



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N°

7365

BUENOS AIRES, 14 SEP 2015

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-006449-15-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MONTE VERDE S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada MYCAMINE / MICAFUNGINA SODICA Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLES, MICAFUNGINA SODICA 50 mg - 100 mg, aprobada por Certificado N° 57.239.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ESU



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° **7365**

Que a fojas 634 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1886/14.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada MYCAMINE / MICAFUNGINA SODICA Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLES, MICAFUNGINA SODICA 50 mg - 100 mg, aprobada por Certificado N° 57.239 y Disposición N° 5302/13, propiedad de la firma MONTE VERDE S.A., cuyos textos constan de fojas 69 a 142, para los prospectos y de fojas 149 a 166, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 5302/13 los prospectos autorizados por las fojas 69 a 93 y la información para el paciente autorizada por las fojas 149 a 154, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

NSV



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 7365

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 57.239 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-006449-15-2

DISPOSICIÓN N°

Jfs

7365

Ing ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° 7365 a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 57.239 y de acuerdo a lo solicitado por la firma MONTE VERDE S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: MYCAMINE / MICAFUNGINA SODICA
Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLES, MICAFUNGINA SODICA 50 mg - 100 mg.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 5302/13.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-018383-12-2

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 5302/13.	Prospectos de fs. 69 a 142, corresponde desglosar de fs. 69 a 93. Información para el paciente de fs. 149 a 166, corresponde desglosar de fs. 149 a 154.

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

ESV



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM
a la firma MONTE VERDE S.A., Titular del Certificado de Autorización N°
57.239 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días ^{14 SEP 2015}....., del mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-006449-15-2

DISPOSICIÓN N° **7365**

Jfs

Ing ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

ESU

14 SEP 2015

7365



MYCAMINE®
MICAFUNGINA SÓDICA
50 y 100 mg
Polvo liofilizado para inyectables

SOLO PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA

Venta bajo receta

Uso Hospitalario exclusivo

FÓRMULA CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de 50 mg contiene:

Micafungina sódica 50 mg

Excipientes: 200 mg de lactosa monohidrato, c.s. de ácido cítrico anhidro, c.s. de hidróxido de sodio

Cada vial de 100 mg contiene:

Micafungina sódica 100 mg

Excipientes: 200 mg de lactosa monohidrato, c.s. de ácido cítrico anhidro, c.s. de hidróxido de sodio

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antimicótico para uso sistémico

Código ATC: JO2AX05

INDICACIONES

Mycamine es una equinocandina indicada en pacientes adultos y pediátricos mayores de 4 meses para:

- El tratamiento de pacientes con candidemia, candidiasis diseminada aguda [y] peritonitis y abscesos por *Candida*
- El tratamiento de pacientes con candidiasis esofágica
- Profilaxis de infecciones por *Candida* en pacientes sometidos a trasplante de células madre hematopoyéticas

FARMACOLOGÍA

Mycamine es un producto estéril, liofilizado para infusión intravenosa (i.v.) que contiene micafungina sódica. La micafungina sódica es un lipopéptido semisintético (equinocandina) sintetizado mediante modificación química de un producto de fermentación de *Coleophoma empetri* F-11899. La micafungina inhibe la síntesis de 1, 3-β-D-glucano, un componente esencial de las paredes celulares fúngicas.

Cada vial para uso único contiene 50 mg o 100 mg de micafungina sódica, 200 mg de lactosa, con ácido cítrico o hidróxido de sodio (utilizado para ajuste del pH). Mycamine debe diluirse con solución para inyección de cloruro de sodio al 0,9 %, USP, o solución para inyección de dextrosa al 5 %, USP. Tras la reconstitución con la solución para inyección de cloruro de sodio al 0,9 %, USP, el pH que se obtiene de la solución es de entre 5 y 7.

La designación química de la micafungina sódica es la siguiente: Neumocandina A0,1-[(4R,5R)-4,5-dihidroxi-N²-[4-[5-[4-(pentiloxi)fenil]-3-isoxazolil]benzoi]l]-L-ornitina]-4-[(4S)-4-hidroxi-4-[4-hidroxi-3-(sulfooxi)fenil]-L-treonina]-, sal monosódica. La fórmula empírica/molecular es C₅₆H₇₀N₉NaO₂₃S y el peso

1

ESV

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

7365



molecular es 1292,26. La micafungina sódica es un polvo blanco sensible a la luz, higroscópico, fácilmente soluble en agua, en solución isotónica de cloruro de sodio, N, N-dimetilformamida y dimetilsulfóxido, levemente soluble en alcohol metílico y prácticamente insoluble en acetonitrilo, alcohol etílico (95 %), acetona, éter dietílico y n-hexano.

Mecanismo de acción

La micafungina es un integrante de la clase de equinocandina de agentes antifúngicos.

Farmacocinética

Adultos

La farmacocinética de la micafungina se determinó en sujetos sanos, receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas, y en pacientes con candidiasis esofágica hasta una dosis diaria máxima de 8 mg/kg de peso corporal.

La relación de la curva del área bajo la curva de concentración en función del tiempo (ABC) con la dosis de micafungina fue lineal durante todo el intervalo de dosis diaria de 50 mg a 150 mg y de 3 mg/kg a 8 mg/kg de peso corporal. Los parámetros farmacocinéticos en estado de equilibrio en poblaciones de pacientes relevantes después de la administración diaria repetida se presentan en la siguiente tabla.

Parámetros farmacocinéticos de la micafungina en pacientes adultos

Población	n	Dosis (mg)	Parámetro farmacocinético (Media ± Desviación estándar)			
			C _{máx} (mcg/ml)	ABC ₀₋₂₄ ^a (mcg·h/ml)	t _{1/2} (h)	Cl (ml/min/kg)
Pacientes con IC ^b [Día 1]	20	100	5,7 ± 2,2	83 ± 51	14,5 ± 7,0	0,359 ± 0,179
[Estado de equilibrio]	20	100	10,1 ± 4,4	97 ± 29	13,4 ± 2,0	0,298 ± 0,115
Pacientes VIH ^c positivo con CE ^d [Día 1] [Día 14 o 21]	20	50	4,1 ± 1,4	36 ± 9	14,9 ± 4,3	0,321 ± 0,098
	20	100	8,0 ± 2,4	108 ± 31	13,8 ± 3,0	0,327 ± 0,093
	14	150	11,6 ± 3,1	151 ± 45	14,1 ± 2,6	0,340 ± 0,092
	20	50	5,1 ± 1,0	54 ± 13	15,6 ± 2,8	0,300 ± 0,063
	20	100	10,1 ± 2,6	115 ± 25	16,9 ± 4,4	0,301 ± 0,086
	14	150	16,4 ± 6,5	167 ± 40	15,2 ± 2,2	0,297 ± 0,081
Receptores de HSCT ^e [Día 7]		<i>Por kg</i>				
	8	3	21,1 ± 2,84	234 ± 34	14,0 ± 1,4	0,214 ± 0,031
	10	4	29,2 ± 6,2	339 ± 72	14,2 ± 3,2	0,204 ± 0,036
	8	6	38,4 ± 6,9	479 ± 157	14,9 ± 2,6	0,224 ± 0,064
	8	8	60,8 ± 26,9	663 ± 212	17,2 ± 2,3	0,223 ± 0,081

^a El ABC_{0-infinito} se presenta para el día 1; el ABC₀₋₂₄ se presenta para estado de equilibrio.

^b candidemia u otras infecciones por Candida

^c virus de la inmunodeficiencia humana

^d candidiasis esofágica

^e trasplante de células madre hematopoyéticas

Pacientes pediátricos mayores de 4 meses

2

ESV
MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728



Más de 30 kg	80	1,0	8,7 +/- 5,6	67 +/- 17	7 36 5	13,6 +/- 8,8	0,241 +/- 0,061
		2,0	17,5 +/- 11,2	134 +/- 33			
		3,0	23,0 +/- 14,5	176 +/- 42			

^a O el equivalente si se recibe la dosis para adultos (50, 100 o 150 mg).

^b Obtenido de simulaciones del modelo FC de población.

^c Obtenido del modelo FC de población.

Pacientes adultos con insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis de Mycamine en los pacientes con insuficiencia renal. Se administró una única infusión de 1 hora de 100 mg de Mycamine a 9 sujetos adultos con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/min) y a 9 sujetos de la misma edad, mismo sexo y mismo peso con función renal normal (depuración de creatinina >80 ml/min). La insuficiencia renal grave no alteró de manera significativa la concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$) ni el ABC. Dado que la micafungina tiene una alta unión a proteínas, no es dializable. No debería ser necesaria la administración de una dosis complementaria luego de hemodiálisis.

