

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Micafungin Rompharm 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține micafungin 100 mg (sub formă de sare sodică).

După reconstituire fiecare ml conține micafungin 20 mg (sub formă de sare sodică).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Masa liofilizată sau pulbere albă sau aproape albă.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Micafungin Rompharm este indicat pentru:

Adulți, adolescenți cu vârsta  $\geq 16$  ani și vârstnici:

- Tratamentul candidozei invazive.
- Tratamentul candidozei esofagiene la pacienții pentru care este indicat tratamentul intravenos.
- Profilaxia infecțiilor cu *Candida* la pacienții cărora urmează să li se efectueze transplant de celule stem hematopoietice alogene sau la pacienții la care este de așteptat să prezinte neutropenie (număr absolut de neutrofile  $< 500$  celule/ $\mu$ l) pentru 10 sau mai multe zile.

Copii (inclusiv nou-născuți) și adolescenți cu vârsta  $< 16$  ani:

- Tratamentul candidozei invazive.
- Profilaxia infecțiilor cu *Candida* la pacienții cărora urmează să li se efectueze transplant de celule stem hematopoietice alogene sau la pacienții la care este de așteptat să prezinte neutropenie (număr absolut de neutrofile  $< 500$  celule/ $\mu$ l) pentru 10 sau mai multe zile.

Decizia de a utiliza Micafungin Rompharm trebuie să ia în calcul riscul potențial de dezvoltare a unor tumori hepatice (vezi pct. 4.4). Ca urmare, Micafungin Rompharm trebuie utilizat numai dacă alte antifungice nu sunt considerate adecvate.

Trebuie respectate ghidurile oficiale/naționale privind utilizarea corectă a medicamentelor antifungice.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Micafungin Rompharm trebuie inițiat de un medic cu experiență în tratamentul infecțiilor fungice.

### Doze

Mostrele pentru culturile fungice sau alte analize de laborator relevante (inclusiv examenul histopatologic) trebuie recoltate înainte de tratament, pentru izolarea și identificarea microorganismului/microorganismelor cauzal/cauzale. Tratamentul poate fi inițiat înainte de obținerea rezultatelor culturilor sau a altor probe de laborator. Cu toate acestea, după obținerea acestor rezultate, terapia antifungică trebuie adaptată corespunzător.

Schema terapeutică pentru micafungin depinde de greutatea corporală a pacientului, conform tabelelor următoare:

*Utilizarea la adulți, adolescenți cu vârsta  $\geq 16$  ani și vârstnici*

| <u>Indicație</u>                         |                            |                                 |
|------------------------------------------|----------------------------|---------------------------------|
|                                          | Greutate corporală > 40 kg | Greutate corporală $\leq 40$ kg |
| Tratamentul candidozelor invazive        | 100 mg/zi*                 | 2 mg/kg/zi*                     |
| Tratamentul candidozelor esofagiene      | 150 mg/zi                  | 3 mg/kg/zi                      |
| Profilaxia infecțiilor cu <i>Candida</i> | 50 mg/zi                   | 1 mg/kg/zi                      |

\*Dacă răspunsul la tratament al pacientului este inadecvat, de exemplu, dacă persistă rezultatul pozitiv pentru culturi sau dacă nu apare ameliorarea clinică, doza poate fi crescută la 200 mg/zi la pacienții cu greutate > 40 kg sau la 4 mg/kg/zi la pacienții cu greutate  $\leq 40$  kg.

### *Durata tratamentului*

Candidoze invazive: durata tratamentului infecțiilor cu *Candida* trebuie să fie de minim 14 zile. Tratamentul antifungic trebuie să continue cel puțin încă o săptămână după obținerea a două hemoculturi consecutive negative și **după** remisiunea semnelor clinice și a simptomelor infecției.

Candidoze esofagiene: micafungin trebuie administrat cel puțin o săptămână după remiterea semnelor clinice și a simptomelor.

Profilaxia infecțiilor cu *Candida*: micafungin trebuie administrat pentru cel puțin o săptămână după refacerea numărului de neutrofile.

*Utilizarea la copii cu vârsta  $\geq 4$  luni până la adolescenți cu vârsta < 16 ani*

| <u>Indicație</u>                         |                            |                                 |
|------------------------------------------|----------------------------|---------------------------------|
|                                          | Greutate corporală > 40 kg | Greutate corporală $\leq 40$ kg |
| Tratamentul candidozelor invazive        | 100 mg/zi*                 | 2 mg/kg/zi*                     |
| Profilaxia infecțiilor cu <i>Candida</i> | 50 mg/zi                   | 1 mg/kg/zi                      |

\*Dacă răspunsul la tratament al pacientului este inadecvat, de exemplu, dacă persistă culturile pozitive sau dacă nu apare ameliorarea clinică, doza poate fi crescută la 200 mg/zi la pacienții cu greutate > 40 kg sau la 4 mg/kg/zi la pacienții cu greutate  $\leq 40$  kg.

*Utilizarea la copii (inclusiv nou născuți) cu vârsta < 4 luni*

| <u>Indicație</u>                         |                |
|------------------------------------------|----------------|
| Tratamentul candidozelor invazive        | 4-10 mg/kg/zi* |
| Profilaxia infecțiilor cu <i>Candida</i> | 2 mg/kg/zi     |

\*La copii cu vârsta sub 4 luni, administrarea de micafungin în doze de 4 mg/kg determină o expunere aproximativ egală cu expunerea la medicament obținută la adulți la care se administrează doza de 100 mg pe zi pentru tratamentul candidozelor invazive. Dacă se suspectează o infecție a sistemului nervos central

(SNC), trebuie utilizate doze mai mari (de exemplu, 10 mg/kg), din cauza penetrării micafunginului la nivelul SNC, dependentă de doză (vezi pct. 5.2).

#### *Durata tratamentului*

Candidoză invazivă: durata tratamentului infecțiilor cu *Candida* trebuie să fie de minim 14 zile. Tratamentul antifungic trebuie să fie continuat cel puțin încă o săptămână după obținerea a două hemoculturi consecutive negative și **după** remiterea semnelor clinice și a simptomelor infecției.

Profilaxia infecțiilor cu *Candida*: micafungin trebuie administrat cel puțin o săptămână după refacerea numărului de neutrofile. Experiența cu privire la administrarea de micafungin la pacienți cu vârsta sub 2 ani este limitată.

#### *Insuficiență hepatică*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (vezi pct. 5.2). În prezent, datele disponibile nu sunt suficiente pentru utilizarea micafunginului la pacienții cu insuficiență hepatică severă și nu se recomandă utilizarea la acești pacienți (vezi pct. 4.4 și 5.2).

#### *Insuficiență renală*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 5.2).

#### Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea dozelor de 4 și 10 mg/kg la copii (inclusiv nou-născuți) cu vârsta sub 4 luni pentru tratamentul candidozelor invazive cu implicare SNC nu au fost stabilite adecvat. Datele disponibile în mod curent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1, 5.2.

#### Mod de administrare

Administrare intravenoasă.

După reconstituire și diluare, soluția trebuie administrată prin perfuzie intravenoasă cu durata de circa o oră.

Administrarea la un debit mai mare poate duce mai frecvent la reacții mediate histaminic.

Pentru instrucțiuni legate de reconstituirea soluției, vezi pct. 6.6.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă, la alte echinocandine sau la oricare dintre excipienții de la pct. 6.1.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### **Efecte asupra ficatului:**

La șobolani a fost observată apariția unor focare cu funcție hepatocitară modificată (FAH, focare de hepatocite alterate) și tumori hepatocelulare după o durată a tratamentului de 3 luni sau mai mult. Pragul presupus pentru apariția tumorii la șobolani s-a situat aproximativ în intervalul de expunere clinică. Relevanța clinică a acestui studiu nu este cunoscută. Funcția hepatică trebuie monitorizată cu atenție în timpul tratamentului cu micafungin. Pentru a reduce la minim riscul de regenerare adaptivă și posibilele afecțiuni hepatocelulare proliferative ulterioare, se recomandă întreruperea precoce a tratamentului la descoperirea unor creșteri semnificative și persistente ale valorilor serice ale ALT/AST. Tratamentul cu micafungin trebuie administrat după evaluarea atentă a raportului beneficiu-risc, în special la pacienții care prezintă insuficiență hepatică severă sau afecțiuni hepatice cronice cunoscute ca reprezentând stări pre-neoplazice, cum sunt fibroza hepatică avansată, ciroza, hepatita virală, hepatopatie neonatală sau defectele enzimatice congenitale sau la pacienții care urmează o terapie concomitentă cu medicamente cunoscute ca hepatotoxice și/sau genotoxice.

Tratamentul cu micafungin a fost asociat cu o afectare severă a funcției hepatice (creștere a valorilor serice ale ALT, AST sau ale bilirubinemiei totale > 3 ori limita superioară a valorilor normale), atât la voluntari sănătoși, cât și la pacienți.

La unii pacienți s-au raportat disfuncții hepatice mai severe, hepatită sau insuficiență hepatică, inclusiv cazuri letale. Pacienții pediatrici cu vârsta sub 1 an pot fi mai predispuși la afecțiuni ale ficatului (vezi pct. 4.8).

#### Reacții anafilactice

În cursul tratamentului cu micafungin pot apărea reacții de tip anafilactic/anafilactoid, inclusiv șoc. Dacă apar astfel de reacții, perfuzia cu micafungin trebuie imediat oprită și trebuie instituit un tratament adecvat.

#### Reacții cutanate

Au fost raportate reacții cutanate exfoliative, cum sunt sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică. Pacienții la care apare erupție cutanată tranzitorie trebuie atent monitorizați, iar tratamentul cu micafungin trebuie întrerupt dacă leziunile progresează.

#### Hemoliză

La pacienții tratați cu micafungin s-au raportat rare cazuri de hemoliză, incluzând hemoliza intravasculară acută sau anemia hemolitică. Pacienții la care probele de laborator sau semnele clinice demonstrează apariția hemolizei în cursul tratamentului cu micafungin trebuie atent monitorizați pentru urmărirea agravării acestor afecțiuni și pentru evaluarea raportului beneficiu/risc al continuării tratamentului cu micafungin.

#### Efecte la nivel renal

Micafunginul poate provoca tulburări ale funcției renale, insuficiență renală și modificarea parametrilor funcției renale. Pacienții trebuie monitorizați atent pentru modificări ale funcției renale.

#### Interacțiuni medicamentoase

Administrarea concomitentă de micafungin și dezoxicolat de amfotericină B trebuie utilizată numai când beneficiile terapeutice sunt net superioare riscurilor, sub o atentă monitorizare a semnelor de toxicitate determinate de dezoxicolatul de amfotericină B (vezi pct. 4.5).

Pacienții la care se administrează sirolimus, nifedipină sau itraconazol concomitent cu micafungin trebuie monitorizați pentru urmărirea toxicității la sirolimus, nifedipină sau itraconazol, iar dozele de sirolimus, nifedipină sau itraconazol trebuie scăzute, dacă este necesar (vezi pct. 4.5).

#### Copii și adolescenți

Incidența unor reacții adverse a fost mai mare la copii și adolescenți decât la pacienții adulți (vezi pct. 4.8).

#### Conținut de sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Micafunginul are un potențial scăzut de interacțiune cu medicamentele metabolizate pe calea mediată de CYP3A.

Au fost efectuate studii de interacțiune medicamentoasă la voluntari sănătoși pentru evaluarea potențialului de interacțiune dintre micafungin și micofenolat mofetil, ciclosporină, tacrolimus, prednisolon, sirolimus, nifedipină, fluconazol, ritonavir, rifampicină, itraconazol, voriconazol și amfotericină B. În aceste studii nu s-a constatat modificarea farmacocineticii micafunginului. Nu este necesară ajustarea dozelor de micafungin în cazul administrării concomitente a acestor medicamente. Expunerea (ASC – aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp) la itraconazol, sirolimus și nifedipină a fost ușor crescută în prezența micafunginului (22%, 21% și, respectiv 18%).

Administrarea concomitentă de micafungin și dezoxicolat de amfotericină B a fost asociată cu o creștere cu 30% a expunerii sistemice la amfotericină B. Pe baza semnificației clinice a acestui fapt, administrarea concomitentă trebuie să se utilizeze numai în cazurile în care beneficiile obținute sunt superioare riscului de

expunere și cu o atentă monitorizare a semnelor de toxicitate determinate de dezoxicolatul de amfotericină B (vezi pct. 4.4).

Pacienții la care se administrează sirolimus, nifedipină sau itraconazol concomitent cu micafungin trebuie monitorizați pentru urmărirea toxicității la sirolimus, nifedipină sau itraconazol, iar dozele de sirolimus, nifedipină sau itraconazol trebuie scăzute, dacă este necesar (vezi pct. 4.4).

#### 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

##### Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea de micafungin la femeile gravide. În studiile la animale micafunginul a traversat bariera placentară și au fost observate efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om nu este cunoscut.

Micafungin Rompharm nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar.

##### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă micafungin este excretat în laptele matern uman. Studiile la animale au demonstrat excreția de micafungin în laptele matern. Decizia de a continua/întrerupe alăptarea sau de a continua/întrerupe tratamentul cu Micafungin Rompharm trebuie luată luând în considerare beneficiile alăptării pentru copil, comparativ cu beneficiile tratamentului cu Micafungin Rompharm pentru mamă.

##### Fertilitatea

În studiile la animale s-a observat toxicitate testiculară (vezi pct. 5.3). Micafungin poate afecta fertilitatea masculină la om.

#### 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Micafungin nu are sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, pacienții trebuie informați că au fost raportate amețeli în timpul tratamentului cu micafungin (vezi pct. 4.8).

#### 4.8 Reacții adverse

##### Rezumatul profilului de siguranță

În baza experienței din studii clinice, în total 32,2% din pacienți au prezentat reacții adverse. Cele mai frecvente reacții adverse raportate au fost: greață (2,8%), creștere a valorilor serice ale fosfatazei alcaline (2,7%), flebite (2,5%, mai ales la pacienții infectați cu HIV care au montat catetere periferice), vărsături (2,5%) și creștere a valorilor serice ale aspartat-aminotransferazei (2,3%).

##### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

În tabelul următor reacțiile adverse sunt enumerate pe aparate, sisteme și organe și în termenii MedDRA. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

| <b>Clasificare pe aparate, sisteme și organe</b> | <b>Frecvente</b><br>≥ 1/100 și < 1/10 | <b>Mai puțin frecvente</b><br>≥ 1/1000 și < 1/100           | <b>Rare</b><br>≥ 1/10000 și < 1/1000        | <b>Necunoscută</b><br>(frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile) |
|--------------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| Tulburări hematologice și limfatic               | leucopenie, neutropenie, anemie       | pancitopenie, trombocitopenie, eozinofilie, hipoalbuminemie | anemie hemolitică, hemoliză (vezi pct. 4.4) | coagulare intravasculară diseminată                                           |

| <b>Clasificare pe aparate, sisteme și organe</b> | <b>Frecvente</b><br>≥ 1/100 și < 1/10                                                                                                                                                                                                                                                        | <b>Mai puțin frecvente</b><br>≥ 1/1000 și < 1/100                                                                                 | <b>Rare</b><br>≥ 1/10000 și < 1/1000 | <b>Necunoscută</b><br>(frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)                                  |
|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tulburări ale sistemului imunitar                |                                                                                                                                                                                                                                                                                              | reații anafilactice/anafilactoid (vezi pct. 4.4), hipersensibilitate                                                              |                                      | șoc anafilactic și anafilactoid (vezi pct. 4.4)                                                                |
| Tulburări endocrine                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                              | hiperhidroză                                                                                                                      |                                      |                                                                                                                |
| Tulburări metabolice și de nutriție              | hipopotasemie, hipomagnezie, hipocalcemie                                                                                                                                                                                                                                                    | hiponatremie, hiperpotasemie, hipofosfatemie, anorexie                                                                            |                                      |                                                                                                                |
| Tulburări psihice                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                              | insomnie, anxietate, confuzie                                                                                                     |                                      |                                                                                                                |
| Tulburări ale sistemului nervos                  | cefalee                                                                                                                                                                                                                                                                                      | somnolență, tremor, amețeli, disgeuzie                                                                                            |                                      |                                                                                                                |
| Tulburări cardiace                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                              | tahicardie, palpitații, bradicardie                                                                                               |                                      |                                                                                                                |
| Tulburări vasculare                              | flebite                                                                                                                                                                                                                                                                                      | hipotensiune arterială, hipertensiune arterială, hiperemie facială                                                                |                                      | șoc                                                                                                            |
| Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale |                                                                                                                                                                                                                                                                                              | dispnee                                                                                                                           |                                      |                                                                                                                |
| Tulburări gastro-intestinale                     | greață, vărsături, diaree, durere abdominală                                                                                                                                                                                                                                                 | dispepsie, constipație                                                                                                            |                                      |                                                                                                                |
| Tulburări hepatobiliare                          | creștere a valorilor serice ale fosfatazei alcaline, creștere a valorilor serice ale aspartat-aminotransferazei, creștere a valorilor serice ale alanin-aminotransferazei serice, creștere a bilirubinemiei (inclusiv hiperbilirubinemie), valori anormale ale testelor funcționale hepatice | insuficiență hepatică (vezi pct 4.4), creștere a valorilor gamma-glutamilttransferazei, icter, colestază, hepatomegalie, hepatită |                                      | afecțiuni hepatocelulare, inclusiv cazuri letale (vezi pct. 4.4)                                               |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat   | erupție cutanată tranzitorie                                                                                                                                                                                                                                                                 | urticarie, prurit, eritem                                                                                                         |                                      | erupție cutanată toxică, eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică (vezi pct. 4.4) |

| <b>Clasificare pe aparate, sisteme și organe</b>         | <b>Frecvente</b><br>≥ 1/100 și < 1/10 | <b>Mai puțin frecvente</b><br>≥ 1/1000 și < 1/100                                                                                    | <b>Rare</b><br>≥ 1/10000 și < 1/1000 | <b>Necunoscută</b><br>(frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile) |
|----------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| Tulburări renale și ale căilor urinare                   |                                       | creștere a valorilor creatininei serice, creștere a valorilor ureei sanguine, agravare a insuficienței renale                        |                                      | disfuncție renală (vezi pct. 4.4), insuficiență renală acută                  |
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare | pirexie, frisoane                     | tromboză la locul de injectare, inflamație la nivelul locului de perfuzare, durere la nivelul locului de injectare, edeme periferice |                                      |                                                                               |
| Investigații diagnostice                                 |                                       | creștere a valorilor serice ale lactat dehidrogenazei                                                                                |                                      |                                                                               |

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

##### *Posibile simptome alergice*

În studiile clinice au fost raportate simptome cum sunt erupții cutanate tranzitorii și frisoane. Majoritatea au fost de intensitate ușoară sau medie și nu a fost necesară întreruperea tratamentului. În cursul terapiei cu micafungin au fost raportate mai puțin frecvent reacții adverse grave (de exemplu, reacție anafilactoidă 0,2%, 6/3028) și numai la pacienții cu afecțiuni pre-existente grave (de exemplu, SIDA în stadiu avansat, afecțiuni maligne) care au necesitat medicație concomitentă multiplă.

##### *Reacții adverse hepatice*

Incidența globală de apariție a reacțiilor adverse hepatice la pacienții tratați cu micafungin în studiile clinice a fost de 8,6% (260/3028). Majoritatea reacțiilor adverse hepatice au fost de intensitate ușoară și medie. Cele mai frecvente reacții au fost creșterea concentrațiilor plasmatice ale FA (2,7%), AST (2,3%), ALT (2,0%), bilirubinemiei (1,6%) și valori anormale ale testelor funcționale hepatice (1,5%). Puțini pacienți (1,1%; 0,4% cazuri grave) au întrerupt tratamentul din cauza unui eveniment hepatic. Cazurile de disfuncție hepatică gravă au fost mai puțin frecvente (vezi pct. 4.4).

##### *Reacții la nivelul locului de injectare*

Niciuna din reacțiile adverse apărute la nivelul locului de injectare nu a determinat întreruperea tratamentului.

##### Copii și adolescenți

Incidența unor reacții adverse (enumerate în tabelul de mai jos) a fost mai mare la pacienții pediatrici, decât la pacienții adulți. În plus, copiii cu vârsta < 1 an au înregistrat de aproximativ 2 ori mai des creșteri ale valorilor ALT, AST și FA, decât copiii mai mari (vezi pct. 4.4). Motivul cel mai probabil pentru aceste diferențe a fost reprezentat de afecțiunile pre-existente diferite comparativ cu adulții sau pacienții pediatrici cu vârstă mai mare investigați în studiile clinice. La momentul intrării în studiu proporția pacienților pediatrici cu neutropenie a fost de câteva ori mai mare decât cea a pacienților adulți (40,2% și 7,3% pentru copii și, respectiv, pentru adulți), precum și cei cu transplant alogen de celule stem hematopoietice (29,4% și respectiv 13,4%) și malignități hematologice (29,1% și respectiv 8,7%).

|                                        |                                                 |
|----------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Tulburări hematologice și limfatice    |                                                 |
| <i>frecvente</i>                       | trombocitopenie                                 |
| Tulburări cardiace                     |                                                 |
| <i>frecvente</i>                       | tahicardie                                      |
| Tulburări vasculare                    |                                                 |
| <i>frecvente</i>                       | hipertensiune arterială, hipotensiune arterială |
| Tulburări hepatobiliare                |                                                 |
| <i>frecvente</i>                       | hiperbilirubinemie, hepatomegalie               |
| Tulburări renale și ale căilor urinare |                                                 |
| <i>frecvente</i>                       | insuficiență renală acută, creșterea uremiei    |

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## 4.9 Supradozaj

În studiile clinice în care la pacienții adulți s-au utilizat doze zilnice repetate de până la 8 mg/kg (doza maximă de 896 mg) nu s-a raportat toxicitate care limitează doza. Într-un caz spontan a fost raportată administrarea unei doze de 16 mg/kg/zi la un pacient nou-născut. Nu au fost raportate reacții adverse asociate acestei doze mari.

Nu există experiență legată de supradozajul cu micafungin. În caz de supradozaj sunt necesare măsuri generale de susținere a funcțiilor vitale și administrarea unui tratament simptomatic. Micafunginul se leagă într-o proporție crescută de proteinele plasmatice și nu este dializabil.

## 5 PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antimicotice pentru administrare sistemică, alte antimicotice pentru administrare sistemică, codul ATC: J02AX05

#### Mecanism de acțiune

Micafungin inhibă necompetitiv sinteza de 1,3-β-D-glucan, o componentă esențială a peretelui celular fungic. 1,3-β-D-glucan nu este prezent în celulele mamiferelor.

Micafungin manifestă o acțiune antifungică împotriva majorității speciilor de *Candida* și inhibă predominant creșterea activă a miceliilor speciei *Aspergillus*.

#### Relația farmacocinetică/farmacodinamie

La modele de animale cu candidoză a fost observată corelația dintre eficacitate și expunerea la micafungin raportată la valoarea CMI (ASC/CMI). În cazul acestor modele este necesar un raport de ~2400 și respectiv ~1300 pentru *C. albicans* și pentru *C. glabrata*. La dozele terapeutice recomandate de Micafungin Rompharm, aceste valori pot fi obținute în cazul distribuției tulpinilor sălbatice ale speciilor de *Candida*.



### Mecanism(e) de rezistență

Similar tuturor agenților antimicrobieni, au fost raportate cazuri de susceptibilitate redusă și rezistență; nu se poate exclude rezistența încrucișată cu alte echinocandine. Susceptibilitatea redusă la echinocandine s-a asociat cu mutații ale genelor Fks1 și Fks2 care codifică o subunitate majoră a glucan-sintetazei.

### Valori critice pentru stabilirea sensibilității

Valorile critice EUCAST

| Specii de <i>Candida</i>                   | Valoarea critică a CMI (mg/l) |                 |
|--------------------------------------------|-------------------------------|-----------------|
|                                            | ≤ S (Sensibil)                | > R (Rezistent) |
| <i>Candida albicans</i>                    | 0,016                         | 0,016           |
|                                            | ZIT*: 0,03                    |                 |
| <i>Candida glabrata</i>                    | 0,03                          | 0,03            |
| <i>Candida parapsilosis</i>                | 2                             | 2               |
| <i>Candida tropicalis</i> <sup>1</sup>     | Date insuficiente             |                 |
| <i>Candida krusei</i> <sup>1</sup>         | Date insuficiente             |                 |
| <i>Candida guilliermondii</i> <sup>1</sup> | Date insuficiente             |                 |
| Alte specii de <i>Candida</i>              | Date insuficiente             |                 |

<sup>1</sup> CMI pentru *C. tropicalis* se obțin în etape ale diluției binare de 1-2 ori mai mari decât pentru *C. albicans* și *C. glabrata*. În studiul clinic, *C. tropicalis* a determinat un număr mai mic de cazuri cu evoluție favorabilă decât *C. albicans* la ambele doze (100 mg și 150 mg zilnic). Cu toate acestea, diferența nu a fost semnificativă și nu se cunoaște dacă se exprimă într-o diferență clinic relevantă.

Valorile CMI pentru *C. krusei* se obțin în etape ale diluției binare de aproximativ 3 ori mai mari decât cele pentru *C. albicans*, iar cele pentru *C. guilliermondii* se obțin în etape ale diluției binare de 8 ori mai mari față de cele necesare pentru *C. albicans*. Mai mult, în studiile clinice, aceste specii au fost izolate într-un număr mic de cazuri. Aceasta înseamnă că există dovezi insuficiente pentru a afirma că tulpinile sălbatice ale acestor specii patogene pot sau nu să fie considerate sensibile la micafungin.

\*În ceea ce privește izolatele cu CMI=0,03 mg/l (Zona de incertitudine tehnică - ZIT): dacă este S la anidulafungină, se raportează ca S și se adaugă următorul comentariu: izolatele susceptibile la anidulafungină cu CMI de 0,03 mg/l pentru micafungin nu prezintă o mutație Fks care conferă rezistență la echinocandine. Dacă nu este S la anidulafungină, se raportează ca R și se trimite la laboratorul de referință pentru secvențierea Fks și confirmarea CMI.

### Informații din studii clinice

**Candidemie și candidoze invazive:** micafungin (100 mg/zi sau 2 mg/kg/zi) a fost la fel de eficace și mai bine tolerată decât amfotericina B lipozomală (3 mg/kg) ca tratament de primă linie pentru candidemie și candidoze invazive într-un studiu randomizat, dublu-orb, de non-inferioritate, multinațional. Micafungin și amfotericina B lipozomală au fost administrate pe o durată medie de 15 zile (interval, 4 până la 42 de zile la adulți; 12 până la 42 de zile la copii).

Non-inferioritatea a fost demonstrată pentru pacienții adulți, fiind demonstrate caracteristici similare și pentru subgrupurile de copii (inclusiv nou-născuți și prematuri). Datele de eficacitate au fost consecvente, independent de speciile infecțioase de *Candida*, sediul primoinfecției și statusul neutropenic (vezi tabelul de mai jos). Micafungin a demonstrat o scădere medie mai mică a ratei de filtrare glomerulară în timpul tratamentului ( $p<0,001$ ) și o incidență mai mică a reacțiilor la nivelul locului de injectare ( $p=0,001$ ) decât amfotericina B lipozomală.

### **Succes terapeutic global în setul per protocol, studiul asupra candidozelor invazive**

| Succes terapeutic global în setul per protocol, studiat asupra candidozelor invazive |            |       |                           |       |                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------|------------|-------|---------------------------|-------|--------------------------|
|                                                                                      | Micafungin |       | Amfotericină B lipozomală |       | Diferența în % (ÎÎ 95%)* |
|                                                                                      | N          | n (%) | N                         | n (%) |                          |
| Pacienți adulți                                                                      |            |       |                           |       |                          |

|                                                                                                        |     |            |     |            |                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|------------|-----|------------|----------------------|
| Succes terapeutic global                                                                               | 202 | 181 (89,6) | 190 | 170 (89,5) | 0,1 [-5,9, 6,1] †    |
| Succes terapeutic global pe baza statusului neutropeniei                                               |     |            |     |            |                      |
| Cu neutropenie la momentul inițial                                                                     | 24  | 18 (75,0)  | 15  | 12 (80,0)  | 0,7 [-5,3, 6,7] ‡    |
| Fără neutropenie la momentul inițial                                                                   | 178 | 163 (91,6) | 175 | 158 (90,3) |                      |
| Pacienți pediatrici                                                                                    |     |            |     |            |                      |
| Succes terapeutic global                                                                               | 48  | 35 (72,9)  | 50  | 38 (76,0)  | -2,7 [-17,3, 11,9] § |
| Vârsta < 2 ani                                                                                         | 26  | 21 (80,8)  | 31  | 24 (77,4)  |                      |
| Prematuri                                                                                              | 10  | 7 (70,0)   | 9   | 6 (66,7)   |                      |
| Nou-născuți (0 zile < 4 săptămâni)                                                                     | 7   | 7 (100)    | 5   | 4 (80)     |                      |
| Vârsta 2 - 15 ani                                                                                      | 22  | 14 (63,6)  | 19  | 14 (73,7)  |                      |
| Rezultate reunite (adulți și copii), succes terapeutic global în funcție de speciile de <i>Candida</i> |     |            |     |            |                      |
| <i>Candida albicans</i>                                                                                | 102 | 91 (89,2)  | 98  | 89 (90,8)  |                      |
| Specii Non- <i>albicans</i> ¶: toate                                                                   | 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)   |                      |

† Rata micafunginului minus rata amfotericinei B lipozomale, interval de încredere 95% bipartit pentru diferența în rata de succes generală, bazată pe o aproximare normală a unui eșantion de mari dimensiuni.

‡ Adaptată pentru statusul neutropeniei; criteriu principal.

§ Populația pediatrică nu a fost suficient dimensionată pentru a testa non-inferioritatea.

¶ De asemenea, eficacitatea clinică a fost observată (< 5 pacienți) pentru următoarele specii de *Candida*: *C. guilliermondii*, *C. famata*, *C. lusitaniae*, *C. utilis*, *C. inconspicua* și *C. dubliniensis*.

**Candidoza esofagiană:** într-un studiu randomizat, dublu-orb, efectuat cu micafungin comparativ cu fluconazol ca tratament de primă linie al candidozei esofagiene, la 518 pacienți s-a administrat cel puțin o doză unică de medicament. Durata medie a tratamentului a fost de 14 zile iar doza medie zilnică a fost de 150 mg micafungin (N=260) și respectiv 200 mg fluconazol (N=258). Un grad endoscopic de 0 (vindecat endoscopic) la sfârșitul tratamentului a fost înregistrat la 87,7% (228/260) și respectiv 88,0% (227/258) dintre pacienții din grupurile de tratament cu micafungin, respectiv fluconazol (ÎI 95% pentru diferență: [-5,9%, 5,3%]). Limita inferioară a intervalului de încredere 95% a fost deasupra limitei de non-inferioritate predefinite de -10%, demonstrând non-inferioritatea. Natura și incidența reacțiilor adverse între cele două grupuri de tratament au fost similare.

**Profilaxie:** micafungin a fost mai eficace decât fluconazolul pentru prevenirea infecțiilor fungice invazive în grupurile de pacienți cu risc mare de apariție a infecțiilor fungice sistemice (într-un studiu randomizat, dublu-orb, multicentric, la pacienți cu transplant de celule stem hematopoietice [TCSH]). Succesul terapeutic a fost definit ca lipsa unei infecții fungice sistemice demonstrate, probabile sau suspectate la finalul tratamentului și absența unei infecții fungice sistemice demonstrate sau probabile la terminarea studiului. Majoritatea pacienților (97%, N=882) au prezentat neutropenie la intrarea în studiu (< 200 neutrofile/μl). Neutropenia a persistat, cu o mediană de 13 zile. S-au administrat doze zilnice fixe, de 50 mg (1,0 mg/kg) de micafungin și, respectiv, 400 mg (8 mg/kg) de fluconazol. Durata medie a tratamentului a fost de 19 zile pentru micafungin și, respectiv, 18 zile pentru fluconazol la populația adultă (N=798) și de 23 zile pentru ambele brațe de tratament la populația pediatrică (N=84).

Rata succesului terapeutic a fost semnificativ mai mare pentru micafungin, comparativ cu fluconazol (1,6% cazuri de recidivă, comparativ cu 2,4%). Cazuri de recidivă pentru infecțiile cu *Aspergillus* au fost de 1 pacient, comparativ cu 7 pacienți, iar recidivele demonstrate sau probabile cu *Candida* au fost observate la 4 și respectiv 2 pacienți, pentru grupurile de tratament cu micafungin și, respectiv, fluconazol. Celelalte cazuri de recidive au fost induse de *Fusarium* (1 pacient și, respectiv, 2 pacienți) și *Zygomycetes* (1 pacient și,

respectiv, 0 pacienți). Natura și incidența reacțiilor adverse au fost similare pentru ambele grupe de tratament.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție

Farmacocinetica micafunginului este liniară la o doză zilnică de 12,5 mg până la 200 mg și 3 mg/kg până la 8 mg/kg. Nu există dovezi ale acumulării sistemice la administrări repetate, iar starea de echilibru este atinsă, în general, în 4 până la 5 zile.

### Distribuție

După administrarea intravenoasă, concentrațiile serice de micafungin scad bi-exponențial. Distribuția medicamentului în țesuturi este rapidă.

În circulația sistemică, micafungin este legat de proteinele plasmatice în procent foarte mare (> 99%), în principal de albumină. Legarea de albumină este independentă de concentrația plasmatică de micafungin (10-100 µg/ml).

Volumul de distribuție la starea de echilibru (Vse) a fost de aproximativ 18-19 litri.

### Metabolizare

Componenta principală din circulația sistemică este micafungin nemodificat. S-a demonstrat că micafungin se metabolizează într-o serie de metaboliți. Dintre aceștia, în circulația sistemică au fost detectați următorii: M-1 (forma catecolică), M-2 (forma metoxică a M-1) și M-5 (hidroxilat la catena laterală). Expunerea la acești metaboliți este redusă și ei nu contribuie la eficacitatea generală a micafunginului.

Chiar dacă micafungin este un substrat al CYP3A *in vitro*, hidroxilarea de către CYP3A nu este o cale principală de metabolizare a micafunginului *in vivo*.

### Eliminare și excreție

Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 10-17 ore și se menține la aceste valori până la doza de 8 mg/kg, atât după administrarea unei doze unice cât și după doze repetate. Clearance-ul total a fost de 0,15-0,3 ml/min/kg la subiecții sănătoși și la pacienții adulți și este independent de doză, atât după administrarea unei doze unice cât și la doze repetate.

La voluntarii sănătoși, după administrarea intravenoasă a unei doze unice de <sup>14</sup>C-micafungin (25 mg), 11,6% din radioactivitate a fost decelată în urină și 71,0% în materii fecale, timp de 28 de zile. Aceste date indică faptul că principala cale de eliminare a micafunginului este non-renală. Metaboliții M-1 și M-2 au fost detectați în plasmă numai în concentrații foarte mici, iar metabolitul M-5, prezent în cantitatea cea mai mare, a reprezentat un total de 6,5% din componenta parentală.

### Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți: la copii și adolescenți, valorile ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) au fost proporționale cu doza, la valori ale dozelor de 0,5-4 mg/kg. Clearance-ul a fost influențat de greutate, cu valori medii ale clearance-ului ajustat în funcție de greutate de 1,35 ori mai mari la copii mai mici (4 luni până la 5 ani) și de 1,14 ori mai mari la copii cu vârsta cuprinsă între 6 – 11 ani. Adolescenții (12-16 ani) au valori medii ale clearance-ului similare cu cele determinate la pacienții adulți. Clearance-ul mediu ajustat în funcție de greutate la copiii cu vârsta sub 4 luni este de aproximativ 2,6 ori mai mare decât la adolescenți (12-16 ani) și de 2,3 ori mai mare decât la adulți.

Studiile de farmacocinetică/farmacodinamie au demonstrat o penetrare dependentă de doză a micafunginului la nivelul SNC, fiind necesară atingerea unei ASC minime de 170 µg•oră/l pentru a obține eradicarea maximă a încărcăturii fungice din țesuturile SNC. Modularea farmacocinetică populațională a demonstrat că o doză de 10 mg/kg la copii cu vârsta sub 4 luni ar fi suficientă pentru a obține expunerea țintă pentru tratamentul infecțiilor SNC cu *Candida*.

Vârstnici: după administrarea unei singure perfuzii cu durata de 1 oră cu doză de 50 mg de micafungin, parametrii farmacocinetici ai micafunginului la vârstnici (cu vârste între 66-78 ani) au fost similari cu cei ai subiecților tineri (20-24 ani). Nu este necesară ajustarea dozei la vârstnici.

Pacienți cu insuficiență hepatică: într-un studiu efectuat la pacienți cu insuficiență hepatică moderată (scor Child-Pugh de 7-9), (n=8), parametrii farmacocinetici ai micafunginului nu au fost semnificativ diferiți de cei observați la subiecți sănătoși (n=8). Prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei de micafungin la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Într-un studiu efectuat la pacienți cu insuficiență hepatică severă (scor Child-Pugh de 10-12), (n=8), s-au observat valori mai mici ale concentrației serice a micafunginului și valori mai mari ale concentrației serice a metabolitului hidroxilat (M-5), comparativ cu subiecții sănătoși (n=8). Aceste date nu sunt suficiente pentru susținerea unor doze ce pot fi recomandate la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Pacienții cu insuficiență renală: parametrii farmacocinetici ai micafunginului nu au fost modificați semnificativ de insuficiența renală severă [rata de filtrare glomerulară (RFG) < 30 ml/min]. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală.

Sex/rasă: parametrii farmacocinetici ai micafunginului nu au fost afectați semnificativ de sexul și rasa pacientului (caucazieni, negri, asiatici). Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți în funcție de sex sau rasă.

### 5.3 Date preclinice de siguranță

Dezvoltarea unor focare de alterare hepatocitară (FAH) și a tumorilor hepatocelulare la șobolani a depins atât de doza, cât și de durata tratamentului cu micafungin. FAH înregistrate după tratament timp de 13 săptămâni sau mai mult au persistat după o perioadă de 13 săptămâni de la întreruperea tratamentului și au dezvoltat tumori hepatocelulare după o perioadă în care tratamentul nu s-a administrat și care a corespuns cu durata speranței de viață a șobolanilor. Nu au fost efectuate studii de carcinogenitate convenționale, dar dezvoltarea FAH a fost evaluată la femelele de șobolani până la 20 și 18 luni după încetarea unui tratament de 3 și, respectiv, 6 luni. În ambele cazuri au fost observate creșterea incidenței/numărului de tumori hepatocelulare după perioada de 18 și 20 de luni fără tratament la grupul la care s-a administrat o doză mare, de 32 mg/kg/zi, precum și la un grup cu administrare de doză mai mică (deși diferențele nu sunt semnificative din punct de vedere statistic). Expunerea plasmatică la pragul asumat pentru apariția tumorii la șobolani (adică doza la care nu au fost detectate FAH și tumori hepatice) s-a situat în intervalul de expunere clinică. Relevanța potențialului hepatocarcinogen al micafunginului pentru utilizarea în tratament la om nu este cunoscută.

Toxicitatea micafunginului după administrarea intravenoasă repetată la șobolani și/sau câini a demonstrat reacții adverse la nivel hepatic, la nivelul tractului urinar, la nivelul eritrocitelor și la nivelul organelor de reproducere masculine. Valorile de expunere la care nu apar aceste reacții adverse (NOAEL) au fost cuprinse în aceleași intervale sau mai reduse, comparativ cu valorile expunerii clinice. În consecință, apariția acestor reacții adverse poate fi observată la administrarea clinică de micafungin la om.

Pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, efectele cardiovasculare și de eliberare de histamină ale micafunginului au fost evidente și par să fie dependente de durata de depășire a pragului. Prolungirea duratei de perfuzare, cu reducerea concentrației plasmatice par să reducă aceste efecte.

În studiile de toxicitate cu doze repetate efectuate la șobolani, semnele de hepatotoxicitate au constatat în creșterea valorilor serice ale transaminazelor și apariția modificărilor degenerative hepatocitare însoțite de semne de regenerare compensatorie. La câini, efectele hepatice au constatat în creștere a greutateii ficatului și hipertrofie centrolobulară, fără tulburări degenerative hepatocitare.

La șobolani s-a observat vacuolizarea epiteliului pelvic renal precum și vacuolizarea și îngroșarea (hiperplazia) epiteliului vezical în cadrul unor studii cu doze repetate, cu durata de 26 săptămâni. La un al doilea studiu, cu durata de 26 săptămâni, hiperplazia celulelor tranzitionale de la nivelul vezicii urinare a survenit cu o incidență mult mai mică. Aceste modificări au fost reversibile pe perioada de urmărire de 18 luni. Durata de administrare a micafunginului în studiile la șobolani (6 luni) depășește durata obișnuită de administrare a micafunginului la pacienți (vezi pct. 5.1).

Micafungin a determinat *in vitro* hemoliza eritrocitelor de șobolan. La șobolani, semnele de anemie hemolitică au fost observate după injectarea repetată de micafungin în bolus. În studiile la câini, în cazul administrării de doze repetate, nu s-a observat anemie hemolitică.

În studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării s-a constatat o greutate scăzută a puilor la naștere. La iepuri a survenit un avort la o doză de 32 mg/kg/zi. După injectarea intravenoasă la șobolani masculi pe durata a 9 săptămâni s-a observat vacuolizarea celulelor ductale epididimale, creșterea greutății epididimului și reducerea numărului de spermatozoizi (cu 15%), dar totuși, la studiile cu durată de 13 și 26 săptămâni aceste modificări nu au mai fost observate. La câinii adulți, s-a observat atrofia tubulilor seminiferi și vacuolizarea epiteliului seminifer și scăderea volumului de spermă din epididim după tratament prelungit (39 săptămâni), dar nu și după 13 săptămâni de tratament. La câinii tineri, la sfârșitul tratamentului cu o durată de 39 de săptămâni nu s-au observat leziuni testiculare și de epididim care să depindă de doză, dar după o perioadă de 13 săptămâni fără tratament s-a observat o creștere dependentă de doză a acestor leziuni pentru grupurile tratate, aflate în perioada de recuperare. Nu s-a observat afectarea fertilității masculine sau feminine în studiile de fertilitate și dezvoltare precoce a embrionilor la șobolani.

Micafungin nu s-a dovedit mutagen sau carcinogen la evaluarea prin studii convenționale *in vitro* și *in vivo* inclusiv în cadrul unui studiu *in vitro* asupra sintezei ADN neprogramate folosind hepatocite de șobolani.

## **6 PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Lactoză monohidrat

Acid citric (pentru ajustarea pH-ului)

Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

### **6.2 Incompatibilități**

Acest medicament nu trebuie amestecat sau administrat în perfuzie cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la punctul 6.6.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

Flacoane nedeschise: 3 ani.

#### Soluția reconstituită în flacon

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată până la 48 de ore la 25°C, protejat de lumină, după reconstituirea cu soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau cu soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5%).

#### Soluție perfuzabilă diluată

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată până la 96 de ore la 25°C, protejat de lumină, după diluarea cu soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) și până la 48 de ore, la 25°C, protejat de lumină, după diluarea cu soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5%).

Micafungin Rompharm nu conține conservanți. Din punct de vedere microbiologic soluțiile reconstituite și diluate trebuie administrate imediat, cu excepția cazului în care metoda de reconstituire/diluare exclude riscul contaminării microbiene. Dacă nu se administrează imediat, utilizatorul este responsabil pentru durata și condițiile de păstrare înainte de administrare.

## 6.4 Precauții speciale pentru păstrare

### Flacoane nedeschise:

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire și diluare, vezi pct. 6.3.

## 6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon de sticlă tip I, de culoare brună, închis cu un dop din cauciuc bromobutilic de culoare gri și inel din aluminiu cu disc roșu din plastic.

Mărime ambalaj: cutie conținând 1 flacon.

## 6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Micafungin Rompharm nu trebuie amestecat sau administrat în perfuzie împreună cu alte medicamente, cu excepția celor menționate mai jos. Folosind tehnici aseptice la temperatura camerei, Micafungin Rompharm se reconstituie și diluează după cum urmează:

1. Se îndepărtează capacul din plastic al flaconului și se dezinfectează dopul cu alcool.
2. În fiecare flacon se injectează încet și în condiții de asepsie, de-a lungul peretelui interior, o cantitate de 5 ml de soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau de soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5%) (dintr-un flacon/pungă de 100 ml). Deși concentratul va face spumă, se va încerca reducerea la minim a cantității de spumă creată. Pentru obținerea dozei necesare exprimate în mg (a se vedea tabelul de mai jos) trebuie reconstituite un număr suficient de flacoane de Micafungin Rompharm.
3. Flaconul trebuie rotit ușor. A NU SE AGITA. Pulberea se va dizolva complet. Concentratul trebuie utilizat imediat. Flaconul este pentru o singură utilizare. De aceea trebuie aruncat imediat concentratul reconstituit neutilizat.
4. Toată cantitatea de concentrat reconstituită trebuie extrasă din fiecare flacon și introdusă înapoi în flaconul/punga cu soluție perfuzabilă din care s-a extras inițial solventul. Soluția perfuzabilă diluată trebuie utilizată imediat. Stabilitatea fizico-chimică a fost demonstrată pentru 96 de ore la 25°C protejat de lumină, când diluarea se realizează cu soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) și pentru 48 de ore la 25°C, protejat de lumină, când diluarea se realizează cu soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5%).
5. Flaconul/punga cu soluție perfuzabilă trebuie întors/întoarsă ușor pentru dispersarea soluției diluate, dar NU trebuie agitat/agitată, pentru a evita formarea de spumă. Soluția nu trebuie utilizată dacă este tulbură sau a precipitat.
6. Flaconul/punga cu soluție perfuzabilă conținând soluția perfuzabilă diluată trebuie introdus/ă într-o husă opacă cu sistem de închidere, pentru a fi protejat/ă de lumină.

### Prepararea soluției perfuzabile

| Doza (mg) | Flacon de Micafungin Rompharm care trebuie utilizat (mg/flacon) | Volumul de clorură de sodiu (0,9%) sau glucoză (5%) de adăugat per flacon | Volumul (concentrația) pulberii reconstituite | Perfuzia standard (adaos până la 100 ml)<br>Concentrația finală |
|-----------|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| 50*       | 1 × 50                                                          | 5 ml                                                                      | aproximativ 5 ml (10 mg/ml)                   | 0,5 mg/ml                                                       |
| 100       | 1 × 100                                                         | 5 ml                                                                      | aproximativ 5 ml (20 mg/ml)                   | 1,0 mg/ml                                                       |
| 150*      | 1 × 100 + 1 × 50                                                | 5 ml                                                                      | aproximativ 10 ml                             | 1,5 mg/ml                                                       |

|     |         |      |                   |           |
|-----|---------|------|-------------------|-----------|
| 200 | 2 × 100 | 5 ml | aproximativ 10 ml | 2,0 mg/ml |
|-----|---------|------|-------------------|-----------|

\*Pentru a obține această doză necesară în mg, trebuie utilizate pentru reconstituire flacoane cu concentrația adecvată de substanță activă.

După reconstituire și diluare, soluția trebuie administrată intravenos pe durata a circa 1 oră.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7 DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

S.C. Rompharm Company S.R.L.  
Str. Eroilor, nr. 1A, Otopeni 075100, Jud. Ilfov  
România

## **8 NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

16163/2025/01

## **9 DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Martie 2022  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iulie 2025

## **10 DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Iulie 2025