

**Mycafrem**  
**(micafungina sódica)**  
**Accord Farmacêutica Ltda.**  
**Pó liofilizado para solução injetável**  
**para infusão intravenosa**  
**50 mg e 100 mg**

## I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

# Mycafrem

(micafungina sódica)

### MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA.

#### APRESENTAÇÕES

50 mg: Cartuchos contendo 01 frasco-ampola.

100 mg: Cartuchos contendo 01 frasco-ampola.

#### VIA DE ADMINISTRAÇÃO: SOMENTE PARA USO INTRAVENOSO USO ADULTO E PEDIÁTRICO

#### COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola contém:

micafungina sódica ..... 53,41 mg\*

\*(equivalente a 50 mg de micafungina)

Excipientes: lactose monoidratada, ácido cítrico, hidróxido de sódio.

micafungina sódica..... 106,82 mg\*

\*(equivalente a 100 mg de micafungina)

Excipientes: lactose monoidratada, ácido cítrico, hidróxido de sódio.

## II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

O Mycafrem é indicado para:

#### Adultos $\geq$ 16 anos de idade e idosos:

- Tratamento de candidíase invasiva.
- Tratamento de candidíase esofágica.
- Profilaxia de infecção por *Candida* em pacientes submetidos a transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas ou pacientes nos quais neutropenia é esperada (contagem absoluta de neutrófilos  $<$  500 Células/ $\mu$ L) por dez ou mais dias.

#### Crianças e adolescentes $<$ 16 anos de idade:

- Tratamento de candidíase invasiva.
- Profilaxia de infecção por *Candida* em pacientes submetidos a transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas ou pacientes nos quais neutropenia é esperada (contagem absoluta de neutrófilos  $<$  500 Células/ $\mu$ L) por dez ou mais dias.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

#### Tratamento de Candidemia e Candidíase Invasiva

A micafungina (100 mg/dia ou 2 mg/kg/dia) foi tão eficaz quanto e melhor tolerada do que a anfotericina B lipossomal (3 mg/kg) como tratamento de primeira linha da candidemia e candidíase invasiva em um estudo randomizado, duplo-cego, multinacional de não-inferioridade. A micafungina e a anfotericina B lipossomal foram administradas durante um período mediano de 15 dias (intervalo, 4 a 42 dias em adultos; 12 a 42 dias em crianças). A não-inferioridade foi provada em pacientes adultos, e foram demonstrados resultados similares para as subpopulações pediátricas (incluindo neonatos e bebês prematuros). Os achados de eficácia foram consistentes, independentemente da espécie de *Candida*

causadora da infecção, do local primário da infecção e do estado de neutropenia (ver Tabela 1). A micafungina demonstrou uma menor diminuição média no pico da taxa de filtração glomerular estimada durante o tratamento ( $p < 0,001$ ) e uma menor incidência de reações relacionadas com a infusão ( $p = 0,001$ ) do que a anfotericina B lipossomal.

**Tabela 1: Análise de Eficácia: Sucesso do Tratamento em Pacientes com Candidemia e outras Infecções por *Candida* no Estudo FG-463-21-08**

	Micafungina		Anfotericina B Lipossomal		% Diferença [95% IC]
	N	n (%)	N	n (%)	
<b>Pacientes Adultos</b>					
Sucesso Global do Tratamento	202	181 (89,6)	190	170 (89,5)	0,1 [-5,9, 6,1] †
Sucesso Global do Tratamento por Estado Neutropênico					
Neutropenia basal	24	18 (75,0)	15	12 (80,0)	0,7 [-5,3, 6,7] ‡
Sem neutropenia basal	178	163 (91,6)	175	158 (90,3)	
<b>Pacientes Pediátricos</b>					
Sucesso Global do Tratamento	48	35 (72,9)	50	38 (76,0)	-2,7 [-17,3, 11,9] §
< 2 anos	26	21 (80,8)	31	24 (77,4)	
Bebês prematuros	10	7 (70,0)	9	6 (66,7)	
Neonatos (0 dias a < 4 semanas)	7	7 (100)	5	4 (80)	
2 a 15 anos	22	14 (63,6)	19	14 (73,7)	
<b>Adultos e Crianças Combinados, Sucesso Global do Tratamento por Espécies de <i>Candida</i></b>					
<i>Candida albicans</i>	102	91 (89,2)	98	89 (90,8)	
Espécies não- <i>albicans</i>					
¶: todas	151	133 (88,1)	140	123 (87,9)	
<i>C. tropicalis</i>	59	54 (91,5)	51	49 (96,1)	
<i>C. parapsilosis</i>	48	41 (85,4)	44	35 (79,5)	
<i>C. glabrata</i>	23	19 (82,6)	17	14 (82,4)	
<i>C. krusei</i>	9	8 (88,9)	7	6 (85,7)	

† Taxa de micafungina menos a taxa de anfotericina B lipossomal, intervalo de confiança bicaudal de 95 % para a diferença na taxa de sucesso global, baseada na aproximação normal de grandes amostras.

‡ Ajustado para o estado de neutropenia; objetivo primário.

§ A população pediátrica não foi dimensionada de forma a testar a não-inferioridade.

¶ A eficácia clínica também foi observada (< 5 pacientes) nas seguintes espécies de *Candida*: *C. guilliermondii*, *C. famata*, *C. lusitaniae*, *C. utilis*, *C. inconspicua* e *C. dubliniensis*.

Em um segundo grande estudo duplo-cego, fase 3, micafungina foi avaliada *versus* caspofungina em pacientes com candidíase invasiva e candidemia.

Neste estudo, 111/578 (19,2 %) dos pacientes tiveram pontuação APACHE II basal >20, e 50/578 (8,7%) apresentavam neutropenia na avaliação basal (contagem absoluta de neutrófilos menor que 500 células/mm<sup>3</sup>). Resultados, dados de recidiva e mortalidade são mostrados para a dose recomendada de micafungina (100 mg/dia) e caspofungina na Tabela 2.