Pacientes adultos con insuficiencia hepática

- Se administró una única infusión de 1 hora de 100 mg de Mycamine a 8 sujetos adultos con insuficiencia hepática moderada (puntuación 7-9 de Child-Pugh) y a 8 sujetos de la misma edad, mismo sexo y mismo peso con función hepática normal. Los valores de $C_{m\acute{a}x}$ y ABC de la micafungina fueron aproximadamente un 22 % más bajos en sujetos con insuficiencia hepática moderada en comparación con sujetos con función hepática normal. Esta diferencia en la exposición a la micafungina no requiere ajuste de dosis de Mycamine en pacientes con insuficiencia hepática moderada.
- Se administró una única infusión de 1 hora de 100 mg de Mycamine a 8 sujetos adultos con insuficiencia hepática grave (puntuación 10-12 de Child-Pugh) y a 8 sujetos de la misma edad, mismo sexo, misma raza y mismo peso con función hepática normal. Los valores de $C_{m\acute{a}x}$ y ABC de la micafungina fueron aproximadamente un 30 % más bajos en sujetos con insuficiencia hepática grave en comparación con sujetos con función hepática normal. Los valores medios de $C_{m\acute{a}x}$ y ABC del metabolito M-5 fueron aproximadamente 2,3 veces más altos en sujetos con insuficiencia hepática grave en comparación con sujetos con función normal. No obstante, esta exposición (al precursor y al metabolito) fue equiparable a la exposición en pacientes con infección diseminada por Candida. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis de la micafungina en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Distribución

La media \pm desviación estándar del volumen de distribución de la micafungina en la fase terminal fue de $0,39 \pm 0,11$ l/kg peso corporal cuando se determinó en pacientes adultos con candidiasis esofágica en el intervalo de dosis de 50 mg a 150 mg.

La micafungina tiene una alta unión a proteínas (>99 %) *in vitro* independiente de las concentraciones plasmáticas por todo el intervalo de 10 a 100 mcg/ml. La proteína de unión principal es la albúmina. Sin embargo, la micafungina, en concentraciones relevantes a nivel terapéutico, no desplaza competitivamente la unión de bilirrubina a albúmina. La micafungina también se une, en menor medida, a una α 1-glucoproteína ácida.

Metabolismo

ESV
MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAF
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

7365



La micafungina se metaboliza a M-1 (forma catecol) mediante arilsulfatasa, con metabolismo adicional a M-2 (forma metoxi) mediante catecol-*O*-metiltransferasa. M-5 se forma mediante la hidroxilación en la cadena lateral (posición ω -1) de la micafungina catalizada por las isoenzimas del citocromo P450 (CYP). Pese a que la micafungina es un sustrato para CYP3A *in vitro*, y un inhibidor débil de esta, la hidroxilación mediante CYP3A no es una vía principal para el metabolismo de la micafungina *in vivo*. La micafungina no es un sustrato de la P-glucoproteína ni un inhibidor *in vitro*.

En cuatro estudios en voluntarios sanos, el cociente de la exposición de metabolito a precursor (ABC) en una dosis de 150 mg/día fue del 6 % para M-1, del 1 % para M-2 y del 6 % para M-5. En pacientes con candidiasis esofágica, el cociente de la exposición de metabolito a precursor (ABC) en una dosis de 150 mg/día fue del 11 % para M-1, del 2 % para M-2 y del 12 % para M-5.

Eliminación

Se evaluó la eliminación de radiactividad después de una única dosis intravenosa de ^{14}C -micafungina sódica inyectable (25 mg) en voluntarios sanos. Tras 28 días de administración, la recuperación urinaria y fecal media de radiactividad total representó el 82,5 % (del 76,4 % al 87,9 %) de la dosis administrada. La eliminación fecal es la vía principal de eliminación (la radiactividad total a los 28 días fue del 71 % de la dosis administrada).

Microbiología

Mecanismo de acción

La micafungina inhibe la síntesis de 1,3- β -D-glucano, un componente fundamental de las paredes celulares fúngicas, que no se encuentra en las células mamíferas.

Resistencia al fármaco

En pacientes que recibieron tratamiento con Mycamine, hubo informes de fracasos clínicos debido al desarrollo de resistencia al fármaco. En algunos de estos informes, se han identificado mutaciones específicas en el componente de la proteína *FKS* de la enzima sintasa glucano que se relacionan con *minimum inhibitory concentration* (MIC) más altas e infección intercurrente.

Actividad *in vitro* e infecciones hospitalarias

Se ha demostrado que la micafungina es activa contra la mayoría de las cepas aisladas de las siguientes especies de *Candida*, tanto *in vitro* como en infecciones hospitalarias:

- Candida albicans*
- Candida glabrata*
- Candida guilliermondii*
- Candida krusei*
- Candida parapsilosis*
- Candida tropicalis*

Métodos de prueba de susceptibilidad

Los estándares para interpretar a la micafungina frente a las especies de *Candida* se aplican solo a pruebas realizadas con el método de referencia M27-A3 de dilución en microcaldo del Clinical Laboratory and Standards Institute (CLSI) para una concentración inhibitoria mínima (*minimum inhibitory concentration*, MIC; en función del criterio de valoración de inhibición parcial) y el método de referencia M44-A2 de difusión con discos del CLSI. Los resultados de la MIC del caldo y el diámetro de zona se leen a las 24 horas.

El laboratorio de microbiología clínica debe proporcionar al médico los resultados de la prueba de susceptibilidad *in vitro*, si se encuentran disponibles, de antibióticos utilizados en hospitales residentes

NSV

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728



7365

mediante informes periódicos que describan el perfil de susceptibilidad de patógenos. Estos informes deberían ayudar al médico a seleccionar un medicamento antifúngico para tratamiento. A continuación se describen las técnicas para microdilución en caldo y difusión con discos.

Técnica de microdilución en caldo

Para determinar las MIC antifúngicas se emplean métodos cuantitativos. Estas MIC proporcionan estimativos de la susceptibilidad de las especies de *Candida* a agentes antifúngicos. Para determinar las MIC se debe utilizar un procedimiento estandarizado del CLSI^{1,2}. Los procedimientos estandarizados son en función de un método de microdilución (en caldo) con concentraciones estandarizadas de inóculos y concentraciones estandarizadas de polvo de micafungina. Los valores de MIC deben interpretarse según el criterio que aparece en la siguiente tabla.

Técnica de difusión con discos

Los métodos cualitativos que requieren la medición de diámetros de zona también proporcionan estimativos reproducibles de la susceptibilidad de las especies de *Candida* a agentes antifúngicos. El procedimiento del CLSI³ utiliza concentraciones estandarizadas de inóculos y discos de papel impregnados con 10 mcg de micafungina para evaluar la susceptibilidad de las especies de *Candida* a la micafungina a las 24 horas. En la tabla a continuación, se muestran los criterios para interpretar la difusión con discos.

Criterios para interpretar la susceptibilidad de micafungina

Patógeno	MIC de microdilución en caldo (mcg/ml) a las 24 horas			Difusión con discos a las 24 horas (Diámetros de zona en mm)		
	Susceptible (S)	Intermedio (I)	Resistente (R)	Susceptible (S)	Intermedio (I)	Resistente (R)
<i>Candida albicans</i>	≤ 0,25	0.5	≥ 1	≥ 22	20-21	≤ 19
<i>Candida tropicalis</i>	≤ 0,25	0.5	≥ 1	≥ 22	20-21	≤ 19
<i>Candida krusei</i>	≤ 0,25	0.5	≥ 1	≥ 22	20-21	≤ 19
<i>Candida parapsilosis</i>	≤ 2	4	≥ 8	≥ 16	14-15	≤ 13
<i>Candida guilliermondii</i>	≤ 2	4	≥ 8	≥ 16	14-15	≤ 13
<i>Candida glabrata</i>	≤ 0,06	0,12	≥ 0,25	No corresponde ^a	No corresponde ^a	No corresponde ^a

MIC: concentración inhibitoria mínima (minimum inhibitory concentration).

^a No se ha establecido los diámetros de zona de difusión con discos para esta combinación de cepa/agente antifúngico.

Un informe de "Susceptible" indica que es probable que la cepa aislada sea inhibida si el compuesto antibiótico en la sangre alcanza las concentraciones que se alcanzan generalmente.

La categoría "Intermedio" implica que una infección causada por la cepa aislada puede tratarse adecuadamente en partes del cuerpo donde el fármaco se concentra fisiológicamente o cuando se emplea una dosis alta del fármaco. La categoría "Resistente" implica que la cepa aislada no es inhibida por las concentraciones del fármaco generalmente alcanzadas con pautas posológicas normales y que no se ha demostrado de manera fiable la eficacia clínica del fármaco contra el patógeno en estudios de tratamiento.

