

27. marts 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Micafungin "Hikma", pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

33988

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Micafungin "Hikma"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Micafungin "Hikma" 50 mg

Hvert hætteglas indeholder 50,86 mg micafunginnatrium (svarende til 50 mg micafungin).

Efter rekonstitution indeholder hver ml 10 mg micafungin (som natrium).

Micafungin "Hikma" 100 mg

Hvert hætteglas indeholder 101,73 mg micafunginnatrium (svarende til 100 mg micafungin).

Efter rekonstitution indeholder hver ml 20 mg micafungin (som natrium).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Dette lægemiddel indeholder mindre en 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Hvidt, kompakt pulver

Efter rekonstitution og fortynding skal opløsningen administreres ved intravenøs infusion over ca. 1 time.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Micafungin "Hikma" er indiceret til:

Voksne, unge ≥ 16 år og hos ældre:

* Behandling af invasiv candidiasis.
* Behandling af candidiasis i øsofagus hos patienter, hvor intravenøs behandling er passende.
* Profylakse mod *Candida*-infektion hos patienter, der gennemgår allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation, eller patienter, der forventes at få neutropeni (absolut neutrofiltal < 500 celler/µl) i 10 dage eller mere.

Børn (inklusive nyfødte) og unge < 16 år:

* Behandling af invasiv candidiasis.
* Profylakse mod *Candida-*infektion hos patienter, der gennemgår allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation eller patienter, der forventes at få neutropeni (absolut neutrofiltal < 500 celler/µl) i 10 dage eller mere*.*

Beslutningen om at anvende Micafungin "Hikma" bør tage højde for den potentielle risiko for udvikling af levertumorer (se pkt. 4.4). Micafungin "Hikma" bør derfor kun anvendes, hvis andre antimykotika ikke er hensigtsmæssige.

Officielle/nationale vejledninger vedrørende rigtig brug af antimykotika bør tages med i vurderingen.

**4.2 Dosering og administration**

Behandling med Micafungin "Hikma" bør initieres af en læge med erfaring i behandling af systemiske svampeinfektioner.

Dosering

Prøver til svampekulturer og andre relevante laboratorietests (inklusive histopatologi) bør tages før behandling for at isolere og identificere de(n) sygdomsfremkaldende organisme(r). Behandlingen kan startes, før dyrkningsresultaterne og andre laboratorietests foreligger. Når resultaterne foreligger, bør den antimykotiske behandling justeres i overensstemmelse med resultaterne.

Dosering af micafungin afhænger af patientens vægt, som vist i følgende tabeller:

*Brug hos voksne, unge ≥ 16 år og hos ældre*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Indikation |  | |
|  | Legemsvægt > 40 kg | Legemsvægt ≤ 40 kg |
| Behandling af invasiv candidiasis | 100 mg/dag\* | 2 mg/kg/dag\* |
| Behandling af candidiasis i øsofagus | 150 mg/dag | 3 mg/kg/dag |
| Profylakse mod *Candida*-infektion | 50 mg/dag | 1 mg/kg/dag |

\*Hvis patientens respons er utilstrækkelig, f.eks. hvis kulturerne giver negative resultater, eller den kliniske tilstand ikke forbedres, kan dosis øges til 200 mg/dag hos patienter, der vejer > 40 kg eller 4 mg/kg/dag hos patienter, som vejer ≤ 40 kg.

*Behandlingsvarighed*

Invasiv candidiasis: Behandlingsvarigheden af *Candida*-infektion bør være på mindst 14 dage. Infektionsbehandlingen bør fortsætte i mindst en uge, efter at to på hinanden følgende negative blodprøver er taget, og ***efter*** at kliniske symptomer fra infektionen er ophørt.

Candidiasis i øsofagus: Micafungin bør administreres i mindst en uge, efter at kliniske symptomer er ophørt.

Profylakse mod *Candida*-infektioner: Micafungin bør administreres i mindst 1 uge, efter at neutrofiltallet er normaliseret.

*Brug hos børn ≥ 4 måneder og unge < 16 år*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Indikation |  | |
|  | Legemsvægt > 40 kg | Legemsvægt ≤ 40 kg |
| Behandling af invasiv candidiasis | 100 mg/dag\* | 2 mg/kg/dag\* |
| Profylakse mod *Candida*-infektion | 50 mg/dag | 1 mg/kg/dag |

\*Hvis patientens respons er utilstrækkelig, f.eks. hvis kulturerne giver negative resultater, eller den kliniske tilstand ikke forbedres, kan dosis øges til 200 mg/dag hos patienter, der vejer > 40 kg eller 4 mg/kg/dag hos patienter, som vejer ≤ 40 kg.

*Brug hos spædbørn (inklusive nyfødte) < 4 måneder*

|  |  |
| --- | --- |
| Indikation |  |
| Behandling af invasiv candidiasis | 4‑10 mg/kg/dag\* |
| Profylakse mod *Candida*-infektion | 2 mg/kg/dag |

\*Micafungin dosis på 4 mg/kg til børn under 4 måneder approksimerer lægemiddeleksponering hos voksne der fik 100 mg/dag til behandling af invasiv candidiasis. Hvis der er mistanke om infektion i centralnervesystemet (CNS), bør en højere dosis (f.eks.10 mg/kg) anvendes på grund af den dosisafhængige penetrering af micafungin ind i CNS (se pkt. 5.2).

*Behandlingsvarighed*

Invasiv candidiasis: Behandlingsvarigheden af *Candida*-infektion bør være på mindst 14 dage. Infektionsbehandlingen bør fortsætte i mindst en uge, efter at to på hinanden følgende negative blodprøver er taget, og ***efter*** at kliniske symptomer fra infektionen er ophørt.

Profylakse mod *Candida*-infektioner: Micafungin bør administreres i mindst en uge, efter at neutrofiltallet er normaliseret. Erfaring med Micafungin "Hikma" hos patienter under 2 år er begrænset.

*Nedsat leverfunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2). Der er i øjeblikket ikke tilstrækkelig med data for brug af micafungin hos patienter med svært nedsat leverfunktion, og brug til disse patienter frarådes (se pkt. 4.4 og 5.2).

*Nedsat nyrefunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

*Pædiatrisk population*

Sikkerheden og virkningen af doser på 4 og 10 mg/kg til behandling af invasiv candidiasis med involvering af CNS er ikke tilstrækkeligt klarlagt hos spædbørn (herunder nyfødte) under 4 måneder. Tilgængelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1, 5.2.

Administration

Intravenøs anvendelse.

Efter rekonstitution og fortynding skal opløsningen administreres som intravenøs infusion over ca. 1 time. Hurtigere infusioner kan føre til hyppigere histaminmedierede reaktioner. For instruktioner om rekonstitution, se pkt. 6.6.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

|  |
| --- |
| **Leverpåvirkning:**  **Hos rotter blev der observeret udvikling af foci med forandrede hepatocytter (FAH) og hepatocellulære tumorer efter en behandlingsperiode på 3 måneder eller længere. Den formodede tærskelværdi for tumorudvikling hos rotter var omtrent i samme størrelsesorden som klinisk eksponering. Den kliniske relevans af denne observation er ikke kendt. Leverfunktionen bør overvåges nøje under behandlingen med micafungin. For at mindske risikoen for adaptiv regenerering og mulig dannelse af levertumorer anbefales der tidlig seponering ved signifikante og vedvarende forhøjede værdier af ALAT/ASAT. Micafungin-behandling bør først gives efter nøje vurdering af risk/benefit-forholdet, især af patienter med svært nedsat leverfunktion eller kroniske leversygdomme med præneoplastiske tilstande, såsom fremskreden leverfibrose, cirrose, viral hepatitis, neonatal leversygdom eller medfødte enzymdefekter, eller hos patienter, som samtidig får behandling, som har hepatotoksiske og/eller genotoksiske egenskaber.** |

Micafungin-behandling var forbundet med signifikant forværring af leverfunktion (forhøjet ALAT, ASAT eller total-bilirubin > 3 gange ULN) både hos raske frivillige og hos patienter. I enkelte tilfælde er det blevet indberettet, at patienterne fik mere alvorligt nedsat leverfunktion, hepatitis eller leversvigt, herunder letale tilfælde. Børn < 1 år er muligvis mere udsatte for leverskade (se pkt. 4.8).

Anafylaktiske reaktioner

Under behandling med micafungin kan der forekomme anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner, herunder anafylaktisk shock. Hvis sådanne reaktioner forekommer, bør infusionen af micafungin afbrydes og passende behandling igangsættes.

Hudreaktioner

Eksfoliative hudreaktioner, såsom Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse er blevet indberettet. Hvis patienten udvikler hududslæt, skal patienten overvåges nøje, og micafungin seponeres, såfremt læsionen udvikler sig.

Hæmolyse

Sjældne tilfælde af hæmolyse, inklusive akut intravaskulær hæmolyse eller hæmolytisk anæmi, er blevet indberettet for patienter, som blev behandlet med micafungin. Patienter, som udvikler kliniske symptomer eller har laboratorieprøver, som viser hæmolyse, under behandling med micafungin, bør overvåges nøje, for at man kan følge en mulig forværring af disse tilstande, og vurdere risk/benefit-forholdet med henblik på at fortsætte behandlingen med micafungin.

Renale effekter

Micafungin kan forårsage nyreproblemer, nyresvigt og unormale nyrefunktionsværdier. Patienten bør overvåges nøje, for at man kan følge en evt. forværring af nyrefunktionen.

Interaktioner med andre lægemidler

Samtidig administration af micafungin og amphotericin B-desoxycholat bør kun anvendes, når fordelene klart opvejer risikoen og under omhyggelig monitorering af toksiciteten af amphotericin B-desoxycholat (se pkt. 4.5).

Patienter, som får sirolimus, nifedipin eller itraconazol i kombination med micafungin, bør monitoreres for sirolimus-, nifedipin- eller itraconazol-toksicitet, og dosis af sirolimus, nifedipin eller itraconazol skal om nødvendigt reduceres (se pkt. 4.5).

Pædiatrisk population

Visse bivirkninger var hyppigere hos pædiatriske patienter end hos voksne (se pkt. 4.8).

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Micafungin har et lavt interaktionspotentiale med lægemidler, som omdannes via CYP3A-medierede nedbrydningsveje.

Der er udført interaktionsstudier hos raske forsøgspersoner for at undersøge interaktions­potentialet mellem micafungin og mycophenolatmofetil, ciclosporin, tacrolimus, prednisolon, sirolimus, nifedipin, fluconazol, ritonavir, rifampicin, itraconazol, voriconazol og amphotericin B. I disse studier blev der ikke fundet bevis for, at farmakokinetikken af micafungin blev påvirket. Dosisjustering af micafungin er ikke nødvendig ved samtidig administration af disse lægemidler. Eksponering (AUC) for itraconazol, sirolimus og nifedipin viste en let øgning i forbindelse med micafungin (henholdsvis 22 %, 21 % og 18 %).

Samtidig administration af micafungin og amphotericin B-desoxycholat var forbundet med en 30 % øgning i amphotericin B-desoxycholat-eksponeringen. Da dette kan have klinisk betydning, bør samtidig administration kun ske, når fordelene klart opvejer risiciene og under omhyggelig monitorering af toksiciteten af amphotericin B-desoxycholat (se pkt. 4.4).

Patienter, som får sirolimus, nifedipin eller itraconazol i kombination med micafungin, bør monitoreres for sirolimus-, nifedipin- eller itraconazol-toksicitet, og dosis af sirolimus, nifedipin eller itraconazol bør om nødvendigt reduceres (se pkt. 4.4).

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er ikke data fra anvendelse af micafungin til gravide kvinder. Dyrestudier har vist, at micafungin passerer placentabarrieren, og der blev påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Risikoen for mennesker er ukendt.

Micafungin "Hikma" bør ikke anvendes under graviditet, medmindre det er på tvingende indikation.

Amning

Det er ukendt, om micafungin udskilles i human mælk. Dyrestudier har vist, at micafungin udskilles i mælk. Det skal besluttes, om amning skal fortsætte/ophøre eller behandling med Micafungin "Hikma" skal fortsætte/ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele ved behandling med Micafungin "Hikma" for moderen.

Fertilitet

Testikeltoksicitet blev observeret i dyrestudier (se pkt. 5.3). Micafungin kan muligvis påvirke fertiliteten hos mænd.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Micafungin påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienter bør imidlertid informeres om, at svimmelhed er indberettet under behandling med micafungin (se pkt. 4.8).

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofilen

Baseret på erfaring fra kliniske studier oplevede i alt 32,2 % af patienterne bivirkninger. De hyppigst indberettede bivirkninger var kvalme (2,8 %), forhøjet alkalisk fosfatase i blodet (2,7 %), flebit (2,5 %, hovedsageligt hos hiv-inficerede patienter med perifert venekateter), opkastning (2,5 %) og forhøjet aspartataminotransferase (ASAT) (2,3 %).

Skematisk oversigt over bivirkninger

I nedenstående tabel er bivirkningerne opstillet efter systemorganklasse i henhold til MedDRA. Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet, efter hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Almindelig**  ≥ 1/100 til < 1/10 | **Ikke almindelig**  ≥ 1/1.000 til < 1/100 | **Sjælden**  ≥ 1/10.000 til < 1/1.000 | **Ikke kendt** (kan ikke estimeres ud fra forhånden­værende data |
| Blod og lymfesystem | leukopeni, neutropeni, anæmi | pancytopeni, trombocytopeni, eosinofili, hypoalbuminæmi | hæmolytisk anæmi, hæmolyse (se pkt. 4.4) | dissemineret intravaskulær koagulation |
| Immunsystemet |  | anafylaktisk / anafylaktoid reaktion (se pkt. 4.4), overfølsomhed |  | anafylaktisk og anafylaktoidt shock (se pkt. 4.4) |
| Det endokrine system |  | hyperhidrose |  |  |
| Metabolisme og ernæring | hypokaliæmi, hypomagnesiæmi, hypocalcæmi | hyponatriæmi, hyperkaliæmi, hypofosfatæmi, anoreksi |  |  |
| Psykiske forstyrrelser |  | insomni, angst, forvirring |  |  |
| Nervesystemet | hovedpine | døsighed, tremor, svimmelhed, ændret smagssans |  |  |
| Hjerte |  | takykardi, palpitationer, bradykardi |  |  |
| Vaskulære sygdomme | flebit | hypotension, hypertension, rødmen |  | shock |
| Luftveje, thorax og mediastinum |  | dyspnø |  |  |
| Mave-tarm-kanalen | kvalme, opkastning, diarré, abdominalsmerter | dyspepsi, obstipation |  |  |
| Lever og galdeveje | forhøjet alkalisk fosfatase i blodet, forhøjet aspartatamino-transferase (ASAT), forhøjet alaninamino-transferase (ALAT), forhøjet blodbilirubin (inklusive hyperbilirubinæmi), unormal leverfunktionstest | leversvigt (se pkt. 4.4), forhøjet gammaglutamyl-transferase,  ikterus, kolestase, hepatomegali, hepatitis |  | hepatocellulær beskadigelse, inklusive letale tilfælde (se pkt. 4.4) |
| Hud og subkutane væv | udslæt | urticaria, pruritus, erytem |  | toksisk hududslæt, erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse (se pkt. 4.4) |
| Nyrer og urinveje |  | forhøjet serumkreatinin, forhøjet urinstof i blodet, forværret nyresvigt |  | nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4), akut nyresvigt |
| Almene symptomer og reaktioner på administrations-stedet | pyreksi, rigor | trombose på injektionsstedet, inflammation på injektionsstedet, smerte på injektionsstedet, perifert ødem |  |  |
| Undersøgelser |  | forhøjet laktat-dehydrogenase i blodet |  |  |

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

*Allergilignende symptomer*

Symptomer såsom udslæt og rigor er indberettet i kliniske studier. Størstedelen var af let til moderat sværhedsgrad og begrænsede ikke behandlingen. Alvorlige reaktioner (f.eks. anafylaktoide reaktioner 0,2 %, 6/3.028) blev indberettet sjældent under behandling med micafungin og kun hos patienter med alvorlige underliggende sygdomme (f.eks. fremskreden aids og maligne tilstande), som kræver samtidig behandling med flere lægemidler.

*Hepatiske bivirkninger*

I de kliniske studier var den totale incidens af hepatiske bivirkninger 8,6 % (260/3.028) hos patienter, som blev behandlet med micafungin. Størstedelen af disse bivirkninger var lette eller moderate. De hyppigste var forhøjet fosfatase (AP) (2,7 %), ASAT (2,3 %), ALAT (2,0 %), blodbilirubin (1,6 %) og unormal leverfunktionstest (1,5 %). Få patienter (1,1 %; 0,4 % alvorlige) seponerede behandlingen pga. en hepatisk bivirkning. Tilfælde af svært nedsat leverfunktion var ikke almindelige (se pkt. 4.4).

*Reaktioner på injektionsstedet*

Ingen af bivirkningerne på injektionsstedet var begrænsende for behandlingen.

Pædiatrisk population

Hyppigheden af visse bivirkninger (angivet i nedenstående tabel) var højere hos pædiatriske patienter end hos voksne patienter. Desuden fik pædiatriske patienter < 1 år ca. dobbelt så ofte en stigning i ALAT, ASAT og AP i forhold til ældre pædiatriske patienter (se pkt. 4.4). Den mest sandsynlige årsag til disse forskelle var forskelle i de underliggende sygdomme i forhold til voksne eller ældre pædiatriske i de kliniske studier. På det tidspunkt, hvor de indgik i studiet, var andelen af pædiatriske patienter med neutropeni flere gange større end andelen af voksne patienter (40,2 % og 7,3 % af henholdsvis børn og voksne). Det samme gjaldt for allogen HSCT (henholdsvis 29,4 % og 13,4 %) og hæmatologisk malignitet (henholdsvis 29,1 % og 8,7 %,).

|  |  |
| --- | --- |
| Blod og lymfesystem | |
| *almindelig* | trombocytopeni |
| Hjerte | |
| *almindelig* | takykardi |
| Vaskulære sygdomme | |
| *almindelig* | hypertension, hypotension |
| Lever og galdeveje | |
| *almindelig* | hyperbilirubinæmi, hepatomegali |
| Nyrer og urinveje | |
| *almindelig* | akut nyresvigt, forhøjet urinstof i blodet |

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Gentagne daglige doser på op til 8 mg/kg (maksimal total dosis 896 mg) er blevet administreret til voksne patienter i kliniske studier uden indberetning af dosisbegrænset toksicitet. I ét spontant tilfælde blev der indberettet administration af en dosering på 16 mg/kg/dag til et nyfødt barn. Der blev ikke indberettet bivirkninger i forbindelse med denne høje dosis.

Der er ingen erfaring med overdosering af micafungin. I tilfælde af overdosering bør der sættes ind med generelle støtteforanstaltninger og symptomatisk behandling. Micafungin er stærkt proteinbundet og kan ikke dialyseres.

**4.10 Udlevering**

BEGR (kun til sygehuse)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antimykotika til systemisk brug, andre antimykotika til systemisk brug, ATC-kode: J02AX05

Virkningsmekanisme

Micafungin hæmmer ikke-kompetitivt syntesen af 1,3‑β‑D-glucan, der er en essentiel komponent i svampens cellevæg. 1,3-β‑D-glucan findes ikke i pattedyrs celler.

Micafungin udviser fungicid aktivitet mod de fleste *Candida*-arter og hæmmer kraftigt aktivt voksende hyfer af *Aspergillus*-arter.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske (PK/PD) forhold

I dyremodeller af candidiasis blev det observeret, at der er en korrelation mellem eksponeringen for micafungin divideret med MIC (AUC/MIC) og virkningen defineret som den ratio, som er nødvendig for at hindre progressiv svampevækst. En ratio på ~2.400 og ~1.300 var nødvendig for henholdsvis *C. albicans* og *C. glabrata* i disse modeller. Ved den anbefalede terapeutiske dosis af Micafungin "Hikma" er disse ratioer opnåelige for vildtype-fordelingen af *Candida* spp.

Resistensmekanisme(r)

Som med alle antimikrobielle midler er der indberettet tilfælde af reduceret følsomhed, og resistens og krydsresistens med andre echinocandiner kan ikke udelukkes. Reduceret følsomhed over for echinocandiner har været associeret med mutationer i Fks1‑og Fks2‑generne, som koder for en større subunit i glucansyntase.

Grænseværdier

EUCAST-grænseværdier

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| *Candida*-arter | MIC-grænseværdi (mg/l) | |
| ≤ S (Følsom) | > R (Resistent) |
| *Candida albicans* | 0,016 | 0,016 |
| *Candida glabrata* | 0,03 | 0,03 |
| *Candida parapsilosis* | 0,002 | 2 |
| *Candida tropicalis****1*** | Utilstrækkelig evidens | |
| *Candida krusei****1*** | Utilstrækkelig evidens | |
| *Candida guilliermondii****1*** | Utilstrækkelig evidens | |
| Andre *Candida* spp*.* | Utilstrækkelig evidens | |
| 1MICs for *C. tropicalis* er 1-2 to-fold fortyndingstrin højere end for *C. albicans* og *C. glabrata*. I det kliniske studie var vellykket resultat numerisk en anelse lavere for *C. tropicalis* end for *C. albicans* ved begge doseringer (100 og 150 mg daglig). Imidlertid var forskellen ikke signifikant, og det er uvist, hvorvidt det svarer til en relevant klinisk forskel. MICs for *C. krusei* er ca. 3 to-fold fortyndingstrin højere end for *C. albicans*, og tilsvarende er det for *C. guilliermondii* ca. 8 to-fold fortyndingstrin højere. Desuden var det kun nogle få tilfælde, der involverede disse arter i de kliniske studier. Det betyder, at der ikke er tilstrækkelig evidens til at indikere, hvorvidt vildtype-populationen af disse patogener kan anses for at være følsomme for micafungin. | | |

Information fra kliniske studier

*Candidæmi og invasiv candidiasis:* Micafungin (100 mg/dag eller 2 mg/kg/dag) var lige så effektivt og bedre tolereret end liposomaltamphotericin B (3 mg/kg) som førstevalgsbehandling af candidæmi og invasiv candidiasis i et randomiseret, dobbeltblindet, multinationalt non-inferioritetsstudie.

Micafungin og liposomaltamphotericin B blev taget i gennemsnitligt 15 dage (interval: 4 til 42 dage hos voksne; 12 til 42 dage hos børn).

Non-inferioritet blev påvist hos voksne patienter, og lignende resultater sås hos de pædiatriske undergrupper (herunder nyfødte og præmature spædbørn). Virkningerne var konsistente, uafhængigt af *Candida*-arten, det primære infektionsområde og den neutropene status (se tabel). Micafungin viste en mindre middelværdisreduktion i den estimerede glomerulære filtrationshastighed under behandlingen (p < 0,001) og en lavere forekomst af infusionsrelaterede reaktioner (p = 0,001) sammenlignet med liposomaltamphotericin B.

**Total behandlingssucces i per-protokol-sæt, studie med invasiv candidiasis**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Micafungin** | | **Liposomalt Amphotericin B** | | **% Afvigelse [95 % KI]** |
| **N** | **n (%)** | **N** | **n (%)** |  |
| **Voksne patienter** | | | | | |
| Total behandlingssucces | 202 | 181 (89,6) | 190 | 170 (89,5) | 0,1 [-5,9; 6,1] † |
| Total behandlingssucces efter den neutropene status | | | | | |
| Neutropeni ved *baseline* | 24 | 18 (75,0) | 15 | 12 (80,0) | 0,7 [-5,3; 6,7] ‡ |
| Intet tegn på neutropeni ved *baseline* | 178 | 163 (91,6) | 175 | 158 (90,3) |
| **Pædiatriske patienter** | | | | | |
| Total behandlingssucces | 48 | 35 (72,9) | 50 | 38 (76,0) | ‑2,7 [‑17,3; 11,9] § |
| Alder < 2 år | 26 | 21 (80,8) | 31 | 24 (77,4) |
| For tidligt fødte spædbørn | 10 | 7 (70,0) | 9 | 6 (66,7) |
| Nyfødte (0 dage til < 4 uger) | 7 | 7 (100) | 5 | 4 (80) |
| Alder 2-15 år | 22 | 14 (63,6) | 19 | 14 (73,7) |
| **Voksne og børn kombineret, total behandlingssuccess med *Candida-*arter** | | | | | |
| *Candidaalbicans* | 102 | 91 (89,2) | 98 | 89 (90,8) |  |
| Non-*albicans-*arter *¶*: alle | 151 | 133 (88,1) | 140 | 123 (87,9) |
| *C. tropicalis* | 59 | 54 (91,5) | 51 | 49 (96,1) |
| *C. parapsilosis* | 48 | 41 (85,4) | 44 | 35 (79,5) |
| *C. glabrata* | 23 | 19 (82,6) | 17 | 14 (82,4) |
| *C. krusei* | 9 | 8 (88,9) | 7 | 6 (85,7) |  |

† Raten for micafungin minus raten for liposomalt amphotericin B og dobbeltsidet 95 % konfidensinterval, som viserforskellen i total succesrate er baseret på tilnærmelse til normalfordeling.

‡ Tilpasset neutropene status; primært endepunkt.

§ Den pædiatriske population var ikke beregnet til at blive undersøgt for non-inferioritet.

¶ Klinisk effekt blev også observeret (< 5 patienter) hos følgende *Candida*-arter: *C. guilliermondii*, *C. famata*, *C. lusitaniae*, *C. utilis*, *C. inconspicua* og *C. dubliniensis*.

*Candidiasis i øsofagus:* I et randomiseret, dobbeltblindet studie med micafungin *versus* fluconazol som førstevalgsbehandling af candidiasis i øsofagus modtog 518 patienter mindst én enkeltdosis studielægemiddel. Den mediane behandlingsvarighed var 14 dage, og den mediane daglige dosis var 150 mg for micafungin (N = 260) og 200 mg for fluconazol (N = 258). En endoskopisk grad på 0 (endoskopisk heling) ved slutningen af behandlingen blev observeret hos 87,7 % (228/260) og 88,0 % (227/258) af patienterne i henholdsvis micafungin‑ og fluconazol‑grupperne (95 % KI for forskellen: [‑5,9 %; 5,3 %]). Den nedre grænse for konfidensintervallet på 95 % lå over den prædefinerede non‑inferioritetsmargin på ‑10 %, og viste derfor non-inferioritet. Typen og forekomsten af bivirkningerne var ens for de to behandlingsgrupper.

*Profylakse:* Micafungin var mere effektiv end fluconazol til at forhindre invasive svampeinfektioner i en patientgruppe med højere risiko for at udvikle en systemisk svampeinfektion (patienter der gennemgår en hæmatopoietisk stamcelletransplantation [HSCT] i et randomiseret, dobbeltblindet multicenterstudie).

Behandlingssucces blev defineret som ingen påvist, mulig eller mistænkt systemisk svampeinfektion ved slutningen af behandlingen og ingen påvist, mulig eller mistænkt systemisk svampeinfektion ved slutningen af studiet. De fleste patienter (97 %, N = 882) havde neutropeni ved *baseline* (< 200 /neutrofile granulocytter/μl). Neutropeni varede i gennemsnit 13 dage. Der var en fast daglig dosis på 50 mg (1,0 mg/kg) med micafungin og 400 mg (8 mg/kg) med fluconazol. Den gennemsnitlige behandlingsperiode var 19 dage for micafungin og 18 dage for fluconazol i den voksne population (N = 798), og 23 dage for begge behandlingsarme i den pædiatriske population (N = 84).

Behandlingssucces var signifikant højere for micafungin end for fluconazol (1,6 % *versus* 2,4 % påviste infektioner). Påviste *Aspergillus*-infektioner blev observeret hos 1 *versus* 7 patienter og påvist, eller mulig udvikling af *Candida*-infektioner blev observeret hos henholdsvis 4 *versus* 2patienter i micafungin- og fluconazol-grupperne. Andre påviste infektioner var forårsaget af *Fusarium* (henholdsvis 1 og 2 patienter) og *Zygomycetes* (henholdsvis 1 og 0 patienter). Type og forekomst af bivirkninger var ens for behandlingsgrupperne.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Micafungins farmakokinetik er lineær over et dagligt dosisinterval på 12,5‑200 mg og 3‑8 mg/kg. Ved gentagen administration ses ingen tegn på systemisk akkumulering, og *steady state* nås sædvanligvis inden for 4‑5 dage.

Fordeling

Efter intravenøs administration mindskes koncentrationer af micafungin bieksponentielt. Lægemidlet fordeles hurtigt i vævene.

I systemisk cirkulation er micafungin ekstensivt bundet til plasmaprotein (> 99 %), primært til albumin. Bindingen til albumin er uafhængig af koncentrationen af micafungin (10‑100 μg/ml).

Fordelingsvolumen ved *steady state* (Vss) var ca. 18‑19 liter.

Biotransformation

Uforandret micafungin er det vigtigste cirkulationsstof i systemisk cirkulation. Det er vist, at micafungin kan metaboliseres til adskillige stoffer. Af disse er M‑1 (katekol-form), M‑2 (metoxy-form af M‑1) og M‑5 (hydroxylering ved sidekæde) set i den systemiske cirkulation af micafungin. Eksponering for disse metabolitter er lav, og metabolitterne bidrager ikke til den samlede virkning af micafungin.

Selvom micafungin er et substrat for CYP3A *in vitro*, er hydroxylering af CYP3A ikke en større metaboliseringsvej for micafungin *in vivo*.

Elimination og udskillelse

Den gennemsnitlige terminale halveringstid er ca. 10‑17 timer og er konstant i doser op til 8 mg/kg og efter enkelt og gentagen administration. Den totale clearance var 0,15‑0,3 ml/min/kg hos raske forsøgspersoner og hos voksne patienter. Clearance er uafhængig af dosis efter enkelt og gentagen administration. Efter administration af enkelt intravenøs dosis af 14C‑micafungin (25 mg) til raske forsøgspersoner genfindes 11,6 % i urinen og 71,0 % i fæces efter 28 dage. Disse data indikerer, at elimination af micafungin primært er ikke-renal. I plasma fandt man kun sporkoncentrationer af metabolitterne M‑1 og M‑2, mens M‑5, den mere udtalte metabolit, fandtes i en mængde svarende til 6,5 % af den oprindelige substans.

Særlige populationer

Pædiatriske patienter: Hos pædiatriske patienter var AUC proportional med dosis over et interval på 0,5‑4 mg/kg. Vægt havde betydning for clearance, idet gennemsnitsværdien af vægtjusteret clearance var 1,35 gange højere hos yngre børn (4 måneder‑5 år) og 1,14 gange højere hos pædiatriske patienter i alderen 6‑11 år. Ældre børn (12‑16 år) havde gennemsnitlige clearance-værdier svarende til de værdier, man fandt hos voksne. Den gennemsnitlige vægtjusterede clearance hos børn under 4 måneder er ca. 2,6 gange højere end hos ældre børn (12‑16 år) og 2,3 gange højere end hos voksne.

Et farmakokinetisk/farmakodynamisk studie (PK/PD *bridging study*) viste dosisafhængig penetration af micafungin ind i CNS med et minimumskrav til AUC på 170 µg∙t/l for at opnå maksimal eradikation af svampeinfektionen i CNS-vævene. Populationsfarmakokinetisk modellering viste, at en dosis på 10 mg/kg til børn under 4 måneder vil være tilstrækkelig til at opnå måleksponeringen til behandling af *Candida*-infektioner i CNS.

Ældre: Når micafungin administreres som en enkelt 1‑times infusion på 50 mg, svarer farmakokinetikken hos ældre (66‑78 år) til, hvad man finder hos yngre voksne (20‑24 år). Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre.

Patienter med nedsat leverfunktion: I et studie foretaget hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-score 7‑9) adskilte farmakokinetikken for micafungin sig ikke signifikant fra den hos raske forsøgspersoner (n = 8). Dosisjustering hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion er derfor ikke nødvendig. I et studie foretaget hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-score 10‑12 (n = 8), blev lave plasmakoncentrationer af micafungin og høje plasmakoncentrationer af den hydroxylerede metabolit (M‑5) set i forhold til raske forsøgspersoner (n = 8). Disse data er utilstrækkelige til at kunne anbefale en dosis hos patienter med svært nedsat leverfunktion.

Patienter med nedsat nyrefunktion: Svært nedsat nyrefunktion (*Glomerular Filtration Rate* [GFR] < 30 ml/min) påvirkede ikke farmakokinetikken af micafungin signifikant. Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Køn/race: Køn og race (kaukasisk, sort og orientalsk) påvirkede ikke de farmakokinetiske parametre for micafungin signifikant. Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter af bestemt køn eller race.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Udviklingen af foci med ændrede hepatocytter (FAH) og hepatocellulære tumorer hos rotter var afhængige af både dosis og af varigheden af micafungin-behandlingen. Når FAH blev observeret efter behandling i 13 uger eller længere, var der stadig efter en 13-ugers seponeringsperiode FAH, som udviklede sig til hepatocellulære tumorer efter en behandlingsfri periode, som strakte sig over resten af rotternes levetid. Der er ikke udført standard karcinogenicitetsstudier, men udviklingen af FAH blev vurderet hos hunrotter efter 20 og 18 måneder efter afsluttet behandling, der havde varet henholdsvis 3 og 6 måneder. I begge studier blev der set stigende forekomster/antal af hepatocellulære tumorer efter henholdsvis 18 og 20 måneder, som udgjorde den behandlingsfrie periode. Dette sås såvel i højdosisgruppen med 32 mg/kg/dag som i lavdosisgruppen (forskellen var dog ikke statistisk signifikant). Plasmaeksponeringen ved den formodede tærskelværdi for tumorudvikling hos rotter (dvs. den dosis, hvor der ikke blev fundet FAH og levertumorer) lå inden for det kliniske eksponeringsinterval. Relevansen af det karcinogene potentiale i leveren for micafungin ved terapeutisk brug hos mennesker kendes ikke.

Micafungins toksicitet efter gentagen intravenøs dosering hos rotter og/eller hunde viste bivirkninger i lever, urinveje, røde blodlegemer og kønsorganerne hos hanner. Eksponeringsniveauer, hvor disse bivirkninger ikke forekommer (NOAEL), lå i samme område som ved klinisk eksponering eller lavere. Det kan derfor forventes, at disse bivirkninger kan forekomme hos mennesker ved klinisk brug af micafungin.

I standardundersøgelser af sikkerhedsfarmakologi blev der set kardiovaskulære og histaminfrigørende effekter af micafungin, og de viste sig at være tidsafhængige over en vis tærskel. En forlængelse af infusionstiden reducerer den maksimale plasmakoncentration, og så ud til at reducere disse effekter.

I gentagne toksicitetsstudier hos rotter var symptomerne på levertoksicitet, forhøjede niveauer af leverenzymer og degenerative forandringer af hepatocytter, som blev ledsaget af symptomer på kompenserende regenerering. Hos hunde viste leverpåvirkningerne sig ved vægtøgning og centrilobulær hypertrofi. Der blev ikke observeret degenerative ændringer af hepatocytter.

Hos rotter blev der observeret vakuolisering af epitelet i nyrebækkenet samt vakuolisering og fortykkelse (hyperplasi) af epitelet i urinblæren i et studie af 26 ugers varighed med gentagne doser. I et andet 26 ugers studie var forekomsten af hyperplasi af overgangsepitelet i urinblæren betydelig lavere. Disse fund viste reversibilitet over en opfølgningsperiode på 18 måneder. Varigheden af micafungin-doseringen i disse rottestudier (6 måneder) overskred den normale varighed for micafungin-dosering hos patienter (se pkt. 5.1).

Micafungin hæmolyserede kaninblod *in vitro*. Hos rotter blev tegn på hæmolytisk anæmi observeret efter gentagen bolusinjektion af micafungin. I studier med gentagne doser hos hunde blev der ikke observeret hæmolytisk anæmi.

I reproduktions- og udviklingstoksicitetsstudier blev der observeret reduceret fødselsvægt hos hundehvalpe. Hos kaniner forekom der en abort ved 32 mg/kg/dag. Hanrotter i intravenøs behandling i 9 uger viste vakuolisering i bitestiklernes duktale epitelceller, forøget bitestikkelvægt og reduceret antal sædceller (med 15 %). Disse ændringer forekom imidlertid ikke i studier af 13 og 26 ugers varighed. Hos voksne hunde sås atrofi af sædkanaler med vakuolisering af sædkanalernes epitel og reduktion af sædceller i bitestiklerne efter længere tids behandling (39 uger), men ikke efter 13 ugers behandling. Hos unge hunde medførte 39 ugers behandling ikke dosisafhængige læsioner i testikler og bitestikler ved slutningen af behandlingen, men efter en behandlingsfri periode på 13 uger blev der fundet en dosisafhængig øgning af disse læsioner i de behandlede grupper. Der blev ikke observeret nedsat fertilitet hos hverken hanner eller hunner i de respektive fertilitets- og tidligere fosterudviklingsstudier hos rotter.

Micafungin var ikke mutagent eller klastogent i en lang række af standardundersøgelser omfattende både *in vitro*‑ og *in vivo*-tests, herunder et *in vitro*-studie vedrørende uplanlagt DNA-syntese med hepatocytter fra rotter.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Lactosemonohydrat

Citronsyre, vandfri (til pH-justering)

Natriumhydroxid (til pH-justering)

**6.2 Uforligeligheder**

Dette lægemiddel må ikke blandes eller infunderes sammen med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

**6.3 Opbevaringstid**

Uåbnet hætteglas: 24 måneder.

Rekonstitueret koncentrat i hætteglas

Der er vist kemisk og fysisk stabilitet i op til 48 timer ved 25 °C efter rekonstitution med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvæske, opløsning eller glucose 50 mg/ml (5 %) infusionsvæske, opløsning.

Fortyndet infusionsvæske, opløsning

Der er vist kemisk og fysisk stabilitet i 96 timer ved 25 °C, hvis opløsningen beskyttes mod lys, og hvis den er fortyndet med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) til infusionsvæske, opløsning eller glucose 50 mg/ml (5 %) til infusionsvæske, opløsning.

Micafungin "Hikma" indeholder ingen konserveringsmidler. Set fra et mikrobiologisk synspunkt bør de rekonstituerede og fortyndede opløsninger anvendes straks. Hvis de ikke anvendes straks, er opbevaringstid og opbevaringsbetingelser før anvendelsen brugerens ansvar og bør ikke overstige 24 timer ved 2‑8 °C, medmindre rekonstitution og fortynding sker under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Uåbnede hætteglas:

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution og fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

10 ml ravfarvet type 1-hætteglas med en gummiprop af bromobutyl og et *flip-off*-låg.

Pakningsstørrelse: Pakninger med 1 hætteglas.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Micafungin "Hikma" må ikke blandes med eller indgives sammen med andre lægemidler end de nedenfor nævnte. Micafungin "Hikma" rekonstitueres og fortyndes under anvendelse af aseptisk teknik ved stuetemperatur som følger:

1. Plastiklåget skal fjernes fra hætteglasset og proppen desinficeres med alkohol.
2. 5 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvæske, opløsning eller glucose 50 mg/ml (5 %) infusionsvæske, opløsning (udtaget fra en 100 ml flaske/pose) bør aseptisk og langsomt injiceres i hvert hætteglas langs siden af indervæggen. Selvom koncentratet vil skumme, skal man forsøge at minimere mængden af skum mest muligt. Et tilstrækkeligt antal hætteglas med Micafungin "Hikma" skal rekonstitueres for at kunne få den tilstrækkelige dosis i mg (se nedenstående tabel).
3. Hætteglasset skal roteres forsigtigt. RYST IKKE. Pulveret vil opløses fuldstændigt. Koncentratet bør anvendes straks. Hætteglasset er kun til éngangsbrug. Kassér derfor ubrugt rekonstitueret koncentrat med det samme (forskydningsvolumen er ca. 0,2 ml).
4. Alt rekonstitueret koncentrat bør udtages fra hvert hætteglas og returneres til den infusionsflaske/‑pose, hvorfra det oprindeligt blev udtaget. Den fortyndede infusionsvæske bør anvendes straks. Der er vist kemisk og fysisk stabilitet i 96 timer ved 25 °C, hvis opløsningen beskyttes mod lys og er fortyndet som beskrevet ovenfor.
5. Infusionsflasken/‑posen bør vendes forsigtigt, når den fortyndede opløsning indgives, men for at undgå skumdannelse må den IKKE rystes. Brug ikke opløsningen, hvis den er uklar eller har bundfald.
6. Infusionsflasken/‑posen med den fortyndede infusionsvæske bør anbringes i en uigennemsigtig pose, der kan lukkes, for at beskytte mod lys.

Tilberedning af infusionsvæske, opløsning

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Dosis (mg)** | **Micafungin "Hikma" hætteglas, der skal bruges (mg/hætteglas)** | **Mængde natriumchlorid (0,9 %) eller glucose (5 %), der skal tilsættes til hvert hætteglas** | **Volumen (koncentration) af rekonstitueret pulver** | **Standardinfusion (fyldt op til 100 ml) Slutkoncentration** |
| 50 | 1 × 50 | 5 ml | ca. 5 ml (10 mg/ml) | 0,5 mg/ml |
| 100 | 1 × 100 | 5 ml | ca. 5 ml (20 mg/ml) | 1,0 mg/ml |
| 150 | 1 × 100 + 1 × 50 | 5 ml | ca. 10 ml | 1,5 mg/ml |
| 200 | 2 × 100 | 5 ml | ca. 10 ml | 2,0 mg/ml |

Efter rekonstitution og fortynding skal opløsningen administreres ved intravenøs infusion over ca. 1 time.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.

Estrada do Rio da Mó 8, 8A e 8B

Fervença

2705-906 Terrugem SNT

Portugal

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

50 mg: 71708

100 mg: 71710

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

27. marts 2025

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-