**Tabela 2: Análise de Eficácia: Sucesso do Tratamento em Pacientes no Estudo 03-0-192 com Candidemia e outras Infecções por *Candida*:**

	Micafungina 100 mg/dia n (%) % diferença no tratamento (95%IC)	Caspofungina 70/50 mg/dia <sup>1</sup> n (%)
<b>Sucesso no Tratamento ao Final da Terapia IV<sup>2</sup></b>	135/191 (70,7) 7,4 (-2,0, 16,3)	119/188 (63,3)
<b>Sucesso em Pacientes com Neutropenia basal</b>	14/22 (63,6)	5/11 (45,5)
<b>Sucesso pelo Local da Infecção</b>		
<b>Candidemia</b>	116/163 (71,2)	103/161 (64)
<b>Abscesso</b>	4/5 (80)	5/9 (55,6)
<b>Disseminada Aguda<sup>3</sup></b>	6/13 (46,2)	5/9 (55,6)
Endoftalmite	1/3	1/1
Coriorretinite	0/3	0
Pele	1/1	0
Rim	2/2	1/1
Pâncreas	1/1	0
Peritônio	1/1	0
Pulmão/Pele	0/1	0
Pulmão/Baço	0/1	0
Fígado	0	0/2
Abscesso Intra-abdominal	0	3/5
<b>Disseminada Crônica</b>	0/1	0
<b>Peritonite</b>	4/6 (66,7)	2/5 (40)
<b>Sucesso por Organismo<sup>4</sup></b>		
<i>C. albicans</i>	57/81 (70,4)	45/73 (61,6)
<i>C. glabrata</i>	16/23 (69,6)	19/31 (61,3)
<i>C. tropicalis</i>	17/27 (63)	22/29 (75,9)
<i>C. parapsilosis</i>	21/28 (75)	22/39 (56,4)
<i>C. krusei</i>	5/8 (62,5)	2/3 (66,7)
<i>C. guilliermondii</i>	1/2	0/1
<i>C. lusitaniae</i>	2/3 (66,7)	2/2
<b>Recidiva em seis Semanas<sup>5</sup></b>		
Geral	49/135 (36,3)	44/119 (37)
Recidiva confirmada por Cultura	5	4
Necessitaram terapia antifúngica sistêmica	11	5
Morreram durante acompanhamento	17	16
Não acessado	16	19
<b>Mortalidade geral no estudo</b>	58/200 (29)	51/193 (26,4)
Mortalidade durante a terapia IV	28/200 (14)	27/193 (14)

<sup>1</sup> 70 mg de dose de ataque no dia 1 seguido por 50 mg/dia daí em diante (caspofungina).

<sup>2</sup> Todos os pacientes que receberam pelo menos uma dose da medicação do estudo e tiveram candidíase invasiva ou candidemia documentada. Pacientes com endocardite por *Candida* foram excluídos das análises.

<sup>3</sup> Um paciente pode ter tido >1 órgão de disseminação.

<sup>4</sup> Um paciente pode ter tido >1 espécie de infecção no momento basal.

<sup>5</sup> Todos os pacientes que tiveram recidiva confirmada por cultura ou terapia antifúngica sistêmica requerida no período pós-tratamento de uma infecção por *Candida* suspeita ou provada. Também inclui pacientes que morreram ou não foram analisados no acompanhamento.

### Tratamento de Candidíase Esofágica

Num estudo randomizado, duplo-cego, que comparou a micafungina com o fluconazol, como tratamento de primeira linha de candidíase esofágica, 518 pacientes receberam pelo menos uma dose do medicamento em estudo. A duração mediana do tratamento foi de 14 dias e a média da dose diária mediana foi de 150 mg para a micafungina (N = 260) e 200 mg para o fluconazol (N = 258). No fim do tratamento foi observado um grau endoscópico de 0 (cura endoscópica) em 87,7% (228/260) e 88,0% (227/258) dos pacientes nos grupos da micafungina e do fluconazol, respectivamente (IC 95% para a diferença: [-5,9%; 5,3%]). O limite inferior do IC 95% foi acima da margem de não-inferioridade predefinida de -10%, provando a não-inferioridade. A natureza e a incidência das reações adversas foram similares entre os grupos de tratamento.

### Profilaxia de Infecções de *Candida* em Receptores de Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas

A micafungina foi mais eficaz do que o fluconazol na prevenção de infecções fúngicas invasivas em uma população de pacientes com elevado risco de desenvolver uma infecção fúngica sistêmica (pacientes submetidos a transplante hematopoiético de células-tronco [HSCT], em um estudo randomizado, duplo-cego e multicêntrico). O sucesso do tratamento foi definido como a ausência de infecção fúngica sistêmica comprovada, provável ou suspeita até o final do tratamento e ausência de uma infecção fúngica sistêmica comprovada ou provável até o fim do estudo. A maioria dos pacientes (97%, N = 882) desenvolveu neutropenia (< 200 neutrófilos/ $\mu$ L) durante o tratamento. A neutropenia persistiu por um período mediano de 13 dias. Foi utilizada uma dose diária fixa de 50 mg (1,0 mg/kg) para a micafungina e de 400 mg (8 mg/kg) para o fluconazol. A duração média do tratamento foi de 19 dias para a micafungina e de 18 dias para o fluconazol na população adulta (N = 798), e de 23 dias para ambos os grupos de tratamento na população pediátrica (N = 84).

A taxa de sucesso do tratamento foi estatisticamente significativa e superior para micafungina comparada ao fluconazol (80,7% versus 73,7% respectivamente). O surgimento de infecções por *Aspergillus* foi observado em um versus sete pacientes e o surgimento de infecções comprovadas ou prováveis por *Candida* foi observado em quatro versus dois pacientes, nos grupos da micafungina e do fluconazol, respectivamente. As outras infecções que surgiram foram causadas por *Fusarium* (um e dois pacientes, respectivamente) e *Zygomycetes* (um e zero pacientes, respectivamente). A natureza e a incidência das reações adversas foram similares entre os dois grupos de tratamento.

