

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Micafungina Xellia 50 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione  
Micafungina Xellia 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

#### Micafungina Xellia 50 mg

Ogni flaconcino contiene 50 mg di micafungina (come sale sodico).  
Dopo la ricostituzione, ogni ml contiene 10 mg di micafungina (come sale sodico).

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per 50 mg, cioè è essenzialmente “privo di sodio”.

#### Micafungina Xellia 100 mg

Ogni flaconcino contiene 100 mg di micafungina (come sale sodico).  
Dopo la ricostituzione, ogni ml contiene 20 mg di micafungina (come sale sodico).

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per 100 mg, cioè è essenzialmente “privo di sodio”.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per concentrato per soluzione per infusione  
Polvere bianca compatta

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 1.1 Indicazioni terapeutiche

Micafungina Xellia è indicata per:

##### Adulti, adolescenti di età >16 anni e anziani:

- Trattamento della candidiasi invasiva.
- Trattamento della candidiasi esofagea in pazienti per i quali sia appropriata la terapia endovenosa.
- Profilassi dell'infezione da Candida in pazienti sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche o in pazienti che si prevede possano manifestare neutropenia (conta assoluta dei neutrofili <500 cellule/ $\mu$ l) per 10 giorni o più a lungo.

##### Bambini (inclusi neonati) e adolescenti di età <16 anni:

- Trattamento della candidiasi invasiva.
- Profilassi dell'infezione da Candida in pazienti sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche o in pazienti che si prevede possano manifestare neutropenia (conta assoluta dei neutrofili <500 cellule/ $\mu$ l) per 10 giorni o più a lungo.

La decisione di usare Micafungina Xellia deve essere presa tenendo conto del rischio potenziale di sviluppo di tumori epatici (vedere paragrafo 4.4). Pertanto, si deve utilizzare Micafungina Xellia solo se l'uso di altri antimicotici non è appropriato.

Si deve prestare attenzione alle linee guida ufficiali/nazionali sull'uso appropriato degli agenti antimicotici.

## 1.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Micafungina Xellia deve essere iniziato da un medico esperto nella gestione delle infezioni fungine.

### Posologia

Prima della terapia devono essere acquisiti dei campioni per coltura micotica e per altri esami di laboratorio pertinenti (inclusi studi di istopatologia) allo scopo di isolare e identificare l'organismo o gli organismi che causano la malattia. La terapia può essere iniziata prima che siano noti i risultati delle colture e degli altri esami di laboratorio. Tuttavia, una volta disponibili i risultati, la terapia antimicotica deve essere aggiustata di conseguenza.

Il regime posologico di micafungina dipende dal peso corporeo del paziente in base alle seguenti tabelle:

*Uso in pazienti adulti, adolescenti di età  $\geq 16$  anni e anziani*

<u>Indicazione</u>	Peso corporeo >40 kg	Peso corporeo $\leq 40$ kg
Tattamento della candidiasi invasiva	100 mg/die*	2 mg/kg/die*
Tattamento della candidiasi esofagea	150 mg/die	3 mg/kg/die
Profilassi dell'infezione da <i>Candida</i>	50 mg/die	1 mg/kg/die

\*Se la risposta del paziente è inadeguata, per es. in caso di persistenza di colture positive o in assenza di miglioramento della condizione clinica, la dose può essere aumentata a 200 mg/die nei pazienti di peso >40 kg o a 4 mg/kg/die nei pazienti di peso  $\leq 40$  kg.

### *Durata del trattamento*

Candidiasi invasiva: la durata del trattamento dell'infezione da *Candida* deve essere di almeno 14 giorni. Il trattamento antimicotico deve continuare per almeno una settimana dopo due successive emocolture negative e **dopo** risoluzione dei segni e dei sintomi clinici di infezione.

Candidiasi esofagea: micafungina deve essere somministrato per almeno una settimana dopo la risoluzione dei segni e dei sintomi clinici.

Profilassi dell'infezione da *Candida*: micafungina deve essere somministrato per almeno una settimana dopo il ripristino dei valori relativi ai neutrofili.

*Uso in bambini di età  $\geq 4$  mesi fino ad adolescenti di età <16 anni*

<u>Indicazione</u>	Peso corporeo >40 kg	Peso corporeo $\leq 40$ kg
Tattamento della candidiasi invasiva	100 mg/die*	2 mg/kg/die*
Profilassi dell'infezione da <i>Candida</i>	50 mg/die	1 mg/kg/die

\*Se la risposta del paziente è inadeguata, per es. in caso di persistenza di colture positive o in assenza di miglioramento della condizione clinica, la dose può essere aumentata a 200 mg/die nei pazienti di peso >40 kg o a 4 mg/kg/die nei pazienti di peso ≤40 kg.

*Uso in bambini (inclusi neonati) di età <4 mesi*

<u>Indicazione</u>	
Trattamento della candidiasi invasiva	4-10 mg/kg/die*
Profilassi dell'infezione da <i>Candida</i>	2 mg/kg/die

\*Il dosaggio di micafungina di 4 mg/kg in bambini di età inferiore a 4 mesi corrisponde approssimativamente all'esposizione al medicinale raggiunta negli adulti che ricevono 100 mg/die per il trattamento della candidiasi invasiva. Se si sospetta un'infezione del sistema nervoso centrale (SNC), si deve usare un dosaggio più elevato (per es., 10 mg/kg) a causa della penetrazione dose-dipendente di micafungina nel SNC (vedere paragrafo 5.2).

