FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Micafungina Hikma 50 mg polvo para concentrado para solución para perfusión EFG
Micafungina Hikma 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Micafungina Hikma 50 mg polvo para concentrado para solución para perfusión EFG

Cada vial contiene micafungina sódica equivalente a 50 mg micafungina.
Tras su reconstitución, cada ml contiene 10 mg de micafungina.

Micafungina Hikma 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión EFG

Cada vial contiene micafungina sódica equivalente a 100 mg micafungina.
Tras su reconstitución, cada ml contiene 20 mg de micafungina.

Excipiente con efecto conocido:

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente "exento de sodio".

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución para perfusión.
Polvo blanco compacto.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Micafungina está indicado para:

Adultos, adolescentes ≥ 16 años y pacientes de edad avanzada:

- Tratamiento de la candidiasis invasiva.
- Tratamiento de la candidiasis esofágica en los pacientes en los que la terapia intravenosa es adecuada.
- Profilaxis de la infección por *Candida* en pacientes sometidos a trasplante alogénico de células precursoras hematopoyéticas o en pacientes que se espera que puedan presentar neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos < 500 células/microlitro(µl)) durante 10 o más días.

Niños (neonatos incluidos) y adolescentes < 16 años:

- Tratamiento de la candidiasis invasiva.
- Profilaxis de la infección por *Candida* en pacientes sometidos a trasplante

alogénico de células precursoras hematopoyéticas o en pacientes que se espera que puedan presentar neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos < 500 células/µl) durante 10 o más días.

La decisión sobre el uso de este medicamento debe tomarse teniendo en cuenta el riesgo potencial de desarrollo de tumores hepáticos (ver sección 4.4). Por lo tanto, este medicamento debe usarse solo cuando no resulte adecuado el uso de otros antifúngicos.

Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales/nacionales sobre el uso adecuado de agentes antifúngicos.

4.2. Posología y forma de administración

El tratamiento con este medicamento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento de infecciones fúngicas.

Posología

Las muestras para cultivos fúngicos y otros estudios de laboratorio relevantes (incluida la anatomía patológica) se deben obtener antes de iniciar el tratamiento, a fin de aislar e identificar el/los organismo/s causantes. El tratamiento se puede instaurar antes de conocerse los resultados de los cultivos y de los otros estudios de laboratorio. Sin embargo, una vez estén estos resultados disponibles, se debe ajustar el tratamiento antifúngico según corresponda.

La pauta posológica de micafungina depende del peso del paciente de acuerdo con las siguientes tablas:

Uso en pacientes adultos, adolescentes ≥ 16 años y pacientes de edad avanzada

Indicación		
	Peso > 40 kg	Peso ≤ 40 kg
Tratamiento de la candidiasis invasiva	100 mg/día*	2 mg/kg/día*
Tratamiento de la candidiasis esofágica	150 mg/día	3 mg/kg/día
Profilaxis de la infección por *Candida*	50 mg/día	1 mg/kg/día

*Si la respuesta del paciente no es la adecuada, por ejemplo, si los cultivos siguen siendo positivos o si su cuadro clínico no mejora, la dosis puede incrementarse a 200 mg/día en los pacientes que pesen > 40 kg o 4 mg/kg/día en los pacientes que pesen ≤ 40 kg.

Duración del tratamiento

Candidiasis invasiva: La duración del tratamiento para la infección por *Candida* debe ser, como mínimo, de 14 días. El tratamiento antifúngico debe continuarse durante al menos una semana más tras la obtención de dos cultivos sanguíneos consecutivos negativos, y ***después*** de la resolución de los síntomas y signos clínicos de la infección.

Candidiasis esofágica: Micafungina debe administrarse durante al menos una semana tras la resolución de los síntomas y signos clínicos.

Profilaxis de las infecciones por *Candida*: Micafungina debe administrarse durante al menos una semana tras la recuperación del recuento de neutrófilos.

Uso en niños ≥ 4 meses de edad hasta adolescentes < 16 años

Indicación		
	Peso corporal > 40 kg	Peso corporal ≤ 40 kg
Tratamiento de la candidiasis invasiva	100 mg/día*	2 mg/kg/día*

Profilaxis de la infección por *Candida*	50 mg/día	1 mg/kg/día

*Si la respuesta del paciente no es la adecuada (por ejemplo, si los cultivos siguen siendo positivos o si su cuadro clínico no mejora) la dosis puede incrementarse a 200 mg/día en pacientes que pesen > 40 kg o a 4 mg/kg/día en pacientes que pesen ≤ 40 kg.

Uso en niños (neonatos incluidos) < 4 meses de edad

Indicación	
Tratamiento de la candidiasis invasiva	4 -10 mg/kg/día*
Profilaxis de la infección por *Candida*	2 mg/kg/día

*La dosificación de 4 mg/kg de micafungina en niños menores de 4 meses de edad se aproxima a la exposición al fármaco alcanzada en adultos que reciben 100 mg/día para el tratamiento de la candidiasis invasiva. Si se sospecha infección del sistema nervioso central (SNC), se debe usar una dosis mayor (por ejemplo, 10 mg/kg) debido a la penetración dosis-dependiente de micafungina en el SNC (ver sección 5.2).