Control de calidad

Para los procedimientos de la prueba estandarizada de susceptibilidad, se deben utilizar organismos de control de calidad a fin de supervisar y asegurar la exactitud y la precisión de los suministros y reactivos empleados en el ensayo, como así también la técnica de la persona que lleva a cabo la prueba^{1,2,3}. El polvo de micafungina estándar y los discos de 10 mcg deben proporcionar el siguiente intervalo de valores que aparecen en la tabla a continuación.

ESV

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

7365



Intervalos de control de calidad aceptables para la micafungina para utilizar en la validación de los resultados de la prueba de susceptibilidad

Cepas de control de calidad	Microdilución en caldo (MIC en mcg/ml) a las 24 horas	Difusión con discos (Diámetros de zona en mm) a las 24 horas
<i>Candida parapsilosis</i> ATCC ^a 22019	0,5-2,0	14-23
<i>Candida krusei</i> ATCC 6258	0,12-0,5	23-29
<i>Candida tropicalis</i> ATCC 750	No corresponde ^b	24-30
<i>Candida albicans</i> ATCC 90028	No corresponde ^b	24-31

MIC: concentración inhibitoria mínima (minimum inhibitory concentration).

^a ATCC es una marca comercial registrada de American Type Culture Collection.

^b No se han establecido los intervalos de control de calidad para esta combinación de cepa/agente antifúngico.

Estudios clínicos

Tratamiento de candidemia y otras infecciones por candida en adultos

Se evaluaron dos concentraciones de dosis de Mycamine en un estudio aleatorizado con doble enmascaramiento para determinar la eficacia y la seguridad frente a la caspofungina en pacientes con candidiasis invasiva y candidemia. Se aleatorizó a los pacientes para recibir infusiones intravenosas (i.v.) una vez al día de 100 mg/día o 150 mg/día de Mycamine o caspofungina (dosis de carga de 70 mg seguida de dosis de mantenimiento de 50 mg). Se les permitió a los pacientes en ambos grupos cambiar a fluconazol oral después de al menos 10 días de tratamiento por vía intravenosa, siempre que no estuvieran neutropénicos, presentaran mejoría o resolución de los signos y síntomas clínicos, tuvieran una preparación [inóculo] de *Candida* susceptible a fluconazol y tuvieran documentación de 2 cultivos negativos extraídos con una diferencia de 24 horas como mínimo.

Se estratificó a los pacientes según la puntuación de APACHE II (≤ 20 o > 20) y por región geográfica. No se incluyó en este análisis a los pacientes con endocarditis por *Candida*. Los resultados se evaluaron según el éxito del tratamiento en general en función de la respuesta clínica (resolución completa o mejoría en signos y síntomas atribuibles y anomalías detectadas en pruebas radiográficas de la infección por *Candida* y ausencia de tratamiento antifúngico adicional) y la respuesta micológica (eliminación o supuesta eliminación) al final del tratamiento i.v. Las muertes que ocurrieron durante el tratamiento con el fármaco del estudio i.v. se consideraron fracasos.

En este estudio, 111/578 (19,2 %) de los pacientes tuvieron puntuaciones iniciales de APACHE II de > 20 , y 50/578 (8,7 %) fueron neutropénicos en el inicio (recuento absoluto de neutrófilos de menos de 500 células/mm³). En la siguiente tabla se muestran los datos de desenlace, recaída y mortalidad para la dosis recomendada de Mycamine (100 mg/día) y caspofungina.

Análisis de eficacia: Éxito del tratamiento en pacientes en el estudio 03-0-192 con candidemia y otras infecciones por *Candida*

	100 mg/día de Mycamine n (%) % de diferencia de tratamiento (IC del 95%)	70/50 mg/día de caspofungina ^a n (%)
Éxito del tratamiento al final del tratamiento i.v. ^b	135/191 (70,7) 7,4 (-2,0; 16,3)	119/188 (63,3)

7

ESV
MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nec. 14143
DNI 22.539.728

7365



mediana de duración de 14 días (intervalo de 1-33 días).

Se evaluó Mycamine en un estudio aleatorizado, con doble enmascaramiento en el que se compararon 150 mg/día (n=260) de Mycamine con 200 mg/día (n=258) de fluconazol intravenoso en adultos con candidiasis esofágica demostrada por endoscopia. La mayoría de los pacientes en este estudio tenían infección por VIH, con recuentos celulares de CD4 <100 células/mm³. El desenlace se evaluó mediante endoscopia y mediante respuesta clínica al final del tratamiento. La cura determinada por endoscopia se definió como un grado endoscópico de 0, en función de una escala de 0 a 3. La cura clínica se definió como la resolución completa de los signos clínicos de candidiasis esofágica (disfagia, odinofagia y dolor retroesternal). La cura terapéutica general se definió como la cura clínica y confirmada por endoscopia. La eliminación micológica se determinó mediante cultivo, y mediante evaluación histológica o citológica de la biopsia esofágica o cepillados obtenidos mediante endoscopia al final del tratamiento. Tal como se muestra en la siguiente tabla, la cura confirmada por endoscopia, cura clínica, cura terapéutica general y eliminación micológica fueron equiparables para los pacientes en los grupos de tratamiento con Mycamine y fluconazol.

Desenlaces endoscópico, clínico y micológico para candidiasis esofágica al final del tratamiento

Desenlace del tratamiento ^a	Mycamine 150 mg/día N=260	Fluconazol 200 mg/día N=258	% de diferencia ^b (IC del 95 %)
Cura confirmada por endoscopia	228 (87,7 %)	227 (88,0 %)	-0,3 % (-5,9; +5,3)
Cura clínica	239 (91,9 %)	237 (91,9 %)	0,06 % (-4,6; +4,8)
Cura terapéutica general	223 (85,8 %)	220 (85,3 %)	0,5 % (-5,6; +6,6)
Eliminación micológica	141/189 (74,6 %)	149/192 (77,6 %)	-3,0 % (-11,6; +5,6)

^a Los desenlaces clínico y confirmado por endoscopia se midieron en la población con IDT modificada, incluidos todos los pacientes aleatorizados que recibieron ≥1 dosis del tratamiento del estudio. El desenlace micológico se determinó en la población por protocolo (evaluable), incluidos pacientes con candidiasis esofágica confirmada que recibieron al menos 10 dosis del fármaco del estudio y no tuvieron violaciones importantes al protocolo.

^b Calculado como Mycamine – fluconazol.

La mayoría de los pacientes (96 %) en este estudio tuvo *Candida albicans* aislada al inicio. La eficacia de Mycamine se evaluó en menos de 10 pacientes con especies de *Candida* distintas de *C. albicans*, la mayoría de las cuales se aislaron al mismo tiempo que *C. albicans*. Se evaluó la recaída 2 y 4 semanas después del tratamiento en pacientes con una cura terapéutica general al final del tratamiento. La recaída se definió como la reaparición de síntomas clínicos o lesiones confirmadas por endoscopia (grado endoscópico >0). No hubo diferencia clínicamente significativa en las tasas de recaída a las 2 ni hasta las 4 semanas después del tratamiento para pacientes en los grupos de tratamiento con Mycamine y fluconazol, tal como se muestra en la siguiente tabla.

Recaída de candidiasis esofágica 2 y hasta 4 semanas después del tratamiento en pacientes con una cura terapéutica general al final del tratamiento

Recaída	Mycamine 150 mg/día n=223	Fluconazol 200 mg/día n=220	% de diferencia ^a (IC del 95 %)
Recaída ^b en la semana 2	40 (17,9 %)	30 (13,6 %)	4,3 % (-2,5; 11,1)
Recaída ^b hasta la semana 4 (acumulada)	73 (32,7 %)	62 (28,2 %)	4,6 % (-4,0; 13,1)

^a Calculado como Mycamine – fluconazol; N = cantidad de pacientes con cura terapéutica general (cura clínica y confirmada por endoscopia al final del tratamiento);

^b La recaída incluyó a pacientes que fallecieron o con pérdida en el seguimiento y aquellos que recibieron tratamiento antifúngico sistémico en el período posterior al tratamiento.

E 5V

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA


MONTE VERDE S.A.
SOLEDAD M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

En este estudio, 459 de 518 (88,6 %) pacientes tuvieron candidiasis orofaríngea además de candidiasis esofágica al inicio. Al final del tratamiento, 192/230 (83,5 %) pacientes tratados con Mycamine y 188/229 (82,1 %) pacientes tratados con fluconazol presentaron resolución de los signos y síntomas de candidiasis orofaríngea. De estos, el 32,3 % en el grupo de Mycamine y el 18,1 % en el grupo de fluconazol (diferencia de tratamiento = 14,2 %; intervalo de confianza del 95 % [5,6; 22,8]) tuvo una recaída sintomática 2 semanas después del tratamiento. La recaída incluyó a pacientes que fallecieron o con pérdida en el seguimiento y aquellos que recibieron tratamiento antifúngico sistémico durante el período posterior al tratamiento. La recaída acumulada 4 semanas después del tratamiento fue del 52,1 % en el grupo de Mycamine y del 39,4 % en el grupo de fluconazol (diferencia de tratamiento del 12,7 %; intervalo de confianza del 95 % [2,8; 22,7]).