#### *Durata del trattamento*

Candidiasi invasiva: la durata del trattamento dell'infezione da *Candida* deve essere di almeno 14 giorni. Il trattamento antimicotico deve continuare per almeno una settimana dopo due successive emocolture negative e **dopo** risoluzione dei segni e dei sintomi clinici di infezione. Profilassi dell'infezione da *Candida*: micafungina deve essere somministrato per almeno una settimana dopo il ripristino dei valori relativi ai neutrofili. L'esperienza con Micafungina Xellia in pazienti di età inferiore a 2 anni è limitata.

#### *Compromissione epatica*

In pazienti con compromissione epatica lieve o moderata non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2). Attualmente non sono disponibili dati sufficienti sull'uso di micafungina in pazienti con compromissione epatica grave, pertanto il suo uso non è raccomandato per tali pazienti (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

#### *Compromissione renale*

In pazienti con compromissione renale non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia nei bambini (inclusi neonati) di età inferiore a 4 mesi delle dosi di 4 e 10 mg/kg per il trattamento della candidiasi invasiva con interessamento del SNC non sono state ancora adeguatamente stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 4.8, 5.1, 5.2.

#### Modo di somministrazione

Per uso endovenoso.

Dopo ricostituzione e diluizione, la soluzione deve essere somministrata per infusione endovenosa nell'arco di circa 1 ora. Infusioni più rapide possono portare a reazioni istamino-mediate più frequenti. Per le istruzioni sulla ricostituzione, vedere paragrafo 6.6.

### **1.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo, ad altre echinocandine o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

## 1.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

### **Effetti epatici:**

**In ratti è stato osservato lo sviluppo di focolai di epatociti alterati (FAH) e di tumori epatocellulari dopo un periodo di trattamento di 3 mesi o più prolungato. La soglia presunta per lo sviluppo di tumori nei ratti ricade approssimativamente nell'intervallo di esposizione clinica. La rilevanza clinica di questo risultato non è nota. Durante il trattamento con micafungina deve essere attentamente monitorata la funzionalità epatica. Per ridurre al minimo il rischio di rigenerazione adattativa e la conseguente potenziale formazione di tumori epatici, si raccomanda l'interruzione precoce del trattamento in presenza di un aumento significativo e persistente dei livelli di ALT/AST. Il trattamento con micafungina deve essere eseguito sulla base di un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio, soprattutto in pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica o con epatopatie croniche note per essere condizioni preneoplastiche, quali fibrosi epatica avanzata, cirrosi, epatite virale, epatopatia neonatale o difetti enzimatici congeniti, o in pazienti che ricevono**

Il trattamento con micafungina è stato associato a compromissione significativa della funzionalità epatica (aumento dei livelli di ALT, AST o della bilirubina totale >3 volte ULN) sia in volontari sani sia nei pazienti. In alcuni pazienti sono stati riportati casi più gravi di disfunzione epatica, epatite o insufficienza epatica, inclusi eventi fatali. I pazienti pediatrici di età <1 anno potrebbero essere più predisposti al danno epatico (vedere paragrafo 4.8).

### Reazioni anafilattiche

Durante la somministrazione di micafungina, si possono manifestare reazioni anafilattiche/ anafilattoidi, incluso lo shock. In caso si verificano tali reazioni, l'infusione di micafungina deve essere sospesa e deve essere somministrato un trattamento adeguato.

### Reazioni cutanee

Sono state riportate reazioni cutanee esfoliative, come la sindrome di Stevens-Johnson e la necrolisi epidermica tossica. Se i pazienti manifestano un'eruzione cutanea, devono essere monitorati attentamente e, se le lesioni progrediscono, la somministrazione di micafungina deve essere interrotta.

### Emolisi

In pazienti trattati con micafungina sono stati riportati rari casi di emolisi, inclusa emolisi intravascolare acuta o anemia emolitica. I pazienti che sviluppano evidenze cliniche o di laboratorio di emolisi durante la terapia con micafungina devono essere monitorati attentamente per possibili evidenze di peggioramento di queste condizioni e si deve valutare se proseguire la terapia con micafungina in base al rapporto rischio/beneficio.

## Effetti renali

Micafungina può causare disturbi renali, insufficienza renale e risultati anomali dei test di funzionalità renale. I pazienti devono essere monitorati attentamente per l'eventuale peggioramento della funzionalità renale.

## Interazione con altri medicinali

La somministrazione concomitante di micafungina e amfotericina B desossicolato va effettuata solo quando i benefici sono nettamente superiori ai rischi, monitorando attentamente l'eventuale insorgenza di tossicità dovute all'amfotericina B desossicolato (vedere paragrafo 4.5).

I pazienti trattati con sirolimus, nifedipina o itraconazolo in associazione con micafungina devono essere monitorati per le eventuali tossicità di sirolimus, nifedipina o itraconazolo e, se necessario, si deve ridurre il dosaggio di tali medicinali (vedere paragrafo 4.5).

## Popolazione pediatrica

L'incidenza di alcune reazioni avverse è risultata più elevata nei pazienti pediatrici rispetto ai pazienti adulti (vedere paragrafo 4.8).

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per 50 mg, cioè è essenzialmente "privo di sodio".

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per 100 mg, cioè è essenzialmente "privo di sodio".

### **1.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Micafungina presenta un basso potenziale di interazione con i medicinali metabolizzati attraverso le vie mediate dal CYP3A.