## 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

### Farmacocinética

#### Absorção

A micafungina é um medicamento administrado intravenosamente. A farmacocinética foi linear em uma faixa de dose diária de 12,5 mg a 200 mg e 3 mg/kg a 8 mg/kg. Não há evidência de acumulação sistêmica com administração repetida, e o estado de equilíbrio é geralmente atingido dentro de quatro a cinco dias.

#### Distribuição

Após administração intravenosa as concentrações de micafungina mostram um declínio biexponencial.

A droga é rapidamente distribuída para os tecidos.

Na circulação sistêmica, micafungina é altamente ligada às proteínas plasmáticas (> 99%), primariamente a albumina. A ligação à albumina é independente da concentração de micafungina (10 - 100  $\mu$ g/mL).

O volume de distribuição no estado de equilíbrio (Vss) foi de aproximadamente 18 - 19 litros.

#### Metabolismo

Micafungina não metabolizada é o principal composto encontrado na circulação sistêmica. A micafungina mostrou ser metabolizada em vários compostos; destes M-1 (forma catecol), M-2 (forma metóxi do M-1) e M-5 (hidroxilação da cadeia lateral) da micafungina foram detectados na circulação sistêmica. A exposição a esses metabólitos é baixa e os metabólitos não contribuem para a eficácia geral da micafungina. Embora a micafungina seja um substrato para CYP3A in vitro, a hidroxilação pelo CYP3A não é uma via principal para o metabolismo da micafungina in vivo.

#### Eliminação e excreção

A meia-vida terminal média é aproximadamente 10-17 horas e mantém consistência com doses de até 8 mg/kg, após dose única ou repetida. O clearance total foi 0,15- 0,3 mL/min/kg em indivíduos saudáveis e pacientes adultos e é independente da dose após administração única ou repetida.

Após uma dose única intravenosa de <sup>14</sup>C-micafungina (25 mg) a voluntários saudáveis, 11,6% da radioatividade foi recuperada na urina e 71,0% nas fezes após 28 dias. Esses dados indicam que a eliminação da micafungina é

primariamente não-renal. No plasma, os metabólitos M-1 e M-2 foram detectados somente em traços de concentração e o metabólito M-5, o metabólito mais abundante, respondeu por 6,5% do total relativo ao composto de origem.

## Populações Especiais

**Pacientes pediátricos:** Em pacientes pediátricos os valores de AUC foram proporcionais à dose em uma faixa de variação de 0,5 - 4 mg/kg. O clearance foi influenciado pela idade, com valores médios de clearance em crianças mais jovens (2-11 anos) sendo aproximadamente 1,3 vezes maior que aqueles em crianças mais velhas (12-17 anos). Crianças mais velhas tiveram valores médios de clearance similares àqueles determinados em pacientes adultos. O clearance médio em crianças prematuras (idade gestacional aproximadamente de 26 semanas) foi aproximadamente cinco vezes maior que em adultos.

**Idosos:** Quando administrado como uma infusão única de uma hora de 50 mg, a farmacocinética da micafungina em idosos (66-78 anos) foi similar àquela de indivíduos jovens (20-24 anos). Nenhum ajuste de dose é necessário em idosos.

**Pacientes com insuficiência hepática:** Em um estudo realizado em pacientes com insuficiência hepática moderada (Child-Pugh escala 7-9), (n=8), a farmacocinética da micafungina não diferiu significativamente daquela em indivíduos saudáveis (n=8). Portanto, nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes com insuficiência hepática leve a moderada. A infusão única de uma hora de 100 mg de micafungina foi aplicada a 8 pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh 10-12) e 8 pacientes com idade, sexo, temas étnicos e peso equivalentes que tinham função hepática normal. Os valores de  $C_{máx}$  e AUC de micafungina foram menores em aproximadamente 30% em indivíduos com insuficiência hepática grave, em comparação com indivíduos normais. Os valores de  $C_{máx}$  e AUC do metabólito M5 foram de aproximadamente 2,3 vezes maior em indivíduos com insuficiência hepática grave, em comparação com os indivíduos normais; no entanto, esta exposição (molécula original e metabólito) foi comparável às de pacientes com infecção sistêmica por *Candida*. Portanto, nenhum ajuste da dose micafungina é necessário em pacientes com insuficiência hepática grave.

**Pacientes com insuficiência renal:** Insuficiência renal grave (Taxa de Filtração Glomerular [GFR] < 30 mL/min) não afetou significativamente a farmacocinética da micafungina. Nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes com insuficiência renal.

**Sexo/Raça:** Sexo e raça (Caucasiana, Negra e Oriental) não influenciaram significativamente os parâmetros farmacocinéticos da micafungina. Não é necessário ajuste de dose da micafungina baseado no sexo ou raça.

## Farmacodinâmica

### Mecanismo de Ação

A micafungina inibe de forma não competitiva a biossíntese do 1,3- $\beta$ -D-glucano, que é um componente essencial da parede celular dos fungos, que não está presente nas células de mamíferos.

A micafungina exibe atividade fungicida contra a maioria das espécies de *Candida* e proeminentemente inibe ativamente o crescimento das hifas de espécies de *Aspergillus*.

### Relação Farmacocinética/Farmacodinâmica

Uma interação farmacodinâmica aditiva ou sinérgica da micafungina com anfotericina B foi encontrada em um modelo de aspergilose pulmonar no camundongo (imunossupressão com hidrocortisona, infecção intranasal com *Aspergillus fumigatus*).

### Mecanismo(s) de resistência

Como para todos os agentes antimicrobianos, casos de suscetibilidade reduzida e resistência foram relatados e resistência cruzada com outras equinocandinas não pode ser excluída. Suscetibilidade reduzida às equinocandinas foi associada com mutações na codificação do gene Fks1 para uma subunidade principal da glucano sintase.