Duración del tratamiento
Candidiasis invasiva: La duración del tratamiento para la infección por *Candida* debe ser, como mínimo, de 14 días. El tratamiento antifúngico debe continuarse durante al menos una semana tras la obtención de dos cultivos sanguíneos consecutivos negativos, y ***después*** de la resolución de los síntomas y signos clínicos de la infección.

Profilaxis de las infecciones por *Candida*: Micafungina debe administrarse durante al menos una semana tras la recuperación del recuento de neutrófilos. La experiencia sobre el uso de Micafungina Hikma en pacientes menores de dos años es limitada.

Insuficiencia hepática
No se precisa ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (ver sección 5.2). En la actualidad no se dispone de suficientes datos relativos al uso de micafungina en pacientes con insuficiencia hepática grave y, por tanto, no se recomienda su uso en dichos pacientes (ver sección 4.4 y 5.2).

Insuficiencia renal
No se precisa ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2).

Población pediátrica
No se ha establecido adecuadamente la seguridad y eficacia de las dosis de 4 y 10 mg/kg en niños menores de 4 meses de edad (neonatos incluidos) para el tratamiento de la candidiasis invasiva con afectación del SNC. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2.

Forma de administración

Para uso intravenoso.
Tras su reconstitución y dilución, la solución se administrará mediante perfusión intravenosa durante aproximadamente 1 hora. Las perfusiones realizadas con mayor rapidez suelen desencadenar con más frecuencia reacciones mediadas por histamina.
Ver sección 6.6 para leer las instrucciones para la reconstitución.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, a otras equinocandinas o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Efectos hepáticos:
En ratas, tras un periodo de tratamiento de 3 meses o superior se observó el desarrollo de focos de alteración hepatocitaria (FAH) y de tumores hepatocelulares. El supuesto umbral para el desarrollo de tumores en ratas se encontraba aproximadamente en el rango de la exposición clínica. Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo. Hay que monitorizar estrechamente la función hepática durante el tratamiento con micafungina. Para minimizar el riesgo de regeneración adaptativa y la potencial formación posterior de un tumor hepático, se recomienda interrumpir cuanto antes el tratamiento si los niveles de alanina aminotransferasa/aspartato aminotransferasa (ALAT/ASAT) se incrementan de forma significativa y persistente. El tratamiento con micafungina debe llevarse a cabo en base a una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo, particularmente en los pacientes que padecen una insuficiencia hepática grave o una insuficiencia hepática crónica con procesos preneoplásicos comprobados, como fibrosis hepática avanzada, cirrosis, hepatitis vírica, trastorno hepático neonatal o defecto enzimático congénito, o que están recibiendo un tratamiento concomitante con propiedades hepatotóxicas o genotóxicas.

El tratamiento con micafungina se asoció con un deterioro significativo de la función hepática (incremento de ALAT, ASAT o de la bilirrubina total > 3 veces LSN) tanto en voluntarios sanos como en pacientes. En algunos pacientes se han notificado alteraciones hepáticas más graves, hepatitis o fracaso hepático con casos mortales. Los pacientes pediátricos menores de un año, tienen más probabilidad de sufrir una lesión hepática (ver sección 4.8).

Reacciones anafilácticas

Durante la administración de micafungina pueden producirse reacciones anafilácticas/anafilactoides, incluido shock. Si se producen estas reacciones, debe suspenderse la perfusión de micafungina y administrarse el tratamiento adecuado.

Reacciones cutáneas

Se han notificado reacciones cutáneas exfoliativas, como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Si los pacientes presentan exantema, deben ser cuidadosamente monitorizados, y si las lesiones progresan, debe suspenderse el tratamiento con micafungina.

Hemólisis

Se han notificado casos raros de hemólisis, incluyendo hemólisis intravascular aguda o anemia hemolítica, en pacientes tratados con micafungina. Los pacientes con datos clínicos o de laboratorio de hemólisis durante el tratamiento con micafungina deben ser cuidadosamente monitorizados para detectar cualquier empeoramiento de estas condiciones hemolíticas, y para evaluar la relación beneficio/riesgo de continuar con el tratamiento con micafungina.

Efectos renales

Micafungina puede causar alteraciones renales, fracaso renal y resultados anómalos en las pruebas de función renal. Los pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados para detectar cualquier empeoramiento de la función renal.

Interacciones con otros medicamentos

La coadministración de micafungina y anfotericina B desoxicolato debe usarse solo cuando los beneficios superan claramente a los riesgos, con una estrecha monitorización de las toxicidades de anfotericina B desoxicolato (ver sección 4.5).

En los pacientes tratados con sirolimus, nifedipino o itraconazol en combinación con micafungina debe monitorizarse la toxicidad de sirolimus, nifedipino o itraconazol, y, si es necesario, debe reducirse la dosis de estos medicamentos (ver sección 4.5).

Población pediátrica

La incidencia de algunas reacciones adversas fue superior en los pacientes pediátricos que en los adultos (ver sección 4.8).

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente 'exento de sodio.'

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Micafungina tiene un escaso potencial de interacción con los medicamentos metabolizados a través de las vías mediadas por el citocromo CYP3A.