Profilaxis de infecciones por Candida en pacientes con trasplante de células madre hematopoyéticas

En un estudio aleatorizado, con doble enmascaramiento, se comparó Mycamine (50 mg i.v. una vez al día) con fluconazol (400 mg i.v. una vez al día) en 882 pacientes [(791) adultos y (91) pediátricos] que recibieron un autotrasplante o un isotrasplante (46%) o un alotrasplante (54%) de células madre. Todos los pacientes pediátricos excepto 2 por grupo recibieron alotrasplantes. El estado de los tumores malignos subyacentes del paciente al momento de la aleatorización fue: 365 (41 %) pacientes con enfermedad activa, 326 (37 %) pacientes en remisión y 195 (22 %) pacientes en recaída. Las enfermedades subyacentes iniciales más frecuentes en los 476 receptores de alotrasplantes fueron: leucemia mielógena crónica (22 %), leucemia mielógena aguda (21 %), leucemia linfocítica aguda (13 %) y linfoma no Hodgkin (13 %). En los 404 receptores de autotrasplantes e isotrasplantes, las enfermedades subyacentes iniciales más frecuentes fueron: mieloma múltiple (37,1 %), linfoma no Hodgkin (36,4 %) y enfermedad de Hodgkin (15,6 %). Durante el estudio, 198 de 882 (22,4 %) receptores de trasplante tenían enfermedad del injerto contra el receptor, y 475 de 882 (53,9 %) receptores recibieron medicamentos inmunosupresores para el tratamiento o la profilaxis de la enfermedad del injerto contra el receptor.

Se continuó con el fármaco del estudio hasta que el paciente presentó una recuperación de neutrófilos a un recuento absoluto de neutrófilos (ANC) ≥ 500 células/mm³ o hasta un máximo de 42 días después del trasplante. La duración promedio de la administración del fármaco fue de 18 días (intervalo de 1-51 días). La duración del tratamiento fue un poco más prolongada en los pacientes pediátricos que recibieron Mycamine (mediana de la duración 22 días) en comparación con los pacientes adultos que recibieron Mycamine (mediana de la duración 18 días).

La profilaxis exitosa se definió como la ausencia de una micosis sistémica demostrada, probable o supuesta hasta el final del tratamiento (generalmente 18 días) y la ausencia de una micosis sistémica demostrada o probable hasta el final del período de 4 semanas después del tratamiento. Se diagnosticó una supuesta micosis sistémica en pacientes con neutropenia (ANC < 500 células/mm³), fiebre persistente o recurrente (con ANC < 500 células/mm³) de etiología desconocida y ausencia de respuesta a al menos 96 horas de tratamiento antibiótico de amplio espectro. La fiebre persistente se definió como cuatro días consecutivos de fiebre de más de 38 °C. La fiebre recurrente se definió como al menos un día con temperaturas $\geq 38,5$ °C después de tener al menos una temperatura previa de > 38 °C, o dos días de temperaturas > 38 °C después de tener al menos una temperatura previa de > 38 °C. Los receptores de trasplante que fallecieron o con pérdida en el seguimiento durante el estudio se consideraron fracasos del tratamiento profiláctico.

La profilaxis exitosa se documentó en el 80,7 % de los receptores adultos y pediátricos de Mycamine tratados con Mycamine y en el 73,7 % de los pacientes adultos y pediátricos que recibieron fluconazol (diferencia del 7,0% [IC del 95% = 1,5; 12,5]), tal como se muestra en la siguiente tabla, junto con otros criterios de valoración del estudio. El uso de un tratamiento antifúngico sistémico después del tratamiento fue del 42 % en ambos grupos. La cantidad de recaídas confirmadas de infecciones por Candida fue de 4 en el grupo de Mycamine y de 2 en el grupo de fluconazol. No se ha establecido la eficacia de Mycamine contra las infecciones causadas por hongos distintos de *Candida*.

ESV

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728



Resultados del estudio clínico sobre la profilaxis de infecciones por *Candida* en receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas

Resultado de la profilaxis	Mycamine 50 mg/día (n=425)	Fluconazol 400 mg/día (n=457)
Éxito ^a	343 (80,7 %)	337 (73,7 %)
Fracaso	82 (19,3 %)	120 (26,3 %)
Todas las muertes ^b	18 (4,2 %)	26 (5,7 %)
Micosis confirmada/probable antes de la muerte	1 (0,2 %)	3 (0,7 %)
Micosis confirmada/probable (que no causó la muerte) ^b	6 (1,4 %)	8 (1,8 %)
Sospecha de micosis ^c	53 (12,5 %)	83 (18,2 %)
Pérdida en el seguimiento	5 (1,2 %)	3 (0,7 %)

^a Diferencia (Mycamine – fluconazol): +7,0 % [IC del 95 % = 1,5; 12,5]

^b Hasta el final del estudio (4 semanas después del tratamiento)

^c Hasta el final del tratamiento

POSOLOGÍA, DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

No mezclar ni infundir Mycamine de manera concomitante con otros medicamentos. Se ha demostrado que Mycamine se precipita cuando se mezcla directamente con otros medicamentos de uso frecuente. En la tabla a continuación, se muestran las dosis recomendadas para pacientes adultos en función de las indicaciones.

Dosis de Mycamine en pacientes adultos

Indicación	Dosis reconstituida recomendada una vez al día
Tratamiento de candidemia, candidiasis diseminada aguda, peritonitis y abscesos por <i>Candida</i> ^a	100 mg
Tratamiento de candidiasis esofágica ^b	150 mg
Profilaxis de infecciones por <i>Candida</i> en pacientes sometidos a HSCT ^c	50 mg

^a En pacientes tratados satisfactoriamente por candidemia y otras infecciones por *Candida*, la duración media del tratamiento fue de 15 días (intervalo de 10-47 días).

^b En pacientes tratados satisfactoriamente por candidiasis esofágica, la duración media del tratamiento fue de 15 días (intervalo de 10-30 días).

^c En receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT) con tratamiento profiláctico satisfactorio, la duración media de la profilaxis fue de 19 días (intervalo de 6-51 días).

No se requiere una dosis de carga. Por lo general, se alcanza el 85% de la concentración en estado de equilibrio después de tres dosis diarias de Mycamine.

No es necesario ajustar la dosis en función de la raza ni el sexo ni en pacientes con insuficiencia renal grave o insuficiencia hepática leve, moderada o grave.

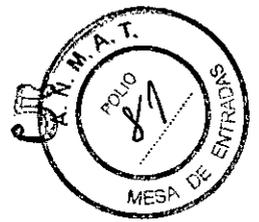
No es necesario ajustar la dosis de Mycamine con el uso concomitante de mofetilo de micofenolato, ciclosporina, tacrolimus, prednisolona, sirolimus, nifedipina, fluconazol, voriconazol, itraconazol, anfotericina B, ritonavir o rifampina.

Dosis y pautas posológicas para pacientes pediátricos

ESV
MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

736



2. Etiquetar debidamente la bolsa.

Pacientes pediátricos:

1. Calcular la dosis total de Mycamine en miligramos (mg) al multiplicar la dosis pediátrica recomendada (mg/kg) para una indicación determinada [*consultar la tabla 2*] y el peso del paciente en kilogramos (kg).
2. Para calcular el volumen (ml) del fármaco necesario, dividir la dosis calculada (mg) del paso 1 por la concentración final de los viales reconstituidos seleccionados (ya sea 10 mg/ml para el vial de 50 mg o 20 mg/ml para el vial de 100 mg), ver el ejemplo a continuación:

Con viales de 50 mg:

Dividir la dosis calculada en mg (del paso 1) por 10 mg/ml para determinar el volumen (ml) necesario.

O

Con viales de 100 mg:

Dividir la dosis calculada en mg (del paso 1) por 20 mg/ml para determinar el volumen (ml) necesario.

3. Retirar el volumen calculado (ml) de fármaco necesario de la concentración seleccionada y el tamaño de los viales reconstituidos de Mycamine utilizados en el paso 2 (asegurarse de que la concentración seleccionada y el tamaño de vial utilizados para calcular la dosis también se utilicen para preparar la infusión).
4. Agregar el volumen extraído del fármaco (paso 3) a una bolsa para infusión intravenosa o jeringa con solución para inyección de cloruro de sodio al 0,9 %, USP o solución para inyección de dextrosa al 5 %, USP. Asegurarse de que la concentración final de la solución esté entre 0,5 mg/ml y 4 mg/ml.

Nota: Para minimizar el riesgo de reacciones a la infusión, las concentraciones superiores a 1,5 mg/ml se deben administrar por un catéter central [*consultar Reacciones adversas (6.1)*].

5. Etiquetar debidamente la bolsa para infusión o jeringa. Para concentraciones superiores a 1,5 mg/ml, si se requieren, etiquetar para advertir específicamente que la solución se debe administrar por un catéter central.

Mycamine no contiene conservantes. Desechar los viales parcialmente utilizados.

Volumen de la infusión y duración

Mycamine se debe administrar solo mediante infusión intravenosa. Infundir durante una hora. Las infusiones más rápidas podrían provocar reacciones mediadas por histamina más frecuentes.

Antes de la infusión de Mycamine, se debe enjuagar una línea intravenosa existente con solución para inyección de cloruro de sodio al 0,9 %, USP.

Pacientes pediátricos

Mycamine se debe infundir durante una hora. Para minimizar el riesgo de reacciones a la infusión, las concentraciones superiores a 1,5 mg/ml se deben administrar por un catéter central.

ESV
MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

7365



CONTRAINDICACIONES

Mycamine está contraindicado en personas con hipersensibilidad conocida a la micafungina, a cualquier otro componente de Mycamine o a otras equinocandinas.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Reacciones de hipersensibilidad

Se informaron casos aislados de reacciones graves de hipersensibilidad (anafilaxia y anafilactoide) (incluido choque anafiláctico) en pacientes que recibieron Mycamine. Si ocurren estas reacciones, se debe interrumpir la infusión de Mycamine y se debe administrar el tratamiento adecuado.

Efectos hematológicos

Se observaron hemólisis intravascular aguda y hemoglobinuria en un voluntario sano durante la infusión de Mycamine (200 mg) y prednisolona oral (20 mg). Esta reacción fue pasajera, y el sujeto no presentó anemia significativa. También se informaron casos aislados de hemólisis significativa y anemia hemolítica en pacientes tratados con Mycamine. Se debe controlar estrictamente a los pacientes que presentan signos clínicos o de laboratorio de hemólisis o anemia hemolítica durante el tratamiento con Mycamine para determinar si estas patologías empeoran y se deben evaluar los riesgos y los beneficios de continuar el tratamiento con Mycamine.

Efectos hepáticos

En voluntarios sanos y en pacientes tratados con Mycamine, se han observado anomalías en los análisis de laboratorio de las pruebas de la función hepática. En algunos pacientes con patologías subyacentes graves que recibían Mycamine junto con varios medicamentos concomitantes, hubo anomalías hepáticas clínicas, y se informaron casos aislados de disfunción hepática significativa, hepatitis e insuficiencia hepática. Se debe controlar a los pacientes que presentan anomalías en las pruebas de la función hepática durante el tratamiento con Mycamine para determinar si hay signos de empeoramiento de la función hepática y evaluar los riesgos y beneficios de continuar el tratamiento con Mycamine.

Efectos renales

Se informaron aumentos en el BUN y en la creatinina y casos aislados de disfunción renal significativa o insuficiencia renal aguda en pacientes que recibieron Mycamine. En ensayos controlados con fluconazol, la incidencia de eventos adversos renales relacionados con el fármaco fue del 0,4 % para pacientes tratados con Mycamine y del 0,5 % para pacientes tratados con fluconazol. Se debe controlar a los pacientes que presentan anomalías en las pruebas de la función renal durante el tratamiento con Mycamine para determinar si hay signos de empeoramiento de la función renal.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Se realizaron en total 14 estudios clínicos de interacciones medicamentosas en voluntarios sanos para evaluar la posible interacción entre Mycamine y amfotericina B, mofetilo de micofenolato, ciclosporina, tacrolimus, prednisolona, sirolimus, nifedipina, fluconazol, itraconazol, voriconazol, ritonavir y rifampina. En estos estudios, no se observó ninguna interacción que alterara la farmacocinética de micafungina.

No hubo efecto de una dosis única ni de múltiples dosis de Mycamine en la farmacocinética de mofetilo de micofenolato, ciclosporina, tacrolimus, prednisolona, fluconazol y voriconazol.

El ABC de sirolimus aumentó en un 21 % sin efecto en la $C_{m\acute{a}x}$ en presencia de Mycamine en estado de equilibrio en comparación con sirolimus solo. El ABC y la $C_{m\acute{a}x}$ de nifedipina aumentaron en un 18 % y un 42 %, respectivamente, en presencia de Mycamine en estado de equilibrio en comparación con nifedipina sola. El ABC y la $C_{m\acute{a}x}$ de itraconazol aumentaron en un 22 % y un 11 %, respectivamente.

ESV

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

7365



Se debe controlar a los pacientes que reciben sirolimus, nifedipina o itraconazol en combinación con Mycamine para determinar si sirolimus, nifedipina o itraconazol producen toxicidad y, en caso de ser necesario, se debe reducir la dosis de estos fármacos.

La micafungina no es un sustrato ni un inhibidor de la glucoproteína P y, por lo tanto, no se prevé que altere la actividad de transporte del fármaco mediada por la glucoproteína P.

TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

Carcinogenia, mutagenia, alteración de la fertilidad

Se observaron carcinomas hepáticos y adenomas en un estudio de 6 meses de toxicología intravenosa de micafungina sódica en ratas con un período de recuperación de 18 meses diseñado para evaluar la reversibilidad de lesiones hepatocelulares.

Las ratas que recibieron micafungina sódica durante 3 meses a 32 mg/kg/día (correspondiente a 8 veces la dosis más alta recomendada en seres humanos [150 mg/día], en función de comparaciones del ABC), exhibieron áreas/zonas de color, hepatocitos multinucleados y focos hepatocelulares alterados luego de períodos de recuperación de 1 o 3 meses, y se observaron adenomas luego de un período de recuperación de 21 meses. Las ratas que recibieron micafungina sódica en la misma dosis durante 6 meses exhibieron adenomas luego de un período de recuperación de 12 meses. Tras un período de recuperación de 18 meses, se observó una mayor incidencia de adenomas y, además, se detectaron carcinomas. Una dosis más baja de micafungina sódica (equivalente a 5 veces el ABC en seres humanos) en el estudio de 6 meses en ratas produjo como resultado una menor incidencia de adenomas y carcinomas tras un período de recuperación de 18 meses. La duración de la administración de la dosis de micafungina en estos estudios en ratas (3 o 6 meses) excedió la administración habitual de la dosis de Mycamine en pacientes, que por lo general es de menos de 1 mes para el tratamiento de candidiasis esofágica, pero la administración de la dosis puede exceder el mes para la profilaxis de Candida.

Si bien el aumento en carcinomas en el estudio de 6 meses en ratas no alcanzó una importancia estadística, la persistencia de focos hepatocelulares alterados luego de la administración de la dosis de micafungina y la presencia de adenomas y carcinomas en los períodos de recuperación indican una relación causal entre la micafungina sódica, los focos hepatocelulares alterados y las neoplasias hepáticas. No se han realizado estudios durante toda la vida de carcinogenia de Mycamine en animales, y se desconoce si las neoplasias hepáticas observadas en las ratas tratadas también ocurrieron en otras especies o si es un umbral de dosis para este efecto.

La micafungina sódica no fue mutagénica ni clastogénica cuando se evaluó en una serie estándar de pruebas *in vitro* e *in vivo* (es decir, reversión bacteriana - *S. typhimurium*, *E. coli*; aberración cromosómica; micronúcleo de ratón que recibió tratamiento intravenoso).

Las ratas machos tratadas por vía intravenosa con micafungina sódica durante 9 semanas mostraron vacuolización de las células epiteliales del epidídimo ductal a 10 mg/kg o más (aproximadamente 0,6 veces la dosis clínica recomendada para candidiasis esofágica en función de comparaciones del área de la superficie corporal). Dosis más altas (aproximadamente dos veces la dosis clínica recomendada, en función de comparaciones del área de la superficie corporal) produjeron pesos más altos del epidídimo y menor cantidad de espermatozoides. En un estudio de 39 semanas de tratamiento intravenoso en perros, se observaron atrofia de los túbulos seminíferos y disminución de espermatozoides en el epidídimo a 10 y 32 mg/kg, dosis equivalentes a aproximadamente 2 y 7 veces la dosis clínica recomendada, en función de comparaciones del área de la superficie corporal. No hubo alteración de la fertilidad en estudios con micafungina sódica en animales.

ESV
MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728



7365

Toxicología y/o farmacología en animales

Las dosis altas de micafungina sódica (de 5 a 8 veces la dosis más alta recomendada en seres humanos en función de comparaciones de ABC) se han relacionado con cambios irreversibles en el hígado cuando se administraron durante 3 o 6 meses, y estos cambios podrían indicar procesos precancerosos.

Estudios de toxicología reproductiva

La administración de micafungina sódica a conejas preñadas (dosis intravenosa los días 6 a 18 de gestación) produjo anomalías viscerales y aborto a 32 mg/kg, una dosis equivalente a aproximadamente cuatro veces la dosis recomendada en función de comparaciones del área de la superficie corporal. Las anomalías viscerales incluyeron formación anormal del lóbulo pulmonar, levocardia, uréter retrocavo, arteria subclavia derecha anómala y dilatación del uréter.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Embarazo categoría C.

No hay estudios adecuados y bien controlados de la micafungina en mujeres embarazadas. Estudios de reproducción animal realizados en conejos mostraron anomalías viscerales y un aumento en los abortos a 4 veces la dosis recomendada en seres humanos. Sin embargo, los estudios en animales no siempre son predictivos de la respuesta en seres humanos. La micafungina se debe usar en el embarazo solo si el posible beneficio justifica el posible riesgo para el feto.

Cuando se les administró a conejas preñadas 4 veces la dosis recomendada en seres humanos, hubo un aumento en los abortos y anomalías viscerales, incluidas la formación anormal del lóbulo pulmonar, levocardia, uréter retrocavo, arteria subclavia derecha anómala y dilatación del uréter.

Madres lactantes

Se desconoce si la micafungina se excreta en la leche humana. Se debe tener precaución cuando se administra Mycamine a una madre lactante.

Uso pediátrico

No se han establecido la seguridad ni la eficacia en pacientes pediátricos menores de 4 meses.

Se ha demostrado la seguridad y la eficacia de Mycamine en pacientes pediátricos mayores de 4 meses en función de la evidencia de estudios adecuados y bien controlados, realizados en pacientes adultos y pediátricos, y datos adicionales sobre la seguridad y la farmacocinética pediátricas. En dos estudios aleatorizados, con doble enmascaramiento y control activo, se investigaron la seguridad y la eficacia de Mycamine en pacientes adultos y pediátricos: en uno se investigó el tratamiento de candidiasis invasiva y candidemia y en el otro, la profilaxis de infecciones por *Candida* en pacientes sometidos a HSCT.

Uso geriátrico

Un total de 418 sujetos en estudios clínicos de Mycamine eran mayores de 65 años de edad, y 124 sujetos eran mayores de 75 años de edad. No se observaron diferencias generales en cuanto a la seguridad y la eficacia entre estos pacientes y pacientes más jóvenes. Otra experiencia clínica informada no ha identificado diferencias en respuestas entre los ancianos y los pacientes más jóvenes, pero no puede descartarse una mayor sensibilidad de algunos sujetos mayores.

La exposición y eliminación de una dosis de 50 mg de Mycamine administrada como una infusión única de 1 hora a 10 sujetos sanos de entre 66 y 78 años de edad no fueron considerablemente diferentes de las observadas en 10 sujetos sanos de entre 20 y 24 años de edad. En ancianos, no es necesario ajustar la

ESV

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA


MONTE VERDE S.A.
SOEILA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

7365



dosis.

Uso en pacientes con insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis de Mycamine en los pacientes con insuficiencia renal. No debe ser necesario administrar una dosis complementaria luego de hemodiálisis.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis de Mycamine en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave.

Raza y sexo

No es necesario ajustar la dosis de Mycamine en función del sexo o la raza. Tras 14 dosis diarias de 150 mg a sujetos sanos, el ABC de la micafungina en mujeres fue aproximadamente un 23% más alta en comparación con la de los hombres debido a un peso corporal más bajo. No se observaron diferencias importantes entre sujetos de raza blanca, negra o hispana. El ABC de la micafungina fue superior en un 19% en sujetos japoneses en comparación con sujetos de raza negra debido a un peso corporal más bajo.

REACCIONES ADVERSAS

La seguridad general de Mycamine se evaluó en 3227 pacientes adultos y pediátricos y en 520 voluntarios en 46 ensayos clínicos, incluidos los ensayos sobre candidiasis invasiva, candidiasis esofágica y profilaxis, que recibieron dosis únicas o múltiples de Mycamine de entre 0,75 mg/kg y 10 mg/kg en pacientes pediátricos y de entre 12,5 mg y 150 mg/día o más en pacientes adultos.

Dado que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy variadas, no se pueden comparar directamente los índices de reacciones adversas observados en los estudios clínicos de Mycamine con los índices obtenidos en estudios clínicos de otro medicamento y es posible que no reflejen los índices observados en la práctica. La información sobre reacciones adversas obtenida de estudios clínicos proporciona una base para identificar los eventos adversos aparentemente relacionados con el uso del fármaco y para calcular los índices aproximados.

Reacciones a la infusión

Con Mycamine, se han informado síntomas posiblemente relacionados con la histamina, entre ellos, exantema, prurito, hinchazón del rostro y vasodilatación.

Se han informado reacciones en el lugar de la inyección, incluidas flebitis y tromboflebitis, con dosis de 50-150 mg/día de Mycamine. Estas reacciones tendieron a ocurrir con mayor frecuencia en pacientes que recibieron Mycamine mediante administración intravenosa periférica.

Experiencia en estudios clínicos en adultos

Candidemia u otras infecciones por Candida

En un estudio aleatorizado, con doble enmascaramiento para el tratamiento de candidemia y otras infecciones por Candida, ocurrieron reacciones adversas surgidas del tratamiento en 183/200 (92 %), 187/202 (93 %) y 171/193 (89 %) pacientes en los grupos de tratamiento con 100 mg/día de Mycamine, 150 mg/día de Mycamine y dosis de carga de 70 mg seguida de una dosis de 50 mg/día de caspofungina, respectivamente. Las reacciones adversas selectas surgidas del tratamiento, aquellas que ocurrieron en ≥ 5 % de los pacientes y con mayor frecuencia en un grupo de tratamiento con Mycamine, se muestran en la tabla a continuación.

Reacciones adversas selectas^a surgidas en el tratamiento en pacientes adultos con Candidemia y

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

otras infecciones por *Candida*

Clase de órgano o sistema ^b Término preferido ^c	Micafungina 100 mg n (%)	Micafungina 150 mg n (%)	Caspofungina ^d n (%)
Cantidad de pacientes	200	202	193
Trastornos gastrointestinales	81 (41)	89 (44)	76 (39)
Diarrea NEOM	15 (8)	26 (13)	14 (7)
Náuseas	19 (10)	15 (7)	20 (10)
Vómitos NEOM	18 (9)	15 (7)	16 (8)
Trastornos nutricionales y metabólicos	77 (39)	83 (41)	73 (38)
Hipoglucemia	12 (6)	14 (7)	9 (5)
Hipernatremia	8 (4)	13 (6)	8 (4)
Hiperpotasiemia	10 (5)	8 (4)	5 (3)
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración	59 (30)	56 (28)	51 (26)
Pirexia	14 (7)	22 (11)	15 (8)
Investigaciones	36 (18)	49 (24)	37 (19)
Aumento de fosfatasa alcalina en sangre	11 (6)	16 (8)	8 (4)
Trastornos cardíacos	35 (18)	48 (24)	36 (19)
Fibrilación auricular	5 (3)	10 (5)	0

Base de pacientes: todos los pacientes aleatorizados que recibieron al menos 1 dosis del fármaco del estudio.

^a Durante tratamiento i.v. + 3 días.

^b MedDRA v 5.0

^c En cada clase de órgano o sistema, los pacientes pueden presentar 1 evento adverso o más.

^d Dosis de carga de 70 mg en el día 1 seguida de 50 mg/día luego (caspofungina).

En un segundo estudio, de seguimiento, aleatorizado, con doble enmascaramiento para el tratamiento de candidemia y otras infecciones por *Candida*, ocurrieron reacciones adversas surgidas del tratamiento en 245/264 (93 %) y 250/265 (94 %) pacientes en los grupos de tratamiento con 100 mg/día de Mycamine y 3 mg/kg/día de AmBisome, respectivamente. Las siguientes reacciones adversas surgidas del tratamiento en los pacientes tratados con Mycamine de 16 años de edad como mínimo fueron notables: náuseas (10 % frente al 8 %), diarrea (11 % frente al 11 %), vómitos (13 % frente al 9 %), anomalías en las pruebas de la función hepática (4 % frente al 3 %), aumento de la aspartato aminotransferasa (3 % frente al 2 %) y aumento de la fosfatasa alcalina en sangre (3 % frente al 2 %) en los grupos de tratamiento con Mycamine y AmBisome, respectivamente.

Candidiasis esofágica

En un estudio aleatorizado, con doble enmascaramiento para el tratamiento de candidiasis esofágica, un total de 202/260 (78 %) pacientes que recibieron 150 mg/día de Mycamine y 186/258 (72 %) pacientes que recibieron 200 mg/día de fluconazol intravenoso presentaron una reacción adversa. Se informaron reacciones adversas surgidas del tratamiento que causaron la suspensión en 17 (7 %) pacientes tratados con Mycamine y en 12 (5 %) pacientes tratados con fluconazol. Las reacciones adversas selectas surgidas del tratamiento que ocurrieron en ≥ 5 % de los pacientes y con mayor frecuencia en el grupo de Mycamine se muestran en la siguiente tabla.

Reacciones adversas selectas^a surgidas del tratamiento en pacientes adultos con candidiasis esofágica

ESV

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728



Clase de órgano o sistema ^a término preferido	Mycamine 50 mg/día n (%)	Fluconazol 400 mg/día n (%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	257 (67)	275 (67)
Exantema	950 (25)	91 (22)
Trastornos del sistema nervioso	250 (65)	254 (62)
Cefalea	169 (44)	154 (38)
Trastornos psiquiátricos	233 (61)	235 (58)
Insomnio	142 (37)	140 (34)
Ansiedad	84 (22)	87 (21)
Trastornos cardíacos	133 (35)	138 (34)
Taquicardia	99 (26)	91 (22)

Base de pacientes: todos los pacientes aleatorizados que recibieron al menos 1 dosis del fármaco del estudio.

^a MedDRA v12.0

A continuación se presentan otras reacciones adversas selectas informadas en menos del 5% de los ensayos clínicos en adultos:

- Trastornos sanguíneos y del sistema linfático: coagulopatía, pancitopena, púrpura trombocitopénica trombótica
- Trastornos cardíacos: paro cardíaco, infarto del miocardio, derrame pericárdico
- Trastornos generales y cambios en el lugar de administración: reacciones a la infusión, trombosis en el lugar de la inyección
- Trastornos hepatobiliares: daño hepatocelular, hepatomegalia, ictericia, insuficiencia hepática
- Trastornos del sistema inmunitario: hipersensibilidad, anafilaxia
- Trastornos del sistema nervioso: convulsiones, encefalopatía, hemorragia endocraneal
- Trastornos psiquiátricos: delirio
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: urticaria

Experiencia en ensayos clínicos en pacientes pediátricos

La seguridad general de Mycamine se evaluó en 479 pacientes de 3 días a 16 años de edad que recibieron al menos una dosis de Mycamine en 11 estudios clínicos separados. La duración media del tratamiento fue de 24,8 días. Un total de 246 pacientes recibieron al menos una dosis de 2 mg/kg o más de Mycamine.

De los 479 pacientes pediátricos, 264 (55 %) eran de sexo masculino, 319 (67 %) eran caucásicos, con la siguiente distribución de edad: 116 (24 %) menores de 2 años, 108 (23 %) de entre 2 y 5 años, 140 (29 %) de entre 6 y 11 años y 115 (24 %) de entre 12 y 16 años,

En todos los estudios pediátricos con Mycamine, 439/479 (92 %) de los pacientes presentaron al menos una reacción adversa surgida del tratamiento.

Dos estudios que incluyeron pacientes pediátricos fueron aleatorizados, con doble enmascaramiento y con control activo: En el estudio de candidiasis invasiva y candidemia, se investigó la eficacia y la seguridad de Mycamine (2 mg/kg/día para pacientes con un peso de 40 kg o menos y 100 mg/día para pacientes con un peso de más de 40 kg) en comparación con AmBisome (3 mg/kg/día) en 112 pacientes pediátricos. Las reacciones adversas surgidas del tratamiento ocurrieron en 51/56 (91 %) de los pacientes en el grupo de

ESV

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA


MONTE VERDE S.A.
SOFÍA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

7 36 5



Mycamine y en 52/56 (93 %) de los pacientes en el grupo de AmBisome. Se informaron reacciones adversas surgidas del tratamiento que causaron la suspensión de Mycamine en 2 (4 %) pacientes pediátricos; mientras que las que causaron la suspensión de AmBisome se informaron en 9 (16 %).

En el estudio sobre la profilaxis en pacientes sometidos a HSCT se investigó la eficacia de Mycamine (1 mg/kg/día para pacientes con un peso de 50 kg o menos y 50 mg/día para pacientes con un peso superior a 50 kg) en comparación con fluconazol (8 mg/kg/día para pacientes con un peso de 50 kg o menos y 400 mg/día para pacientes con un peso superior a 50 kg). Los 91 pacientes pediátricos presentaron al menos una reacción adversa surgida del tratamiento. Tres (7 %) pacientes pediátricos suspendieron Mycamine debido a reacción adversa, mientras que un (2 %) paciente suspendió el fluconazol.

Las reacciones adversas selectas surgidas del tratamiento, aquéllas que ocurrieron en el 15 % o más de los pacientes y con mayor frecuencia en un grupo de Mycamine, para todos los estudios pediátricos de Mycamine y para dos estudios comparativos (candidemia y profilaxis) descritas anteriormente se presentan en la siguiente tabla.

ESV

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.630.728

7365



Reacciones adversas selectas surgidas del tratamiento en todos los pacientes pediátricos, en pacientes con candidemia y otras infecciones por *Candida* (C/IC) y en receptores de células madre hematopoyéticas durante la profilaxis de infecciones por *Candida*

Clase de órgano o sistema ^a (término preferido) ^b	Todos los pacientes tratados con micafungina n = 479 n (%)	C/IC		Profilaxis	
		Micafungina n = 56 n (%)	AmBisome n = 56 n (%)	Micafungina n = 43 n (%)	Fluconazol n = 48 n (%)
Trastornos gastrointestinales	285 (60)	22 (40)	18 (32)	43 (100)	45 (94)
Vómitos	146 (31)	10 (18)	8 (14)	28 (65)	32 (67)
Diarrea	106 (22)	4 (7)	5 (9)	22 (51)	31 (65)
Náuseas	91 (19)	4 (7)	4 (7)	30 (70)	25 (52)
Dolor abdominal	76 (16)	2 (4)	2 (4)	15 (35)	12 (25)
Distensión abdominal	29 (6)	1 (2)	1 (2)	8 (19)	6 (13)
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración	256 (53)	14 (25)	14 (25)	41 (95)	46 (96)
Pirexia	103 (22)	5 (9)	9 (16)	26 (61)	31 (65)
Reacción relacionada con la infusión	24 (5)	0	3 (5)	7 (16)	4 (8)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	197 (41)	11 (20)	8 (14)	33 (77)	38 (79)
Prurito	54 (11)	0	1 (2)	14 (33)	15 (31)
Exantema	55 (12)	1 (2)	1 (2)	13 (30)	13 (27)
Urticaria	24 (5)	0	1 (2)	8 (19)	4 (8)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	194 (41)	9 (16)	13 (23)	30 (70)	33 (69)
Epistaxis	45 (9)	0	0	4 (9)	8 (17)
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	161 (34)	17 (30)	13 (23)	40 (93)	44 (92)
Trombocitopenia	70 (15)	5 (9)	3 (5)	31 (72)	37 (77)
Neutropenia	61 (13)	3 (5)	4 (7)	33 (77)	34 (71)
Anemia	63 (13)	10 (18)	6 (11)	22 (51)	24 (50)
Neutropenia febril	23 (5)	0	0	7 (16)	7 (15)
Investigaciones	191 (40)	12 (21)	8 (14)	24 (56)	25 (52)
Aumento de la alanina aminotransferasa	45 (10)	0	0	7 (16)	1 (2)
Disminución de la micción	18 (4)	0	0	10 (23)	8 (17)
Trastornos cardíacos	97 (20)	7 (13)	3 (5)	10 (23)	17 (35)
Taquicardia	47 (10)	2 (4)	1 (2)	7 (16)	12 (25)
Trastornos renales y urinarios	78 (16)	4 (7)	4 (7)	16 (37)	15 (31)
Hematuria	18 (4)	0	0	10 (23)	7 (15)
Trastornos	80 (17)	3 (5)	1 (2)	20 (47)	9 (19)

ESV

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

MONTE VERDE S.A.
SOLEDAD M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ
TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

7 36 5



HOSPITAL A. POSADAS
TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA
TELÉFONO: (0221) 451-5555

CONSERVACIÓN

Los viales sin abrir de material liofilizado se deben conservar a una temperatura que no supere los 25 °C. El producto reconstituido podrá conservarse en el vial original durante 24 horas como máximo a una temperatura que no supere los 25 °C.

La infusión diluida debe protegerse de la luz y podrá conservarse durante 24 horas como máximo a una temperatura que no supere los 25 °C.

PRESENTACIÓN

Liofilizado inyectable de 50 mg:
Envase con 1 vial

Liofilizado inyectable de 100 mg:
Envase con 1 vial

REFERENCIAS

1. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Método de referencia para pruebas de susceptibilidad antifúngica de levaduras con dilución en caldo - Estándar aprobado - Tercera edición. Documento M27-A3 de CLSI. Clinical and Laboratory Standards Institute, 950 West Valley Rd, Suite 2500, Wayne, PA 19087, USA, 2008.
2. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Método de referencia para pruebas de susceptibilidad antifúngica de levaduras con dilución en caldo; Suplemento informativo de la cuarta edición. Documento M27-S4 de CLSI. Clinical and Laboratory Standards Institute, 950 West Valley Rd, Suite 2500, Wayne, PA 19087, USA, 2012.
3. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Método para pruebas de susceptibilidad antifúngica de levaduras con difusión con discos; Pauta aprobada - Segunda edición. Documento M44-A2 de CLSI. Clinical and Laboratory Standards Institute, 950 West Valley Rd, Suite 2500, Wayne, PA 19087, USA, 2009.

Fecha de la última revisión: .../.../....

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO SE ENCUENTRA DENTRO DEL PLAN DE FARMACOVIGILANCIA ACTIVA Y TIENE UN PLAN DE GESTIÓN DE RIESGOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N.º 57239

ESV

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

7 3 6 5



DOMICILIO: Ruta Nacional 40 s/n°, esquina calle 8, Pocito, Provincia de San Juan.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

FABRICADO POR: Astellas Pharma Tech. Co., Ltd., Takaoka, Toyama 939-1118, Japón.

ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO: MONTE VERDE S.A., Ruta Nacional 40 s/n°, esquina calle 8, Pocito, Provincia de San Juan.

15B013-MYC-AR

ESV

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Ma. Del Carmen Mastandrea'.

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Sofia M. Abusap'.

7365



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

MYCAMINE®
MICAFUNGINA SÓDICA
50 y 100 mg
 Polvo liofilizado para Inyectables

SOLO PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA

Venta bajo receta

Uso Hospitalario exclusivo

LEA TODO EL PROSPECTO DETENIDAMENTE ANTES DE EMPEZAR A TOMAR EL MEDICAMENTO

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solo a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los eventos adversos que sufre es grave, o si aprecia cualquier evento adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

CONTENIDO DEL PROSPECTO:

1. ¿QUÉ ES MICAFUNGINA Y PARA QUE SE UTILIZA?
2. ANTES DE USAR MICAFUNGINA
3. ¿CÓMO USAR MICAFUNGINA?
4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS
5. CONSERVACIÓN DE MICAFUNGINA
6. INFORMACIÓN ADICIONAL

1. ¿QUÉ ES MICAFUNGINA Y PARA QUE SE UTILIZA?

Mycamine® está clasificado como medicamento antifúngico ya que se utiliza para tratar infecciones causadas por células fúngicas (hongos). Mycamine® se utiliza para tratar infecciones fúngicas causadas por células de hongos y levaduras llamadas *Candida*. Mycamine® es un fármaco efectivo para tratar las infecciones sistémicas (las que penetraron en el organismo). Interfiere en la producción de una parte de la pared celular del hongo. Para que el hongo continúe viviendo y creciendo, es necesaria una pared celular intacta. Mycamine® provoca defectos en la pared celular del hongo y, en consecuencia, éste no puede vivir ni crecer.

Su médico le ha prescrito Mycamine® para usted o para su niño en las siguientes situaciones:

- Tratamiento de pacientes con candidemia.
- Tratamiento de candidiasis aguda diseminada.
- Tratamiento de abscesos y peritonitis por *Candida*.

ESV

MONTE VERDE S.A.
 Ma. Del Carmen Mastandrea
 APODERADA

ma
 MONTE VERDE S.A.
 SO-IA M. ABUSAP
 Co-Directora Técnica
 Mat. Nac. 14143
 DNI 22.539.728

7 36 5



- Tratamiento para pacientes con candidiasis esofágica.
- Profilaxis de infección por *Candida* en pacientes sometidos a trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas.

2. ANTES DE USAR MICA FUNGINA

No use Mycamine® si es alérgico/a (hipersensible) a micafungina, a otro componente de Mycamine® o a otras sustancias del grupo equinocandinas.

Los efectos adversos de Mycamine® incluyen reacciones de hipersensibilidad (anafilaxia y reacciones anafilactoides como shock), efectos hematológicos (hemólisis intravascular aguda, anemia hemolítica y hemoglobinuria), efectos hepáticos (resultados anormales de la prueba de la función hepática, disfunción hepática, hepatitis o empeoramiento de la disfunción hepática) y efectos renales (incrementos en los niveles de BUN y creatinina, insuficiencia renal aguda).

Mycamine® debe administrarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Se desconoce si micafungina se secreta en la leche humana. Se debe tener precaución cuando se administra Mycamine® a mujeres en período de lactancia.

Este medicamento no debe ser utilizado por mujeres embarazadas sin las instrucciones de un médico. Informe a su médico si está tomando sirolimus, nifedipina o itraconazol en combinación con Mycamine® para que pueda controlar la toxicidad relacionada con sirolimus, nifedipina o itraconazol y reducir la dosis de estos medicamentos si es necesario.

Informe a su médico qué medicamentos toma.

No use medicamentos sin el conocimiento de su médico. Puede ser perjudicial para su salud.

3. ¿CÓMO USAR MICA FUNGINA?

La preparación y la aplicación del medicamento deben ser realizadas exclusivamente por un profesional de la salud experto y capaz. Se debe tener cuidado al reconstituir y diluir Mycamine®.

No se debe mezclar o administrar Mycamine® por infusión en forma conjunta con otros medicamentos. Mycamine® ha demostrado precipitación cuando se mezcla directamente con otros medicamentos utilizados con frecuencia.

Siga las instrucciones de su médico en relación con el tiempo, las dosis y la duración del tratamiento. No suspenda el tratamiento sin el conocimiento de su médico.

ESV

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

7365



Si cualquiera de los efectos adversos empeora o si observa un efecto adverso no incluido en este folleto, informe a su médico o farmacéutico.

Atención: Se trata de un nuevo medicamento y, si bien los ensayos han indicado eficacia y seguridad aceptables, por más que se indique y use correctamente, se pueden producir efectos adversos desconocidos y no deseados. En este caso, informe a su médico.

Su médico controla su respuesta y condición para determinar qué dosis de Mycamine® es necesaria. No obstante, si está preocupado porque piensa que recibió demasiada cantidad de Mycamine® hable con su médico u otro profesional de la salud inmediatamente.

5. CONSERVACIÓN DE MICALFUNGINA

Los viales sin abrir de material liofilizado deben almacenarse a temperatura por debajo de 25 °C.

El producto reconstituido puede ser almacenado en el vial original por un máximo de 24 horas a temperatura por debajo de 25 °C.

La infusión diluida debe estar protegida de la luz y puede almacenarse por un máximo de 24 horas a temperatura por debajo de 25 °C.

Mycamine® es un polvo blanco.

Antes de usar, observe el aspecto del medicamento. En caso de que aún se encuentre dentro del período de validez y de que usted observe algún cambio en su aspecto, consulte al farmacéutico si puede ser utilizarlo.

Todos los medicamentos deben mantenerse fuera del alcance de los niños.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

¿Qué contiene Mycamine?

El principio activo es Micafungina

Cada vial de 50 mg contiene:

50 mg de micafungina sódica. Los demás ingredientes son: Lactosa monohidrato, ácido cítrico anhidro e hidróxido de sodio.

Cada vial de 100 mg contiene:

100 mg de micafungina sódica. Los demás ingredientes son: Lactosa monohidrato, ácido cítrico anhidro e hidróxido de sodio.

ESV
MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nec. 14143
DNI 22.539.728

7 36 5



PRESENTACIÓN:

Mycamine® es un polvo para solución para infusión y está disponible en:

Polvo liofilizado de 50 mg para inyección:
Caja conteniendo 1 vial

Polvo liofilizado de 100 mg para inyección:
Caja conteniendo 1 vial

ANTES DE USAR, OBSERVE EL ASPECTO

- Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ
TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS
TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA
TELÉFONO: (0221) 451-5555

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE MEDICAMENTO SE ENCUENTRA DENTRO DEL PLAN DE FÁRMACOVIGILANCIA ACTIVA, Y PRESENTA PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N° 57239

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

ESV

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

7 36 5



DOMICILIO:

Ruta Nacional 40 s/n°, esquina calle 8,
Pocito, Provincia de San Juan.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica

Mycamine® es una marca registrada de Astellas Pharma, Inc.

ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO:

MONTE VERDE S.A., Ruta 40 s/n°, esquina calle 8,
Pocito, Provincia de San Juan.

ELABORADO POR:

Astellas Pharma Tech. Co., Ltd.,
Takaoka, Toyama 939-1118, Japón.

13F031-MYC-AR

Fecha de la última revisión:

ESV

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728