Sono stati condotti su soggetti umani sani studi di interazione tra medicinali per valutare il potenziale di interazione tra micafungina e micofenolato mofetile, ciclosporina, tacrolimus, prednisolone, sirolimus, nifedipina, fluconazolo, ritonavir, rifampicina, itraconazolo, voriconazolo e amfotericina B. In questi studi non si sono osservate alterazioni della farmacocinetica di micafungina. Quando questi medicinali vengono somministrati in concomitanza, non sono necessari aggiustamenti della dose di micafungina. L'esposizione (AUC) a itraconazolo, sirolimus e nifedipina è risultata lievemente aumentata in presenza di micafungina (rispettivamente 22%, 21% e 18%).

La somministrazione concomitante di micafungina e amfotericina B desossicolato è stata associata a un aumento del 30% dell'esposizione all'amfotericina B desossicolato. Poiché questo effetto potrebbe essere clinicamente significativo, tale cosomministrazione deve essere usata solo quando i benefici sono nettamente superiori ai rischi, monitorando attentamente l'eventuale insorgenza di tossicità dovute all'amfotericina B desossicolato (vedere paragrafo 4.4).

I pazienti trattati con sirolimus, nifedipina o itraconazolo in associazione con micafungina devono essere monitorati per le eventuali tossicità di sirolimus, nifedipina o itraconazolo e, se necessario, si deve ridurre il dosaggio di tali medicinali (vedere paragrafo 4.4).

## **1.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

Non sono disponibili dati relativi all'uso di micafungina in donne in gravidanza. In studi su animali, micafungina ha attraversato la barriera placentare e si è osservata tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per l'uomo non è noto.

Micafungina Xellia non deve essere usata durante la gravidanza, salvo in caso di assoluta necessità.

### Allattamento

Non è noto se micafungina sia escreto nel latte materno umano. Studi su animali hanno mostrato l'escrezione di micafungina nel latte materno. La decisione se continuare/interrompere l'allattamento o continuare/interrompere la terapia con Micafungina Xellia deve essere presa tenendo conto del beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e del beneficio della terapia con Micafungina Xellia per la madre.

### Fertilità

In studi su animali è stata osservata tossicità testicolare (vedere paragrafo 5.3). Nell'uomo micafungina può interferire con la fertilità maschile.

## 1.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Micafungina non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, si deve informare i pazienti che durante il trattamento con micafungina sono stati riportati casi di capogiro (vedere paragrafo 4.8).

## 1.8 Effetti indesiderati

### Riepilogo del profilo di sicurezza

In base all'esperienza proveniente dagli studi clinici, nel complesso il 32,2% dei pazienti ha manifestato reazioni avverse al medicinale. Le reazioni avverse riportate più frequentemente sono state nausea (2,8%), aumento dei livelli ematici di fosfatasi alcalina (2,7%), flebite (2,5%, principalmente in pazienti con infezione da HIV portatori di cateteri venosi periferici), vomito (2,5%) e aumento dei livelli di aspartato aminotransferasi (2,3%).

### Tabella delle reazioni avverse

Nella seguente tabella le reazioni avverse sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi e alla terminologia MedDRA. All'interno di ciascun gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono indicati in ordine di gravità decrescente.

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Comune</b> ≥1/100, <1/10	<b>Non comune</b> ≥1/1.000, <1/100	<b>Raro</b> ≥1/10.000, <1/1.000	<b>Non nota</b> (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie del sistema emolinfopoietico	leucopenia, neutropenia, anemia	pancitopenia, trombocitopenia, eosinofilia, ipoalbuminemia	anemia emolitica, emolisi (vedere paragrafo 4.4)	coagulazione intravascolare disseminata
Disturbi del sistema immunitario		reazione anafilattica/anafilattoide (vedere paragrafo 4.4), ipersensibilità		shock anafilattico e anafilattoide (vedere paragrafo 4.4)
Patologie endocrine		iperidrosi		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	ipokaliemia, ipomagnesiemia, ipocalcemia	iponatriemia, iperkaliemia, ipofostatemia, anoressia		
Disturbi psichiatrici		insonnia, ansia, confusione		
Patologie del sistema nervoso	cefalea	sonnolenza, tremori, capogiro, disgeusia		
Patologie cardiache		tachicardia, palpitazioni, bradicardia		
Patologie vascolari	flebite	ipotensione, ipertensione, vampate		shock

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Comune</b> ≥1/100, <1/10	<b>Non comune</b> ≥1/1.000, <1/100	<b>Raro</b> ≥1/10.000, <1/1.000	<b>Non nota</b> (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		dispnea		
Patologie gastrointestinali	nausea, vomito, diarrea, dolore addominale	dispepsia, stipsi		
Patologie epatobiliari	aumento della fosfatasi alcalina nel sangue, aumento dell'aspartato aminotransferasi, aumento dell'alanina aminotransferasi, aumento della bilirubina ematica (inclusa iperbilirubinemia), alterazione dei test di funzionalità epatica	insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.4), aumento della gamma-glutamilttransferasi, ittero, colestasi, epatomegalia, epatite		danno epatocellulare, inclusi casi fatali (vedere paragrafo 4.4)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	eruzione cutanea	orticaria, prurito, eritema		eruzione cutanea tossica, eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica (vedere paragrafo 4.4)
Patologie renali e urinarie		aumento della creatinina ematica, aumento dei livelli di urea nel sangue, peggioramento dell'insufficienza renale		compromissione della funzionalità renale (vedere paragrafo 4.4), insufficienza renale acuta
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	piressia, brividi	trombosi al sito di iniezione, infiammazione al sito di infusione, dolore al sito di iniezione, edema periferico		
Esami diagnostici		aumento della lattatodeidrogenasi nel sangue		

### Descrizione di particolari reazioni avverse



### *Possibili sintomi simil-allergici*

In studi clinici sono stati riportati sintomi quali eruzione cutanea e brividi. La maggioranza era di intensità da lieve a moderata e non ha limitato il trattamento. Reazioni gravi (per es., reazione anafilattoide 0,2%, 6/3028) non sono state riportate comunemente durante la terapia con micafungina e solo in pazienti con gravi condizioni sottostanti (per es., AIDS in stadio avanzato, tumori maligni) che richiedevano la somministrazione concomitante di più medicinali.

### *Reazioni avverse epatiche*

L'incidenza complessiva delle reazioni avverse epatiche nei pazienti trattati con micafungina in studi clinici è stata dell'8,6% (260/3028). La maggior parte delle reazioni avverse epatiche è risultata di intensità lieve o moderata. Le reazioni più frequenti sono state aumento dei livelli di AP (2,7%), AST (2,3%), ALT (2,0%), bilirubina totale (1,6%) e alterazioni dei test di funzionalità epatica (1,5%). Un piccolo numero di pazienti (1,1%; 0,4% gravi) ha interrotto il trattamento a causa di effetti epatici. Non comunemente si sono verificati casi di disfunzione epatica grave (vedere paragrafo 4.4).

### *Reazioni al sito di iniezione*

Nessuna reazione avversa al sito di iniezione è risultata tale da limitare il

trattamento. Popolazione pediatrica

L'incidenza di alcune reazioni avverse (elencate nella tabella seguente) è risultata più elevata nei pazienti pediatrici rispetto ai pazienti adulti. Inoltre, i pazienti pediatrici di età <1 anno hanno manifestato circa due volte più frequentemente un aumento dei livelli di ALT, AST e AP rispetto ai pazienti pediatrici di maggiore età (vedere paragrafo 4.4). Il motivo più probabile di queste differenze era la presenza di condizioni sottostanti diverse rispetto ai pazienti adulti o ai pazienti pediatrici di età maggiore osservate negli studi clinici. Al momento dell'ingresso nello studio, la percentuale di pazienti pediatrici con neutropenia era diverse volte più elevata rispetto a quella relativa ai pazienti adulti (40,2% e 7,3% rispettivamente per bambini e adulti), così come la percentuale di pazienti con HSCT allogenico (rispettivamente 29,4% e 13,4%) e con tumori maligni ematologici (rispettivamente 29,1% e 8,7%).

#### Patologie del sistema emolinfopoietico

*Comune* Trombocitopenia

#### Patologie cardiache

*Comune* Tachicardia

#### Patologie vascolari

*Comune* ipertensione, ipotensione

#### Patologie epatobiliari

*Comune* iperbilirubinemia, epatomegalia

#### Patologie renali e urinarie

*Comune* insufficienza renale acuta, aumento dei livelli di urea nel sangue

## Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## **4.9 Sovradosaggio**

In sperimentazioni cliniche sono state somministrate dosi giornaliere ripetute fino a 8 mg/kg (dose totale massima 896 mg) a pazienti adulti senza alcuna segnalazione di tossicità dose-limitante. In un caso spontaneo, è stata riportata la somministrazione di un dosaggio di 16 mg/kg/die a un paziente neonato. Non sono state osservate reazioni avverse associate a questa dose elevata.

Non vi è esperienza di sovradosaggio di micafungina. In caso di sovradosaggio devono essere intraprese misure generali di supporto e deve essere somministrato un trattamento sintomatico. Micafungina presenta un'alta percentuale di legame alle proteine e non è dializzabile.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **1.9 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antimicotici per uso sistemico, altri antimicotici per uso sistemico, codice ATC: J02AX05.

#### Meccanismo d'azione

Micafungina inibisce non competitivamente la sintesi di 1,3- $\beta$ -D-glucano, un componente essenziale della parete cellulare fungina. L'1,3- $\beta$ -D-glucano non è presente nelle cellule dei mammiferi.

Micafungina mostra attività fungicida contro la maggior parte delle specie di *Candida* e inibisce attivamente e in maniera significativa la crescita delle ife delle specie di *Aspergillus*.

#### Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

In modelli animali di candidiasi, è stata osservata una correlazione nel rapporto tra l'esposizione a micafungina e la MIC (AUC/MIC) e l'efficacia definita come il rapporto richiesto per prevenire la progressiva crescita fungina. In questi modelli era richiesto un rapporto di ~2.400 e ~1.300 rispettivamente per *C. albicans* e *C. glabrata*. Al dosaggio terapeutico raccomandato di Micafungina Xellia, è possibile conseguire questi valori per i ceppi wild-type di *Candida* spp.

#### Meccanismo(i) di resistenza

Come per tutti gli agenti antimicrobici, sono stati riportati casi di ridotta sensibilità e di resistenza e non si possono escludere fenomeni di resistenza crociata con altre echinocandine. La ridotta sensibilità alle echinocandine è stata associata a mutazioni dei geni Fks1 e Fks2 che codificano per una subunità importante della glucano-sintasi.

## Breakpoint

### Breakpoint EUCAST

<i>Specie di Candida</i>	Breakpoint della MIC (mg/l)	
	≤S (Sensibile)	>R (Resistente)
<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>	Evidenza insufficiente	
<i>Candida krusei</i> <sup>1</sup>	Evidenza insufficiente	
<i>Candida guilliermondii</i> <sup>1</sup>	Evidenza insufficiente	
Altre <i>Candida spp.</i>	Evidenza insufficiente	

<sup>1</sup> Le MIC per *C. tropicalis* corrispondono a valori di diluizione per raddoppio 1-2 volte più elevati rispetto a quelli relativi a *C. albicans* e *C. glabrata*. Nello studio clinico gli esiti positivi sono risultati lievemente inferiori dal punto di vista numerico per *C. tropicalis* rispetto a *C. albicans* a entrambe le dosi (100 e 150 mg al giorno). Tuttavia, la differenza non era significativa e non è noto se si possa tradurre in una differenza clinica rilevante. Le MIC per *C. krusei* corrispondono a valori di diluizione per raddoppio circa 3 volte più elevati rispetto a quelli relativi a *C. albicans* e, analogamente, quelle per *C. guilliermondii* corrispondono a valori di diluizione per raddoppio circa 8 volte più elevati. Inoltre, nelle sperimentazioni cliniche, solo un piccolo numero di casi interessava queste specie. Ciò significa che non esistono evidenze sufficienti in grado di indicare se la popolazione wild-type di questi patogeni possa essere considerata sensibile a micafungina.

### Informazioni provenienti da studi clinici

*Candidemia e candidiasi invasiva*: micafungina (100 mg/die o 2 mg/kg/die) ha dimostrato la stessa efficacia e una migliore tollerabilità dell'amfotericina B liposomiale (3 mg/kg) come trattamento di prima linea della candidemia e della candidiasi invasiva in uno studio di non inferiorità, randomizzato, in doppio cieco, multinazionale.

Micafungina e amfotericina B liposomiale sono stati somministrati per una durata mediana di 15 giorni (intervallo da 4 a 42 giorni nei pazienti adulti; da 12 a 42 giorni nei bambini).

La non inferiorità è stata dimostrata per i pazienti adulti e risultati simili sono stati dimostrati per le sottopopolazioni pediatriche (inclusi neonati e prematuri). I risultati di efficacia erano coerenti, indipendentemente dalla specie di *Candida* responsabile dell'infezione, dalla sede primaria di infezione e dalla condizione di neutropenia (vedere Tabella). Durante il trattamento, micafungina ha dimostrato, rispetto all'amfotericina B liposomiale, una minore diminuzione del picco medio della velocità di filtrazione glomerulare stimata ( $p < 0,001$ ) e una minore incidenza di reazioni correlate all'infusione ( $p = 0,001$ ).

**Successo globale del trattamento nel gruppo “per protocol”, studio sulla candidiasi invasiva**

	Micafungina		Amfotericina B liposomiale		Differenza % [IC al 95%]
	N	n (%)	N	n (%)	
<b>Pazienti adulti</b>					
Successo globale del trattamento	202	181 (89,6)	190	170 (89,5)	0,1 [-5,9, 6,1] †
Successo globale del trattamento in base alla condizione di neutropenia					
Neutropenia al basale	24	18 (75,0)	15	12 (80,0)	0,7 [-5,3, 6,7] ‡
Assenza di neutropenia al basale	178	163 (91,6)	175	158 (90,3)	
<b>Pazienti pediatrici</b>					
Successo globale del trattamento	48	35 (72,9)	50	38 (76,0)	-2,7 [-17,3, 11,9] §
Età <2 anni	26	21 (80,8)	31	24 (77,4)	
Neonati prematuri	10	7 (70,0)	9	6 (66,7)	
Neonati (età da 0 giorni a <4 settimane)	7	7 (100)	5	4 (80)	
Età 2-15 anni	22	14 (63,6)	19	14 (73,7)	
<b>Successo globale del trattamento combinato per adulti e bambini in base alla specie di <i>Candida</i></b>					
<i>Candida albicans</i>	102	91 (89,2)	98	89 (90,8)	
Specie non- <i>albicans</i> ¶: tutte	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)	

† Differenza nel tasso di successo globale tra micafungina e amfotericina B liposomiale con relativo intervallo di confidenza al 95% a due code in base a un' approssimazione alla distribuzione normale per grandi campioni.

‡ Aggiustato per la condizione di neutropenia, endpoint primario.

§ Il campione della popolazione pediatrica non era di dimensioni tali da consentire l'analisi di non inferiorità.

¶ Efficacia clinica è stata osservata anche (<5 pazienti) per le seguenti specie di *Candida*:

*C. guilliermondii*, *C. famata*, *C. lusitaniae*, *C. utilis*, *C. inconspicua* e *C. dubliniensis*.

**Candidiasi esofagea:** in uno studio randomizzato, in doppio cieco, che ha confrontato micafungina rispetto a fluconazolo nel trattamento di prima linea della candidiasi esofagea, 518 pazienti hanno ricevuto almeno una singola dose del medicinale in studio. La durata mediana del trattamento è stata di 14 giorni e la mediana della dose giornaliera media era di 150 mg per micafungina (n=260) e di 200 mg per fluconazolo (n=258). Al termine del trattamento, si è osservato un grado endoscopico pari a 0 (guarigione endoscopica) nell'87,7% (228/260) e nell'88,0% (227/258) dei pazienti rispettivamente nel gruppo micafungina e nel gruppo fluconazolo (IC al 95% per la differenza: [-5,9%, 5,3%]). Il limite inferiore dell'IC al 95% era al di sopra del margine predefinito di non-inferiorità del -10%, dimostrando la non-inferiorità. La natura e l'incidenza degli eventi avversi erano simili fra i due gruppi di trattamento.

**Profilassi:** micafungina si è dimostrato più efficace del fluconazolo nel prevenire le infezioni fungine invasive in una popolazione di pazienti ad alto rischio di sviluppo di infezioni fungine sistemiche (pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche [HSCT] in uno studio randomizzato, in doppio cieco, multicentrico). Il successo del trattamento è stato definito come l'assenza di un'infezione fungina sistemica comprovata, probabile o presunta al termine del trattamento e l'assenza di un'infezione fungina sistemica comprovata o probabile al termine dello studio. La maggior parte dei pazienti (97%, n=882) manifestava neutropenia al basale (<200 neutrofilii/μl). La neutropenia si è mantenuta per un periodo mediano di 13

giorni. Si è utilizzata una dose giornaliera fissa di 50 mg (1,0 mg/kg) per micafungina e di 400 mg (8 mg/kg) per fluconazolo. La durata media del trattamento è stata di 19 giorni per micafungina e di 18 giorni per fluconazolo nella popolazione adulta (n=798) e di 23 giorni per entrambi i bracci di trattamento nella popolazione pediatrica (n=84). Il tasso di successo del trattamento è risultato più elevato in modo statisticamente significativo per micafungina rispetto a fluconazolo (1,6% rispetto a 2,4% di infezioni breakthrough). Sono state osservate infezioni breakthrough da *Aspergillus* in 1 paziente nel gruppo micafungina e in 7 pazienti nel gruppo fluconazolo e infezioni breakthrough da *Candida* comprovate o probabili in 4 pazienti e in 2 pazienti rispettivamente nei due gruppi di trattamento. Altre infezioni breakthrough sono state causate da *Fusarium* (1 e 2 pazienti, rispettivamente) e da *Zygomycetes* (1 e 0 pazienti, rispettivamente). La natura e l'incidenza delle reazioni avverse erano simili fra i gruppi di trattamento.

### 1.10 Proprietà farmacocinetiche

#### Assorbimento

La farmacocinetica di micafungina è lineare nell'intervallo di dosi giornaliere da 12,5 mg a 200 mg e da 3 mg/kg a 8 mg/kg. Non vi sono evidenze di accumulo sistemico dopo somministrazioni ripetute e lo stato stazionario viene raggiunto generalmente in 4-5 giorni.

#### Distribuzione

Dopo somministrazione endovenosa le concentrazioni di micafungina si riducono in maniera biesponenziale. Il medicinale viene distribuito rapidamente nei tessuti. Nella circolazione sistemica micafungina presenta un'alta percentuale di legame alle proteine plasmatiche (>99%), in particolare all'albumina. Il legame all'albumina non dipende dalla concentrazione di micafungina (10-100 µg/ml). Il volume di distribuzione allo stato stazionario (V<sub>ss</sub>) è risultato di circa 18-19 litri.

#### Biotrasformazione

Il principale composto presente nella circolazione sistemica è micafungina nella sua forma immodificata. È stato dimostrato che micafungina viene metabolizzato in diversi composti; di questi, M-1 (forma catecolica), M-2 (forma metossilica di M-1) e M-5 (idrossilazione della catena laterale) sono stati identificati nella circolazione sistemica. L'esposizione a questi metaboliti è bassa ed essi non contribuiscono all'efficacia complessiva di micafungina.

Nonostante micafungina sia un substrato del CYP3A *in vitro*, l'idrossilazione da parte del CYP3A non rappresenta una via metabolica importante di micafungina *in vivo*.

#### Eliminazione ed escrezione

L'emivita media terminale è approssimativamente di 10-17 ore e si mantiene costante per dosi fino a 8 mg/kg e dopo somministrazione singola e ripetuta. La clearance totale è risultata di 0,15-0,3 ml/min/kg nei soggetti sani e nei pazienti adulti e non dipende dalla dose dopo somministrazione singola e ripetuta. Dopo una singola somministrazione endovenosa di <sup>14</sup>C-micafungina (25 mg) a volontari sani, l'11,6% della radioattività è stata ritrovata nell'urina e il 71,0% nelle feci nell'arco di 28 giorni. Questi dati indicano che l'eliminazione di micafungina è principalmente non

renale. Nel plasma i metaboliti M-1 e M-2 sono stati rilevati solo in tracce, mentre il metabolita M-5, presente in quantità maggiore, rappresentava un totale pari al 6,5% della molecola originaria.

### Popolazioni speciali

Pazienti pediatrici: nei pazienti pediatrici i valori di AUC sono risultati proporzionali alla dose nell'intervallo di dosi di 0,5-4 mg/kg. La clearance era influenzata dal peso, con valori medi di clearance aggiustata in base al peso 1,35 volte più elevati nei bambini più piccoli (da 4 mesi a 5 anni) e 1,14 volte più elevati nei pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e 11 anni. I bambini più grandi (12-16 anni) presentavano valori medi di clearance simili a quelli riscontrati nei pazienti adulti. La clearance media aggiustata in base al peso in bambini di età inferiore a 4 mesi è circa 2,6 volte maggiore rispetto a quella osservata nei bambini più grandi (12-16 anni) e 2,3 volte maggiore rispetto agli adulti.

Uno studio bridging di PK/PD ha dimostrato la penetrazione dose-dipendente di micafungina nel SNC con un'AUC minima di 170 µg\*h/l necessaria per raggiungere la massima eradicazione della carica fungina dai tessuti del SNC. La modellazione farmacocinetica nella popolazione ha dimostrato che una dose di 10 mg/kg in bambini di età inferiore a 4 mesi sarebbe sufficiente per raggiungere il livello di esposizione target per il trattamento delle infezioni da *Candida* del SNC.

Anziani: quando somministrato come infusione singola di 50 mg nell'arco di 1 ora, la farmacocinetica di micafungina negli anziani (età 66-78 anni) è risultata simile a quella osservata nei soggetti giovani (20-24 anni). Non è necessario alcun aggiustamento della dose negli anziani.

Pazienti con compromissione epatica: in uno studio condotto su pazienti con compromissione moderata della funzionalità epatica (punteggio Child-Pugh di 7-9) (n=8), la farmacocinetica di micafungina non ha mostrato differenze significative rispetto a quella osservata nei soggetti sani (n=8). Pertanto, non sono necessari aggiustamenti della dose nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata. In uno studio su pazienti con compromissione grave della funzionalità epatica (punteggio Child-Pugh di 10-12) (n=8), sono state osservate concentrazioni plasmatiche di micafungina più basse e concentrazioni plasmatiche del metabolita idrossido (M-5) più alte in confronto a quelle dei soggetti sani (n=8). Questi dati non sono sufficienti per dare supporto a una raccomandazione posologica nei pazienti con compromissione grave della funzionalità epatica.

Pazienti con compromissione renale: la presenza di una compromissione grave della funzionalità renale (velocità di filtrazione glomerulare [GFR] <30 ml/min) non ha influito significativamente sulla farmacocinetica di micafungina. Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale.

Sesso/razza: sesso e razza (caucasica, nera e orientale) non influenzano in maniera significativa i parametri farmacocinetici di micafungina. Non sono necessari aggiustamenti della dose di micafungina in base al sesso o alla razza.

## 1.11 Dati preclinici di sicurezza

Lo sviluppo di focolai di epatociti alterati (FAH) e di tumori epatocellulari nei ratti si è rivelato dipendente sia dalla dose sia dalla durata del trattamento con micafungina. Gli FAH osservati dopo un trattamento di 13 settimane o più prolungato persistevano dopo un periodo di sospensione di 13 settimane e ne è stata osservata la trasformazione a tumori epatocellulari dopo un periodo libero da trattamento che copriva l'intero arco di vita dei ratti. Non sono stati condotti studi di cancerogenesi standard, ma lo sviluppo di FAH è stato valutato in femmine di ratto per un periodo fino a 20 e 18 mesi dopo l'interruzione di un trattamento rispettivamente di 3 e 6 mesi. In entrambi gli studi è stato osservato un aumento di incidenza/del numero di tumori epatocellulari dopo i periodi liberi da trattamento di 18 e 20 mesi sia nel gruppo trattato con una dose elevata pari a 32 mg/kg/die sia nel gruppo trattato con dosi più basse (sebbene tale aumento non sia risultato statisticamente significativo). L'esposizione plasmatica alla soglia presunta per lo sviluppo di tumori nel ratto (cioè la dose alla quale non sono stati rilevati FAH e tumori epatici) rientrava nello stesso intervallo dell'esposizione clinica. La rilevanza del potenziale epatocancerogeno di micafungina per l'utilizzo terapeutico nell'uomo non è nota.

La tossicologia di micafungina in seguito a somministrazioni endovenose ripetute nel ratto e/o nel cane ha evidenziato effetti avversi a livello di fegato, tratto urinario, eritrociti e organi riproduttivi maschili. I livelli di esposizione a cui tali effetti avversi non si verificavano (NOAEL) rientravano nello stesso intervallo dei livelli di esposizione clinica o risultavano più bassi. Conseguentemente, è prevedibile l'occorrenza di questi effetti avversi nell'uso clinico di micafungina nell'uomo.

In prove farmacologiche standard di sicurezza, si sono resi evidenti effetti cardiovascolari e sul rilascio di istamina di micafungina, che sono risultati dipendenti dal tempo di infusione al di sopra della soglia. Il prolungamento del tempo di infusione, riducendo il picco di concentrazione plasmatica, sembrava diminuire questi effetti.

In studi di tossicità a dose ripetuta nel ratto i segni di epatotossicità consistevano in un aumento degli enzimi epatici e in alterazioni degenerative degli epatociti, accompagnate da segni di rigenerazione compensatoria. Nel cane gli effetti sul fegato consistevano in aumento del peso e ipertrofia centrolobulare, mentre non sono state osservate alterazioni degenerative degli epatociti.

In studi a dose ripetuta della durata di 26 settimane sui ratti si sono osservate vacuolizzazione dell'epitelio della pelvi renale così come vacuolizzazione e ispessimento (iperplasia) dell'epitelio vescicale. In un secondo studio di 26 settimane l'iperplasia delle cellule di transizione della vescica urinaria si è verificata con un'incidenza decisamente inferiore. Questi effetti si sono dimostrati reversibili in un periodo di follow-up di 18 mesi. La durata della somministrazione di micafungina in questi studi sui ratti (6 mesi) supera la normale durata della somministrazione di micafungina nei pazienti (vedere paragrafo 5.1).

Micafungina provoca emolisi nel sangue di coniglio *in vitro*. Nei ratti sono stati osservati segni di anemia emolitica dopo iniezioni in bolo ripetute di micafungina. In studi a dose ripetuta condotti nel cane non si è osservata anemia emolitica.

In studi di tossicità riproduttiva ed evolutiva è stato osservato un ridotto peso dei cuccioli alla nascita. Nei conigli alla dose di 32 mg/kg/die si è verificato un aborto. Ratti maschi trattati per via endovenosa per 9 settimane hanno sviluppato vacuolizzazione delle cellule epiteliali del dotto epididimale, aumento del peso dell'epididimo e riduzione degli spermatozoi (del 15%); tuttavia, in studi della durata di 13 e 26 settimane queste alterazioni non si sono verificate. In cani adulti si sono osservati atrofia dei tubuli seminiferi con vacuolizzazione dell'epitelio seminifero e diminuzione degli spermatozoi nell'epididimo in seguito a trattamento prolungato (39 settimane) ma non dopo 13 settimane di trattamento. Nei cani giovani un trattamento di 39 settimane non ha indotto lesioni ai testicoli e all'epididimo in maniera dose-dipendente alla fine del trattamento, ma dopo un periodo libero da trattamento di 13 settimane si è osservato un incremento dose-dipendente di queste lesioni nei gruppi in remissione trattati. In uno studio sulla fertilità e sullo sviluppo embrionale iniziale condotto nei ratti non si è osservata compromissione della fertilità maschile o femminile.

Micafungina non è risultato mutageno o clastogenico quando valutato in una batteria standard di test *in vitro* e *in vivo*, incluso uno studio *in vitro* sulla sintesi di DNA non programmata che utilizzava epatociti di ratto.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **1.12 Elenco degli eccipienti**

Lattosio monoidrato  
Acido citrico anidro (per aggiustare il pH)  
Idrossido di sodio (per aggiustare il pH)

### **1.13 Incompatibilità**

Questo medicinale non deve essere miscelato o infuso con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

### **1.14 Periodo di validità**

Flaconcino chiuso: 2 anni.

#### Concentrato ricostituito in flaconcino

Non refrigerare.

La stabilità chimica e fisica nelle condizioni d'uso è stata dimostrata fino a 48 ore a 25°C, se ricostituito con una soluzione per infusione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) o di glucosio 50 mg/ml (5%).

#### Soluzione per infusione diluita

Non refrigerare.

La stabilità chimica e fisica nelle condizioni d'uso è stata dimostrata fino a 96 ore a 25°C, se protetto dalla luce e diluito con una soluzione per infusione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) o di glucosio 50 mg/ml (5%).



Micafungina Xellia non contiene conservanti. Da un punto di vista microbiologico le soluzioni ricostituite e diluite devono essere utilizzate immediatamente. In caso contrario, i tempi e le condizioni d'uso e di conservazione prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore.

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1.15 Precauzioni particolari per la conservazione

### Flaconcini chiusi

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione e la diluizione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

## 1.16 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di vetro di tipo I da 10 ml con tappo in gomma bromobutilica e capsula tipo flip-off. Il flaconcino è avvolto con una pellicola protettiva per gli UV.

Dimensione della confezione: confezioni da 1 flaconcino.

## 1.17 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Micafungina Xellia non deve essere miscelata o infusa con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati di seguito. Utilizzando tecniche asettiche a temperatura ambiente, ricostituire e diluire Micafungina Xellia come segue:

1. Rimuovere la capsula di plastica dal flaconcino e disinfettare il tappo con alcol.
2. Iniettare asetticamente e lentamente in ciascun flaconcino, lungo la parete interna, 5 ml di soluzione per infusione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) o di glucosio 50 mg/ml (5%) (prelevati da un flacone/una sacca da 100 ml). Sebbene il concentrato sviluppi schiuma, è necessario fare qualsiasi sforzo per ridurre al minimo la quantità di schiuma generata. Per ottenere la dose richiesta in mg, si deve ricostituire un numero sufficiente di flaconcini di Micafungina Xellia (vedere la tabella seguente).
3. Ruotare il flaconcino delicatamente. **NON AGITARE**. La polvere si dissolverà completamente. Il concentrato deve essere utilizzato immediatamente. Il flaconcino è esclusivamente monouso. Pertanto, il concentrato ricostituito inutilizzato deve essere smaltito immediatamente (il volume di trasferimento è di circa 0,2 ml).
4. Da ciascun flaconcino deve essere prelevato tutto il concentrato ricostituito e trasferito nel flacone/nella sacca da cui era stato prelevato in precedenza. La soluzione per infusione diluita deve essere utilizzata immediatamente. La stabilità chimica e fisica nelle condizioni d'uso è stata dimostrata fino a 96 ore a 25°C, se protetto dalla luce e diluito come descritto sopra.
5. Il flacone/la sacca per infusione deve essere capovolto/a delicatamente per dissolvere la soluzione diluita, ma **NON** deve essere agitato/a al fine di evitare la formazione di schiuma. Non usare la soluzione se appare torbida o presenta del precipitato.
6. Il flacone/la sacca per infusione contenente la soluzione diluita deve essere inserito/a in una sacca opaca richiudibile, al fine di proteggerlo/a dalla luce.

### Preparazione della soluzione per infusione

<b>Dose (mg)</b>	<b>Flaconcino di Micafungina Xellia da utilizzare (mg/flaconcino)</b>	<b>Volume di cloruro di sodio (0,9%) o di glucosio (5%) da aggiungere a ciascun flaconcino</b>	<b>Volume (concentrazione) della polvere ricostituita</b>	<b>Infusione standard (portata a 100 ml) Concentrazione finale</b>
50	1 x 50	5 ml	circa 5 ml (10 mg/ml)	0,5 mg/ml
100	1 x 100	5 ml	circa 5 ml (20 mg/ml)	1,0 mg/ml
150	1 x 100 + 1 x 50	5 ml	circa 10 ml	1,5 mg/ml
200	2 x 100	5 ml	circa 10 ml	2,0 mg/ml

Dopo ricostituzione e diluizione, la soluzione deve essere somministrata per infusione endovenosa nell'arco di circa 1 ora.

### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Xellia Pharmaceuticals ApS  
Dalslandsgade 11  
2300 Copenhagen S  
Danimarca

### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

047135013 – “50 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione” – 1 flaconcino in vetro

047135025 – “100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione” – 1 flaconcino in vetro

### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

<Data della prima autorizzazione: {GG mese AAAA}>

<Data del rinnovo più recente: {GG mese AAAA}>

### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

<{MM/AAAA}>

<{GG/MM/AAAA}>

<{GG mese AAAA}>

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali <http://www.ema.europa.eu/>.