Se llevaron a cabo estudios de interacciones farmacológicas en individuos sanos para evaluar el potencial de interacción entre micafungina y micofenolato mofetilo, ciclosporina, tacrolimus, prednisolona, sirolimus, nifedipino, fluconazol, ritonavir, rifampicina, itraconazol, voriconazol y anfotericina B. En estos estudios no se observaron alteraciones farmacocinéticas de micafungina. No se precisan ajustes de la dosis de micafungina cuando estos medicamentos se administran de forma concomitante. La exposición (AUC) de itraconazol, sirolimus y nifedipino se incrementó ligeramente en presencia de micafungina (22%, 21% y 18%, respectivamente).

La coadministración de micafungina y anfotericina B desoxicolato se asoció con un incremento del 30% de la exposición a anfotericina B desoxicolato. Ya que esto puede tener importancia clínica, esta coadministración debe usarse solo cuando los beneficios superan claramente a los riesgos, con una estrecha monitorización de las toxicidades de anfotericina B desoxicolato (ver sección 4.4).

En los pacientes tratados con sirolimus, nifedipino o itraconazol en combinación con micafungina debe monitorizarse la toxicidad de sirolimus, nifedipino o itraconazol, y, si es necesario, debe reducirse la dosis de estos medicamentos (ver sección 4.4).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de micafungina en mujeres embarazadas. En estudios en animales se observó que micafungina atraviesa la barrera placentaria y se observó toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en humanos.
Este medicamento no se debe utilizar durante el embarazo, a menos que sea claramente necesario.

Lactancia

Se desconoce si micafungina se excreta en la leche humana materna. Los estudios realizados en animales han demostrado la excreción de micafungina en la leche materna. Se debe decidir si interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con este medicamento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con este medicamento para la madre.

Fertilidad

En estudios en animales se ha observado toxicidad testicular (ver sección 5.3). Micafungina puede alterar potencialmente la fertilidad masculina en humanos.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de micafungina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, se debe informar a los pacientes de que se han notificado casos de mareo durante el tratamiento con micafungina. (ver sección 4.8)

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Basado en la experiencia en ensayos clínicos: en total, el 32,2% de los pacientes presentaron reacciones adversas. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron náuseas (2,8%), incremento de la fosfatasa alcalina en sangre (2,7%), flebitis (2,5%, principalmente en pacientes infectados por VIH con vías periféricas), vómitos (2,5%) e incremento de la aspartato aminotransferasa (2,3%).

Tabla de reacciones adversas

En la siguiente tabla se enumeran las reacciones adversas en función de la clasificación por órganos y sistemas, y de acuerdo con el término preferido por MedDRA. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Clasificación de Órganos y Sistemas	**Frecuente** ≥ 1/100 a < 1/10	**Poco frecuente** ≥ 1/1.000 a < 1/100	**Rara** ≥ 1/10.000 a < 1/1.000	**No conocida** (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	leucopenia, neutropenia, anemia	pancitopenia, trombocitopenia, eosinofilia, hipoalbuminemia	anemia hemolítica, hemolisis (ver sección 4.4)	coagulación intravascular diseminada
Trastornos del sistema inmune		reacción anafiláctica/ anafilactoide (ver sección 4.4), hipersensibilidad		shock anafiláctico y anafilactoide (ver sección 4.4)
Trastornos endocrinos		hiperhidrosis		
Trastornos del metabolismo y la nutrición	hipopotasemia, hipomagnesemia, hipocalcemia	hiponatremia, hiperpotasemia, hipofosfatemia, anorexia		
Clasificación de Órganos y Sistemas	**Frecuente** ≥ 1/100 a < 1/10	**Poco frecuente** ≥ 1/1.000 a < 1/100	**Rara** ≥ 1/10.000 a < 1/1.000	**No conocida** (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos psiquiátricos		insomnio, ansiedad, confusión		

Trastornos del sistema nervioso	cefalea	somnolencia, temblor, mareo, disgeusia		
Trastornos cardiacos		taquicardia, palpitaciones, bradicardia		
Trastornos vasculares	flebitis	hipotensión, hipertensión, sofocos		shock
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		disnea		
Trastornos gastrointestinales	náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal	dispepsia, estreñimiento		
Trastornos hepatobiliares	incremento de la fosfatasa alcalina en sangre, incremento de la aspartato aminotransferasa, incremento de la alanina aminotransferasa, incremento de la bilirrubina en sangre (incluyendo hiperbilirrubinemia), pruebas hepáticas funcionales anómalas	fracaso hepático (ver sección 4.4), incremento de la gammaglutamiltransferasa, ictericia, colestasis, hepatomegalia, hepatitis		lesión hepatocelular con casos mortales (ver sección 4.4)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	exantema	eritema, urticaria, prurito		Erupción cutánea tóxica, eritema multiforme, síndrome de Stevens- Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (ver sección 4.4)
Trastornos renales y urinarios		incremento de la creatinina sérica, incremento de la urea sérica, empeoramiento de la insuficiencia renal		alteración renal (ver sección 4.4), fracaso renal agudo
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	pirexia, rigidez	trombosis en el lugar de inyección, inflamación en el lugar de perfusión, dolor en el lugar de inyección, edema periférico		
Exploraciones complementarias		incremento de la lactato deshidrogenasa en sangre		

Descripción de algunas reacciones adversas seleccionadas

Posibles síntomas de tipo alérgico
En los ensayos clínicos se han notificado síntomas como exantema y rigidez. La mayoría fueron de intensidad leve a moderada, y no limitaron el tratamiento. Durante el tratamiento con micafungina y solo en pacientes con enfermedades subyacentes graves (como SIDA en fase avanzada, neoplasias), que requerían múltiples medicaciones concomitantes, se notificaron reacciones graves de forma poco frecuente (p. ej. reacción anafiláctica 0,2%, 6/3028).

Reacciones hepáticas adversas
La incidencia global de reacciones hepáticas adversas en los pacientes tratados con micafungina en ensayos clínicos fue de 8,6% (260/3028). La mayoría de las reacciones hepáticas adversas fueron leves y moderadas. Las reacciones más frecuentes fueron el incremento de fosfatasa alcalina (FA) (2,7%), ASAT (2,3%), ALAT (2,0%), bilirrubina en sangre (1,6%) y las alteraciones en las pruebas de función hepática (1,5%). Algunos pacientes (1,1%; 0,4% graves) interrumpieron el tratamiento debido a algún acontecimiento hepático. De forma poco frecuente, se observaron casos de insuficiencia hepática grave (ver sección 4.4).

Reacciones locales en el lugar de la inyección
Ninguna de las reacciones adversas en el lugar de la inyección limitó el tratamiento.

Población pediátrica

La incidencia de algunas reacciones adversas (enumeradas en la siguiente tabla) fue superior en los pacientes pediátricos que en los adultos. Además, los pacientes pediátricos menores de 1 año de edad experimentaron con el doble de frecuencia un incremento en ALAT, ASAT y FA que los pacientes pediátricos de mayor edad (ver sección 4.4). La razón más probable para estas diferencias fueron las diferentes enfermedades que sufren estos pacientes en comparación con los adultos u otros pacientes pediátricos de mayor edad observadas en los ensayos clínicos. Al inicio del ensayo, la proporción de pacientes pediátricos con neutropenia era varias veces superior a la de los pacientes adultos (40,2% y 7,3% de niños y adultos, respectivamente), al igual que pacientes TCPH alogénicos (29,4% y 13,4% respectivamente) y tumores hematológicos (29,1% y 8,7%, respectivamente).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
frecuentes	trombocitopenia
Trastornos cardiacos	
poco frecuentes	taquicardia
Trastornos vasculares	
frecuentes	hipertensión, hipotensión
Trastornos hepatobiliares	
frecuentes	hiperbilirrubinemia, hepatomegalia
Trastornos renales y urinarios	
frecuentes	fracaso renal agudo, incremento de la urea en sangre

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano www.noticaRAM.es.

4.9. Sobredosis

En los ensayos clínicos, se han administrado dosis diarias repetidas de hasta 8 mg/kg (dosis total máxima de 896 mg) a pacientes adultos, sin describirse una toxicidad limitante de la dosis. En un caso espontáneo se notificó la administración de una dosis de 16 mg/kg/día en un paciente recién nacido. No se observaron reacciones adversas asociadas a esta dosis elevada. No se dispone de experiencia relacionada con sobredosis de micafungina. En caso de sobredosis, se deberá administrar un tratamiento sintomático y medidas generales de apoyo. Micafungina se une fuertemente a las proteínas y no es dializable.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antimicóticos de uso sistémico, otros antimicóticos para uso sistémico, código ATC: J02AX05

Mecanismo de acción

Micafungina inhibe de forma no competitiva la síntesis de 1,3-β-D-glucano, un componente esencial de la pared celular fúngica. 1,3-β-D-glucano no está presente en las células de los mamíferos.

Micafungina presenta actividad fungicida frente a la mayoría de las especies de *Candida* e inhibe de forma importante el crecimiento activo de los filamentos (*hyphae*) de las especies de *Aspergillus*.

Relación FC-FD

En los modelos animales de candidiasis, se observó una correlación entre la exposición a micafungina dividida por la CMI (AUC/CMI) y la eficacia definida como el ratio necesario para inhibir el crecimiento fúngico progresivo. En estos modelos, se necesitó un ratio de ~2400 y ~1300 para *C. albicans* y *C. glabrata*, respectivamente. Estos ratios se alcanzan para la distribución de *Candida* spp de tipo salvaje, a la dosis terapéutica recomendada de micafungina.

Mecanismos de resistencia

Al igual que ocurre con todos los agentes antimicrobianos, se han notificado casos de sensibilidad reducida y resistencia, no han de descartarse resistencias cruzadas con otras equinocandinas. La sensibilidad reducida a las equinocandinas se ha asociado a mutaciones en los genes codificantes de Fks1 y Fks2 para una subunidad principal de la glucano sintetasa.

