslissing om de borstvoeding al dan niet voort te zetten of de behandeling met Micafungine Pharmazac al dan niet voort te zetten, moet rekening worden gehouden met het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de behandeling met Micafungine Pharmazac voor de moeder.

Vruchtbaarheid

In dierstudies werd testiculaire toxiciteit waargenomen (zie rubriek 5.3). Micafungine kan de mannelijke vruchtbaarheid bij de mens beïnvloeden.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Micafungine heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te gebruiken. Patiënten moeten echter worden geïnformeerd dat duizeligheid is gemeld tijdens de behandeling met micafungine (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Op basis van de ervaring met klinisch onderzoek heeft in totaal 32,2% van de patiënten bijwerkingen ondervonden. De meest gemelde bijwerkingen waren misselijkheid (2,8%), verhoogde alkalische fosfatase in het bloed (2,7%), flebitis (2,5%, voornamelijk bij hiv-geïnfecteerde patiënten met perifere lijnen), braken (2,5%) en verhoogde aspartaataminotransferase (2,3%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

In de volgende tabel zijn de bijwerkingen vermeld per systeem-orgaanklasse en MedDRA voorkeursterm. Binnen elke frequentiegroep worden de ongewenste effecten gepresenteerd in volgorde van afnemende ernst.

Systeemorgaan Categorie	Vaak	Soms	Zelden	Onbekend
	≥ 1/100 tot < 1/10	≥ 1/1.000 tot < 1/100	≥ 1/10.000 tot < 1/1.000	(kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Bloed- en lymfestelsel aandoeningen	leukopenie, neutropenie, anemie	pancytopenie, trombocytopenie, eosinofilie, hypo-albuminemie	haemolytische anemie, hemolyse (zie rubriek 4.4)	verspreid intravasculaire coagulatie
Immuunsysteem aandoeningen		anafylactische / anafylactoïde reactie (zie rubriek 4.4), hypersensitiviteit		anafylactische / en anafylactoïde shock (zie rubriek 4.4)
Endocriene aandoeningen		hyperhidrose		
voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypokaliëmie, hypomagnesiëmie, hypocalciëmie	hyponatriëmie, hyperkaliëmie, hypofosfatemie, anorexia		
Psychische aandoeningen		slapeloosheid, angst, verwarring		
Zenuwstelsel aandoeningen	hoofdpijn	slaperigheid, tremor, duizeligheid, dysgeusie		
Hartaandoeningen		tachycardie, hartkloppingen, bradycardie		
Bloedvat aandoeningen	flebitis	hypotensie, hypertensie, blozen		shock

Ademhalingssysteem-, borstkas- en mediastinum aandoeningen		dyspneu		
Maagdarmstelselaandoeningen	misselijkheid, braken, diarree, buikpijn	dyspepsie, constipatie		
Lever- en galaandoeningen	bloed alkalische fosfatase verhoogd, aspartaat aminotransferase verhoogd, alanine aminotransferase verhoogd, bloed bilirubine verhoogd (waaronder hyperbilirubinemie), leverfunctietest abnormaal	leverfalen (zie rubriek 4.4), gamma-glutamyltransferase verhoogd, geelzucht, cholestase, hepatomegalie, hepatitis		hepatocellulaire schade, waaronder fatale gevallen (zie rubriek 4.4)
Huid- en onderhuidsaandoeningen	huiduitslag	urticaria, pruritus, erytheem		toxische huiduitslag, erythema multiforme, Stevens-Johnsonsyndroom, toxische epidermale necrolyse (zie rubriek 4.4)
Nier- en urinewegaandoeningen		bloedcreatinine verhoogd, bloedureum verhoogd, nierfalen verergerd		nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4), acuut nierfalen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats stoornissen	pyrexie, stijfheid	trombose op de injectieplaats, ontsteking op de infusieplaats, pijn op de injectieplaats, perifeer oedeem		
Onderzoeken		bloedlactaat dehydrogenase verhoogd		

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Mogelijke allergie-achtige symptomen

Symptomen zoals huiduitslag en stijfheid zijn gemeld in klinische studies. De meeste waren van lichte tot matige intensiteit en niet behandelbeperkend. Ernstige reacties (bv. anafylactoïde reactie 0,2%, 6/3028) werden soms gemeld tijdens de behandeling met micafungine en alleen bij patiënten met ernstige onderliggende aandoeningen (bv. gevorderde AIDS, maligniteiten) die meerdere co-medicaties nodig hadden.

Hepatische bijwerkingen

De totale incidentie van leverbijwerkingen bij de met micafungine behandelde patiënten in klinische studies was 8,6% (260/3028).

De meeste leverbijwerkingen waren mild en matig. De meest voorkomende reacties waren toename van AF (2,7%), ASAT (2,3%), ALAT (2,0%), bloedbilirubine (1,6%) en abnormale leverfunctietest (1,5%).

Weinig patiënten (1,1%; 0,4% ernstig) staakten de behandeling vanwege een leveraandoening. Gevallen van ernstige leverdisfunctie kwamen soms voor (zie rubriek 4.4).

Reacties op de injectieplaats

Geen van de bijwerkingen van de injectieplaats was beperkend voor de behandeling.

Pediatrische patiënten

De incidentie van sommige bijwerkingen (vermeld in onderstaande tabel) was hoger bij pediatrische patiënten dan bij volwassen patiënten. Bovendien werd bij pediatrische patiënten jonger dan 1 jaar ongeveer twee keer zo vaak een verhoging van ALAT, ASAT en AF vastgesteld dan bij oudere pediatrische patiënten (zie rubriek 4.4). De meest waarschijnlijke reden voor deze verschillen waren verschillende onderliggende aandoeningen in vergelijking met volwassenen of oudere pediatrische patiënten die in klinische studies werden waargenomen.

Bij de toetreding tot de studie was het percentage pediatrische patiënten met neutropenie verscheidene malen hoger dan bij volwassen patiënten (respectievelijk 40,2% en 7,3% van de kinderen en volwassenen), evenals allogene HSCT (respectievelijk 29,4% en 13,4%) en hematologische maligniteit (respectievelijk 29,1% en 8,7%).

Bloed- en lymfestelsel aandoeningen

Vaak trombocytopenie

Hartaandoeningen

Vaak tachycardie

Bloedvat aandoeningen

Vaak hypertensie, hypotensie

Lever- en galaandoeningen

Vaak hyperbilirubinemie, hepatomegalie

Nier- en urineweg aandoeningen

Vaak acuut nierfalen, bloed ureum verhoogd

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosis

Herhaalde dagelijkse doses tot 8 mg/kg (maximale totale dosis 896 mg) bij volwassen patiënten zijn in klinische studies toegediend zonder gerapporteerde dosisbeperkende toxiciteit. In één spontaan geval werd gemeld dat een dosis van 16 mg/kg/dag werd toegediend aan een pasgeboren patiënt. Er werden geen bijwerkingen in verband met deze hoge dosis vastgesteld.

Er is geen ervaring met overdosering van micafungine. In geval van overdosering moeten algemene

ondersteunende maatregelen en symptomatische behandeling worden toegediend. Micafungine is sterk eiwitgebonden en niet dialyseerbaar.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Antimycotica voor systemisch gebruik, andere antimycotica voor systemisch gebruik, ATC-code: J02AX05

Werkingswijze

Micafungine remt niet-competitief de synthese van 1,3- β -D-glucaan, een essentieel bestanddeel van de schimmelcelwand. 1,3- β -D-glucaan is niet aanwezig in zoogdiercellen.

Micafungine heeft een schimmeldodende werking tegen de meeste *Candida*-soorten en remt prominent actief groeiende hyfen van *Aspergillus*-soorten.

PK/PD relatie

In diermodellen van candidiasis werd een correlatie waargenomen tussen de blootstelling aan micafungine gedeeld door MIC (AUC/MIC) en de werkzaamheid, gedefinieerd als de verhouding die nodig is om progressieve schimmelgroei te voorkomen. Een verhouding van ~2400 en ~1300 was in deze modellen vereist voor respectievelijk *C. albicans* en *C. glabrata*. Bij de aanbevolen therapeutische dosering van Micafungine zijn deze verhoudingen haalbaar voor de wild-type verdeling van *Candida*-soorten.

Resistentiemechanisme(n)

Zoals voor alle antimicrobiële stoffen zijn er gevallen van verminderde gevoeligheid en resistentie gemeld en kan kruisresistentie met andere echinocandines niet worden uitgesloten. Verminderde gevoeligheid voor echinocandines is in verband gebracht met mutaties in de Fks1- en Fks2-genen die coderen voor een belangrijke subeenheid van glucan synthase.

Breekpunten

EUCAST-breekpunten <i>Candida</i> -soorten	MIC breekpunt (mg/l)	
	≤S (Gevoelig)	>R (Resistent)
<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	Onvoldoende bewijs	
<i>Candida krusei</i> ¹	Onvoldoende bewijs	
<i>Candida guilliermondii</i> ¹	Onvoldoende bewijs	
Andere <i>Candida</i> -soorten	Onvoldoende bewijs	

¹ MICs voor *C. tropicalis* zijn 1-2 tweevoudige verdunningsstappen hoger dan voor *C. albicans* en *C. glabrata*. In de klinische studie was het succespercentage iets lager voor *C. tropicalis* dan voor *C. albicans* bij beide doseringen (100 en 150 mg per dag). Het verschil was echter niet significant en of het zich vertaalt in een relevant klinisch verschil is onbekend. MIC's voor *C. krusei* zijn ongeveer 3 tweevoudige verdunningsstappen hoger dan die voor *C. albicans* en, evenzo, zijn die voor *C. guilliermondii* ongeveer 8 tweevoudige verdunningsstappen hoger. Bovendien waren deze soorten slechts in een klein aantal gevallen bij de klinische studies betrokken. Dit betekent dat er onvoldoende bewijs is om aan te geven of de wild-type populatie van deze ziekteverwekkers als gevoelig voor micafungine kan worden beschouwd.

Informatie uit klinische studies

Candidemie en Invasieve Candidiasis: Micafungine (100 mg/dag of 2 mg/kg/dag) was even effectief als, en werd beter verdragen dan, liposomaal amfotericine B (3 mg/kg) als eerstelijnsbehandeling van candidemie en invasieve candidiasis in een gerandomiseerde, dubbelblinde, multinationale non-inferioriteitsstudie.

Micafungine en liposomaal amfotericine B werden ontvangen gedurende een mediane duur van 15 dagen (bereik, 4 tot 42 dagen bij volwassenen; 12 tot 42 dagen bij kinderen).

Niet-inferioriteit werd bewezen voor volwassen patiënten, en soortgelijke bevindingen werden aangetoond voor de pediatrie subpopulaties (waaronder neonaten en premature kinderen). De bevindingen inzake werkzaamheid waren consistent, onafhankelijk van de infectieuze *Candida*-soort, de primaire plaats van infectie en de neutropene status (zie tabel). Micafungine vertoonde een kleinere gemiddelde piekafname van de geschatte glomerulaire filtratiesnelheid tijdens de behandeling ($p < 0,001$) en een lagere incidentie van infusiegerelateerde reacties ($p = 0,001$) dan liposomaal amfotericine B.

Algemeen behandelingsucces in de studie per protocol, Invasieve Candidiasis Studie.

	Micafungine		Liposomale Amfotericine B		% Verschil [95% BI]
	N	n (%)	N	n (%)	
Volwassen patiënten					
Algeheel behandelingssucces	202	181 (89,6)	190	170 (89,5)	0,1 [-5,9, 6,1] †
Algeheel behandelingssucces per neutropenstatus					
Neutropenie bij baseline	24	18 (75,0)	15	12 (80,0)	0,7 [-5,3, 6,7] ‡
Geen neutropenie bij baseline	178	163 (91,6)	175	158 (90,3)	
Pediatrie Patiënten					
Algeheel behandelingssucces	48	35 (72,9)	50	38 (76,0)	-2,7 [-17,3, 11,9] §
< 2 jaar oud	26	21 (80,8)	31	24 (77,4)	
Prematuren	10	7 (70,0)	9	6 (66,7)	
Neonaten (0 dagen tot < 4 weken)	7	7 (100)	5	4 (80)	
2 tot 15 jaar oud	22	14 (63,6)	19	14 (73,7)	
Volwassenen en kinderen samen, algemeen behandelingsucces per soort <i>Candida</i>					
<i>Candida albicans</i>	102	91 (89,2)	98	89 (90,8)	
Non- <i>albicans</i> soort ¶: allen	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)	

† Micafungine percentage min het liposomale amfotericine B percentage, en 2-zijdig 95% betrouwbaarheidsinterval voor het verschil in algemeen succespercentage op basis van een normale benadering van een grote steekproef.

‡ Gecorrigeerd voor neutropene status; primair eindpunt.

§ De pediatrie populatie was niet groot genoeg om te testen op non-inferioriteit.

¶ Klinische werkzaamheid werd ook waargenomen (< 5 patiënten) bij de volgende *Candida*-soorten: *C. guilliermondii*, *C. famata*, *C. lusitaniae*, *C. utilis*, *C. inconspicua* en *C. dubliniensis*.

Slokdarmontsteking: In een gerandomiseerde, dubbelblinde studie van micafungine versus fluconazol in de eerstelijnsbehandeling van slokdarmcandidiasis ontvingen 518 patiënten ten minste één dosis studiegenesmiddel. De mediane behandelingsduur was 14 dagen en de mediane gemiddelde dagelijkse dosis was 150 mg voor micafungine (N=260) en 200 mg voor fluconazol (N=258). Een endoscopisch cijfer 0 (endoscopische genezing) aan het eind van de behandeling werd waargenomen bij 87,7% (228/260) en 88,0% (227/258) van de patiënten in respectievelijk de micafungine- en de fluconazolgroep (95% BI voor verschil: [-5,9%, 5,3%]). De ondergrens van de 95% BI lag boven de vooraf bepaalde niet-inferioriteitsmarge van -10%, hetgeen non-inferioriteit bewijst. De aard en de incidentie van de bijwerkingen waren vergelijkbaar tussen de behandelingsgroepen.

Profylaxe: Micafungine was doeltreffender dan fluconazol bij het voorkomen van invasieve schimmelinfecties in een populatie van patiënten met een hoog risico op het ontwikkelen van een systemische schimmelinfectie (patiënten die hematopoëtische stamceltransplantatie [HSCT] ondergaan in een gerandomiseerde, dubbelblinde, multicentrische studie).

Behandelingssucces werd gedefinieerd als de afwezigheid van een bewezen, waarschijnlijke of vermoede systemische schimmelinfectie tot het einde van de therapie en de afwezigheid van een bewezen of waarschijnlijke systemische schimmelinfectie tot het einde van de studie. De meeste patiënten (97%, N=882) hadden bij aanvang neutropenie (< 200 neutrofielen/ μ l). Neutropenie hield gemiddeld 13 dagen aan. Er was een vaste dagelijkse dosis van 50 mg (1,0 mg/kg) voor micafungine en 400 mg (8 mg/kg) voor fluconazol. De gemiddelde behandelingsduur was 19 dagen voor micafungine en 18 dagen voor fluconazol in de volwassen populatie (N=798) en 23 dagen voor beide behandelingsarmen in de pediatrie populatie (N=84).

Het succespercentage van de behandeling was statistisch significant hoger voor micafungine dan voor fluconazol (1,6% versus 2,4% doorbraakinfecties). Doorbraak *Aspergillus*-infecties werden waargenomen bij 1 versus 7 patiënten, en bewezen of waarschijnlijke doorbraak *Candida*-infecties werden waargenomen bij 4 versus 2 patiënten in respectievelijk de micafungine- en fluconazolgroep. Andere doorbraakinfecties werden veroorzaakt door *Fusarium* (respectievelijk 1 en 2 patiënten) en *Zygomyceten* (respectievelijk 1 en 0 patiënten). De aard en de incidentie van de bijwerkingen waren vergelijkbaar tussen de behandelingsgroepen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De farmacokinetiek is lineair over het dagelijkse dosisbereik van 12,5 mg tot 200 mg en 3 mg/kg tot 8 mg/kg. Er zijn geen aanwijzingen voor systemische accumulatie bij herhaalde toediening en de steady-state wordt over het algemeen binnen 4 tot 5 dagen bereikt.

Distributie

Na intraveneuze toediening vertonen de concentraties van micafungine een bi-exponentiële daling. Het geneesmiddel wordt snel in de weefsels verspreid.

In de systemische circulatie is micafungine sterk gebonden aan plasma-eiwit (> 99%), voornamelijk aan albumine. De binding aan albumine is onafhankelijk van de micafungineconcentratie (10-100 μ g/ml). Het distributievolume in stabiele toestand (V_{ss}) bedroeg ongeveer 18-19 liter.

Biotransformatie

Ongewijzigde micafungine is de belangrijkste circulerende verbinding in de systemische circulatie. Micafungine blijkt te worden gemetaboliseerd tot verschillende verbindingen; hiervan zijn M-1 (catecholvorm), M-2 (methoxyvorm van M-1) en M-5 (hydroxylering aan de zijketen) van micafungine waargenomen in de systemische circulatie. De blootstelling aan deze metabolieten is laag en de metabolieten dragen niet bij tot de algehele werkzaamheid van micafungine.

Hoewel micafungine *in vitro* een substraat is voor CYP3A, is hydroxylering door CYP3A geen belangrijke route voor het metabolisme van micafungine *in vivo*.

Eliminatie en excretie

De gemiddelde terminale halfwaardetijd is ongeveer 10-17 uur en blijft consistent bij doses tot 8 mg/kg en na eenmalige en herhaalde toediening. De totale klaring was 0,15-0,3 ml/min/kg bij gezonde proefpersonen en volwassen patiënten en is onafhankelijk van de dosis na eenmalige en herhaalde toediening. Na een eenmalige intraveneuze dosis van ¹⁴C-micafungine (25 mg) aan gezonde vrijwilligers werd gedurende 28 dagen 11,6% van de radioactiviteit teruggevonden in de urine en 71,0% in de feces. Deze gegevens wijzen erop dat de eliminatie van micafungine voornamelijk niet-renaal is. In plasma werden de metabolieten M-1 en M-2 slechts in

sporenconcentraties waargenomen en metabooliet M-5, de meer overvloedige metabooliet, maakte in totaal 6,5% uit van de oorspronkelijke stof.

Speciale populaties

Pediatrische patiënten: Bij pediatrische patiënten waren de AUC-waarden dosis-proportioneel over het dosisbereik van 0,5-4 mg/kg. De klaring werd beïnvloed door het gewicht, met gemiddelde waarden van voor het gewicht gecorrigeerde klaring die 1,35 maal hoger waren bij de jongere kinderen (4 maanden tot 5 jaar) en 1,14 maal hoger bij pediatrische patiënten van 6 tot 11 jaar. Bij oudere kinderen (12-16 jaar) waren de gemiddelde klaringswaarden vergelijkbaar met die van volwassen patiënten. De gemiddelde voor het gewicht gecorrigeerde klaring bij kinderen jonger dan 4 maanden is ongeveer 2,6 maal zo groot als bij oudere kinderen (12-16 jaar) en 2,3-maal zo groot als bij volwassenen.

PK/PD-overbruggingsstudie toonde dosisafhankelijke penetratie van micafungine in het CZS aan, met een minimale AUC van 170 µg*uur/l die nodig is om maximale uitroeiing van de schimmellast in het CZS-weefsel te bereiken. Populatie PK modellering toonde aan dat een dosis van 10 mg/kg bij kinderen jonger dan 4 maanden voldoende zou zijn om de beoogde blootstelling voor de behandeling van CZS *Candida*-infecties te bereiken.

Ouderen: De farmacokinetiek van micafungine bij ouderen (66-78 jaar) was bij toediening als een eenmalige infusie van 50 mg gedurende 1 uur vergelijkbaar met die bij jongeren (20-24 jaar). Voor ouderen is geen dosisaanpassing nodig.

Patiënten met leverinsufficiëntie: In een studie uitgevoerd bij patiënten met matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh score 7-9), (n=8) verschilde de farmacokinetiek van micafungine niet significant van die bij gezonde proefpersonen (n=8). Er is daarom geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie.

In een studie uitgevoerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh score 10-12) (n=8) werden lagere plasmaconcentraties van micafungine en hogere plasmaconcentraties van de hydroxidemetabooliet (M-5) gezien in vergelijking met gezonde proefpersonen (n=8).

Deze gegevens zijn onvoldoende voor een doseringsaanbeveling bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

Patiënten met nierinsufficiëntie: Ernstige nierinsufficiëntie (Glomerulaire Filtratiesnelheid [GFR] < 30 ml/min) had geen significante invloed op de farmacokinetiek van micafungine. Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Geslacht/Ras: Geslacht en ras (blank, zwart en oosters) hadden geen significante invloed op de farmacokinetische parameters van micafungine. Er is geen dosisaanpassing van micafungine nodig op basis van geslacht of ras.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De ontwikkeling van foci van veranderde hepatocyten (FAH) en hepatocellulaire tumoren bij ratten was afhankelijk van zowel de dosis als de duur van de behandeling met micafungine. FAH, geregistreerd na behandeling gedurende 13 weken of langer, bleef bestaan na een terugtrekkingsperiode van 13 weken en ontwikkelde zich tot hepatocellulaire tumoren na een behandelingsvrije periode die de levensduur van de ratten besloeg. Er zijn geen standaard carcinogeniteitsonderzoeken uitgevoerd, maar de ontwikkeling van FAH is beoordeeld bij vrouwelijke ratten tot 20 en 18 maanden na het staken van een behandeling van respectievelijk 3 en 6 maanden. In beide studies werden na de behandelingsvrije periode van 18 en 20 maanden verhoogde incidenties/aantallen hepatocellulaire tumoren waargenomen in de hoge-dosisgroep van 32 mg/kg/dag en in een lagere-dosisgroep (hoewel niet statistisch significant). De plasmablootstelling bij de veronderstelde drempelwaarde voor de ontwikkeling van tumoren bij ratten (d.w.z. de dosis waarbij geen FAH en levertumoren werden geconstateerd) was in hetzelfde bereik als de klinische blootstelling. De relevantie van het hepatocarcinogene potentieel van micafungine voor menselijk therapeutisch gebruik is niet bekend.

De toxicologie van micafungine na herhaalde intraveneuze toediening bij ratten en/of honden vertoonde bijwerkingen in lever, urinewegen, rode bloedcellen en mannelijke voortplantingsorganen. De blootstellingsniveaus waarbij deze effecten niet optraden (NOAEL) lagen in hetzelfde bereik als de klinische blootstelling of lager. Bijgevolg kan het optreden van deze bijwerkingen worden verwacht bij klinisch gebruik van micafungine bij mensen.

In standaard veiligheidsfarmacologische testen waren cardiovasculaire en histamine-afgevendende effecten van micafungine duidelijk en leken tijd- en drempelafhankelijk. Verlenging van de infusietijd die de plasmaconcentratiepiek vermindert, leek deze effecten te verminderen.

Bij onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde toediening bij ratten bestonden de tekenen van hepatotoxiciteit uit verhoogde leverenzymen en degeneratieve veranderingen van hepatocyten die gepaard gingen met tekenen van compenserende regeneratie. Bij honden bestonden de effecten op de lever uit gewichtstoename en centrilobulaire hypertrofie, er werden geen degeneratieve veranderingen van hepatocyten waargenomen.

Bij ratten werden vacuolering van het nierbekkenepitheel en vacuolering en verdikking (hyperplasie) van het blaasepitheel waargenomen in studies met 26 weken herhaalde dosering. In een tweede onderzoek van 26 weken kwam hyperplasie van overgangscellen in de urineblaas veel minder vaak voor. Deze bevindingen waren reversibel na een follow-up periode van 18 maanden. De doseringsduur van micafungine in deze rattenstudies (6 maanden) is langer dan de gebruikelijke doseringsduur van micafungine bij patiënten (zie rubriek 5.1).

Micafungine heeft konijnenbloed *in vitro* gehemoliseerd. Bij ratten werden tekenen van hemolytische anemie waargenomen na herhaalde bolusinjectie van micafungine. In studies met herhaalde doses bij honden werd geen hemolytische anemie waargenomen.

In studies naar voortplantings- en ontwikkelingstoxiciteit werd een verminderd geboortegewicht van de pups vastgesteld. Bij 32 mg/kg/dag trad één abortus op bij konijnen. Mannelijke ratten die gedurende 9 weken intraveneus werden behandeld, vertoonden vacuolering van de epididymale ductale epitheelcellen, een verhoogd gewicht van de epididymis en een verminderd aantal zaadcellen (met 15%); in studies van 13 en 26 weken traden deze veranderingen echter niet op. Bij volwassen honden werd na langdurige behandeling (39 weken) atrofie van de zaadbuizen met vacuolering van het epitheel van de zaadleiters en minder sperma in de bijballen geconstateerd, maar niet na 13 weken behandeling. Bij jonge honden induceerde een behandeling van 39 weken geen laesies in de testis en epididymides op een dosisafhankelijke manier aan het einde van de behandeling, maar na een behandelingsvrije periode van 13 weken werd een dosisafhankelijke toename van deze laesies vastgesteld in de behandelde herstelgroepen. Bij het onderzoek naar de vruchtbaarheid en de vroege embryonale ontwikkeling bij ratten werd geen vermindering van de vruchtbaarheid van mannelijke of vrouwelijke ratten waargenomen.

Micafungine was niet mutageen of clastogeen bij evaluatie in een standaardbatterij van *in-vitro*- en *in-vivotests*, waaronder een *in-vitro*-onderzoek naar niet-geplande DNA-synthese met behulp van hepatocyten van ratten.

6. FARMACEUTISCHE BIJZONDERHEDEN

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat

Watervrij citroenzuur (E330)

Natriumhydroxide (als oplossing 0,1%)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met, of toegediend aan, andere geneesmiddelen dan die vermeld in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopend flacon: 30 maanden

Gereconstitueerd concentraat in flacon

De chemische en fysische stabiliteit bij gebruik is aangetoond tot 48 uur bij 25°C wanneer het wordt gereconstitueerd met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor infusie of glucose 50 mg/ml (5%) oplossing voor infusie.

Verdunde infuusoplossing

De chemische en fysische stabiliteit bij gebruik is aangetoond gedurende 96 uur bij 25°C, indien beschermd tegen licht, bij verdunning met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor infusie of glucose 50 mg/ml (5%) oplossing voor infusie.

Micafungine Pharmazac bevat geen conserveringsmiddelen. Uit microbiologisch oogpunt moeten de gereconstitueerde en verdunde oplossingen onmiddellijk worden gebruikt. Indien niet onmiddellijk gebruikt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de bewaartijden en de omstandigheden voorafgaand aan het gebruik; deze mogen normaliter niet langer zijn dan 24 uur bij 2 tot 8°C, tenzij de reconstitutie en verdunning onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden hebben plaatsgevonden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Ongeopend flacon: voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie en verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de container

Micafungine Pharmazac 50 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie is verpakt in een amberkleurig glazen flacon van 10R Type I, afgesloten met een 20 mm broombutylrubber stop en verzegeld met een aluminium verzegeling uit één stuk met een blauwe plastic flip-off cap.

Micafungine Pharmazac 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie is verpakt in een amberkleurig glazen flacon van 10R Type I, afgesloten met een 20 mm broombutylrubber stop en verzegeld met een aluminium verzegeling uit één stuk met een rode plastic flip-off dop.

Verpakkingsgrootte: verpakkingen van 1 flacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Elk ongebruikt product of afvalmateriaal moet volgens de plaatselijke voorschriften worden afgevoerd.

Micafungine Pharmazac mag niet worden gemengd met, of toegediend worden aan, andere geneesmiddelen dan die hieronder vermeld. Micafungine Pharmazac wordt met aseptische technieken bij kamertemperatuur als volgt gereconstitueerd en verdund:

1. De plastic dop moet van de flacon worden verwijderd en de stop moet met alcohol worden ontsmet.
2. Vijf ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor infusie of glucose 50 mg/ml (5%) oplossing voor infusie (uit een infuusfles/zak van 100 ml) moet aseptisch en langzaam in elke

flacon worden geïnjecteerd langs de zijkant van de binnenwand. Hoewel het concentraat zal schuimen, moet alles in het werk worden gesteld om de hoeveelheid schuim tot een minimum te beperken. Er moet een voldoende aantal flacons Micafungine Pharmazac worden gereconstitueerd om de vereiste dosis in mg te verkrijgen (zie onderstaande tabel).

3. De flacon moet voorzichtig worden gedraaid. NIET SCHUDDEN. Het poeder lost volledig op. Het concentraat moet onmiddellijk worden gebruikt. De flacon is voor eenmalig gebruik. Daarom moet ongebruikt gereconstitueerd concentraat onmiddellijk worden weggegooid.
4. Al het gereconstitueerde concentraat moet uit elke flacon worden gehaald en teruggebracht in de infuusfles/zak waaruit het oorspronkelijk was genomen. De verdunde infuusoplossing moet onmiddellijk worden gebruikt. De chemische en fysische stabiliteit bij gebruik is aangetoond gedurende 96 uur bij 25°C, indien beschermd tegen licht en verdund zoals hierboven beschreven.
5. De infuusfles/zak moet voorzichtig worden omgekeerd om de verdunde oplossing te verspreiden, maar NIET geschud om schuimvorming te voorkomen. De oplossing mag niet worden gebruikt als deze troebel is of is neergeslagen.
6. De infuusfles/zak met de verdunde infuusoplossing moet in een afsluitbare ondoorzichtige zak worden geplaatst ter bescherming tegen licht.

Vorbereiding van de oplossing voor infusie

Dosis (mg)	Te gebruiken Micafungine Pharmazac-flacon (mg/flacon)	Hoeveelheid toe te voegen natriumchloride (0,9%) of glucose (5%) per flacon	Volume (concentratie) van gereconstitueerd poeder	Standaard infusie (toegevoegd tot 100 ml) Uiteindelijke concentratie
50	1 x 50	5 ml	ongeveer 5 ml (10 mg/ml)	0,5 mg/ml
100	1 x 100	5 ml	ongeveer 5 ml (20 mg/ml)	1,0 mg/ml
150	1 x 100 + 1 x 50	5 ml	ongeveer 10 ml	1,5 mg/ml
200	2 x 100	5 ml	ongeveer 10 ml	2,0 mg/ml

Na reconstitutie en verdunning moet de oplossing gedurende ongeveer 1 uur intraveneus worden toegediend.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pharmazac S.A.
Naousis Str. 31
10447 Athene
Griekenland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 128670 Micafungine Pharmazac 50 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
RVG 128671 Micafungine Pharmazac 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 29 augustus 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST