

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Micafungine Biocon 50 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

Iedere injectieflacon bevat 50 mg micafungine (in natriumvorm).
Na reconstitutie bevat elke ml 10 mg micafungine (in natriumvorm).

Micafungine Biocon 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

Iedere injectieflacon bevat 100 mg micafungine (in natriumvorm).
Na reconstitutie bevat elke ml 20 mg micafungine (in natriumvorm).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

Wit tot gebroken wit gevriesdroogd poeder of cake

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Micafungine Biocon is geïndiceerd voor:

Volwassenen, adolescenten \geq 16 jaar en ouderen:

- Behandeling van invasieve candidiasis.
- Behandeling van oesofageale candidiasis bij patiënten voor wie intraveneuze therapie geschikt is.
- Profylaxe van *Candida*-infectie bij patiënten die allogene hematopoëtische stamceltransplantatie ondergaan of van wie wordt verwacht dat ze aan neutropenie lijden (absolute neutrofielentelling < 500 cellen/ μ l) gedurende 10 dagen of langer.

Kinderen (inclusief neonaten) en adolescenten < 16 jaar:

- Behandeling van invasieve candidiasis.
- Profylaxe van *Candida*-infectie bij patiënten die allogene hematopoëtische stamceltransplantatie ondergaan of van wie wordt verwacht dat ze aan neutropenie lijden (absolute neutrofielentelling < 500 cellen/ μ l) gedurende 10 dagen of langer.

Bij de beslissing om Micafungine Biocon te gebruiken dient rekening gehouden te worden met het potentiële risico voor de ontwikkeling van levertumoren (zie rubriek 4.4). Micafungine Biocon dient daarom uitsluitend te worden gebruikt als andere antifungale middelen niet in aanmerking komen.

De officiële/nationale richtlijnen voor het juiste gebruik van antifungale middelen dienen in acht te worden genomen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met Micafungine Biocon dient te worden ingesteld door een arts die ervaring heeft met de

behandeling van schimmelinfecties.

Dosering

Voorafgaand aan de behandeling moeten monsters voor schimmelkweken en andere relevante (ook histopathologische) laboratoriumonderzoeken worden afgenomen teneinde de veroorzakende organismen te isoleren en te determineren. De behandeling mag worden ingesteld voordat de resultaten van de kweken en van andere laboratoriumonderzoeken bekend zijn. Echter, zodra deze resultaten beschikbaar zijn, dient de antifungale behandeling dienovereenkomstig te worden aangepast. Het doseringsschema van micafungine is afhankelijk van het lichaamsgewicht van de patiënt volgens de onderstaande tabellen:

Gebruik bij volwassenen, adolescenten \geq 16 jaar en ouderen

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

*Als de patiënt in onvoldoende mate reageert, bv. indien de kweken positief blijven of de klinische toestand niet verbetert, dan mag de dosis worden verhoogd tot 200 mg/dag bij patiënten met een lichaamsgewicht > 40 kg of tot 4 mg/kg/dag bij patiënten met een lichaamsgewicht \leq 40 kg.

Behandelduur

Invasieve candidiasis: De behandelduur voor een *Candida*-infectie moet ten minste 14 dagen zijn. De antifungale behandeling moet ten minste één week worden voortgezet nadat twee opeenvolgende negatieve bloedkweken zijn verkregen en **nadat** de klinische verschijnselen en symptomen van infectie zijn verdwenen.

Oesofageale candidiasis: Toediening van micafungine moet ten minste nog één week na verdwijning van de klinische verschijnselen en symptomen worden voortgezet.

Profylaxe van *Candida*-infecties: Toediening van micafungine moet ten minste nog één week na herstel van de neutrofielen worden voortgezet.

Gebruik bij kinderen \geq 4 maanden oud tot adolescenten < 16 jaar oud

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

*Als de patiënt in onvoldoende mate reageert, bv. indien de kweken positief blijven of de klinische toestand niet verbetert, dan mag de dosis worden verhoogd tot 200 mg/dag bij patiënten met een lichaamsgewicht > 40 kg of tot 4 mg/kg/dag bij patiënten met een lichaamsgewicht \leq 40 kg.

Gebruik bij kinderen (inclusief neonaten) < 4 maanden oud

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

*Micafungine in een dosering van 4 mg/kg bij kinderen jonger dan 4 maanden geeft bij benadering dezelfde blootstelling aan het geneesmiddel als bij volwassenen die voor de behandeling van invasieve candidiasis 100 mg/dag krijgen. Als een infectie van het centraal zenuwstelsel (CZS) wordt vermoed, dient een hogere dosering (bijv. 10 mg/kg) te worden gebruikt vanwege de dosisafhankelijke penetratie van micafungine in het CZS (zie rubriek 5.2).

Behandelduur

Invasieve candidiasis: De behandelduur voor een *Candida*-infectie moet ten minste 14 dagen zijn. De antifungale behandeling moet ten minste één week worden voortgezet nadat twee opeenvolgende negatieve bloedkweken zijn verkregen en **nadat** de klinische verschijnselen en symptomen van infectie zijn verdwenen.

Profylaxe van *Candida*-infecties: Toediening van micafungine moet ten minste nog één week na herstel van de neutrofielen worden voortgezet. Er is slechts beperkte ervaring met gebruik van Micafungine Biocon bij kinderen jonger dan 2 jaar.

Leverfunctiestoornis

Bij patiënten met een lichte tot matig ernstige leverfunctiestoornis is geen dosisaanpassing noodzakelijk (zie rubriek 5.2). Er zijn op dit moment onvoldoende data beschikbaar met betrekking tot het gebruik van micafungine bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie. Het gebruik van micafungine bij deze patiënten wordt niet aanbevolen (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met een nierfunctiestoornis is geen dosisaanpassing noodzakelijk (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van doseringen van 4 en 10 mg/kg voor de behandeling van invasieve candidiasis van het CZS bij kinderen (inclusief neonaten) jonger dan 4 maanden is niet voldoende vastgesteld in gecontroleerde klinische studies. De momenteel beschikbare gegevens staan beschreven in rubriek 4.8, 5.1, 5.2.

Wijze van toediening

Voor intraveneus gebruik.

Na reconstitutie en verdunning dient de oplossing via intraveneus infuus in ongeveer 1 uur te worden toegediend. Snellere infusie kan resulteren in frequentere histamine-gemedieerde reacties. Voor instructies voor reconstitutie zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hepatische effecten:

De ontwikkeling van foci van veranderde hepatocyten (FAH) en hepatocellulaire tumoren werd bij ratten waargenomen na een behandelperiode van 3 maanden of langer. De veronderstelde drempelwaarde voor tumorontwikkeling bij ratten ligt ongeveer in het bereik van de klinische blootstelling. De klinische relevantie van deze bevinding is niet bekend. De leverfunctie dient zorgvuldig te worden gecontroleerd tijdens behandeling met micafungine. Om het risico op adaptieve regeneratie en mogelijk daaropvolgende levertumorvorming te minimaliseren, wordt vroegtijdig staken aanbevolen indien significante en persisterende verhoging van ALAT/ASAT optreedt. De micafunginebehandeling dient uitgevoerd te worden na een zorgvuldige bepaling van de risico's en voordelen, met name bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen of chronische leverziekten waarvan bekend is dat ze preneoplastische aandoeningen vertegenwoordigen, zoals gevorderde leverfibrose, cirrose, virale hepatitis, neonatale leverziekte of congenitale enzymdefecten, of bij het tegelijkertijd ondergaan van een behandeling met hepatotoxische en/of genotoxische eigenschappen.

Micafunginetherapie werd geassocieerd met significante leverfunctiestoornissen (stijging ALAT, ASAT of totaal bilirubine > 3 maal ULN) bij zowel gezonde vrijwilligers als bij patiënten. Bij

sommige patiënten werden ernstiger gevallen van hepatische disfunctie, hepatitis of leverfalen, waaronder met dodelijke afloop, gemeld. Kinderen < 1 jaar zijn mogelijk vatbaarder voor leverletsel (zie rubriek 4.8).

Anafylactische reacties

Tijdens de toediening van micafungine kunnen er anafylactische/anafylactoïde reacties optreden, met inbegrip van shock. Als dergelijke reacties optreden, moet infusie van micafungine worden stopgezet en moet de juiste behandeling worden ingesteld.

Huidreacties

Exfoliatieve huidreacties, waaronder het syndroom van Stevens-Johnson en toxische epidermale necrolyse zijn gemeld. Als patiënten huiduitslag ontwikkelen dan dienen zij nauwkeurig geobserveerd te worden en dient de behandeling met micafungine gestopt te worden als de laesies verergeren.

Hemolyse

In zeldzame gevallen is er hemolyse gerapporteerd, met inbegrip van acute intravasculaire hemolyse of hemolytische anemie, bij patiënten die met micafungine werden behandeld. Patiënten bij wie klinisch of in het laboratorium bewijzen worden aangetroffen voor hemolyse tijdens de behandeling met micafungine, dienen nauwlettend te worden gevolgd om na te gaan of er geen verslechtering van deze aandoeningen optreedt. Tevens dient een risico/baten-evaluatie van voortzetting van de micafunginetherapie plaats te vinden.

Renale effecten

Micafungine kan nierproblemen, nierfalen en afwijkende nierfunctietests veroorzaken. De patiënten dienen nauwlettend te worden gecontroleerd op verslechtering van de nierfunctie.

Interacties met andere geneesmiddelen

Gelijktijdige toediening van micafungine en amfotericine B-desoxycholaat is alleen toegestaan wanneer de voordelen duidelijk opwegen tegen de risico's, met een scherpe controle op toxiciteit van amfotericine B-desoxycholaat (zie rubriek 4.5).

Patiënten die sirolimus, nifedipine of itraconazol in combinatie met micafungine ontvangen, dienen te worden gecontroleerd op toxiciteit van sirolimus, nifedipine of itraconazol. Indien noodzakelijk moet de dosering van sirolimus, nifedipine of itraconazol 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).

Hulpstoffen

Dit middel 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 bezit een gering vermogen tot interactie met geneesmiddelen die via CYP3A-gemedieerde routes worden gemetaboliseerd.

Geneesmiddeleninteractiestudies ter evaluatie van mogelijke interacties tussen micafungine en mycofenolaatmofetil, ciclosporine, tacrolimus, prednisolon, sirolimus, nifedipine, fluconazol, ritonavir, rifampicine, itraconazol, voriconazol en amfotericine B werden uitgevoerd bij gezonde personen. Deze studies leverden geen bewijzen op voor veranderingen in de farmacokinetiek van micafungine. Bij gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen is geen dosisaanpassing van micafungine noodzakelijk. De blootstelling (oppervlakte onder de curve (AUC)) van itraconazol, sirolimus en nifedipine was enigszins verhoogd in aanwezigheid van micafungine (respectievelijk 22%, 21% en 18%).

Gelijktijdige toediening van micafungine en amfotericine B-desoxycholaat was geassocieerd met 30% toename in de blootstelling aan amfotericine B-desoxycholaat. Aangezien deze toename klinisch significant kan zijn, is gelijktijdige toediening alleen toegestaan wanneer de voordelen duidelijk opwegen tegen de risico's, met een scherpe controle op toxiciteit van amfotericine B-desoxycholaat (zie rubriek 4.4).

Patiënten die sirolimus, nifedipine of itraconazol in combinatie met micafungine ontvangen, dienen te worden gecontroleerd op toxiciteit van sirolimus, nifedipine of itraconazol. Indien noodzakelijk moet de dosering van sirolimus, nifedipine of itraconazol worden verlaagd (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens met betrekking tot het gebruik van micafungine bij zwangere vrouwen. In dierstudies passeerde micafungine de placentabarrière en bleek reproductietoxisch (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Micafungine Biocon dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk.

Borstvoeding

Het is niet bekend of micafungine ook in humane moedermelk wordt uitgescheiden. In dierstudies is uitscheiding van micafungine in de moedermelk aangetoond. Besloten moet worden om wel/niet door te gaan met borstvoeding of wel/niet door te gaan met de Micafungine Biocon therapie, waarbij de gunstige effecten van borstvoeding voor het kind en de voordelen van Micafungine Biocon therapie voor de moeder tegen elkaar worden afgewogen.

Vruchtbaarheid

In dierstudies werd testiculaire toxiciteit waargenomen (zie rubriek 5.3). Micafungine kan mogelijk de vruchtbaarheid bij mannen aantasten.

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Op basis van klinische onderzoekservaring ondervond in totaal 32,2% van de patiënten bijwerkingen. De meest gerapporteerde bijwerkingen waren misselijkheid (2,8%), verhoogd bloedalkalinefosfatase (2,7%), flebitis (2,5%, hoofdzakelijk bij HIV-patiënten met perifere lijnen), braken (2,5%) en verhoogd aspartaataminotransferase (2,3%).

Getabelleerde lijst van bijwerkingen

De volgende tabel bevat een overzicht van de bijwerkingen, gerangschikt volgens systeem/orgaanklasse en MedDRA voorkeurstern. Binnen iedere frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem/orgaanklasse	Vaak ≥1/100, <1/10	Soms ≥1/1.000, <1/100	Zelden ≥1/10.00 <1/1.000	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	leukopenie, neutropenie, anemie	pancytopenie, trombocytopenie, eosinofilie, hypoalbuminemie	hemolytische anemie, hemolyse (zie rubriek 4.4)	gedissemineerde intravasculaire stolling
Immuunsysteem-aandoeningen		anafylactische/anafylactoïde reactie (zie rubriek 4.4), overgevoeligheid		Anafylactische enanafylactoïde shock (zie rubriek 4.4)
Endocriene aandoeningen		hyperhidrose		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	hypokaliëmie, hypomagnesiëmie, hypocalciëmie	hyponatriëmie, hyperkaliëmie, hypofosfatemie, anorexia		
Psychische stoornissen		slapeloosheid, angst, verwardheid		
Zenuwstelsel-aandoeningen	hoofdpijn	slaperigheid, tremor, duizeligheid, dysgeusie		
Hartaandoeningen		tachycardie, palpitaties, bradycardie		
Bloedvataandoeningen	flebitis	hypotensie, hypertensie, blozen		shock
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		dyspneu		
Maagdarmstelsel-aandoeningen	misselijkheid, braken, diarree, buikpijn	dyspepsie, obstipatie		
Lever- en galaandoeningen	verhoogd bloedalkaline-fosfatase, verhoogd aspartaataminotransferase, verhoogd alanineamino-transferase, verhoogd bilirubine in het bloed (inclusief hyperbilirubinemie), afwijkende leverfunctietest	leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.4), verhoogd gammaglutamyl-transferase, geelzucht, cholestase, hepatomegalie, hepatitis		hepatocellulaire schade inclusief gevallen met dodelijke afloop (zie rubriek 4.4)
Huid- en onderhuidaandoening en	uitslag	urticaria, pruritus, erytheem		toxische huidruptie, erythema multiforme, het syndroom van

Systeem/orgaanklasse	Vaak ≥1/100, <1/10	Soms ≥1/1.000, <1/100	Zelden ≥1/10.00 <1/1.000	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
				Stevens-Johnson, toxische epidermale necrolyse (zie rubriek 4.4)
Nier- en urineweg-aandoeningen		bloedcreatinine verhoogd, bloedureum verhoogd, verergerde nierinsufficiëntie		nierfunctiestoornissen (zie rubriek 4.4), acuut nierfalen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	pyrexie, koude rillingen	trombose op injectieplaats, infuusplaatsontsteking, injectieplaatspijn, perifeer oedeem		
Onderzoeken		verhoogde bloedlactaatdehydrogenase		

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Mogelijke allergiesymptomen

Symptomen als huiduitslag en rigor zijn gerapporteerd in klinische onderzoeken. Het merendeel van deze symptomen had een lichte tot matige intensiteit en beperkte de behandeling niet. Ernstige reacties (bijvoorbeeld een anafylactoïde reactie 0,2%, 6/3028) werden soms gerapporteerd tijdens behandeling met micafungine, en uitsluitend bij patiënten met ernstige onderliggende aandoeningen (bijvoorbeeld AIDS in een vergevorderd stadium, maligniteiten) die uitgebreide co-medicatie behoeven.

Leverbijwerkingen

De totale incidentie van leverbijwerkingen bij patiënten die met micafungine werden behandeld in klinische studies bedroeg 8,6% (260/3028). Het merendeel van de leverbijwerkingen was van lichte en matig ernstige aard. De meest voorkomende reacties waren een verhoging van AP (2,7%), ASAT (2,3%), ALAT (2,0%), bloedbilirubine (1,6%) en een afwijkende leverfunctietest (1,5%). Enkele patiënten (1,1%; 0,4% ernstig) staakten de behandeling in verband met een hepatische bijwerking. Soms traden gevallen van ernstige leverdisfunctie op (zie rubriek 4.4).

Reacties op de toedieningsplaats

Geen van de bijwerkingen op de toedieningsplaats beperkte de behandeling.

Pediatrische patiënten

De incidentie van enkele bijwerkingen (zie de tabel hieronder) was hoger bij pediatrische patiënten dan bij volwassen patiënten. Daarnaast toonden pediatrische patiënten < 1 jaar ongeveer 2 keer zo vaak een verhoogde ALAT, ASAT en AP dan oudere pediatrische patiënten (zie rubriek 4.4). De meest waarschijnlijke reden voor deze verschillen waren andere onderliggende aandoeningen dan bij volwassenen of oudere pediatriche patiënten die werden geobserveerd in klinische studies. Bij aanvang van de studie was het percentage pediatriche patiënten met neutropenie enkele malen hoger dan het percentage bij volwassen patiënten (resp. 40,2% en 7,3% voor pediatriche patiënten en volwassenen) alsmede allogene HSCT (resp. 29,4% en 13,4%) en hematologische maligniteit (resp. 29,1% en 8,7%).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

vaak thrombocytopenie

Hartaandoeningen

vaak tachycardie

Bloedvataandoeningen

vaak hypertensie, hypotensie

Lever- en galaandoeningen

vaak hyperbilirubinemie, hepatomegalie

Nier- en

urine­wegaandoeningen

vaak acuut nierfalen, verhoogd bloedureum

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 Overdosering

Herhaalde dagelijkse doses tot 8 mg/kg (maximale totale dosis 896 mg) bij volwassen patiënten zijn in klinische trials aan patiënten toegediend zonder dat melding werd gemaakt van een dosis beperkende toxiciteit. In één spontaan geval werd toediening van een dosering van 16 mg/kg/dag aan een pasgeborene gerapporteerd. Er werden evenwel geen met de hoge dosis samenhangende bijwerkingen waargenomen.

Er is geen ervaring met overdosering van micafungine. In het geval van overdosering dienen algemene ondersteunende maatregelen te worden genomen en symptomatische behandeling te worden ingezet. Micafungine heeft een sterke eiwitbinding en is niet dialyseerbaar.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antimycotica voor systemisch gebruik, overige antimycotica voor systemisch gebruik, ATC-code: J02AX05

Werkingsmechanisme

Micafungine heeft een non-competitieve remmende werking op de synthese van 1,3- β -D-glucan, een essentiële component van de schimmelcelwand. 1,3- β -D-glucan komt niet voor in zoogdiercellen. Micafungine toont fungicide activiteit tegen de meeste *Candida*-soorten en heeft een sterk remmende werking op actief groeiende schimmeldraden van *Aspergillus*-soorten.

PK/PD relatie

In candidiasis­diermodellen werd een correlatie tussen de blootstelling van micafungine gedeeld door de MIC (AUC/MIC) en werkzaamheid, gedefinieerd als de ratio vereist om progressieve schimmelgroei te voorkomen, waargenomen. Een ratio van ~2400 en ~1300 werd, respectievelijk, vereist voor *C. albicans* en *C. glabrata* in deze modellen. Bij de aanbevolen therapeutische dosering van Micafungine Biocon zijn deze ratio's haalbaar voor de wildtype verdeling van *Candida spp.*

Resistentiemechanisme(n)

Zoals voor alle antimicrobiële middelen zijn gevallen van verminderde gevoeligheid en resistentie gemeld, en kruisresistentie met andere echinocandinen kan niet worden uitgesloten. Verminderde gevoeligheid voor echinocandinen werd geassocieerd met mutaties in de Fks1 en Fks2 genen, welke

coderen voor een belangrijke subeenheid van glucansynthase.

Breekpunten

EUCAST-breekpunten (geldig van 2020-02-04)

<i>Candida</i> -soorten	MIC-breekpunt (mg/l)	
	≤G (gevoeligheid)	>R (resistentie)
<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	onvoldoende bewijs	
<i>Candida krusei</i> ¹	onvoldoende bewijs	
<i>Candida guilliermondii</i> ¹	onvoldoende bewijs	
Andere <i>Candida</i> spp.	onvoldoende bewijs	

¹MIC waarden voor *C. tropicalis* zijn 1-2 tweevoudige verdunningsreeksen hoger dan voor *C. albicans* en *C. glabrata*. In het klinische onderzoek was succesvol resultaat numeriek iets lager voor *C. tropicalis* dan voor *C. albicans* bij beide doseringen (100 en 150 mg per dag). Echter, het verschil was niet significant en of het zich vertaalt in een klinisch relevant verschil is niet bekend.

MIC waarden voor *C. krusei* zijn ongeveer 3 tweevoudige verdunningsreeksen hoger dan voor *C. albicans* en zijn eveneens voor *C. guilliermondii* ongeveer 8 tweevoudige verdunningsreeksen hoger. Daarnaast was er slechts een klein aantal gevallen dat betrekking had op deze soorten in de klinische onderzoeken. Dit betekent dat er onvoldoende bewijs is om aan te tonen of de wildtype populatie van deze pathogenen gevoelig kan worden beschouwd voor micafungine.

Informatie uit klinische studies

Candidemie en invasieve candidiasis: Micafungine (100 mg/dag of 2 mg/kg/dag) was even werkzaam als en werd beter verdragen dan liposomaal amfotericine B (3 mg/kg) als eerstelijnsbehandeling van candidemie en invasieve candidiasis in een gerandomiseerd, dubbelblind, multinationaal noninferiority onderzoek. Micafungine en liposomaal amfotericine B werden gegeven voor een mediane duur van 15 dagen (bereik 4 tot 42 dagen bij volwassenen, 12 tot 42 dagen bij kinderen).

Non-inferiority werd bewezen voor volwassen patiënten, en gelijksoortige bevindingen werden aangetoond voor de pediatrie subpopulaties (inclusief neonaten en prematuren). De bevindingen betreffende de werkzaamheid waren consistent en niet afhankelijk van het type *Candida*-infectie of de primaire infectielocatie, noch van de neutropene status (zie tabel). Micafungine liet een geringere gemiddelde sterkste daling van de geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) tijdens de behandeling zien ($p < 0,001$) alsmede een lagere incidentie van infuusgerelateerde reacties ($p = 0,001$) in vergelijking tot liposomaal amfotericine B.

Algeheel behandelingsucces in de per-protocol set van de invasieve candidiasis studie

	Micafungine		Liposomaal amfotericine B		% Verschil [95% CI]
	N	n (%)	N	n (%)	
Volwassen patiënten					
Algeheel behandelingsucces	202	181 (89,6)	190	170 (89,5)	0,1 [-5,9, 6,1] †

	Micafungine		Liposomaal amfotericine B		% Verschil [95% CI]
	N	n (%)	N	n (%)	
Algeheel behandelingsucces volgens neutropene status					
Neutropenie bij aanvang	24	18 (75,0)	15	12 (80,0)	0,7 [-5,3, 6,7] ‡
Geen neutropenie bij aanvang	178	163 (91,6)	175	158 (90,3)	
Kinderen					
Behandelingsucces (totaalbeeld)	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)	
Premature zuigelingen	10	7 (70,0)	9	6 (66,7)	
Neonaten (0 dagen tot < 4 weken)	7	7 (100)	5	4 (80)	
2-15 jaar oud	22	14 (63,6)	19	14 (73,7)	
Volwassenen en kinderen gecombineerd, algeheel behandelingsucces per <i>Candida</i>-soort					
<i>Candida albicans</i>	102	91 (89,2)	98	89 (90,8)	
Non- <i>albicans</i> soorten ¶: totaal	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 minus het liposomaal amfotericine B-percentage, met tweezijdige 95% betrouwbaarheidsinterval voor het verschil in totaal succespercentage op basis van een normale benadering van grote steekproeven.

‡ Gecorrigeerd voor neutropene status; primair eindpunt.

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

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

Oesofageale candidiasis: 518 patiënten ontvingen ten minste één dosis van het experimentele middel in een gerandomiseerd dubbelblind onderzoek van micafungine versus fluconazol bij de eerstelijnsbehandeling van oesofageale candidiasis. De gemiddelde behandelduur (mediaan) bedroeg 14 dagen, en de gemiddelde dagdosis (mediaan) was 150 mg voor micafungine (N=260) en 200 mg voor fluconazol (N=258). Een endoscopische graad van 0 (endoscopische genezing) aan het einde van de behandeling werd waargenomen bij resp. 87,7% (228/260) en 88,0% (227/258) van de patiënten in de micafungine en fluconazolgroepen (95% betrouwbaarheidsinterval voor verschil [-5,9%, 5,3%]). De ondergrens van het 95% betrouwbaarheidsinterval lag hoger dan de vooraf gedefinieerde non-inferiority marge van -10%, hetgeen non-inferioriteit aantoont. De aard en incidentie van de bijwerkingen waren vergelijkbaar voor de behandelgroepen.

Profylaxe: Micafungine was effectiever dan fluconazol als preventie van invasieve schimmelinfecties in een populatie van patiënten met een hoog risico op ontwikkeling van een systemische schimmelinfectie (patiënten die een hematopoëtische stamceltransplantatie [HSCT] ondergingen in een gerandomiseerd, dubbelblind, multicentre onderzoek). Behandelingsucces werd gedefinieerd als de afwezigheid van een aangetoonde, waarschijnlijke of vermoede systemische schimmelinfectie tot aan het einde van de behandelperiode, en afwezigheid van een aangetoonde of waarschijnlijke systemische schimmelinfectie tot aan het einde van de onderzoeksperiode. De meeste patiënten (97%, N=882) hadden neutropenie bij aanvang (< 200 neutrofielen/µl). Neutropenie persisteerde gemiddeld 13 dagen. 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 behandelduur was 19 dagen voor micafungine en 18 dagen voor fluconazol.

in de volwassen populatie (N= 798) en 23 dagen voor beide behandelarmen in de pediatrische populatie (N= 84).

Het procentuele behandelingsucces was statistisch significant hoger voor micafungine dan voor fluconazol (1,6% versus 2,4% doorbraak infecties). Doorbraak *Aspergillus* infecties werden waargenomen in 1 versus 7 patiënten en bewezen of waarschijnlijke doorbraak *Candida* infecties werden waargenomen in respectievelijk 4 versus 2 patiënten in de micafungine- en fluconazolgroepen. Andere doorbraak infecties werden veroorzaakt door *Fusarium* (resp. 1 en 2 patiënten) en *Zygomycetes* (resp. 1 en 0 patiënten). De aard en incidentie van de bijwerkingen waren vergelijkbaar voor de behandelgroepen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

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

Distributie

Na intraveneuze toediening laten de micafungine-concentraties een biexponentiële afname zien. Het geneesmiddel wordt snel over de weefsels verdeeld.

In de systemische circulatie bindt micafungine sterk aan plasma-eiwit (>99%), hoofdzakelijk albumine. De albuminebinding is onafhankelijk van de micafungine-concentratie (10–100 µg/ml). Het verdeelvolumen tijdens de steady state (V_{ss}) bedroeg circa 18-19 liter.

Biotransformatie

Onveranderd micafungine is de belangrijkste circulerende stof in de systemische circulatie. Het is aangetoond dat micafungine wordt gemetaboliseerd tot een reeks verbindingen; van deze verbindingen zijn M-1 (catecholvorm), M-2 (methoxyvorm van M1) en M-5 (hydroxylatie in de zijketen) van micafungine in de systemische circulatie aangetroffen. De blootstelling aan deze metabolieten is gering en de metabolieten leveren geen bijdrage aan de totale werkzaamheid van micafungine. Hoewel micafungine in vitro een substraat voor CYP3A is, vormt hydroxylatie door CYP3A in vivo geen belangrijke route voor de metabolisering van micafungine.

Eliminatie en uitscheiding

De gemiddelde terminale halfwaardetijd bedraagt circa 10-17 uur. Deze blijft constant voor doses tot en met 8 mg/kg en na eenmalige en herhaalde toediening. De totale klaring was 0,15-0,3 ml/min/kg bij gezonde personen en volwassen patiënten, en is niet dosisafhankelijk na eenmalige en herhaalde toediening.

Na toediening van één intraveneuze dosis ^{14}C -micafungine (25 mg) aan gezonde vrijwilligers werd over 28 dagen 11,6% van de radioactiviteit uitgescheiden via de urine en 71,0% met de feces. Deze data duiden erop dat de eliminatie van micafungine hoofdzakelijk extrarenaal plaatsvindt. In plasma werden de metabolieten M-1 en M-2 uitsluitend in sporenconcentraties aangetroffen, terwijl de in hogere concentraties voorkomende metaboliet M-5 in totaal 6,5% van het totale volume van de oorspronkelijke stof vertegenwoordigde.

Bijzondere populaties

Pediatrische patiënten: bij pediatrische patiënten waren de AUC-waarden dosis proportioneel voor het dosisbereik van 0,5-4 mg/kg. Klaring werd beïnvloed door gewicht, waarbij gemiddelde waarden van de naar gewicht gecorrigeerde klaring 1,35 keer hoger zijn in jonge kinderen (4 maanden tot 5 jaar) en 1,14 keer hoger in pediatrische patiënten van 6 tot 11 jaar. Oudere kinderen (12-16 jaar) hadden dezelfde gemiddelde klaringswaarden als bepaald bij volwassen patiënten. De aan het gemiddelde gewicht aangepaste klaring bij kinderen jonger dan 4 maanden is ongeveer 2,6 maal groter dan die bij oudere kinderen (12-16 jaar) en 2,3 maal groter dan bij volwassenen.

Een PK/PD 'bridging' studie toonde een dosisafhankelijke penetratie van micafungine in het CZS waarbij de minimale AUC van 170 µg*uur/l nodig was om maximale uitroeiing van de schimmelbelasting in de weefsels van het CZS te bereiken. Populatie PK-modellen toonden aan dat bij

kinderen jonger dan 4 maanden een dosering van 10 mg/kg voldoende zou zijn om de beoogde blootstelling voor de behandeling van *Candida*-infecties in het CZS te bereiken.

Ouderen: bij een eenmalige, 1 uur durende infusie van 50 mg was de farmacokinetiek van micafungine bij ouderen (leeftijdsgroep 66-78 jaar) ongeveer hetzelfde als bij jonge (20-24 jaar) personen. Bij oudere patiënten is geen dosisaanpassing noodzakelijk.

Patiënten met leverfunctiestoornis: In een studie van patiënten met een matig ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-score 7-9), (n=8) verschilde de farmacokinetiek van micafungine niet significant van die bij gezonde proefpersonen (n=8). Bij patiënten met een lichte tot matig ernstige leverfunctiestoornis is daarom geen dosisaanpassing noodzakelijk. In een studie van patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-score 10-12) (n=8) werden lagere plasmaconcentraties van micafungine en hogere plasmaconcentraties van de hydroxymetabooliet (M-5) gezien in vergelijking met gezonde proefpersonen (n=8). Deze gegevens zijn onvoldoende om een doseringsadvies te ondersteunen bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis.

Patiënten met een nierfunctiestoornis: een ernstige nierfunctiestoornis (glomerulaire filtratiesnelheid [GFR] <30 ml/min) had geen significante invloed op de farmacokinetiek van micafungine. Voor patiënten met een nierfunctiestoornis is geen dosisaanpassing noodzakelijk.

Geslacht/ras: geslacht en ras (blank, zwart en Aziatisch) had geen significante invloed op de farmacokinetische parameters van micafungine. Er is geen dosisaanpassing van micafungine noodzakelijk op basis van geslacht of ras.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De ontwikkeling van foci van veranderde hepatocyten (FAH) en hepatocellulaire tumoren in ratten was afhankelijk van zowel de dosis als de duur van de micafungine behandeling. FAH die gedocumenteerd werden na een behandeling van 13 weken of langer persisteerden na een 13-weekse onthoudingsperiode en ontwikkelden in hepatocellulaire tumoren na een behandelingsvrije periode die zo lang duurde als de levensduur van ratten. Er zijn geen standaard carcinogeniteitstudies verricht maar de ontwikkeling van FAH werd bepaald in vrouwelijke ratten na tot 20 en 18 maanden na staken van een resp. 3 en 6 maanden durende behandeling. In beide studies werd verhoogde incidentie/aantallen hepatocellulaire tumoren waargenomen na de 18 en 20 maanden behandelingsvrije periode in de hoge doseringsgroep van 32 mg/kg/dag alsmede in een lagere doseringsgroep (hoewel niet statistisch significant). De plasmablootstelling op de aangenomen drempelwaarde voor tumorontwikkeling bij ratten (d.w.z. de dosis waar geen FAH en levertumoren werden gedetecteerd) lag in hetzelfde bereik als de klinische blootstelling. De relevantie van de hepatocarcinogene potentie van micafungine voor therapeutisch gebruik bij de mens is niet bekend.

De toxicologie van micafungine na herhaalde intraveneuze dosering bij ratten en/of honden toonde ongunstige reacties in de lever, urinewegen, rode bloedcellen en mannelijke voortplantingsorganen. De blootstellingsniveaus waar deze effecten niet optraden (NOAEL) lagen in hetzelfde bereik als de klinische blootstellingsniveaus of lager. Het optreden van deze bijwerkingen kan in de klinische praktijk van micafungine bij mensen dan ook worden verwacht.

Bij farmacologische standaardveiligheidstesten werden micafungine-effecten op het hartvaatstelsel en de histamineafgifte zichtbaar en bleken afhankelijk te zijn van de tijdsduur boven de grenswaarde. Verlenging van de infusietijd, welke de plasmapijkconcentratie verlaagde, leek deze effecten te beperken.

Bij herhaalde dosis toxiciteitsstudies bij ratten bestonden de verschijnselen van hepatotoxiciteit uit verhoogde leverenzymen en degeneratieve veranderingen van levercellen die vergezeld gingen van verschijnselen van compensatoire regeneratie. Bij de hond bestonden de levereffecten uit gewichtstoename en centrilobulaire hypertrofie. Er werden geen degeneratieve veranderingen van hepatocyten waargenomen.

Bij ratten werd vacuolaire degeneratie van het nierbekkenepitheel gezien, alsmede vacuolaire

degeneratie en verdikking (hyperplasie) van het blaasepitheel in 26-weekse herhalingsstudies. In een tweede 26-weekse studie trad hyperplasie van overgangscellen in de urineblaas veel minder vaak op. Deze bevindingen toonden reversibiliteit over een follow-up periode van 18 maanden. De duur van micafungine dosering in deze onderzoeken bij ratten (6 maanden) overstijgt de gebruikelijke duur van micafungine dosering bij patiënten (zie rubriek 5.1).

Micafungine hemolyseerde konijnenbloed *in vitro*. Bij ratten werden verschijnselen van hemolytische anemie waargenomen na herhaalde bolusinjecties micafungine. In herhaalde doses studies bij honden, werd geen hemolytische anemie waargenomen.

In reproductie- en ontwikkelingsstudies naar toxiciteit werd een verlaagd geboortegewicht van de pups gezien. Bij konijnen trad één spontane abortus op bij een dosis van 32 mg/kg/dag.

Bij mannetjesratten die 9 weken lang intraveneus waren behandeld werd vacuolaire degeneratie van epitheelcellen van de ductus epididymis gezien, een hoger bijbalgewicht en een afname van het aantal zaadcellen (met 15%), echter in studies van 13 en 26 weken traden deze veranderingen niet op. Bij volwassen honden werden atrofie van de tubuli seminiferi met vacuolisatie van het epitheel van de tubuli seminiferi en verminderd sperma in de epididymides waargenomen na langdurige behandeling (39 weken), maar niet na 13 weken behandeling. Bij jonge honden induceerde een behandeling van 39 weken geen laesies in de testis en epididymides op dosisafhankelijke wijze aan het einde van de behandeling, maar na een behandelvrije periode van 13 weken werd een dosisafhankelijke stijging van dergelijke laesies opgemerkt bij de behandelde recovery groepen. In een studie naar vruchtbaarheid en vroege embryonale ontwikkeling bij de rat werden geen stoornissen van vrouwelijke of mannelijke vruchtbaarheid waargenomen.

Na beoordeling in een standaardreeks van *in vitro*- en *in vivo*-testen, inclusief een *in vitro* onderzoek naar UDS (Unscheduled DNA Synthesis) met rathepatocyten bleek micafungine niet mutageen of clastogeen te zijn.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat
Watervrij citroenzuur (voor bijstelling pH)
Natriumhydroxide (voor bijstelling pH)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon: 3 jaar.

Gereconstitueerd concentraat in injectieflacon

De chemische en fysische gebruiksstabiliteit is aangetoond voor maximaal 48 uur bij 25°C na reconstituering met een 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor infusie, of een 50 mg/ml (5%) glucoseoplossing voor infusie.

Verdunde oplossing voor infusie

De chemische en fysische gebruiksstabiliteit is aangetoond voor 96 uur bij 25°C, beschermd tegen

licht bij verdunning met een 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor infusie of een 50 mg/ml (5%) glucoseoplossing voor infusie.

Micafungine Biocon bevat geen conserveringsmiddelen. Vanuit microbiologisch oogpunt dienen de gereconstitueerde en verdunde oplossingen onmiddellijk te worden gebruikt. Als het middel niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker zelf verantwoordelijk voor de bewaarduur en bewaaromstandigheden tijdens de periode voorafgaand aan het gebruik. Normaal zal het middel dan niet langer dan 24 uur bij een temperatuur tussen 2 en 8°C worden bewaard, tenzij de reconstitutie en verdunning in gecontroleerde en gewaarborgde aseptische omstandigheden hebben plaatsgevonden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Ongeopende injectieflacons

Voor dit geneesmiddel gelden geen bijzondere eisen met betrekking tot de opslag.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Injectieflacon van type I glas à 10 ml met grijze chloorbuty rubber stop en afneembaar deksel. De injectieflacon is verpakt in UV-lichtbestendige film.

Verpakkingsgrootte: verpakkingen van 1 injectieflacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden verwijderd overeenkomstig lokale voorschriften.

Micafungine Biocon mag niet gemengd worden of gelijktijdig worden geïnfundeed met andere geneesmiddelen dan de hierna vermelde stoffen. Gebruik aseptische technieken bij kamertemperatuur om Micafungine Biocon als volgt te reconstitueren en te verdunnen:

1. Verwijder de plastic dop van de injectieflacon en desinfecteer de stop met alcohol.
2. Injecteer vijf ml natriumchloride (9 mg/ml, 0,9%) oplossing voor infusie of glucose (50 mg/ml, 5%) oplossing voor infusie (uit een 100 ml fles/zak) aseptisch en geleidelijk in iedere injectieflacon, langs de zijkant van de binnenwand. Het concentraat zal enigszins schuimen, men dient er alles aan te doen om de schuimvorming zoveel mogelijk te beperken. Er moet een voldoende aantal injectieflacons met Micafungine Biocon worden gereconstitueerd om de vereiste dosis in mg te verkrijgen (zie onderstaande tabel).
3. Draai de injectieflacon voorzichtig rond. NIET SCHUDDEN. Het poeder zal volledig oplossen. Het concentraat moet onmiddellijk worden gebruikt. De injectieflacon is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik. Ongebruikt gereconstitueerd concentraat moet dan ook onmiddellijk worden verwijderd.
4. De inhoud van het gereconstitueerde concentraat moet in zijn geheel uit iedere injectieflacon worden opgezogen en worden getourneerd in de infuusfles of -zak waaruit de oplossing oorspronkelijk is gehaald. De verdunde infuusoplossing moet onmiddellijk worden gebruikt. De chemische en fysische stabiliteit van het middel tijdens de gebruikperiode is aangetoond gedurende 96 uur bij 25°C, wanneer beschermd tegen licht en verdund volgens de hierboven beschreven instructies.
5. De infuusfles/zak moet voorzichtig worden omgekeerd om de verdunde oplossing te verdelen maar mag NIET worden geschud, om schuimvorming te voorkomen. De oplossing mag niet worden gebruikt als deze troebel is of is neergeslagen.
6. Ter bescherming tegen licht moet de infuusfles/zak met de verdunde oplossing in een afsluitbare

ondoorzichtige zak worden geplaatst.

Bereiding van de oplossing voor infusie

Dosis (mg)	Te gebruiken Micafungine Biocon flacon (mg/injectieflacon)	Volume natriumchloride (0,9%) of glucose (5%) dat toegevoegd moet worden per injectieflacon	Volume (concentratie) van gereconstitueerd poeder	Standaardinfuus (aangevuld tot 100 ml) Eindconcentratie
50	1 x 50	5 ml	circa 5 ml (10 mg/ml)	0,5 mg/ml
100	1 x 100	5 ml	circa 5 ml (20 mg/ml)	1,0 mg/ml
150	1 x 100 + 1 x 50	5 ml	circa 10 ml	1,5 mg/ml
200	2 x 100	5 ml	circa 10 ml	2,0 mg/ml

Na reconstitutie en verdunning dient de oplossing via een intraveneus infuus in ongeveer 1 uur te worden toegediend.

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

Biocon Pharma Malta I Limited
The Victoria Centre, Unit 2, Lower Ground Floor
Valletta Road, Mosta MST 9012, Malta

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

Micafungine Biocon 50 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie - RVG 129904

Micafungine Biocon 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie - RVG 129905

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 augustus 2024.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST