

## **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Micafungin Hikma 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Micafungin Hikma 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

### **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Micafungin Hikma 50 mg

Jede Durchstechflasche enthält 50,86 mg Micafungin-Natrium (entsprechend 50 mg Micafungin).

Nach Rekonstitution enthält jeder Milliliter 10 mg Micafungin als Natrium-Salz.

Micafungin Hikma 100 mg

Jede Durchstechflasche enthält 101,73 mg Micafungin-Natrium (entsprechend 100 mg Micafungin).

Nach Rekonstitution enthält jeder Milliliter 20 mg Micafungin als Natrium-Salz.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d.h. im Wesentlichen "natriumfrei".

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### **3. DARREICHUNGSFORM**

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Weißes, kompaktes Pulver

Nach der Rekonstitution und Verdünnung muss die Lösung durch intravenöse Infusion über etwa 1 Stunde verabreicht werden.

### **4. KLINISCHE ANGABEN**

#### **4.1 Anwendungsgebiete**

Micafungin Hikma wird angewendet bei:

Erwachsenen, Jugendlichen  $\geq 16$  Jahre und älteren Patienten zur:

- Behandlung einer invasiven Candidose;
- Behandlung der ösophagealen Candidose bei Patienten, für die eine intravenöse Behandlung angebracht ist;
- Prophylaxe von Candida-Infektionen bei Patienten, die sich einer allogenen, hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterziehen oder wenn eine Neutropenie (absolute Neutrophilenzahl  $< 500$  Zellen/ $\mu$ l) von mindestens 10 oder mehr Tagen zu erwarten ist.

Kindern (einschließlich Neugeborener) und Jugendlichen  $< 16$  Jahre zur:

- Behandlung einer invasiven Candidose;
- Prophylaxe von Candida-Infektionen bei Patienten, die sich einer allogenen, hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterziehen oder wenn eine Neutropenie (absolute Neutrophilenzahl  $< 500$  Zellen/ $\mu$ l) von mindestens 10 oder mehr Tagen zu erwarten ist.

Die Entscheidung, Micafungin Hikma anzuwenden, sollte in Betracht ziehen, dass ein mögliches Risiko zur Lebertumorbildung besteht (siehe Abschnitt 4.4). Micafungin Hikma ist daher nur anzuwenden, wenn andere Antimykotika nicht angemessen sind.

Offizielle/nationale Leitlinien über die angemessene Anwendung von Antimykotika sind zu berücksichtigen.

## **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Die Behandlung mit Micafungin Hikma ist von einem Arzt einzuleiten, der Erfahrung mit der Behandlung von Pilzinfektionen hat.

### Dosierung

Zur Isolierung und Identifizierung der (des) Krankheitserreger(s) sind vor der Behandlung Pilzkulturen anzusetzen und andere relevante Laboruntersuchungen durchzuführen (einschließlich histopathologischer Untersuchungen). Die Behandlung kann noch vor Bekanntwerden der Ergebnisse solcher Kulturen oder Untersuchungen begonnen werden. Wenn die Ergebnisse bekannt sind, ist die antimykotische Therapie jedoch entsprechend anzupassen.

Die Dosierung von Micafungin hängt vom Körpergewicht des Patienten ab (siehe folgende Tabelle):

*Anwendung bei Erwachsenen, Jugendlichen  $\geq 16$  Jahre und älteren Patienten*

<u>Indikation</u>		
	Körpergewicht >40 kg	Körpergewicht <40 kg
Behandlung von invasiver Candidose	100 mg/Tag*	2 mg/kg/Tag*
Behandlung der ösophagealen Candidose	150 mg/Tag	3 mg/kg/Tag
Prophylaxe von Candida-Infektionen	50 mg/Tag	1 mg/kg/Tag

\* Bei nicht ausreichendem Ansprechen des Patienten (z.B. Kulturen weiterhin positiv oder wenn keine klinische Besserung eintritt) kann die Dosis bei Patienten mit einem Körpergewicht von >40 kg auf 200 mg/Tag oder bei Patienten ≤40 kg auf 4 mg/kg/Tag erhöht werden.

#### *Behandlungsdauer*

Invasive Candidose: Candida-Infektionen sind mindestens 14 Tage lang zu behandeln. Nach zwei aufeinanderfolgenden negativen Blutkulturen und nach dem Abklingen der klinischen Anzeichen und Symptome der Infektion sollte die antimykotische Therapie noch mindestens 1 Woche lang fortgesetzt werden.

Ösophageale Candidose: Micafungin sollte nach dem Abklingen der klinischen Anzeichen und Symptome noch mindestens 1 Woche lang angewendet werden.

Prophylaxe von Candida-Infektionen: Micafungin sollte nach Erholung der Neutrophilenzahl noch mindestens 1 Woche lang angewendet werden.

#### *Anwendung bei Kindern ≥4 Monate und Jugendlichen <16 Jahre*

<u>Indikation</u>		
	Körpergewicht >40 kg	Körpergewicht <40 kg
Behandlung von invasiver Candidose	100 mg/Tag*	2 mg/kg/Tag*
Prophylaxe von Candida-Infektionen	50 mg/Tag	1 mg/kg/Tag

\* Bei nicht ausreichendem Ansprechen des Patienten (z.B. Kulturen weiterhin positiv oder wenn keine klinische Besserung eintritt) kann die Dosis bei Patienten mit einem Körpergewicht von > 40 kg auf 200 mg/Tag oder bei Patienten ≤ 40 kg auf 4 mg/kg/Tag erhöht werden.

#### *Anwendung bei Kindern (einschließlich Neugeborener) <4 Monate*

<u>Indikation</u>	
Behandlung von invasiver Candidose	4-10 mg/kg/Tag*
Prophylaxe von Candida-Infektionen	2 mg/kg/Tag

\* Bei einer Dosierung von Micafungin mit 4 mg/kg bei Kindern jünger als 4 Monate entspricht die Wirkstoffexposition in etwa der Wirkstoffexposition, die bei Erwachsenen mit einer Dosierung von 100 mg/Tag für die Behandlung einer invasiven Candidose erreicht wird. Wenn eine Infektion des zentralen Nervensystems (ZNS) vermutet wird, sollte eine höhere

Dosierung (z.B. 10 mg/kg) angewendet werden aufgrund der dosisabhängigen Penetration von Micafungin in das ZNS (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Behandlungsdauer*

Invasive Candidose: Candida-Infektionen sind mindestens 14 Tage lang zu behandeln. Nach zwei aufeinanderfolgenden negativen Blutkulturen und nach dem Verschwinden der klinischen Zeichen und Symptome der Infektion sollte die antimykotische Therapie noch mindestens 1 Woche lang fortgesetzt werden.

Prophylaxe von Candida-Infektionen: Micafungin sollte nach Erholung der Neutrophilenzahl noch mindestens 1 Woche lang angewendet werden. Die Erfahrung mit Micafungin Hikma bei der Behandlung von Patienten unter 2 Jahren ist begrenzt.

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Bei Patienten mit Leberinsuffizienz leichten oder mäßigen Schweregrads ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Über die Anwendung von Micafungin bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz liegen gegenwärtig unzureichende Angaben vor. Die Behandlung solcher Patienten mit Micafungin wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2).

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern jünger als 4 Monate (einschließlich Neugeborener) von Dosierungen von 4 und 10 mg/kg für die Behandlung einer invasiven Candidose mit Befall des ZNS ist nicht ausreichend erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 4.8, 5.1, 5.2 beschrieben.

#### Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.

Nach Rekonstitution und Verdünnung ist die Lösung über ca. 1 Stunde intravenös anzuwenden. Schnellere Infusionen können zu vermehrten histaminabhängigen Reaktionen führen.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, gegen andere Echinocandine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

<b>Hepatische Wirkungen:</b>
------------------------------

**Nach einer Behandlungsperiode von  $\geq 3$  Monaten wurden bei Ratten Herde histologisch alterierter Hepatozyten (FAH, foci of altered hepatocytes) und hepatozelluläre Tumoren beobachtet. Der vermutliche Schwellenwert für die Tumorentwicklung bei Ratten befand sich in etwa im Bereich der klinischen Exposition. Die klinische Relevanz dieser Beobachtungen ist nicht bekannt. Während der Behandlung mit Micafungin muss die Leberfunktion sorgfältig kontrolliert werden. Frühzeitiges Absetzen von Micafungin wird empfohlen, wenn die ALT-/AST-Werte signifikant und dauerhaft erhöht sind, um das Risiko einer adaptiven Regenerierung und einer eventuellen anschließenden Bildung von Lebertumoren zu minimieren. Eine Behandlung mit Micafungin sollte auf Basis einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Bewertung erfolgen, insbesondere bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz oder chronischen Lebererkrankungen, die bekanntermaßen präneoplastische Prozesse darstellen, wie fortgeschrittene Leberfibrose, Zirrhose, Virushepatitis, Lebererkrankung bei Neugeborenen oder kongenitale Enzymdefekte, oder bei Patienten, die eine Begleittherapie erhalten, insbesondere mit hepatotoxischen und/oder genotoxischen Eigenschaften.**

Die Behandlung mit Micafungin wurde mit einer signifikanten Beeinträchtigung der Leberfunktion (Anstieg der ALT, AST oder des Gesamtbilirubins um ein Dreifaches des ULN) sowohl bei gesunden Probanden als auch bei Patienten in Verbindung gebracht. Bei einigen Patienten wurden schwerere Leberfunktionsstörungen, Hepatitis oder Leberversagen (einschließlich Todesfällen) berichtet. Kinder  $< 1$  Jahr neigen möglicherweise eher zu Leberschäden (siehe Abschnitt 4.8).

#### Anaphylaktische Reaktionen

Bei der Anwendung von Micafungin kann es zu anaphylaktischen/anaphylaktoiden Reaktionen bis hin zum Schock kommen. Unter diesen Umständen ist die Micafungin-Infusion abbrechen und eine geeignete Behandlung einzuleiten.

#### Hautreaktionen

Es wurden Fälle von exfoliativen Hautreaktionen, wie etwa dem Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse, berichtet. Patienten, die einen Hautausschlag entwickeln, sind engmaschig zu überwachen, und Micafungin ist abzusetzen, wenn die Läsionen fortschreiten.

#### Hämolyse

Unter Micafungin wurde selten über Hämolyse, einschließlich akuter intravasaler Hämolyse, oder hämolytische Anämie berichtet. Patienten, die während einer Behandlung mit Micafungin klinische Anzeichen oder Laborwerte einer Hämolyse entwickeln, sind engmaschig auf eine Verschlechterung dieses Zustands hin zu überwachen. In solchen Fällen ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Fortsetzung der Micafungin-Therapie zu prüfen.

#### Wirkungen auf die Nieren

Micafungin kann Nierenprobleme, Niereninsuffizienz und abweichende Werte bei Nierenfunktionstests verursachen. Patienten sollten hinsichtlich einer Verschlechterung der Nierenfunktion engmaschig überwacht werden.

#### Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Eine gleichzeitige Anwendung von Micafungin und Amphotericin-B-Desoxycholat sollte nur erfolgen, wenn der Nutzen die Risiken klar übertrifft; dabei sollte eine engmaschige

Überwachung der Amphotericin-B-Desoxycholat-Toxizität vorgenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten, die Sirolimus, Nifedipin oder Itraconazol in Kombination mit Micafungin erhalten, sind auf eine toxische Wirkung von Sirolimus, Nifedipin oder Itraconazol zu überwachen. Bei Bedarf ist die Dosierung von Sirolimus, Nifedipin oder Itraconazol zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.5).

#### Kinder und Jugendliche

Die Inzidenz einiger Nebenwirkungen war bei Kindern höher als bei Erwachsenen (siehe Abschnitt 4.8).

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Micafungin hat ein geringes Potenzial von Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die über CYP3A-vermittelte Bahnen metabolisiert werden.

Zur Ermittlung des Potenzials von Wechselwirkungen zwischen Micafungin und Mycophenolatmofetil, Ciclosporin, Tacrolimus, Prednisolon, Sirolimus, Nifedipin, Fluconazol, Ritonavir, Rifampicin, Itraconazol, Voriconazol und Amphotericin B wurden Studien an gesunden Probanden durchgeführt. Es ergab sich kein Hinweis auf Veränderungen der Pharmakokinetik von Micafungin. Bei gleichzeitiger Anwendung dieser Arzneimittel ist eine Dosisanpassung von Micafungin nicht erforderlich. Bei Anwesenheit von Micafungin waren die Plasmaspiegel (AUC) von Itraconazol, Sirolimus und Nifedipin leicht erhöht (um 22 %, 21 % bzw. 18 %).

Eine gleichzeitige Anwendung von Micafungin und Amphotericin-B-Desoxycholat war mit einem 30%igen Anstieg der Amphotericin-B-Desoxycholat-Belastung verbunden. Da dies klinisch bedeutsam sein kann, sollte diese gleichzeitige Anwendung nur erfolgen, wenn der Nutzen klar das Risiko überwiegt; dabei sollte eine engmaschige Überwachung der Amphotericin-B-Desoxycholat-Toxizität vorgenommen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten, die Sirolimus, Nifedipin oder Itraconazol in Kombination mit Micafungin erhalten, sind auf eine toxische Wirkung von Sirolimus, Nifedipin oder Itraconazol zu überwachen. Bei Bedarf ist die Dosierung von Sirolimus, Nifedipin oder Itraconazol zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.4).

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Schwangerschaft

Über die Anwendung von Micafungin bei schwangeren Patientinnen liegen keine klinischen Daten vor. In Tierstudien passierte Micafungin die Plazentabarriere und induzierte

Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Es ist nicht bekannt, ob für den Menschen ein potenzielles Risiko besteht.

Micafungin Hikma darf in der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist unbedingt erforderlich.

#### Stillzeit

In Tierstudien wurde Micafungin in die Muttermilch ausgeschieden. Ob Micafungin auch in die menschliche Muttermilch ausgeschieden wird, ist nicht bekannt. Bei der Entscheidung, ob weiterhin gestillt werden sollte bzw. ob die Therapie mit Micafungin Hikma abgebrochen oder fortgesetzt werden sollte, ist der Nutzen des Stillens für das Kind gegen den Nutzen der Therapie mit Micafungin Hikma für die Mutter abzuwägen.

#### Fertilität

In Tierstudien wurde testikuläre Toxizität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Micafungin kann möglicherweise die männliche Fertilität beim Menschen beeinträchtigen.

### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Micafungin hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten sollten jedoch darüber informiert werden, dass während der Behandlung mit Micafungin über Schwindel berichtet wurde (siehe Abschnitt 4.8).

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In klinischen Studien kam es insgesamt bei 32,2 % der Patienten zu Nebenwirkungen. Am häufigsten wurde über Übelkeit (2,8 %), erhöhte alkalische Phosphatase im Blut (2,7 %), Phlebitis (2,5 %, hauptsächlich bei mit HIV infizierten Patienten mit peripheren Kathetern), Erbrechen (2,5 %) und erhöhte Aspartataminotransferase (2,3 %) berichtet.

#### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In der folgenden Tabelle werden die Nebenwirkungen nach den verschiedenen Organsystemen unter Verwendung der von MedDRA bevorzugten Terminologie aufgelistet. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

<b>System- organklasse</b>	<b>Häufig</b>	<b>Gelegentlich ≥1/1.000 bis &lt;1/100</b>	<b>Selten</b>	<b>Nicht bekannt</b>
--------------------------------	---------------	--	---------------	--------------------------

	$\geq 1/100$ bis $< 1/10$		$\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$	<b>(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)</b>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Leukopenie, Neutropenie, Anämie	Panzytopenie, Thrombozytopenie, Eosinophilie, Hypoalbuminämie	Hämolytische Anämie, Hämolyse (siehe Abschnitt 4.4)	Disseminierte intravasale Gerinnung
Erkrankungen des Immunsystems		Anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen (siehe Abschnitt 4.4), Überempfindlichkeit		Anaphylaktischer und anaphylaktoider Schock (siehe Abschnitt 4.4)
Endokrine Erkrankungen		Hyperhidrose		
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen	Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, Hypokalziämie	Hyponatriämie, Hyperkaliämie, Hypophosphatämie, Anorexie		
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit, Ängstlichkeit, Verwirrtheit		
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Somnolenz, Zittern, Schwindel, Geschmacksstörungen		
Herzerkrankungen		Tachykardie, Palpitationen, Bradykardie		
Gefäßkrankungen	Phlebitis	Hypotonie, Hypertonie, Flush		Schock
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe		
Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Bauchschmerzen	Dyspepsie, Obstipation		

Leber- und Gallenerkrankungen	Erhöhte alkalische Phosphatase im Blut, erhöhte Aspartatamino-transferase, erhöhte Alaninamino-transferase, erhöhtes Bilirubin im Blut (einschließlich Hyperbilirubinämie), abnormer Leberfunktionstest	Leberversagen (siehe Abschnitt 4.4), erhöhte Gammaglutamyltransferase, Ikterus, Cholestase, Hepatomegalie, Hepatitis		Hepatozelluläre Schädigung, einschließlich Todesfällen (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag	Urtikaria, Pruritus, Erythem		Toxischer Hautausschlag, Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen der Nieren und der Harnwege		Kreatinin im Blut erhöht, Harnstoff im Blut erhöht, Verschlimmerung eines Nierenversagens		Nierenfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.4), akutes Nierenversagen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber, Rigor	Thrombose an der Einstichstelle, Entzündung im Infusionsbereich und Schmerzen an der Einstichstelle, peripheres Ödem		
Untersuchungen		Lactatdehydrogenase im Blut erhöht		

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#### *Mögliche allergieartige Symptome*

Im Rahmen klinischer Studien wurde über Symptome wie Hautausschlag und Rigor berichtet.

Dabei handelte es sich in der Mehrzahl um Reaktionen leichten oder mäßigen Schweregrads, die keine Einschränkung der Behandlung erforderlich machten. Schwerwiegende Nebenwirkungen wie anaphylaktoide Reaktionen (0,2 %, 6/3028) traten während der Behandlung mit Micafungin gelegentlich und nur bei Patienten mit schweren Grunderkrankungen auf (z.B. AIDS im fortgeschrittenen Stadium, Krebsleiden), die eine Vielzahl von Arzneimitteln benötigten.

#### Hepatische Nebenwirkungen

Die Gesamthäufigkeit unerwünschter Wirkungen auf die Leber bei mit Micafungin behandelten Patienten in klinischen Prüfungen betrug 8,6 % (260/3028). In den meisten Fällen handelte es sich um Reaktionen leichten oder mäßigen Schweregrads. Am häufigsten waren ein Anstieg von AP (2,7 %), AST (2,3 %), ALT (2,0 %), Bilirubin im Blut (1,6 %) sowie abnorme Leberfunktionstests (1,5 %) zu beobachten. Wenige Patienten (1,1 %, 0,4 % schwerwiegend) brachen die Behandlung aufgrund eines hepatischen Ereignisses ab. Gelegentlich kam es auch zu schwerwiegenden Leberfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 4.4).

#### Reaktionen an der Einstichstelle

Keine der an der Injektionsstelle auftretenden Nebenwirkungen führte zu einer Einschränkung der Behandlung.

#### Kinder und Jugendliche

Bei Kindern kamen einige der unerwünschten Reaktionen (siehe Tabelle unten) häufiger als bei Erwachsenen vor. Darüber hinaus zeigten Kinder < 1 Jahr ca. zweimal häufiger einen Anstieg in ALT, AST und AP als ältere Kinder (siehe Abschnitt 4.4). Die wahrscheinlichste Ursache für diese Unterschiede waren die in klinischen Studien beobachteten unterschiedlichen Grunderkrankungen im Vergleich zu Erwachsenen und älteren Kindern. Bei Eintritt in die Studie war der Anteil von Kindern mit Neutropenie um ein Mehrfaches höher als der von Erwachsenen (40,2 % Kinder vs. 7,3 % Erwachsene); dies traf auch auf allogene HSZT (29,4 % bzw. 13,4 %) und hämatologische Malignitäten (29,1 % bzw. 8,7 %) zu.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
<i>häufig</i>	Thrombozytopenie
Herzerkrankungen	
<i>häufig</i>	Tachykardie
Gefäßerkrankungen	
<i>häufig</i>	Hypertonie, Hypotonie
Leber- und Gallenerkrankungen	
<i>häufig</i>	Hyperbilirubinämie, Hepatomegalie
Erkrankungen der Nieren und der Harnwege	
<i>häufig</i>	Akutes Nierenversagen, Harnstoff im Blut erhöht

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
Traisengasse 5  
1200 WIEN  
ÖSTERREICH  
Fax: + 43 (0) 50 555 36207  
Website: <http://www.basg.gv.at/>

#### **4.9 Überdosierung**

In klinischen Studien wurden erwachsene Patienten mehrere Tage lang mit Dosen bis zu 8 mg/kg/Tag behandelt (maximale Gesamtdosis: 896 mg), ohne dass es zu toxischen Wirkungen kam, die eine Dosisreduktion erforderlich machten. In einer Spontanmeldung wurde berichtet, dass bei einem Neugeborenen eine Dosierung von 16 mg/kg/Tag angewendet wurde. Auch bei dieser hohen Dosis waren keine unerwünschten Reaktionen zu erkennen. Erfahrungen mit Überdosierungen von Micafungin gibt es nicht. Im Fall einer Überdosierung sind allgemein unterstützende Maßnahmen einzuleiten und eine symptomatische Behandlung ist angezeigt. Micafungin ist in hohem Maße eiweißgebunden und nicht dialysierbar.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antimykotika zur systemischen Anwendung, Andere Antimykotika zur systemischen Anwendung, ATC-Code: J02AX05

#### Wirkmechanismus

Micafungin bewirkt eine nicht kompetitive Hemmung der Synthese von 1,3- $\beta$ -D-Glucan, einem Grundbestandteil der Pilzzellwand. 1,3- $\beta$ -D-Glucan kommt in Säugetierzellen nicht vor.

Micafungin entfaltet eine fungizide Wirkung gegen die meisten Candida-Spezies und ist aktiv gegen wachsende Hyphen von Aspergillus-Spezies.

#### PK/PD-Beziehung

In Candidose Tiermodellen wurde eine Korrelation zwischen der Micafungin Exposition bezogen auf die MHK (AUC/MHK) und Wirksamkeit, definiert als das Verhältnis, das erforderlich ist, um fortschreitendes Pilzwachstum zu verhindern, beobachtet. Ein Verhältnis von  $\sim$ 2.400 und  $\sim$ 1.300 für *C. albicans* bzw. *C. glabrata* war in diesen Tiermodellen

erforderlich. In den empfohlenen therapeutischen Dosierungen für Micmycin Hikma sind diese Verhältniswerte für die Wildtyp Verteilung von *Candida* spp. erreichbar.

### Resistenzmechanismen

Wie bei allen antimikrobiellen Wirkstoffen sind Fälle verminderter Empfindlichkeit und Resistenz bekannt, und Kreuzresistenz mit anderen Echinocandinen kann nicht ausgeschlossen werden. Verminderte Empfindlichkeit gegen Echinocandine wurde mit Mutationen im FKS1 und FKS2-Genen, das für die Hauptuntereinheit der Glucansynthase codiert, in Verbindung gebracht.

### Breakpoints

#### EUCAST Breakpoints

<i>Candida species</i>	MHK breakpoint (mg/L)	
	≤S (empfindlich)	>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> <sup>1</sup>	Unzureichende Evidenz	
<i>Candida krusei</i> <sup>1</sup>	Unzureichende Evidenz	
<i>Candida guilliermondii</i> <sup>1</sup>	Unzureichende Evidenz	
Andere <i>Candida</i> spp.	Unzureichende Evidenz	

<sup>1</sup> Die MHKs für *C. tropicalis* sind 1-2 Zweifach-Verdünnungsschritte höher als die für *C. albicans* und *C. glabrata*. In der klinischen Studie war die Erfolgsrate zahlenmäßig leicht niedriger für *C. tropicalis* als für *C. albicans* in beiden Dosierungen (100 und 150 mg täglich). Allerdings war der Unterschied nicht signifikant und es ist nicht bekannt, ob dieser Befund einen klinisch relevanten Unterschied bewirkt. Die MHKs für *C. krusei* sind ungefähr drei Zweifach-Verdünnungsschritte höher als die für *C. albicans* und, in ähnlicher Weise, sind die MHKs für *C. guilliermondii* ungefähr acht Zweifach-Verdünnungsschritte höher. Zudem waren diese Spezies in den klinischen Studien nur bei einer geringen Anzahl von Patienten vorhanden. Das bedeutet, dass eine ungenügende Evidenz besteht, um zu zeigen, ob die Wildtyp Populationen dieser Pathogene als empfindlich auf Micafungin einzustufen sind.

### Informationen aus klinischen Studien

Candidämie und invasive Candidose: In einer randomisierten, multinationalen, doppelblinden Nichtunterlegenheitsstudie erwies sich Micafungin (100 mg/Tag oder 2 mg/kg/Tag) als ebenso wirksam wie und besser verträglich als liposomales Amphotericin B (3 mg/kg) als First-Line-Behandlung der Candidämie und der invasiven Candidose. Unter Micafungin und liposomalem Amphotericin B betrug der Medianwert der Behandlungsdauer 15 Tage (4–42 Tage für Erwachsene, 12–42 Tage für Kinder).

Für Erwachsene wurde Nichtunterlegenheit bewiesen; ähnliche Ergebnisse konnten in der Kinder-Subpopulation (einschließlich Neu- und Frühgeborener) erzielt werden. Die Befunde zur Wirksamkeit der Behandlung waren konsistent, unabhängig von der jeweiligen *Candida*-Spezies, dem primären Infektionsort und dem Neutropeniestatus (siehe Tabelle). Micafungin zeigte während der Behandlung eine geringere Reduktion des durchschnittlichen

Maximalwerts der geschätzten glomerulären Filtrationsrate ( $p < 0,001$ ) und eine geringere Häufigkeit von infusionsbedingten Reaktionen ( $p = 0,001$ ) als liposomales Amphotericin B.

### Gesamterfolg der Behandlung in der Per-Protokoll-Gruppe (Studie zur invasiven Candidose)

	Micafungin		Liposomales Amphotericin B		% Differenz [Konfidenzintervall (KI) 95%]
	N	n (%)	N	n (%)	
<b>Erwachsene Patienten</b>					
Gesamterfolg der Behandlung	202	181 (89,6)	190	170 (89,5)	0,1 [-5,9; 6,1] †
Gesamterfolg der Behandlung nach Neutropeniestatus					
Neutropenie zu Beginn der Behandlung	24	18 (75,0)	15	12 (80,0)	0,7 [-5,3; 6,7] ‡
Keine Neutropenie zu Beginn der Behandlung	178	163 (91,6)	175	158 (90,3)	
<b>Pädiatrische Patienten</b>					
Gesamterfolg der Behandlung	48	35 (72,9)	50	38 (76,0)	-2,7 [-17,3; 11,9] §
Alter < 2 Jahre	26	21 (80,8)	31	24 (77,4)	
Frühgeburten	10	7 (70,0)	9	6 (66,7)	
Neugeborene (0 Tage bis <4 Wochen)	7	7 (100)	5	4 (80)	
Alter 2 - 15 Jahre	22	14 (63,6)	19	14 (73,7)	
<b>Erwachsene und Kinder zusammen, Gesamterfolg der Behandlung nach Candida-</b>					
<i>Candida albicans</i>	102	91 (89,2)	98	89 (90,8)	
Non- <i>albicans</i> Spezies ¶: alle	151	133	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)	

† Differenz zwischen den Gesamterfolgswerten mittels normaler Annäherung bei einem großen Probenumfang: Erfolgsrate Micafungin minus Erfolgsrate liposomales Amphotericin B (zweiseitiges 95%iges Konfidenzintervall)

‡ Adjustiert für den Neutropeniestatus; primärer Endpunkt

§ Die Gruppe der pädiatrischen Patienten war für einen Nichtunterlegenheitstest zu klein.

¶ Klinische Wirksamkeit wurde ebenfalls (< 5 Patienten) bei folgenden Candida-Spezies beobachtet: *C. guilliermondii*, *C. famata*, *C. lusitanae*, *C. utilis*, *C. inconspicua* und *C. dubliniensis*

**Ösophageale Candidose:** In einer randomisierten Doppelblindstudie zum Vergleich von Micafungin mit Fluconazol als First-Line-Behandlung der ösophagealen Candidose erhielten 518 Patienten mindestens 1 Dosis der Prüfsubstanz. Die mediane Behandlungsdauer betrug 14 Tage. Die mediane Tagesdosis war bei Micafungin 150 mg (N=260) und bei Fluconazol 200 mg (N=258). Am Behandlungsende wurde ein endoskopischer Schweregrad von 0 (endoskopische Heilung) bei 87,7% (228/260) der Patienten in der Micafungin-Gruppe bzw. 88,0% (227/258) in der Fluconazol-Gruppe beobachtet (95%-KI für Differenz: [-5,9%, 5,3%]). Die untere Grenze des 95%-KI befand sich über der vordefinierten

Nichtunterlegenheitsspanne von -10 %, was eine Nichtunterlegenheit unter Beweis stellte. In den Behandlungsgruppen war die Art und Inzidenz der unerwünschten Ereignisse vergleichbar.

*Prophylaxe:* In einer randomisierten, doppelblinden multizentrischen Studie erwies sich Micafungin im Vergleich zu Fluconazol bei der Prophylaxe von Pilzinfektionen bei Patienten mit hohem Risiko für systemische Pilzinfektion (Patienten, die sich einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation [HSZT] unterzogen) als wirksamer. Kriterium für die Beurteilung des Behandlungserfolgs war das Fehlen einer nachgewiesenen, wahrscheinlichen oder vermuteten systemischen Pilzinfektion bis zum Abschluss der Therapie und das Fehlen einer nachgewiesenen oder wahrscheinlichen systemischen Pilzinfektion bis zum Studienende. Bei den meisten Patienten (97 %, N=882) lag zu Beginn der Behandlung eine Neutropenie vor (Neutrophilenzahl < 200 Zellen/ $\mu$ l), die mediane Dauer der Neutropenie betrug 13 Tage. Als tägliche Dosis waren für Micafungin 50 mg (1,0 mg/kg) und für Fluconazol 400 mg (8 mg/kg) festgesetzt. Die durchschnittliche Behandlungsdauer betrug in der Erwachsenenpopulation 19 Tage für Micafungin und 18 Tage für Fluconazol (N=798) sowie 23 Tage in beiden Behandlungsarmen für die pädiatrische Population (N=84).

Für Micafungin war der Behandlungserfolg statistisch signifikant höher als für Fluconazol (1,6 % vs. 2,4 % Infektionsdurchbruch). Ein Ausbruch von Aspergillus-Infektionen wurde bei 1 vs. 7 Patienten beobachtet und nachgewiesen bzw. ein wahrscheinlicher Ausbruch einer Candida-Infektion wurde bei 4 vs. 2 Patienten in der Micafungin-Gruppe bzw. Fluconazol-Gruppe beobachtet. Andere Durchbruchinfektionen wurden durch Fusarium (1 bzw. 2 Patienten) und Zygomycetes (1 bzw. 0 Patienten) hervorgerufen. In den Behandlungsgruppen waren die Art und Inzidenz der unerwünschten Reaktionen vergleichbar.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

Innerhalb eines täglichen Dosisbereichs von 12,5 mg bis 200 mg und 3 mg/kg bis 8 mg/kg ist die Pharmakokinetik linear. Es gibt keinen Hinweis auf eine systemische Akkumulation nach mehrmaliger Gabe. Ein Steady State wird allgemein innerhalb von 4–5 Tagen erreicht.

### Verteilung

Nach der intravenösen Gabe kommt es zu einem biexponentiellen Absinken der Micafungin-Konzentrationen. Die Substanz wird rasch im Gewebe verteilt.

Im systemischen Kreislauf wird Micafungin in hohem Maße an das Plasmaprotein gebunden (> 99 %), hauptsächlich an Albumin. Die Albuminbindung ist von der Konzentration der Substanz unabhängig (10–100  $\mu$ g/ml).

Im Steady State beträgt das Verteilungsvolumen ( $V_{ss}$ ) ca. 18–19 Liter.

### Biotransformation

Im systemischen Kreislauf liegt die Substanz hauptsächlich als unverändertes Micafungin vor. Es konnte gezeigt werden, dass Micafungin in mehrere Substanzen metabolisiert wird.

Nachgewiesen wurden im systemischen Kreislauf M-1 (Katecholform), M-2 (Methoxyform von M-1) und M-5 (Hydroxylierung an der Seitenkette). Diese Metaboliten liegen aber nur in geringen Mengen vor und leisten keinen Beitrag zur Gesamtwirkung von Micafungin.

Obgleich Micafungin CYP3A in vitro als Substrat dient, zählt die Hydroxylierung durch CYP3A in vivo nicht zu den Hauptstoffwechselwegen von Micafungin.

#### Elimination und Ausscheidung

Die mittlere terminale Halbwertszeit beträgt ca. 10–17 Stunden und bleibt in einem Dosisbereich bis zu 8 mg/kg sowie nach Einzelgabe und mehrmaliger Anwendung unverändert. Die Gesamtclearance bei gesunden Probanden und erwachsenen Patienten betrug 0,15–0,3 ml/min/kg, unabhängig davon, ob die Substanz als Einzelgabe oder wiederholt angewendet wurde.

Nach einmaliger intravenöser Gabe von <sup>14</sup>C-Micafungin (25 mg) wurden bei gesunden Probanden innerhalb eines Zeitraums von 28 Tagen 11,6 % der Radioaktivität im Harn und 71,0 % im Stuhl nachgewiesen. Diese Daten weisen darauf hin, dass der Großteil der Substanz nicht über die Nieren ausgeschieden wird. Im Plasma wurden lediglich Spuren von M-1 und M-2 beobachtet. Auf den stärker vertretenen Metaboliten M-5 entfielen insgesamt 6,5 %, bezogen auf den Ausgangsstoff.

#### Besondere Patientengruppen

*Kinder:* Bei Patienten im Kindesalter waren die AUC-Werte in einem Dosisbereich von 0,5–4 mg/kg proportional zur Dosierung. Die Clearance war gewichtsabhängig. Die gewichtsangepassten Mittelwerte waren bei jüngeren Kindern (4 Monate bis 5 Jahre) um das 1,35-Fache erhöht und bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahre um das 1,14-Fache erhöht. Die bei älteren Kindern (12–16 Jahre) festgestellten mittleren Clearance-Werte sind mit den Werten bei Erwachsenen vergleichbar. Die mittlere, gewichtsangepasste Clearance bei Kindern jünger als 4 Monate ist ungefähr um das 2,6-Fache höher als bei älteren Kindern (12–16 Jahre) und um das 2,3-Fache höher als bei Erwachsenen.

PK/PD Bridging Studien zeigten eine dosisabhängige Penetration von Micafungin in das ZNS, wobei eine Minimum-AUC von 170 µg\*h/l erforderlich ist, um eine maximale Eradikation der Pilzbelastung im ZNS-Gewebe zu erreichen. Populations-PK-Modelle zeigten, dass eine Dosierung von 10 mg/kg für Kinder jünger als 4 Monate ausreichte, um die Zieleexposition für die Behandlung von ZNS-Candida-Infektionen zu erreichen.

*Ältere Patienten:* Bei einmaliger Anwendung von 50 mg in Form einer einstündigen Infusion war die Pharmakokinetik von Micafungin bei älteren Patienten (66–78 Jahre) ähnlich wie bei jüngeren (20–24 Jahre). Eine Dosisanpassung ist bei älteren Patienten nicht erforderlich.

Patienten mit Leberinsuffizienz: In einer Studie mit Patienten mit mäßiger Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Klassifikation 7–9) (N=8) unterschied sich die Pharmakokinetik von Micafungin nicht signifikant von der gesunder Probanden (N=8). Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberinsuffizienz ist daher keine Dosisanpassung erforderlich.

In einer Studie an Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Score 10–12) (n=8) wurden im Vergleich zu gesunden Freiwilligen (n=8) niedrigere Micafungin-Konzentrationen und höhere Konzentrationen des Hydroxid-Metaboliten (M-5) gesehen. Diese Daten sind nicht ausreichend, um eine Dosierungsempfehlung für Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz zu stützen.

*Patienten mit Niereninsuffizienz:* Eine schwere Niereninsuffizienz (glomeruläre Filtrationsrate [GFR] < 30 ml/min) hatte keine signifikanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Micafungin. Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit Niereninsuffizienz nicht erforderlich.

*Geschlecht/ethnische Zugehörigkeit:* Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit (Kaukasier, Schwarze, Orientalen) hatten keinen signifikanten Einfluss auf die pharmakokinetischen Parameter von Micafungin. Aufgrund dieser Merkmale ist keine Anpassung der Micafungindosis erforderlich.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Bei Ratten entwickelten sich zeit- und dosisabhängig Herde histologisch alterierter Hepatozyten (FAH) und hepatozelluläre Tumoren. Die nach einer Behandlung von  $\geq 13$  Wochen beobachteten FAH waren auch nach Absetzen der Behandlung über 13 Wochen nicht reversibel und bildeten sich nach einer behandlungsfreien Periode, die der Lebenserwartung von Ratten entspricht, zu hepatozellulären Tumoren aus. Es wurden keine Standard-Karzinogenizitätsstudien durchgeführt. Die Entwicklung der FAH wurde allerdings bei weiblichen Ratten bis zu 20 bzw. 18 Monate nach Ende einer 3- bzw. 6-monatigen Behandlung beobachtet. Beide Studien zeigten eine erhöhte Inzidenz/Anzahl hepatozellulärer Tumoren nach 18 und 20 Monaten behandlungsfreier Zeit in der Gruppe mit hoher Dosierung von 32 mg/kg/Tag sowie in einer Gruppe mit niedrigerer Dosierung (auch wenn nicht statistisch signifikant). Die Plasmaexposition an dem vermutlichen Schwellenwert für Tumorentwicklung bei Ratten (d.h. die Dosis, bei der keine FAH und Lebertumoren nachgewiesen wurden) befand sich in demselben Bereich wie die klinische Exposition. Die Relevanz des hepatokarzinogenen Potenzials von Micafungin für die therapeutische Anwendung beim Menschen ist nicht bekannt.

Toxische Effekte von Micafungin nach wiederholter intravenöser Dosierung bei Ratten und/oder Hunden zeigten sich in Leber, Harnwegen, Erythrozyten und den männlichen Reproduktionsorganen. Die Expositionen, bei denen diese Wirkungen nicht auftraten (NOAEL) lagen im Bereich der klinischen Exposition oder darunter. Somit muss mit dem Auftreten dieser unerwünschten Reaktionen auch bei der klinischen Verwendung von Micafungin beim Menschen gerechnet werden.

In den Standarduntersuchungen zur pharmakologischen Sicherheit von Micafungin waren kardiovaskuläre Effekte und eine Freisetzung von Histamin zu beobachten, die anscheinend von der Zeit über der Schwellendosis abhängig waren. Bei einer längeren Infusionsdauer und einer damit verbundenen Herabsetzung der maximalen Plasmakonzentration waren diese Wirkungen abgeschwächt.

In Studien nach wiederholter Gabe (chronische Toxizität) wurde bei Ratten Hepatotoxizität in Form von erhöhten Leberenzymwerten und degenerativen Veränderungen der Leberzellen in Verbindung mit einer kompensatorischen Regeneration gesehen. Bei Hunden wurden eine Erhöhung des Lebergewichts und zentrilobuläre Hypertrophien gesehen. Degenerative Veränderungen der Leberzellen wurden nicht beobachtet.

Bei Ratten, die 26 Wochen behandelt wurden, waren eine Vakuolisierung des Nierenbeckenepithels sowie eine Vakuolisierung und Verdickung (Hyperplasie) des Blasenepithels zu beobachten. Die Hyperplasie von Übergangszellen in der Harnblase trat

allerdings in einer zweiten 26-wöchigen Studie viel seltener auf. Diese Befunde erwiesen sich in einer 18-monatigen behandlungsfreien Periode als reversibel. Die Dauer der Behandlung mit Micafungin in diesen Studien an der Ratte (6 Monate) überschritt die übliche Behandlungsdauer mit Micafungin bei Patienten (siehe Abschnitt 5.1).

Micafungin hämolysierte Kaninchenblut *in vitro*. Bei Ratten fanden sich Anzeichen hämolytischer Anämie nach wiederholter Bolusinjektion von Micafungin. In Studien an Hunden wurde nach wiederholter Verabreichung keine hämolytische Anämie beobachtet.

In Studien zur Reproduktionstoxizität und Entwicklung wurde ein verringertes Geburtsgewicht der Jungtiere beobachtet. Bei der Gabe von 32 mg/kg/Tag abortierte ein Kaninchen. Bei männlichen Ratten, die über neun Wochen intravenös behandelt wurden, zeigten sich eine Vakuolisierung der Epithelzellen des Nebenhodengangs, ein erhöhtes Nebenhodengewicht und eine Verringerung der Spermienzahl (um 15 %). Diese Veränderungen traten allerdings bei Studien von einer Dauer von 13 bzw. 26 Wochen nicht auf. Beim erwachsenen Hund kam es nach einer verlängerten Behandlung über 39 Wochen, jedoch nicht nach einer 13-wöchigen Behandlung, zu einer Atrophie der Hodenkanälchen mit Vakuolisierung des Keimepithels und einer Verringerung der Spermienzahl in den Nebenhoden. Bei heranwachsenden Hunden wurden am Ende einer 39-wöchigen Behandlung nicht dosisabhängig Läsionen von Hoden und Nebenhoden beobachtet. Allerdings zeigten sich nach einer 13-wöchigen behandlungsfreien Periode dosisabhängige Anstiege dieser Läsionen. Keine Störung der männlichen oder weiblichen Fertilität wurde in der Studie zur Fertilität und frühen embryonalen Entwicklung bei Ratten beobachtet.

Micafungin zeigte in Standarduntersuchungen zur Genotoxizität weder *in vitro* noch *in vivo* Mutagenität oder Klastogenität, einschließlich einer *In-vitro*-Studie zur außerplanmäßigen DNA-Synthese (UDS-Test) an Hepatozyten der Ratte.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Lactose-Monohydrat

Citronensäure, wasserfrei (zur Einstellung des pH-Werts)

Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt oder zusammen mit ihnen infundiert werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Ungeöffnete Durchstechflasche: 24 Monate

#### Rekonstituiertes Konzentrat in der Durchstechflasche

Bei Rekonstitution mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Infusionslösung oder Glucose 50 mg/ml (5 %) Infusionslösung wurde die chemische und physikalische Gebrauchsstabilität bei 25°C bis zu 48 Stunden nachgewiesen.

#### Verdünnte Infusionslösung

Bei Verdünnung mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Infusionslösung oder Glucose 50 mg/ml (5 %) Infusionslösung wurde die chemische und physikalische Gebrauchsstabilität bei 25 °C unter Lichtschutz über 96 Stunden nachgewiesen.

Micafungin Hikma enthält keine Konservierungsmittel. Aus mikrobiologischer Sicht sind rekonstituierte und verdünnte Lösungen sofort anzuwenden. Andernfalls liegt die Verantwortung für Aufbewahrungszeit und Aufbewahrungsbedingungen vor Verwendung beim Anwender. Die Lösung darf normalerweise höchstens 24 Stunden bei 2–8 °C aufbewahrt werden, sofern die Rekonstitution und die Verdünnung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden haben.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

#### Ungeöffnete Durchstechflasche

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

10 ml Durchstechflasche aus Braunglas, Typ 1, mit einem Bromobutyl-Gummistopfen und Flip-off-Kappe.

Packungsgröße: 1 Durchstechflasche pro Packung

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Außer mit den nachstehend aufgeführten Arzneimitteln darf Micafungin Hikma nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt oder zusammen mit ihnen infundiert werden.

Die Substanz ist unter Beachtung aseptischer Bedingungen und bei Raumtemperatur wie folgt zu rekonstituieren und zu verdünnen:

1. Kunststoffkappe von der Durchstechflasche entfernen und Stopfen mit Alkohol desinfizieren.
2. 5 ml Natriumchlorid-Lösung 9 mg/ml (0,9 %) zur Infusion oder Glucose-Lösung 50 mg/ml (5 %) zur Infusion (aus einer 100 ml Infusionsflasche oder einem 100 ml Infusionsbeutel) sind langsam und unter aseptischen Bedingungen entlang der Innenwand der Durchstechflasche zu injizieren. Schaumbildung kann nicht vermieden werden, sollte aber unbedingt auf ein Mindestmaß eingeschränkt werden. Um die benötigte Dosis (in mg) zu erreichen, ist der Inhalt einer ausreichenden Zahl von Micafungin Hikma-Durchstechflaschen zu rekonstituieren (siehe nachstehende Tabelle).
3. Durchstechflasche leicht drehen, NICHT SCHÜTTELN. Das Pulver wird vollständig gelöst. Das Konzentrat ist sofort zu verwenden. Die Durchstechflaschen sind zur einmaligen Verwendung bestimmt. Nicht verbrauchtes rekonstituiertes Konzentrat muss daher unverzüglich entsorgt werden. (Das Verdrängungsvolumen ist ungefähr 0,2 ml.)
4. Aus jeder Durchstechflasche ist das gesamte rekonstituierte Konzentrat zu entnehmen und wieder in die Infusionsflasche/den Infusionsbeutel, der/dem es entnommen wurde, zu überführen. Die verdünnte Infusionslösung ist sofort zu verwenden. Bei Verdünnung nach diesen Anweisungen ist die chemische und physikalische Gebrauchsstabilität bei 25 °C unter Lichtausschluss für eine Zeitspanne von 96 Stunden nachgewiesen.
5. Zum Dispergieren der verdünnten Lösung ist die Infusionsflasche/der Infusionsbeutel vorsichtig auf den Kopf zu stellen. Zur Vermeidung von Schaumbildung darf sie/er NICHT geschüttelt werden. Trübe oder ausgefällte Lösungen dürfen nicht verwendet werden.
6. Zum Schutz gegen Lichteinwirkung ist die Infusionsflasche/der Infusionsbeutel mit der verdünnten Infusionslösung in einen verschließbaren, lichtundurchlässigen Beutel zu stellen.

#### Herstellung der Infusionslösung

<b>Dosis (mg)</b>	<b>Benötigte Micafungin Hikma-Durchstechflaschen (mg/Flasche)</b>	<b>Hinzuzufügendes Volumen Kochsalz (0,9%) oder Glucose (5%) pro Flasche</b>	<b>Volumen (Konzentration) des rekonstituierten Pulvers</b>	<b>Standardinfusion (ergänzt auf 100 ml) Endkonzentration</b>
50	1 x 50	5 ml	ca. 5 ml (10 mg/ml)	0,5 mg/ml

100	1 x 100	5 ml	ca. 5 ml (20 mg/ml)	1,0 mg/ml
150	1 x 100 + 1 x 50	5 ml	ca. 10 ml	1,5 mg/ml
200	2 x 100	5 ml	ca. 10 ml	2,0 mg/ml

Nach Rekonstitution und Verdünnung die Lösung ca. über 1 Stunde intravenös infundieren.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Hikma Farmacêutica (Portugal) S.A.

Estrada do Rio da Mó 8, 8A - 8B

Fervença

2705-906 Terrugem SNT

Portugal

Mitvertrieb:

Hikma Pharma GmbH

Lochhamer Str. 13

82152 Martinsried

Deutschland

## **8. ZULASSUNGSNUMMERN**

Micafungin Hikma 50 mg: Z.Nr.:

Micafungin Hikma 100 mg: Z.Nr.:

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG**

## **10. STAND DER INFORMATION**

02.11.2020

**Rezeptpflicht/Apothekenpflicht**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.