### Pontos de corte

Testes de suscetibilidade foram realizados com modificações de acordo com os métodos M27 - A2 (espécies de *Candida*) e M38 - A (espécies de *Aspergillus*), respectivamente, do Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Até o momento, não foram estabelecidas técnicas padronizadas para teste de susceptibilidade para inibidores

da síntese do 1,3-β-D-glucano e os resultados do teste de susceptibilidade não necessariamente se correlacionam com o resultado clínico.

Embora não tenham sido estabelecidos pontos de corte de CMI (concentração mínima inibitória) para equinocandinas, uma CMI de ≤ 2 mg/L inclui > 99% de todos os isolados clínicos de *Candida* spp. sem bisseccionar nenhum grupo de espécies e representa uma concentração que é facilmente mantida ao longo do intervalo de dose. Infecções devido a *Candida* spp. nessa faixa de CMI provavelmente responderão à terapia.

A prevalência de resistência pode variar geograficamente e com o tempo para espécies selecionadas, e informação local sobre a resistência é desejável, particularmente quando se estiver tratando infecções graves.

<b>Espécies comumente suscetíveis [faixas de CMI na Europa, mg/L]</b>
<i>Candida albicans</i> [0,007 – 0,25] <i>Candida glabrata</i> [0,007 – 0,12] <i>Candida tropicalis</i> [0,007 – 0,12] <i>Candida krusei</i> [0,015 – 0,12] <i>Candida kefyr</i> [0,03 – 0,06] <i>Candida parapsilosis</i> [0,12 - 2] <i>Candida guilliermondii</i> [0,5] <i>Candida lusitanae</i> [0,12 – 0,25] <i>Candida</i> spp. [0,015 – 0,5] (incluindo <i>C. famata</i> , <i>C. dubliniensis</i> , <i>C. lipolytica</i> , <i>C. pelliculosa</i> , <i>C. rugosa</i> , <i>C. stellatoidea</i> e <i>C. zeylanoides</i> ) <i>Aspergillus fumigatus</i> <i>Aspergillus flavus</i> <i>Aspergillus niger</i> <i>Aspergillus terreus</i> <i>Aspergillus nidulans</i> <i>Aspergillus versicolor</i> A forma micelial de fungos dimórficos (p. ex. <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Blastomyces dermatitidis</i> , <i>Coccidioides immitis</i> ).
<b>Espécies para as quais a resistência adquirida pode ser um problema</b>
Nenhuma
<b>Organismos inerentemente resistentes</b>
<i>Cryptococcus</i> spp. <i>Pseudallescheria</i> spp. <i>Scedosporium</i> spp. <i>Fusarium</i> spp. <i>Trichosporon</i> spp. <i>Zygomycetes</i> spp.

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

**Mycafrem é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade à micafungina, a qualquer componente deste produto, ou outra substância do grupo das equinocandinas.**

#### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

##### Geral

##### Reações de Hipersensibilidade

Casos isolados de reações de hipersensibilidade (anafilática e anafilatoide) grave (incluindo choque) foram relatados em pacientes recebendo micafungina sódica. Se essas reações ocorrerem, a infusão de Mycafrem deve ser descontinuada e tratamento apropriado deve ser administrado.

##### Efeitos Hematológicos

Hemólise intravascular aguda e hemoglobinúria foram vistas em um voluntário sadio durante uma infusão de micafungina sódica (200 mg) e prednisolona oral (20 mg). Esta reação foi transitória, e o indivíduo não desenvolveu anemia significativa. Casos isolados de hemólise significativa e anemia hemolítica também foram relatados em pacientes tratados com micafungina sódica. Pacientes que desenvolverem evidência clínica ou laboratorial de hemólise ou anemia hemolítica durante a terapia com Mycafrem devem ser monitorados de perto para evidência de piora dessas condições e avaliado o risco/benefício de continuar a terapia com Mycafrem.

### **Efeitos Hepáticos**

Anormalidades laboratoriais de testes de função hepática foram vistas em voluntários sadios e pacientes tratados com micafungina sódica. Em alguns pacientes com condições graves pré-existentes que estavam recebendo micafungina sódica junto com múltiplas medicações concomitantes, ocorreram anormalidades hepáticas clínicas, e casos isolados de disfunção hepática significantes como hepatite e insuficiência hepática foram relatados. Pacientes que desenvolvam testes de função hepática anormais durante a terapia com Mycafrem devem ser monitorados para a evidência de piora da função hepática e avaliado o risco/benefício de continuar a terapia com Mycafrem. A função hepática deve ser monitorizada durante o tratamento com Mycafrem. Recomenda-se a descontinuação precoce no caso de uma subida significativa e persistente dos níveis de AST e ALT.

### **Efeitos Renais**

Elevações no BUN (nitrogênio ureico no sangue) e creatinina, e casos isolados de disfunção renal significativa ou insuficiência renal aguda foram relatados em pacientes que receberam micafungina sódica. Em estudos clínicos controlados com fluconazol, a incidência de eventos adversos renais relacionados à droga foi de 0,4% para pacientes tratados com micafungina sódica e 0,5% para pacientes tratados com fluconazol. Pacientes que desenvolvam testes de função renal anormais durante a terapia com Mycafrem devem ser monitorados para a evidência de piora da função renal.

### **Populações Especiais**

**Gravidez-Categoria C:** Não há estudos adequados e bem-controlados de micafungina em mulheres grávidas. Estudos de reprodução animal em coelhos mostraram anormalidades viscerais e aumento de abortos com quatro vezes a dose recomendada humana. Entretanto, estudos animais nem sempre são preditivos da resposta humana. Micafungina deve ser usada durante a gravidez somente se o benefício potencial justificar o risco potencial para o feto.

Quando coelhas prenhes receberam quatro vezes a dose humana recomendada, houve aumento dos abortos e anormalidades viscerais incluindo lobação anormal do pulmão, levocardia, ureter retrocavo, artéria subclávia direita anômala e dilatação do ureter.

**Uso durante a gestação: Os estudos em animais revelaram risco, mas não existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas. A prescrição deste medicamento depende da avaliação do risco/benefício para a paciente.**

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

**Mães Amamentando:** Não se sabe se a micafungina é excretada no leite humano. Deve-se ter cuidado quando Mycafrem é administrado a mulheres amamentando.

**O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação do risco/benefício. Quando utilizado, pode ser necessária monitorização clínica e/ou laboratorial do lactente.**

**O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista. Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.**

### **Carcinogênese, Mutagênese, Danos à Fertilidade**

Carcinomas hepáticos e adenomas foram observados em um estudo de toxicologia intravenosa de seis meses com um período de recuperação de 18 meses de micafungina sódica em ratos, planejado para avaliar a reversibilidade de lesões hepatocelulares.

Ratos que receberam micafungina sódica por três meses, a 32 mg/kg/dia (correspondendo a oito vezes a dose humana recomendada mais alta [150 mg/dia], baseado em comparações de AUC), exibiram zonas/regiões coloridas, hepatócitos multinucleados e focos hepatocelulares alterados após períodos de recuperação de um ou três meses, e foram observados adenomas após um período de recuperação de 21 meses. Ratos que receberam micafungina sódica na mesma dose por seis meses exibiram adenomas após um período de recuperação de 12 meses; após um período de recuperação de 18 meses, uma incidência aumentada de adenomas foi observada, e adicionalmente, carcinomas foram detectados. Uma dose mais baixa de micafungina sódica (equivalente a cinco vezes a AUC humana) em um estudo de

seis meses em ratos resultou em uma incidência mais baixa de adenomas e carcinomas após 18 meses de recuperação. A duração da dose de micafungina nestes estudos de ratos (três ou seis meses) excede a duração usual da dose de micafungina sódica em pacientes, que é tipicamente menor que um mês para o tratamento da candidíase esofágica, mas a dose pode exceder um mês para a profilaxia de *Candida*.

Embora o aumento de carcinomas no estudo de seis meses em ratos não tenha alcançado significância estatística, a persistência dos focos hepatocelulares alterados subsequentes às doses de micafungina, e a presença de adenomas e carcinomas nos períodos de recuperação sugerem uma relação causal entre a micafungina sódica, focos hepatocelulares alterados e neoplasmas hepáticos. Estudos de carcinogenicidade de vida-inteira de micafungina sódica em animais não foram conduzidos, e não se sabe se os neoplasmas hepáticos observados em ratos tratados também ocorrem em outras espécies, ou se existe um limite de dose para esse efeito.

A micafungina sódica não foi mutagênica ou clastogênica quando avaliada em uma bateria padrão de testes in vitro e in vivo (i.e., reversão bacteriana - *S. typhimurium*, *E. coli*; aberração cromossômica; micronúcleo intravenoso de camundongo).

Ratos machos tratados intravenosamente com micafungina sódica por nove semanas mostraram vacuolização das células epiteliais do ducto epididimal com 10 mg/kg ou mais (cerca de 0,6 vezes a dose clínica recomendada para candidíase esofágica, baseado em comparações de área de superfície corporal). Doses mais altas (cerca de duas vezes a dose clínica recomendada, baseado em comparações de área de superfície corporal) resultaram em aumento de peso do epidídimo e número reduzido de células espermáticas. Em um estudo intravenoso de 39 semanas em cães, foram observados atrofia tubular seminífera e esperma diminuído no epidídimo a 10 e 32 mg/kg, doses iguais a cerca de duas e sete vezes a dose clínica recomendada, baseado nas comparações de área de superfície corporal. Não houve dano à fertilidade em estudos animais com micafungina sódica.

**Atenção: Contém lactose (açúcar do leite) abaixo de 0,25g/frasco-ampola.**

**Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.**

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

### Interações Droga-droga

Um total de 14 estudos clínicos de interação droga-droga foi conduzido em voluntários sadios para avaliar o potencial de interação entre micafungina sódica e anfotericina B, micofenolato de mofetila, ciclosporina, tacrolimo, prednisolona, sirolimo, nifedipina, fluconazol, itraconazol, voriconazol, ritonavir e rifampicina. Nestes estudos, não foi observada nenhuma interação que alterasse a farmacocinética da micafungina.

Não houve efeito de uma dose única ou múltipla de micafungina sódica na farmacocinética do micofenolato de mofetila, ciclosporina, tacrolimo, prednisolona, fluconazol e voriconazol.

A AUC do sirolimo estava aumentada em 21% com nenhum efeito na  $C_{máx}$  na presença de micafungina sódica no estado de equilíbrio, comparado ao sirolimo sozinho. A AUC da nifedipina e  $C_{máx}$  estavam aumentadas em 18% e 42%, respectivamente, na presença de micafungina sódica no estado de equilíbrio comparado com nifedipina sozinha. A AUC e  $C_{máx}$  do itraconazol estavam aumentadas em 22% e 11%, respectivamente.

Pacientes recebendo sirolimo, nifedipina e itraconazol em combinação com micafungina sódica devem ser monitorados para a toxicidade de sirolimo, nifedipina ou itraconazol e a dose de sirolimo, nifedipina ou itraconazol deve ser reduzida, se necessário.

A micafungina não é substrato ou inibidor de P-glicoproteína e, portanto, não deve ser esperado que altere a atividade de transporte de droga mediada pela P-glicoproteína.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Mycafrem deve ser mantido em seu cartucho original e conservado em temperatura ambiente controlada (temperatura até 25°C), protegido da luz, para uma boa conservação.

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação.

O produto reconstituído pode ser mantido no frasco original por até 24 horas abaixo de 25 °C.

A infusão diluída deve ser protegida da luz e pode ser armazenada por até 24 horas abaixo de 25 °C.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

Os cartuchos de Mycafrem 50 mg e 100 mg contêm 01 frasco-ampola de vidro transparente, de uso único, embalados individualmente, cobertos com um filme protetor de luz e selados com uma tampa do tipo flip-off.

### Aspecto físico

O Mycafrem é um pó branco, higroscópico, sensível à luz.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Não misturar ou confundir Mycafrem com outras medicações. A micafungina sódica mostrou precipitar-se quando misturado diretamente com outras medicações usadas comumente.

### Instruções para Reconstituição e Diluição

Favor ler essa seção inteira cuidadosamente antes de iniciar a reconstituição.

O diluente a ser usado para reconstituição e diluição é Solução de Cloreto de Sódio 0,9% (sem agente bacteriostático). Alternativamente, Solução de Dextrose a 5%, pode ser usada para reconstituição e diluição de Mycafrem. Soluções para Infusão são preparadas como segue:

#### Reconstituição Mycafrem 50 mg/frasco

Adicionar assepticamente 5 mL de Solução de Cloreto de Sódio 0,9% (sem agente bacteriostático) **a cada frasco de 50 mg** para obter uma preparação contendo aproximadamente **10 mg de micafungina/mL**.

#### Reconstituição Mycafrem 100 mg/frasco

Adicionar assepticamente 5 mL de Solução de Cloreto de Sódio 0,9% (sem agente bacteriostático) **a cada frasco de 100 mg** para obter uma preparação contendo aproximadamente **20 mg de micafungina/mL**.

Como com todos os produtos parenterais, o Mycafrem reconstituído deve ser inspecionado visualmente para material particulado e descoloração antes da administração, sempre que a solução e o recipiente permitirem. Não usar o medicamento se houver qualquer evidência de turvação, precipitação ou presença de material estranho após reconstituição. Técnica asséptica deve ser estritamente observada em toda a manipulação, pois nenhum conservante ou agente bacteriostático está presente em Mycafrem ou nos materiais especificados para reconstituição e diluição.

### Dissolução

Para minimizar a formação de espuma excessiva, **GENTILMENTE** dissolver o pó de Mycafrem girando o frasco. **NÃO AGITAR VIGOROSAMENTE O FRASCO**. Inspeccionar visualmente o frasco para material particulado.

### Diluição

A solução diluída deve ser protegida da luz. Não é necessário cobrir a câmara de gotejamento de infusão ou os tubos. A bolsa para infusão deve ser suavemente invertida para dispersar a solução diluída, mas **NÃO** agitada, a fim de evitar a formação de espuma.

Para tratamento de candidíase invasiva: adicionar 100 mg de Mycafrem reconstituído em 100 mL de Solução de Cloreto de Sódio 0,9% ou 100 mL de Solução de Dextrose a 5%.

Para tratamento de candidíase esofágica: adicionar 150 mg de Mycafrem reconstituído em 100 mL de Solução de Cloreto de Sódio 0,9% ou 100 mL de Solução de Dextrose a 5%.

Para profilaxia de infecções por *Candida*: adicionar 50 mg de Mycafrem reconstituído em 100 mL de Solução de Cloreto de Sódio 0,9% ou 100 mL de Solução de Dextrose a 5%.

O Mycafrem é livre de conservantes. Descartar frascos usados parcialmente.

### Volume de Infusão e Duração

O Mycafrem deve ser administrado somente por infusão intravenosa. Infundir durante uma hora. Infusões mais rápidas podem resultar em reações mediadas por histamina mais frequentes.

**Qualquer linha intravenosa existente deve ser lavada com Solução de Cloreto de Sódio 0,9% antes da infusão de Mycafrem.**

Antes de iniciar o tratamento devem ser obtidos espécimes para cultura de fungos e outros estudos de laboratório relevantes (incluindo histopatologia) para isolar e identificar o(s) organismo(s) causador(es). O tratamento pode ser instituído antes de serem conhecidos os resultados das culturas e outros estudos de laboratório. Entretanto, uma vez que esses resultados estejam disponíveis, a terapia antifúngica deve ser ajustada de acordo.

O regime de dose de micafungina sódica depende do peso corporal do paciente como fornecido nas seguintes tabelas:

Uso em adultos  $\geq 16$  anos de idade e idosos

Indicação	Peso corporal > 40 kg	Peso corporal $\leq 40$ kg
Tratamento de candidíase invasiva	100 mg/dia*	2 mg/kg/dia*
Tratamento de candidíase esofágica	150 mg/dia	3 mg/kg/dia
Profilaxia de infecção por <i>Candida</i>	50 mg/dia	1 mg/kg/dia

\*Se a resposta do paciente for inadequada, p. ex. persistência de culturas ou se a condição clínica não melhorar, a dose pode ser aumentada para 200 mg/dia em pacientes pesando > 40 kg ou 4 mg/kg/dia em pacientes  $\leq 40$  kg.

#### Duração do Tratamento:

**Candidíase invasiva:** A duração do tratamento da infecção por *Candida* deve ser no mínimo de 14 dias. O tratamento antifúngico deve continuar por pelo menos uma semana após duas hemoculturas sequenciais negativas tiverem sido obtidas e **após** a resolução dos sinais e sintomas clínicos da infecção.

**Candidíase esofágica:** Para o tratamento de candidíase esofágica, Mycafrem deve ser administrado por pelo menos uma semana após a resolução dos sinais e sintomas clínicos.

**Profilaxia de infecções por *Candida*:** Para profilaxia de infecções por *Candida*, Mycafrem deve ser administrado por pelo menos uma semana após a recuperação neutrofilica.

#### Uso em crianças e adolescentes <16 anos de idade

Indicação	Peso corporal > 40 kg	Peso corporal $\leq 40$ kg
Tratamento de candidíase invasiva	100 mg/dia*	2 mg/kg/dia*
Profilaxia de infecção por <i>Candida</i>	50 mg/dia	1 mg/kg/dia

\* Se a resposta do paciente for inadequada, p. ex. persistência de culturas ou se a condição clínica não melhora, a dose pode ser aumentada para 200 mg/dia em pacientes pesando > 40 kg ou 4 mg/kg/dia em pacientes  $\leq 40$  kg.

#### Duração do Tratamento:

**Candidíase invasiva:** A duração do tratamento da infecção por *Candida* deve ser no mínimo de 14 dias. O tratamento antifúngico deve continuar por pelo menos uma semana após duas hemoculturas sequenciais negativas tiverem sido obtidas e **após** a resolução dos sinais e sintomas clínicos da infecção. A experiência com micafungina sódica em pacientes com menos de dois anos de idade é limitada.

**Profilaxia de infecções por *Candida*:** Para profilaxia de infecções por *Candida*, Mycafrem deve ser administrado por pelo menos uma semana após a recuperação neutrofilica. A experiência com micafungina sódica em pacientes com menos de dois anos de idade é limitada.

Não são requeridos ajustes de dose baseado em raça, sexo, ou em pacientes com disfunção renal grave ou insuficiência hepática leve, moderada ou grave.

Nenhum ajuste de dose para Mycafrem é requerido com o uso concomitante de micofenolato de mofetila ciclosporina, tacrolimo, prednisolona, sirolimo, nifedipina, fluconazol, voriconazol, itraconazol, anfotericina B, ritonavir ou rifampicina.

**Uso Geriátrico:** Um total de 418 indivíduos em estudos clínicos com micafungina sódica tinha 65 anos ou mais de idade, e 124 indivíduos tinham 75 anos de idade ou mais. Nenhuma diferença, no geral, em segurança ou eficácia foi observada entre esses indivíduos e indivíduos mais jovens. Outra experiência clínica relatada não identificou diferenças nas respostas entre os pacientes idosos e mais jovens, mas sensibilidade maior de alguns indivíduos mais idosos não pode ser descartada.

A exposição e disposição de uma dose de 50 mg de micafungina sódica como uma infusão única de uma hora a dez indivíduos sadios com idade entre 66 e 78 anos não foram significativamente diferentes daquelas em dez indivíduos sadios com idade entre 20 e 24 anos. Nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes geriátricos.

**Uso Pediátrico (2 a 16 anos de idade):** Em 316 pacientes pediátricos que receberam doses de 1 mg/kg até mais de 4 mg/kg, a segurança geral foi comparável àquela da população de pacientes adultos.

A experiência com micafungina sódica é limitada em pacientes com menos de dois anos de idade.

**Uso em Pacientes com Insuficiência Renal:** Mycafrem não requer ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal. Não deve ser necessária uma dose suplementar após hemodiálise.

**Uso em Pacientes com Insuficiência Hepática:** Ajuste de dose de Mycafrem não é necessário em pacientes com insuficiência hepática leve, moderada ou grave.

**Raça e Sexo:** Nenhum ajuste de dose de Mycafrem é necessário com base em raça e sexo. Após 14 doses diárias de 150 mg a indivíduos sadios, a AUC da micafungina sódica em mulheres foi maior em aproximadamente 23% quando comparada com homens, devido ao menor peso corporal. Nenhuma diferença notável entre indivíduos brancos, negros e hispânicos foi vista. A AUC da micafungina sódica foi maior em 19% em indivíduos japoneses comparados com negros, devido ao menor peso corporal.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

O perfil de segurança de micafungina sódica está baseado em 3.028 pacientes tratados com micafungina sódica em estudos clínicos: 2.002 pacientes com infecções por *Candida* (incluindo candidemia, candidíase invasiva e candidíase esofágica), 375 com aspergilose invasiva (primariamente infecções refratárias) e 651 para a profilaxia de infecções fúngicas sistêmicas.

Os pacientes tratados com micafungina sódica nesses estudos clínicos representavam uma população com um estado de saúde crítico e que requeriam múltiplos medicamentos, incluindo quimioterapia antineoplásica, potentes imunossuppressores sistêmicos e antibióticos de amplo espectro. Estes pacientes tinham uma grande variedade de patologias subjacentes complexas, tais como neoplasias hematológicas e infecção por HIV, ou eram receptores de transplantes e/ou tratados em terapia intensiva. Os pacientes tratados profilaticamente com micafungina sódica foram aqueles que, tendo sido submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas (HSCT), apresentavam alto risco de contraírem infecções fúngicas.

Um total de 32,2% dos pacientes apresentou reações adversas à medicação. As reações adversas mais frequentemente notificadas foram náuseas (2,8%), elevação da fosfatase alcalina (2,7%), flebite (2,5%, primariamente em pacientes infectados com HIV e com cateteres periféricos), vômitos (2,5%) e elevação da aspartato aminotransferase (2,3%). Não foram observadas diferenças clínicas significativas quando a informação de segurança foi analisada por gênero ou raça.

Na tabela seguinte, as reações adversas encontram-se listadas pelo sistema de classificação de órgãos e pelo termo MedDRA preferido. Dentro de cada grupo de frequência, os efeitos indesejáveis encontram-se apresentados por ordem de gravidade decrescente.

**Tabela 3: Reações Adversas por sistema de classificação de órgãos:**

Sistema de classificação de órgãos	Comum ≥ 1/100 a <1/10	Incomum ≥ 1/1000 a < 1/100	Raro ≥ 1/10000 a < 1/1000	Não conhecido (frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)
------------------------------------	--------------------------	-------------------------------	------------------------------	--

<b>Transtornos dos sistemas sanguíneo e linfático</b>	Leucopenia, neutropenia, anemia	Pancitopenia, trombocitopenia, eosinofilia, hipoalbuminemia	Anemia hemolítica, hemólise	Coagulação intravascular disseminada
<b>Transtornos do sistema imunológico</b>		Reação anafilática /anafilactoide, hipersensibilidade		Choque anafilático/ anafilactoide
<b>Transtornos endócrinos</b>		Hiperidrose		
<b>Transtornos do metabolismo e nutricionais</b>	Hipopotassemia, hipomagnesemia, hipocalcemia	Hiponatremia, hiperpotassemia, hipofosfatemia, anorexia		
<b>Transtornos psiquiátricos</b>		Insônia, ansiedade, confusão		
<b>Transtornos do sistema nervoso</b>	Dor de cabeça	Sonolência, tremor, tontura, disgeusia		
<b>Transtornos cardíacos</b>		Taquicardia, palpitações, bradicardia		
<b>Transtornos vasculares</b>	Flebite	Hipotensão, hipertensão, rubor		Choque
<b>Transtornos respiratório, torácico e do mediastino</b>		Dispneia		
<b>Transtornos gastrointestinais</b>	Náusea, vômito, diarreia, dor abdominal	Dispepsia, constipação		
<b>Transtornos hepatobiliares</b>	Aumento da fosfatase alcalina, aumento da aspartato aminotransferase, aumento da alanina aminotransferase, aumento da bilirrubina no sangue (incluindo hiperbilirrubinemia), teste anormal de função hepática	Falência hepática, aumento da gama-glutamilttransferase, icterícia, colestase, hepatomegalia, hepatite		Dano hepatocelular incluindo casos fatais
<b>Transtornos da pele e tecido subcutâneo</b>	Erupção cutânea	Urticária, prurido, eritema		Erupção cutânea tóxica, eritema multiforme Síndrome de Stevens-Johnson Necrólise
<b>Transtornos renais e urinários</b>		Aumento da creatinina no sangue, aumento da ureia no sangue, insuficiência renal agravada		Insuficiência renal, falência renal aguda.
<b>Transtornos gerais e condições do local de administração</b>	Pirexia, calafrios	Trombose no local da injeção, inflamação no local da infusão, dor no local da injeção, edema periférico		
<b>Investigações</b>		Aumento da Lactato		

		desidrogenase no sangue		
--	--	-------------------------	--	--

### Sintomas do tipo alérgico possíveis

Sintomas, como erupção cutânea e calafrios, foram relatados em estudos clínicos. A maioria foi de intensidade leve a moderada e não limitou o tratamento. Reações graves (por exemplo, reação anafilactoide: 0,2%, 6/3.028) foram pouco frequentemente relatadas durante a terapêutica com micafungina sódica e apenas em pacientes com patologias subjacentes graves (por exemplo, AIDS em estado avançado, neoplasias) que requeriam múltipla medicação concomitante.

### Reações adversas hepáticas

A incidência total de reações adversas hepáticas em pacientes tratados com micafungina sódica em ensaios clínicos foi de 8,6% (260/3.028). A maioria das reações adversas hepáticas foi leve e moderada. As reações mais frequentes foram aumentos na fosfatase alcalina (FA) (2,7%), AST (2,3%), ALT (2,0%), bilirrubina sanguínea (1,6%) e teste de função hepática anormal (1,5%). Poucos doentes (1,1%; 0,4% graves) descontinuaram o tratamento devido a um evento hepático. Casos de disfunção hepática grave ocorreram pouco frequentemente.

### Reações no local da administração

Nenhuma reação adversa no local da administração limitou o tratamento.

### Pacientes pediátricos

A incidência de algumas reações adversas (listadas na Tabela 4) foi mais elevada em pacientes pediátricos do que em pacientes adultos. Adicionalmente, os pacientes pediátricos < 1 ano de idade tiveram duas vezes mais frequentemente um aumento nas ALT, AST e FA do que os pacientes pediátricos mais velhos.

A razão mais provável para estas diferenças foram as diferentes condições subjacentes, comparativamente aos pacientes adultos ou pediátricos mais velhos, observadas nos ensaios clínicos. No início do estudo, a proporção de pacientes pediátricos com neutropenia era muito superior à de pacientes adultos (40,2% de crianças e 7,3% de adultos, respectivamente), assim como com HSCT alogênico (29,4% e 13,4%, respectivamente) e neoplasia hematológica (29,1% e 8,7%, respectivamente).

**Tabela 4: Reações Adversas Maiores em Pacientes Pediátricos que em Pacientes Adultos:**

Transtornos dos sistemas sanguíneo e linfático Comum ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Trombocitopenia
Transtornos cardíacos Comum ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Taquicardia
Transtornos vasculares Comum ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Hipertensão, hipotensão
Transtornos hepatobiliares Comum ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Hiperbilirrubinemia, hepatomegalia
Transtornos renais e urinários Comum ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Falência renal aguda, ureia no sangue aumentada

**Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

## 10. SUPERDOSE

A micafungina sódica liga-se em grande extensão às proteínas e, portanto, não é dialisável. Nenhum caso de superdose de micafungina sódica foi relatado. Doses diárias repetidas até 8 mg/kg (dose máxima total de 896 mg) em pacientes adultos foram administradas em estudos clínicos sem relato de toxicidade dose-limitante. A dose mínima letal de

micafungina é 125 mg/kg em ratos, equivalente a 8,1 vezes a dose humana clínica recomendada para candidíase esofágica baseada em comparações de área de superfície corporal.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

### III - DIZERES LEGAIS

**Registro:** 1.5537.0126

**Importado e Registrado por:**

Accord Farmacêutica Ltda.

Av. Guido Caloi, 1985 – G.01 – Santo Amaro – São Paulo/SP

CNPJ: 64.171.697/0001-46

**Produzido por:**

Intas Pharmaceuticals Ltd.

Plot nº 5 a 14 - Pharmed 382 213

Dist. Ahmedabad - Índia

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO**

**USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE**

**Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 02/09/2024.**



**MATERIAL  
RECICLÁVEL**

### HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
05/08/2025	1006193/25-1	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Todos os itens da bula	VP VPS	50 MG PO LIOF SOL INFUS IV CT FA VD TRANS 100 MG PO LIOF SOL INFUS IV CT FA VD TRANS
19/08/2025	-	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	1. INDICAÇÕES	VPS	50 MG PO LIOF SOL INFUS IV CT FA VD TRANS 100 MG PO LIOF SOL INFUS IV CT FA VD TRANS