Puntos de corte

Puntos de corte establecidos por el EUCAST

Especies de Candida	Puntos de corte de CMI (mg/l)	
	≤S (Sensible)	>R (Resistente)
Candida albicans	0,016	0,016
Candida glabrata	0,03	0,03
Candida parapsilosis	0,002	2
Candida tropicalis [1]	Evidencia insuficiente	
Candida krusei[1]	Evidencia insuficiente	
Candida guilliermondii[1]	Evidencia insuficiente	
Otras *Candida spp.*	Evidencia insuficiente	

[1] Las CMIs para *C. tropicalis* son 1-2 diluciones más altas que para *C. albicans* y *C. glabrata*. El éxito en el estudio clínico fue numéricamente, ligeramente inferior para *C. tropicalis* que para *C. albicans* a ambas dosis (100 y 150 mg al día). Sin embargo, la diferencia no fue significativa y no se sabe si se traduce en una diferencia clínica relevante. Las CMIs para *C. krusei* son aproximadamente 3 diluciones más altas que aquellas para *C. albicans* y, del mismo modo, aquellas para *C. guilliermondii* son aproximadamente 8 diluciones más altas. Además, sólo un pequeño número de casos involucraron estas especies en los ensayos clínicos. Esto significa, que no hay evidencia suficiente para indicar que la población salvaje de estos patógenos se puede considerar susceptible a micafungina.

Información obtenida a partir de ensayos clínicos

Candidemia y candidiasis invasiva: Micafungina (100 mg/día o 2 mg/kg/día) fue igual de eficaz y mejor tolerada que anfotericina B liposomal (3 mg/kg) como tratamiento de primera línea de la candidemia y de la candidiasis invasiva en un ensayo aleatorizado, doble ciego, multinacional de no inferioridad. Micafungina y anfotericina B liposomal se administraron durante una mediana de duración de 15 días (rango de 4 a 42 días en adultos; de 12 a 42 días en niños).
La no inferioridad se demostró para los pacientes adultos y se obtuvieron resultados similares para las subpoblaciones pediátricas (neonatos y prematuros incluidos). Los resultados de eficacia fueron consistentes, con independencia de las especies de *Candida* causales, del sitio original de la infección y del estado de neutropenia (ver la Tabla). Micafungina mostró un menor descenso medio del pico de la tasa estimada de filtración glomerular durante el tratamiento (P<0,001) y una menor incidencia de reacciones asociadas a la perfusión (P=0,001) que anfotericina B liposomal.

Éxito global del tratamiento en el grupo de tratamiento por protocolo, estudio de candidiasis invasiva

	Micafungina		**Anfotericina B liposomal**		**% Diferencia [IC 95%]**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	
Pacientes adultos					
Éxito global del tratamiento	202	181 (89,6)	190	170 (89,5)	0,1 [-5,9, 6,1] †
Éxito global del tratamiento respecto al estado de la neutropenia					
Neutropenia al comienzo	24	18 (75,0)	15	12 (80,0)	0,7 [-5,3, 6,7] ‡
Sin neutropenia al comienzo	178	163 (91,6)	175	158 (90,3)	
Pacientes pediátricos					
Éxito global del tratamiento	48	35 (72,9)	50	38 (76,0)	-2,7 [-17,3, 11,9] §
< 2 años de edad	26	21 (80,8)	31	24 (77,4)	
Prematuros	10	7 (70,0)	9	6 (66,7)	
Neonatos (0 días a < 4 semanas)	7	7 (100)	5	4 (80)	
2 a 15 años de edad	22	14 (63,6)	19	14 (73,7)	
Éxito global de tratamiento combinado para adultos y niños según la especie de *Candida*					
Candida albicans	102	91 (89,2)	98	89 (90,8)	
Especies diferentes a *albicans*: ¶ todas	151	133 (88,1)	140	123 (87,9)	
C. tropicalis	59	54 (91,5)	51	49 (96,1)	
C. parapsilosis	48	41 (85,4)	44	35 (79,5)	
C. glabrata	23	19 (82,6)	17	14 (82,4)	
C. krusei	9	8 (88,9)	7	6 (85,7)	

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

† Tasa de micafungina menos tasa de anfotericina B liposomal e intervalo de confianza bilateral del 95% para la diferencia en la tasa global de éxito se basa en una aproximación normal con una muestra grande.
‡ Ajustado para el estado de la neutropenia; variable primaria.
§ La población pediátrica no se incluyó en la prueba de no inferioridad.
¶ La eficacia clínica también se observó (< 5 pacientes) en las siguientes especies *Candida: C. guilliermondii*, *C. famata*, *C. lusitaniae*, *C. utilis*, *C. inconspicua* and *C. dubliniensis*.

Candidiasis esofágica: En un ensayo aleatorizado, doble ciego de micafungina frente a fluconazol en el tratamiento de primera línea para la candidiasis esofágica, 518 pacientes recibieron al menos una dosis del medicamento de estudio. La mediana de duración del tratamiento fue de 14 días y la mediana de dosis media diaria fue de 150 mg para micafungina (N=260) y de 200 mg para fluconazol (N=258). El grado endoscópico observado al final del tratamiento fue de 0 (cura endoscópica) para el 87,7% (228/260) y el 88,0% (227/258) de los pacientes en los grupos de micafungina y fluconazol, respectivamente (IC de 95% para una diferencia: [-5,9%, 5,3%]). El límite inferior del IC de 95% se encontraba por encima del margen predefinido de no inferioridad del -10%, demostrando no inferioridad. La naturaleza e incidencia de los efectos adversos fueron similares entre los grupos de tratamiento.

Profilaxis: micafungina fue más eficaz que fluconazol en la prevención de infecciones fúngicas invasivas en una población de pacientes con alto riesgo de desarrollar una infección fúngica sistémica (pacientes sometidos a un trasplante de células precursoras hematopoyéticas [TCPH] en un ensayo aleatorizado, doble ciego, multicéntrico). El éxito de tratamiento se definió como la ausencia hasta el final del ensayo de infección fúngica sistémica, ya sea demostrada, probable o sospechosa. La mayoría de los pacientes (97%, N=882) tenían neutropenia al inicio (< 200 neutrófilos/µl). La neutropenia persistió durante una mediana de 13 días. Se fijó una dosis diaria de 50 mg (1,0 mg/kg) para micafungina y de 400 mg (8 mg/kg) para fluconazol. El periodo medio de tratamiento fue de 19 días para micafungina y de 18 días para fluconazol en la población adulta (N=798) y de 23 días para los dos ramas de tratamiento en la población pediátrica (N=84).
La tasa de éxito del tratamiento fue desde un punto de vista estadístico significativamente superior para micafungina que para fluconazol (1,6% frente al 2,4% de infecciones de brecha). Se observaron infecciones de brecha por *Aspergillus* en 1 frente a 7 pacientes y se observaron infecciones de brecha por *Candida* demostradas o probables en 4 y 2 pacientes de los grupos de micafungina y fluconazol, respectivamente. Otras infecciones de brecha fueron causadas por *Fusarium* (1 y 2 pacientes, respectivamente) y *Zygomycetes* (1 y 0 pacientes, respectivamente). La naturaleza e incidencia de las reacciones adversas fue similar entre los dos grupos de tratamiento.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La farmacocinética es lineal en todo el rango de dosis diarias desde 12,5 mg a 200 mg, y desde 3 mg/kg a 8 mg/kg. No existe evidencia de acumulación sistémica con la administración repetida y el estado estacionario se alcanza normalmente en 4 ó 5 días.

Distribución

Tras la administración intravenosa, las concentraciones de micafungina muestran un descenso biexponencial. El medicamento se distribuye rápidamente en los tejidos.
En la circulación sistémica, micafungina se une fuertemente a las proteínas plasmáticas (> 99%), fundamentalmente a la albúmina. La unión a albúmina es independiente de la concentración de micafungina (10–100 µg/ml).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

El volumen de distribución en el estado estacionario (Vss) fue aproximadamente de 18-19 litros.

Biotransformación

Micafungina no modificada es el compuesto principal en la circulación sistémica. Se ha demostrado que micafungina se metaboliza en varios compuestos; se han detectado los compuestos M-1 (forma catecol), M-2 (forma metoxi de M1) y M-5 (hidroxilación en la cadena lateral) de micafungina en la circulación sistémica. La exposición a estos metabolitos es baja, y éstos no contribuyen a la eficacia global de micafungina.
Aunque micafungina es un sustrato del citocromo CYP3A *in vitro*, la hidroxilación por CYP3A no es una vía principal para el metabolismo de micafungina *in vivo*.

Eliminación y excreción

La semivida terminal media es aproximadamente 10-17 horas, y se mantiene consistente entre dosis de hasta 8 mg/kg, y tras la administración única y la administración repetida. El aclaramiento total fue de 0,15-0,3 ml/min/kg en sujetos sanos y en pacientes adultos, y es independiente de la dosis tras la administración única y la administración repetida.
Tras la administración de una única dosis intravenosa de ^{14}C-micafungina (25 mg) a voluntarios sanos, el 11,6% de la radiactividad se detectó en orina y el 71,0% en las heces, durante 28 días. Estos datos indican que la eliminación de micafungina es fundamentalmente no renal. Los metabolitos M-1 y M-2 se detectaron en plasma únicamente en concentraciones traza y el metabolito M-5, el más abundante, constituyó un total del 6.5%, en relación al compuesto origen.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos: En los pacientes pediátricos, los valores de AUC fueron, a lo largo del rango de dosis de 0,5-4 mg/kg, proporcionales a la dosis. El aclaramiento se vio afectado por el peso, con valores medios de eliminación ajustados por el peso, 1,35 veces superiores en niños pequeños (de 4 meses a 5 años de edad) y 1,14 veces superiores en pacientes pediátricos de entre 6 a 11 años de edad. Los niños mayores (12-16 años) presentaron valores medios de aclaramiento similares a los determinados en los pacientes adultos. El aclaramiento medio ajustado por peso en niños menores de 4 meses de edad es aproximadamente 2,6 veces superior al de niños mayores (12-16 años) y 2,3 veces superior al de los adultos.

El estudio puente FC/FD demostró una penetración dosis-dependiente de micafungina en el SNC con el mínimo AUC de 170 µg*h/L requerido para conseguir la máxima erradicación de la carga fúngica en los tejidos del SNC. El modelo FC poblacional demostró que una dosis de 10mg/kg en niños menores de 4 meses de edad sería suficiente para alcanzar la exposición objetivo para el tratamiento de las infecciones por *Candida* del SNC.

Pacientes de edad avanzada: Cuando se administró una única perfusión de 50 mg a lo largo de 1 hora, la farmacocinética de micafungina en pacientes de edad avanzada (con edades entre 66 y 78 años) fue similar a la de los sujetos jóvenes (20-24 años). No se precisa de ningún ajuste de dosis en personas mayores.

Pacientes con insuficiencia hepática: En un ensayo llevado a cabo en pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación Child-Pugh 7-9), (n=8), la farmacocinética de micafungina no difirió significativamente de la de las personas sanas (n=8). Por lo tanto, no se precisa realizar ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. En un estudio realizado en pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación Child-Pugh 10-12) (n=8), se han observado concentraciones plasmáticas inferiores de micafungina y superiores de metabolito hidroxilado (M-5) comparado con sujetos sanos (n=8). Estos datos son insuficientes para apoyar la recomendación de dosificación en pacientes con insuficiencia hepática grave.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Pacientes con insuficiencia renal: La insuficiencia renal grave (Tasa de filtración glomerular [TFG] < 30 ml/min) no afectó de forma significativa a la farmacocinética de micafungina. No se precisa realizar ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Sexo/Raza: El sexo y la raza (caucásica, negra y oriental) no tuvieron influencia significativa sobre los parámetros farmacocinéticos de micafungina. No se requiere ajuste de dosis de micafungina en función del sexo o de la raza.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

El desarrollo de focos de alteración hepatocitaria (FAH) y de tumores hepatocelulares en ratas dependía tanto de la dosis como de la duración del tratamiento con micafungina. Los FAH registrados tras un tratamiento de 13 semanas o más persistieron después de haber retirado el tratamiento durante un periodo de 13 semanas y evolucionaron a tumores hepatocelulares tras un periodo sin tratamiento que perduró durante el periodo de vida de las ratas. No se han llevado a cabo estudios de carcinogenicidad, pero se evaluó el desarrollo de FAH en ratas hembra tras haber transcurrido 20 y 18 meses de haber interrumpido el tratamiento de 3 y 6 meses respectivamente. En ambos estudios se observó un mayor número/incidencias de tumores hepatocelulares tras los periodos sin tratamiento de 18 y 20 meses de duración, tanto en el grupo con dosis bajas de 32 mg/kg/día como en el grupo con dosis altas (aunque no fueron estadísticamente significativos). La exposición plasmática en el presunto umbral para el desarrollo de tumores en ratas (es decir, la dosis en la que no se detectan ni FAH ni tumores hepáticos) se encontraba dentro del rango de la exposición clínica. Se desconoce la relevancia del potencial hepatocarcinogénico de la micafungina en el uso terapéutico en humanos.

Los estudios toxicológicos de micafungina mostraron, tras administrar repetidas dosis intravenosas en ratas y/o perros, efectos adversos en el hígado, tracto urinario, hematíes y órganos reproductores masculinos. Los niveles de exposición a los que no aparecen estos efectos (NOAEL) estaban en el mismo rango que los niveles clínicos de exposición o por debajo de éstos. Por lo tanto, la aparición de estos efectos adversos cabría esperarse durante el uso clínico humano de micafungina.

En las pruebas estándar de seguridad farmacológica los efectos cardiovasculares y de liberación de histamina producidos por micafungina fueron evidentes, y parecieron depender del tiempo de duración por encima del umbral. La prolongación del tiempo de perfusión, que reduce el pico de concentración en plasma, parece reducir estos efectos.

En estudios de toxicidad con dosis repetidas en ratas, los signos de hepatotoxicidad incluyeron incrementos en los niveles de enzimas hepáticas y cambios degenerativos de los hepatocitos, acompañados de signos de regeneración compensatoria. En perro, los efectos hepáticos observados fueron incremento de peso e hipertrofia centrilobular; no se observaron cambios degenerativos de los hepatocitos.

En ratas, se observó la vacuolización del epitelio renal pélvico, así como vacuolización y engrosamiento (hiperplasia) del epitelio de la vejiga en estudios de 26 semanas con dosis repetidas. En otro estudio de 26 semanas de duración, la hiperplasia de células transicionales de la vejiga urinaria presentó una incidencia mucho menor. Tras un periodo de seguimiento de 18 meses, se demostró la reversibilidad de estos signos. La duración de la administración de micafungina en estos estudios con ratas (6 meses) excede la duración habitual de la administración de micafungina en pacientes (ver sección 5.1).

Micafungina hemolizó la sangre de conejo *in vitro*. En las ratas, se observaron signos de anemia hemolítica cuando se administraron repetidas dosis rápidas de micafungina intravenosa. En estudios a dosis repetidas realizados en perros, no se observó anemia hemolítica.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

En los estudios de toxicidad sobre el desarrollo y la reproducción, se observó una reducción del peso de los cachorros al nacer. Hubo un aborto en conejos con dosis de 32 mg/kg/día. Las ratas macho tratadas por vía intravenosa durante 9 semanas mostraron vacuolización de las células epiteliales del epidídimo ductal, incrementos en el peso del epidídimo y una reducción del número de células espermáticas (en un 15%); no obstante, en estudios de 13 y 26 semanas de duración no aparecieron estos cambios. En perros adultos, se observaron efectos como atrofia de los túbulos seminíferos con vacuolización del epitelio seminífero y disminución de esperma en los epidídimos, tras el tratamiento prolongado (39 semanas), pero no después de 13 semanas de tratamiento. En los perros jóvenes, las 39 semanas de tratamiento no indujeron lesiones en los testículos ni en el epidídimo de forma dosis dependiente al final del tratamiento, pero tras un periodo de 13 semanas sin tratamiento, sí se hizo patente un incremento dosis dependiente de estas lesiones en los grupos tratados. No se observó ninguna alteración de la fertilidad masculina o femenina en los estudios de fertilidad y de desarrollo embriológico en ratas.

Micafungina no resultó mutagénica o clastogénica cuando se evaluaron sus acciones mediante una batería estándar de pruebas *in vitro* e *in vivo*, entre los que se encontraba un estudio *in vitro* sobre síntesis no programada de ADN utilizando hepatocitos de rata.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa monohidrato
Ácido cítrico anhidro (para ajustar el pH)
Hidróxido sódico (para ajustar el pH)

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse o infundirse de forma simultánea con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3. Periodo de validez

Vial sin abrir: 24 meses.

Concentrado reconstituido en el vial

Se ha comprobado la estabilidad química y física del producto en uso durante 48 horas a 25ºC, cuando se reconstituye con solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) para perfusión o con solución de glucosa 50 mg/ml (5%) para perfusión.

Solución diluida para perfusión

Se ha comprobado que la estabilidad química y física que permite su uso es de 96 horas a 25ºC, protegida de la luz, cuando se diluye con solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) para perfusión o con solución de glucosa 50 mg/ml (5%) para perfusión.

Micafungina Hikma no contiene conservantes. Desde el punto de vista microbiológico, las soluciones diluidas y reconstituidas deben utilizarse inmediatamente. Si no se usan de forma inmediata, los tiempos y condiciones de conservación previas a su uso son responsabilidad del usuario, y no deberían superar las 24 horas a una temperatura entre 2 y 8 ºC, a menos que la reconstitución y la dilución se hayan producido en condiciones asépticas controladas y validadas.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6.4. Precauciones especiales de conservación

Viales sin abrir

No requiere condiciones especiales de conservación.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución y dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio ámbar Tipo I de 10 ml cerrado con tapón de goma de bromobutilo y sellado con caperuza "flip-off".

Tamaño de envase: cajas de 1 vial.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Este medicamento no debe mezclarse o infundirse simultáneamente con otros medicamentos excepto aquellos mencionados más abajo. Este medicamento se reconstituye y diluye, utilizando técnicas asépticas a temperatura ambiente, tal y como se indica a continuación:

1. La caperuza plástica debe retirarse del vial y el tapón debe desinfectarse con alcohol.
2. Deben inyectarse lenta y asépticamente dentro de cada vial junto a la pared interna, 5 ml de solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) para perfusión o solución de glucosa 50 mg/ml (5%) para perfusión (tomados de una botella/bolsa de 100 ml). Aunque el concentrado hará espuma, debe tenerse especial cuidado en minimizar la cantidad de espuma generada. Debe reconstituirse un número suficiente de viales de este medicamento para obtener la dosis necesaria en mg (consultar la tabla a continuación).
3. El vial debe girarse con suavidad. NO DEBE AGITARSE. El polvo se disolverá completamente. El concentrado debe usarse inmediatamente. El vial es para un único uso. Por lo tanto, el concentrado reconstituido no utilizado debe desecharse inmediatamente (el volumen de desplazamiento es de aprox. 0,2 mL).
4. Todo el concentrado reconstituido debe retirarse de cada vial y devolverse a la botella/bolsa de perfusión de la que fue tomado inicialmente. La solución diluida para perfusión debe utilizarse inmediatamente. Se ha comprobado que la estabilidad química y física permite el uso del medicamento durante 96 horas a 25ºC siempre que esté protegido de la luz, y la dilución se realice tal y como se ha descrito anteriormente.
5. La botella/bolsa para la perfusión debe invertirse cuidadosamente para dispersar la solución diluida pero NO debe agitarse para evitar la formación de espuma. No debe utilizarse la solución si está turbia o se ha formado precipitado.
6. La botella/bolsa que contiene la solución diluida para perfusión debe introducirse en una bolsa opaca con precinto para protegerla de la luz.

Preparación de la solución para perfusión

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Dosis (mg)	Vial de Micafungina Hikma a utilizar (mg/vial)	Volumen de cloruro sódico (0,9%) o de glucosa (5%) a añadir en cada vial	Volumen (concentración) de polvo reconstituido	Perfusión estándar (hasta 100 ml) Concentración final
50	1 x 50	5 ml	aprox. 5 ml (10 mg/ml)	0,5 mg/ml
100	1 x 100	5 ml	aprox. 5 ml (20 mg/ml)	1,0 mg/ml
150	1 x 100 + 1 x 50	5 ml	aprox. 10 ml	1,5 mg/ml
200	2 x 100	5 ml	aprox. 10 ml	2,0 mg/ml

Tras la reconstitución y dilución, la solución se debe administrar mediante perfusión intravenosa durante aproximadamente 1 hora.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Estrada do Rio da Mó 8, 8A e 8B, Fervença
2705-906 Terrugem SNT
Portugal

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Enero 2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2025

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios