

薬食審査発 0425 第 9 号  
平成 23 年 4 月 25 日

日本未熟児新生児学会 理事長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

医薬品の使用実態調査に係る協力依頼について

薬務行政の推進につきましては、平素より格別の御高配を賜り厚く御礼申し上げます。

厚生労働省では、海外では認められている医薬品のうち、わが国では承認されていない医薬品、あるいは承認等された効能・効果又は用法・用量が異なる医薬品であって、医療上の必要性が高いものについて、開発の要望の意見募集を行いました。

要望が寄せられた品目について、製薬企業による開発の促進に資することを目的として、平成 22 年 2 月より医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（以下「検討会議」という。）を設置し、その医療上の必要性及び公知申請への該当性等について検討を行っているところですが、下記品目につきましては、検討会議における検討を進める上で、国内における使用実態についての追加情報が必要と考えております。

必要な使用実態調査については、現在、同品目の開発企業において検討が進められており、開発企業から貴会に調査協力依頼がされることとなっておりますが、その際には貴会に御協力をいただけますようお願いいたします。

記

品目名	要望内容
リネゾリド	小児の用法・用量の追加

平成 23 年 7 月 23 日

新生児医療連絡会 各位

日本未熟児新生児学会薬事委員会

リネゾリドの小児における使用実態調査ご協力をお願い

新生児医療連絡会の先生におかれましては、益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。

さて、リネゾリド（商品名：ザイボックス錠 600mg およびザイボックス注射液 600mg、略号：LZD 以下 LZD）は、成人を対象に 2001 年 4 月に VRE 感染症を適応症として承認され、その後 2006 年 4 月に MRSA 感染症が効能追加され、現在、MRSA および VRE 感染症に対し有用な抗菌薬として位置付けられ治療に用いられています。そして、LZD は各種教科書およびガイドラインにおいて、上記感染症に対する成人ならびに小児の標準治療薬とされるに至っていますが、しかしながら、本邦に於いては小児に対する適応が認められていません。

そこで、日本未熟児新生児学会（以下、本学会）は、昨年 LZD の小児適応が承認されるよう厚生労働省に要請いたしたところ、本要望について、厚生労働省の「医療上の必要性が高い未承認薬・適応外薬検討会議」（以下、検討会議）において検討され、検討会議における更なる検討のためには、LZD については国内における使用実態についての追加情報が必要であるとの結論が出されました。

このような背景から、両学会は、LZD に関しまして、本邦の小児患者における使用実態を把握することを目的とし、調査を行うこととなりました。本調査は、小児における様々な疾患に対して投与されている LZD の用法・用量の実態及び安全性を明らかにすることを目的としており、本学会は、本調査結果に基づいて小児における用法・用量を含む LZD の使用実態の報告書を作成いたします。その結果は学会誌などで公表する予定です。また、本使用実態調査の集計結果につきましては、LZD の製造販売会社であるファイザー株式会社にも提供し、本調査の実施を要望した検討会議へ提出、及び承認申請資料に添付される予定です。

つきましては、ご多用中と存じますが主旨をご理解いただき、症例報告書に必要事項をご記入の上、9 月 30 日までにご返信いただきますよう何卒よろしくごお願い申し上げます。複数の症例の使用経験がある場合には、同封の症例報告書を複写の上、ご使用ください。また、LZD の小児に対する使用経験がない場合にも、‘該当なし’として症例報告書をご返信いただきますようお願い申し上げます。

ご提供いただく症例の個人情報や本調査内容は、疫学研究に関する倫理指針に則り、責任を持って管理し、症例の個人情報を公開することはございません。また、ご回答いただきました先生方の個人情報につきましては外部に流出しないよう十分なる配慮を払いますとともに、上記以外の目的には使用いたしません。

ご多用中誠に恐縮ではございますが、重ねてご協力のほどよろしくお願い申し上げます。

末筆になりますが、先生方ならびにご施設の益々のご健勝とご発展を心よりお祈り申し上げます。

## リネゾリド使用実態調査 症例報告書

この調査は、厚生労働省より日本小児感染症学会に抗 MRSA 治療剤リネゾリド（商品名 ザイボックス）の小児の用法・用量追加を「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において検討を進める上で、国内における使用実態についての追加情報が必要とのことで依頼されたものです。

つきましては、リネゾリドの小児における使用の実態を知るための調査を後方視的（レトロスペクティブ）に行ないます。2006 年 4 月以降に 15 歳以下のお子さんにリネゾリドを投与した経験をお持ちの先生および調査期間中新たに 15 歳以下のお子さんにリネゾリドを投与された先生に記入をお願い致します。15 歳以下のお子さんにリネゾリドを投与された経験をお持ちでない場合には、該当なしとご記入ください。なお、本調査は 2011 年 9 月 30 日まで実施させていただきます。

施設名および診療科名	
報告票作成医師氏名	
報告票作成医師連絡先	Email address 電話番号

15 歳以下のお子さんにリネゾリドを投与された経験をお持ちでない場合には以下にご記入の上、ご返送ください。

該当なし

### 患児の基本情報

性別	年齢 (リネゾリド投与開始時)
<input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女	歳      ヶ月

未熟児新生児の場合には以下の情報をご記入ください。

性別	在胎週数	出生時体重	日齢 (リネゾリド投与開始時)
<input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女	週	g	生後                  日

リネゾリド投与開始時の情報をご記入ください。

### 身長・体重

身長 ( _ _ . _ _ cm)		体重 ( _ _ _ _ g もしくは _ . _ _ kg)	
cm	<input type="checkbox"/> 未測定	<input type="checkbox"/> g	<input type="checkbox"/> 未測定
		<input type="checkbox"/> kg	

調査対象の疾患：リネゾリドの使用理由となった疾患名（診断名）及びその重症度をご記入ください。

適応外の疾患についてもご記入ください。

リネゾリドの使用理由となった疾患名（診断名）	重症度		
<input type="checkbox"/> 敗血症	<input type="checkbox"/> 軽度	<input type="checkbox"/> 中等度	<input type="checkbox"/> 重度
<input type="checkbox"/> 深在性皮膚感染症	<input type="checkbox"/> 軽度	<input type="checkbox"/> 中等度	<input type="checkbox"/> 重度
<input type="checkbox"/> 慢性膿皮症	<input type="checkbox"/> 軽度	<input type="checkbox"/> 中等度	<input type="checkbox"/> 重度
<input type="checkbox"/> 外傷・熱傷及び手術創等の二次感染	<input type="checkbox"/> 軽度	<input type="checkbox"/> 中等度	<input type="checkbox"/> 重度
<input type="checkbox"/> 肺炎	<input type="checkbox"/> 軽度	<input type="checkbox"/> 中等度	<input type="checkbox"/> 重度
<input type="checkbox"/> その他 (                                  )	<input type="checkbox"/> 軽度	<input type="checkbox"/> 中等度	<input type="checkbox"/> 重度

原因菌など：リネゾリドの使用理由となった原因菌などをご記入ください。

リネゾリドの使用理由		
<input type="checkbox"/> MRSA 感染症	<input type="checkbox"/> VRE 感染症	<input type="checkbox"/> 不明
<input type="checkbox"/> 他剤無効（他剤薬剤名： _____）		
<input type="checkbox"/> その他（ _____ ）		
原因菌		
<input type="checkbox"/> MRSA	<input type="checkbox"/> VRE	<input type="checkbox"/> 不明

入院・外来の区分	<input type="checkbox"/> 入院	<input type="checkbox"/> 外来
----------	-----------------------------	-----------------------------

## 合併症（原疾患/基礎疾患）

慢性疾患（アレルギーを含む）、加療を必要とする疾患、手術・入院・後遺症を伴う疾患又は障害、その他問題と考えられる疾患名又は症候群名をご記入ください。但し、リネゾリドの投与開始日以降に罹患又は発症した場合には『有害事象』欄にその詳細をご記入ください。

なし

疾患名 / 症候群名（診断名で記入）

## 前治療薬

リネゾリド投与開始 14 日前から投与開始日前日までに使用していたリネゾリドと同じ使用目的の薬剤をご記入ください。

なし

不明

薬剤名（製品名）	投与経路	中止理由
	<input type="checkbox"/> 経口 <input type="checkbox"/> 静注 <input type="checkbox"/> その他（_____）	<input type="checkbox"/> 効果不十分 <input type="checkbox"/> 有害事象 <input type="checkbox"/> その他（_____）
	<input type="checkbox"/> 経口 <input type="checkbox"/> 静注 <input type="checkbox"/> その他（_____）	<input type="checkbox"/> 効果不十分 <input type="checkbox"/> 有害事象 <input type="checkbox"/> その他（_____）
	<input type="checkbox"/> 経口 <input type="checkbox"/> 静注 <input type="checkbox"/> その他（_____）	<input type="checkbox"/> 効果不十分 <input type="checkbox"/> 有害事象 <input type="checkbox"/> その他理由（_____）

## リネゾリドの投与状況

リネゾリド投与開始年月日	20	年	月	日
--------------	----	---	---	---

### リネゾリドの投与記録

リネゾリドの使用状況について、投与経路、1日投与量、1日投与回数及び投与期間等をご記入ください。投与終了日までに投与内容の変更があった場合には、その変更内容についてもご記入ください。

投与経路	体重あたり投与量 (一回投与量)	1日投与回数	投与日数
<input type="checkbox"/> 経口 <input type="checkbox"/> 静注	mg/kg	<input type="checkbox"/> 1回 <input type="checkbox"/> 2回 <input type="checkbox"/> その他 ( ___回)	日
<input type="checkbox"/> 経口 <input type="checkbox"/> 静注	mg/kg	<input type="checkbox"/> 1回 <input type="checkbox"/> 2回 <input type="checkbox"/> その他 ( ___回)	日
<input type="checkbox"/> 経口 <input type="checkbox"/> 静注	mg/kg	<input type="checkbox"/> 1回 <input type="checkbox"/> 2回 <input type="checkbox"/> その他 ( ___回)	日
<input type="checkbox"/> 経口 <input type="checkbox"/> 静注	mg/kg	<input type="checkbox"/> 1回 <input type="checkbox"/> 2回 <input type="checkbox"/> その他 ( ___回)	日
<input type="checkbox"/> 経口 <input type="checkbox"/> 静注	mg/kg	<input type="checkbox"/> 1回 <input type="checkbox"/> 2回 <input type="checkbox"/> その他 ( ___回)	日
<input type="checkbox"/> 経口 <input type="checkbox"/> 静注	mg/kg	<input type="checkbox"/> 1回 <input type="checkbox"/> 2回 <input type="checkbox"/> その他 ( ___回)	日

有効性に関する評価

リネゾリド投与終了時点の 感染症状の転帰	<input type="checkbox"/> 治癒 <input type="checkbox"/> 軽快 <input type="checkbox"/> 不変 <input type="checkbox"/> 悪化 <input type="checkbox"/> 死亡
リネゾリドの臨床効果	<input type="checkbox"/> 有効 <input type="checkbox"/> 無効 <input type="checkbox"/> 判定不能



有害事象

リネソリド投与中に 発現した有害事象名	<input type="checkbox"/> 貧血 <input type="checkbox"/> 白血球減少症 <input type="checkbox"/> 汎血球減少症 <input type="checkbox"/> 血小板減少症 <input type="checkbox"/> 腎不全 <input type="checkbox"/> その他 ( )
有害事象発現の時期	投与開始後 日目
有害事象消失の時期	投与開始後 日目
重篤性*	<input type="checkbox"/> 重篤 <input type="checkbox"/> 非重篤
程度	<input type="checkbox"/> 軽度 (特に処置を要さない) <input type="checkbox"/> 中等度 (何らかの処置を要する) <input type="checkbox"/> 重度 (生命に危機を及ぼす)
有害事象への対応	<input type="checkbox"/> 経過観察のみ <input type="checkbox"/> 投薬により対処した <input type="checkbox"/> 手術、集中治療などの積極的処置を要した
有害事象発生後の リネソリドの投与状況	<input type="checkbox"/> リネソリドの投与をそのまま継続した <input type="checkbox"/> リネソリドを減量して投与を継続した <input type="checkbox"/> リネソリドの投与を中止した
転帰	<input type="checkbox"/> 治癒 <input type="checkbox"/> 軽快 <input type="checkbox"/> 不変 <input type="checkbox"/> 悪化 <input type="checkbox"/> 死亡
リネソリドとの因果関係	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明 <div style="text-align: center;">↓</div>
「なし」の場合、 理由を選んでください	<input type="checkbox"/> 対象疾患 <input type="checkbox"/> 合併症 <input type="checkbox"/> 併用薬 (薬剤名: ) <input type="checkbox"/> その他 ( )
特記事項・コメント	

\* 重篤に該当する事象：死亡，生命を脅かすもの，入院または入院期間の延長が必要となるもの，永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの，先天異常/先天性欠損を来すもの，そのほかの医学的に重要な事象，障害につながるおそれがあるもの

リネゾリド投与中に 発現した有害事象名	<input type="checkbox"/> 貧血 <input type="checkbox"/> 白血球減少症 <input type="checkbox"/> 汎血球減少症 <input type="checkbox"/> 血小板減少症 <input type="checkbox"/> 腎不全 <input type="checkbox"/> その他 ( )
有害事象発現の時期	投与開始後 日目
有害事象消失の時期	投与開始後 日目
重篤性*	<input type="checkbox"/> 重篤 <input type="checkbox"/> 非重篤
程度	<input type="checkbox"/> 軽度 (特に処置を要さない) <input type="checkbox"/> 中等度 (何らかの処置を要する) <input type="checkbox"/> 重度 (生命に危機を及ぼす)
有害事象への対応	<input type="checkbox"/> 経過観察のみ <input type="checkbox"/> 投薬により対処した <input type="checkbox"/> 手術、集中治療などの積極的処置を要した
有害事象発生後の リネゾリドの投与状況	<input type="checkbox"/> リネゾリドの投与をそのまま継続した <input type="checkbox"/> リネゾリドを減量して投与を継続した <input type="checkbox"/> リネゾリドの投与を中止した
転帰	<input type="checkbox"/> 治癒 <input type="checkbox"/> 軽快 <input type="checkbox"/> 不変 <input type="checkbox"/> 悪化 <input type="checkbox"/> 死亡
リネゾリドとの因果関係	<input type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明 ↓
「なし」の場合、 理由を選んでください	<input type="checkbox"/> 対象疾患 <input type="checkbox"/> 合併症 <input type="checkbox"/> 併用薬 (薬剤名: ) <input type="checkbox"/> その他 ( )
特記事項・コメント	

\* 重篤に該当する事象：死亡、生命を脅かすもの、入院または入院期間の延長が必要となるもの、永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの、先天異常/先天性欠損を来すもの、そのほかの医学的に重要な事象、障害につながるおそれがあるもの

リネゾリド投与中に 発現した有害事象名	<input type="checkbox"/> 貧血 <input type="checkbox"/> 白血球減少症 <input type="checkbox"/> 汎血球減少症 <input type="checkbox"/> 血小板減少症 <input type="checkbox"/> 腎不全 <input type="checkbox"/> その他（                      ）
有害事象発現の時期	投与開始後                      日目
有害事象消失の時期	投与開始後                      日目
重篤性*	<input type="checkbox"/> 重篤 <input type="checkbox"/> 非重篤
程度	<input type="checkbox"/> 軽度                      （特に処置を要さない） <input type="checkbox"/> 中等度                      （何らかの処置を要する） <input type="checkbox"/> 重度                      （生命に危機を及ぼす）
有害事象への対応	<input type="checkbox"/> 経過観察のみ <input type="checkbox"/> 投薬により対処した <input type="checkbox"/> 手術、集中治療などの積極的処置を要した
有害事象発生後の リネゾリドの投与状況	<input type="checkbox"/> リネゾリドの投与をそのまま継続した <input type="checkbox"/> リネゾリドを減量して投与を継続した <input type="checkbox"/> リネゾリドの投与を中止した
転帰	<input type="checkbox"/> 治癒 <input type="checkbox"/> 軽快 <input type="checkbox"/> 不変 <input type="checkbox"/> 悪化 <input type="checkbox"/> 死亡
リネゾリドとの因果関係	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明 <div style="text-align: center;">↓</div>
「なし」の場合、 理由を選んでください	<input type="checkbox"/> 対象疾患 <input type="checkbox"/> 合併症 <input type="checkbox"/> 併用薬（薬剤名：                      ） <input type="checkbox"/> その他（                      ）
特記事項・コメント	

\* 重篤に該当する事象：死亡、生命を脅かすもの、入院または入院期間の延長が必要となるもの、永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの、先天異常/先天性欠損を来すもの、そのほかの医学的に重要な事象、障害につながるおそれがあるもの

リネゾリド投与中に 発現した有害事象名	<input type="checkbox"/> 貧血 <input type="checkbox"/> 白血球減少症 <input type="checkbox"/> 汎血球減少症 <input type="checkbox"/> 血小板減少症 <input type="checkbox"/> 腎不全 <input type="checkbox"/> その他 ( )
有害事象発現の時期	投与開始後 日目
有害事象消失の時期	投与開始後 日目
重篤性*	<input type="checkbox"/> 重篤 <input type="checkbox"/> 非重篤
程度	<input type="checkbox"/> 軽度 (特に処置を要さない) <input type="checkbox"/> 中等度 (何らかの処置を要する) <input type="checkbox"/> 重度 (生命に危機を及ぼす)
有害事象への対応	<input type="checkbox"/> 経過観察のみ <input type="checkbox"/> 投薬により対処した <input type="checkbox"/> 手術、集中治療などの積極的処置を要した
有害事象発生後の リネゾリドの投与状況	<input type="checkbox"/> リネゾリドの投与をそのまま継続した <input type="checkbox"/> リネゾリドを減量して投与を継続した <input type="checkbox"/> リネゾリドの投与を中止した
転帰	<input type="checkbox"/> 治癒 <input type="checkbox"/> 軽快 <input type="checkbox"/> 不変 <input type="checkbox"/> 悪化 <input type="checkbox"/> 死亡
リネゾリドとの因果関係	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明 ↓
「なし」の場合、 理由を選んでください	<input type="checkbox"/> 対象疾患 <input type="checkbox"/> 合併症 <input type="checkbox"/> 併用薬 (薬剤名: ) <input type="checkbox"/> その他 ( )
特記事項・コメント	

\* 重篤に該当する事象：死亡、生命を脅かすもの、入院または入院期間の延長が必要となるもの、永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの、先天異常/先天性欠損を来すもの、そのほかの医学的に重要な事象、障害につながるおそれがあるもの

**ANNEX I**  
**SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS**

## 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Mycamine 50 mg powder for solution for infusion

## 2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each vial contains 50 mg micafungin (as sodium).

After reconstitution each ml contains 10 mg micafungin (as sodium).

Excipients:

Each 50 mg vial contains 200 mg lactose.

For a full list of excipients, see section 6.1.

## 3. PHARMACEUTICAL FORM

Powder for solution for infusion.

White compact powder.

## 4. CLINICAL PARTICULARS

### 4.1 Therapeutic indications

Mycamine is indicated for:

Adults, adolescents  $\geq$  16 years of age and elderly:

- Treatment of invasive candidiasis.
- Treatment of oesophageal candidiasis in patients for whom intravenous therapy is appropriate.
- Prophylaxis of Candida infection in patients undergoing allogeneic haematopoietic stem cell transplantation or patients who are expected to have neutropenia (absolute neutrophil count  $<$  500 cells /  $\mu$ l) for 10 or more days.

Children (including neonates) and adolescents  $<$  16 years of age:

- Treatment of invasive candidiasis.
- Prophylaxis of Candida infection in patients undergoing allogeneic haematopoietic stem cell transplantation or patients who are expected to have neutropenia (absolute neutrophil count  $<$  500 cells /  $\mu$ l) for 10 or more days.

The decision to use Mycamine should take into account a potential risk for the development of liver tumours (see section 4.4). Mycamine should therefore only be used if other antifungals are not appropriate.

### 4.2 Posology and method of administration

Consideration should be given to official/national guidance on the appropriate use of antifungal agents.

Treatment with Mycamine should be initiated by a physician experienced in the management of fungal infections.

Specimens for fungal culture and other relevant laboratory studies (including histopathology) should be obtained prior to therapy to isolate and identify causative organism(s). Therapy may be instituted before the results of the cultures and other laboratory studies are known. However, once these results become available, antifungal therapy should be adjusted accordingly.

The dose regimen of Mycamine depends on the body weight of the patient as given in the following tables:

Use in adults, adolescents ≥ 16 years of age and elderly

<u>Indication</u>		
	Body weight > 40 kg	Body weight ≤ 40 kg
Treatment of invasive candidiasis	100 mg/day*	2 mg/kg/day*
Treatment of oesophageal candidiasis	150 mg/day	3 mg/kg/day
Prophylaxis of <i>Candida</i> infection	50 mg/day	1 mg/kg/day

\*If the patient's response is inadequate, e.g. persistence of cultures or if clinical condition does not improve, the dose may be increased to 200 mg/day in patients weighing > 40 kg or 4 mg/kg/day in patients ≤ 40 kg.

Treatment duration

Invasive candidiasis: The treatment duration of *Candida* infection should be a minimum of 14 days. The antifungal treatment should continue for at least one week after two sequential negative blood cultures have been obtained and *after* resolution of clinical signs and symptoms of infection.

Oesophageal candidiasis: For the treatment of oesophageal candidiasis, Mycamine should be administered for at least one week after resolution of clinical signs and symptoms.

Prophylaxis of *Candida* infections: For prophylaxis of *Candida* infection, Mycamine should be administered for at least one week after neutrophil recovery.

Use in children (including neonates) and adolescents < 16 years of age

<u>Indication</u>		
	Body weight > 40 kg	Body weight ≤ 40 kg
Treatment of invasive candidiasis	100 mg/day*	2 mg/kg/day*
Prophylaxis of <i>Candida</i> infection	50 mg/day	1 mg/kg/day

\*If the patient's response is inadequate, e.g. persistence of cultures or if clinical condition does not improve, the dose may be increased to 200 mg/day in patients weighing > 40 kg or 4 mg/kg/day in patients weighing ≤ 40 kg.

Treatment duration

Invasive candidiasis: The treatment duration of *Candida* infection should be a minimum of 14 days. The antifungal treatment should continue for at least one week after two sequential negative blood cultures have been obtained and *after* resolution of clinical signs and symptoms of infection.

Prophylaxis of *Candida* infections: For prophylaxis of *Candida* infection, Mycamine should be administered for at least one week after neutrophil recovery. Experience with Mycamine in patients less than 2 years of age is limited.

Gender/Race

No dose adjustment is necessary based on gender or race (see section 5.2).

Use in patients with hepatic impairment

No dose adjustment is necessary in patients with mild or moderate hepatic impairment (see section 5.2). There are currently insufficient data available for the use of Mycamine in patients with severe hepatic impairment and its use is not recommended in these patients (see section 4.4 and 5.2).

Use in patients with renal impairment

No dose adjustment is necessary in patients with renal impairment (see section 5.2).

After reconstitution and dilution, the solution should be administered by intravenous infusion over approximately 1 hour. More rapid infusions may result in more frequent histamine mediated reactions. For reconstitution instructions see section 6.6.

### 4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients.

### 4.4 Special warnings and precautions for use

#### **Hepatic effects:**

**The development of foci of altered hepatocytes (FAH) and hepatocellular tumours after a treatment period of 3 months or longer were observed in rats. The assumed threshold for tumour development in rats is approximately in the range of clinical exposure. The relevance of this finding for the therapeutic use in patients can not be excluded. Liver function should be carefully monitored during micafungin treatment. To minimise the risk of adaptive regeneration and potentially subsequent liver tumour formation, early discontinuation in the presence of significant and persistent elevation of ALT/AST is recommended. Micafungin treatment should be conducted on a careful risk/benefit basis, particularly in patients having severe liver function impairment or chronic liver diseases known to represent preneoplastic conditions, such as advanced liver fibrosis, cirrhosis, viral hepatitis, neonatal liver disease or congenital enzyme defects, or receiving a concomitant therapy including hepatotoxic and/or genotoxic properties.**

Micafungin treatment was associated with significant impairment of liver function (increase of ALT, AST or total bilirubin > 3 times ULN) in both healthy volunteers and patients. In some patients more severe hepatic dysfunction, hepatitis, or hepatic failure including fatal cases have been reported. Paediatric patients < 1 year of age might be more prone to liver injury (see section 4.8).

During administration of micafungin, anaphylactic/anaphylactoid reactions including shock may occur. If these reactions occur, micafungin infusion should be discontinued and appropriate treatment administered.

Rare cases of haemolysis including acute intravascular haemolysis or haemolytic anaemia have been reported in patients treated with micafungin. Patients who develop clinical or laboratory evidence of haemolysis during micafungin therapy should be monitored closely for evidence of worsening of these conditions and evaluated for the risk/benefit of continuing micafungin therapy.

Micafungin may cause kidney problems, renal failure, and abnormal renal function test. Patients should be closely monitored for worsening of renal function.

Co-administration of micafungin and amphotericin B desoxycholate should only be used when the benefits clearly outweigh the risks, with close monitoring of amphotericin B desoxycholate toxicities (see section 4.5).

Patients receiving sirolimus, nifedipine or itraconazole in combination with Mycamine should be monitored for sirolimus, nifedipine or itraconazole toxicity and the sirolimus, nifedipine or itraconazole dosage should be reduced if necessary (see section 4.5).

The incidence of some adverse reactions was higher in paediatric patients than in adult patients (see section 4.8).

This medicinal product for intravenous use contains lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicine.

### 4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Micafungin has a low potential for interactions with medicines metabolised via CYP3A mediated pathways.



Drug interaction studies in healthy human subjects were conducted to evaluate the potential for interaction between micafungin and mycophenolate mofetil, ciclosporin, tacrolimus, prednisolone, sirolimus, nifedipine, fluconazole, ritonavir, rifampicin, itraconazole, voriconazole and amphotericin B. In these studies, no evidence of altered pharmacokinetics of micafungin was observed. No micafungin dose adjustments are necessary when these medicines are administered concomitantly. Exposure (AUC) of itraconazole, sirolimus and nifedipine was slightly increased in the presence of micafungin (22%, 21% and 18% respectively).

Co-administration of micafungin and amphotericin B desoxycholate was associated with a 30% increase in amphotericin B desoxycholate exposure. Since this may be of clinical significance this co-administration should only be used when the benefits clearly outweigh the risks, with close monitoring of amphotericin B desoxycholate toxicities (see section 4.4).

Patients receiving sirolimus, nifedipine or itraconazole in combination with Mycamine should be monitored for sirolimus, nifedipine or itraconazole toxicity and the sirolimus, nifedipine or itraconazole dosage should be reduced if necessary (see section 4.4).

#### **4.6 Pregnancy and lactation**

There are no data from the use of micafungin in pregnant women. In animal studies micafungin crossed the placental barrier and reproductive toxicity was seen (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown.

Mycamine should not be used during pregnancy unless clearly necessary.

It is not known whether micafungin is excreted in human breast milk. Animal studies have shown excretion of micafungin in breast milk. A decision on whether to continue/discontinue breast-feeding or to continue/discontinue therapy with Mycamine should be made taking into account the benefit of breast-feeding to the child and the benefit of Mycamine therapy to the mother.

Testicular toxicity was observed in animal studies (see section 5.3). Micafungin may have the potential to affect male fertility in humans.

#### **4.7 Effects on ability to drive and use machines**

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed. However, adverse reactions may occur, which may influence the ability to drive and use machines (see section 4.8).

#### **4.8 Undesirable effects**

The safety profile of micafungin is based on 3028 patients treated with micafungin in clinical studies: 2,002 patients with *Candida* infections (including candidaemia, invasive candidiasis and oesophageal candidiasis), 375 with invasive aspergillosis (primarily refractory infections) and 651 for prophylaxis of systemic fungal infections.

The patients treated with micafungin in clinical studies represent a critically ill patient population that requires multiple medicinal products including antineoplastic chemotherapy, potent systemic immunosuppressants and broad spectrum antibiotics. These patients had a wide variety of complex underlying conditions such as haematological malignancies and HIV-infection or were transplant recipients and/or treated in intensive care. Patients treated prophylactically with micafungin were those undergoing haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) who were at high risk for fungal infections.

Overall 32.2% of the patients experienced adverse drug reactions. The most frequently reported adverse reactions were nausea (2.8%), blood alkaline phosphatase increased (2.7%), phlebitis (2.5%, primarily in HIV infected patients with peripheral lines), vomiting (2.5%), and aspartate

aminotransferase increased (2.3%). No clinically significant differences were seen when the safety data were analysed by gender or race.

In the following table adverse reactions are listed by system organ class and MedDRA preferred term. Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

<b>System Organ Class</b>	<b>Common</b> ≥ 1/100 to < 1/10	<b>Uncommon</b> ≥ 1/1,000 to < 1/100	<b>Rare</b> ≥ 1/10,000 to < 1/1,000	<b>Not known</b> (frequency cannot be estimated from available data)
<b><u>Blood and lymphatic system disorders</u></b>	leukopenia, neutropenia, anaemia	pancytopenia, thrombocytopenia, eosinophilia, hypoalbuminaemia	haemolytic anaemia, haemolysis (see section 4.4)	
<b><u>Immune system disorders</u></b>		anaphylactic / anaphylactoid reaction (see section 4.4), hypersensitivity		
<b><u>Endocrine disorders</u></b>		hyperhidrosis		
<b><u>Metabolism and nutritional disorders</u></b>	hypokalaemia, hypomagnesaemia, hypocalcaemia	hyponatraemia, hyperkalaemia, hypophosphataemia, anorexia		
<b><u>Psychiatric disorders</u></b>		insomnia, anxiety, confusion		
<b><u>Nervous system disorders</u></b>	headache	somnolence, tremor, dizziness, dysgeusia		
<b><u>Cardiac disorders</u></b>		tachycardia, palpitations, bradycardia		
<b><u>Vascular disorders</u></b>	phlebitis	hypotension, hypertension, flushing		shock
<b><u>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</u></b>		dyspnoea		
<b><u>Gastrointestinal disorders</u></b>	nausea, vomiting, diarrhoea, abdominal pain	dyspepsia, constipation		
<b><u>Hepatobiliary disorders</u></b>	blood alkaline phosphatase increased, aspartate aminotransferase increased, alanine aminotransferase increased, blood bilirubin increased (including hyperbilirubinaemia), liver function test abnormal	hepatic failure (see section 4.4), gamma-glutamyltransferase increased, jaundice, cholestasis, hepatomegaly, hepatitis		hepatocellular damage including fatal cases (see section 4.4)

<b>System Organ Class</b>	<b>Common</b> ≥ 1/100 to < 1/10	<b>Uncommon</b> ≥ 1/1,000 to < 1/100	<b>Rare</b> ≥ 1/10,000 to < 1/1,000	<b>Not known</b> (frequency cannot be estimated from available data)
<b><u>Skin and subcutaneous tissue disorders</u></b>	rash	urticaria, pruritus, erythema		toxic skin eruption
<b><u>Renal and urinary disorders</u></b>		blood creatinine increased, blood urea increased, renal failure aggravated		renal impairment (see section 4.4), acute renal failure
<b><u>General disorders and administration site conditions</u></b>	pyrexia, rigors	injection site thrombosis, infusion site inflammation, injection site pain, peripheral oedema		
<b><u>Investigations</u></b>		blood lactate dehydrogenase increased		

#### Possible allergic-like symptoms

Symptoms such as rash and rigors have been reported in clinical studies. The majority were of mild to moderate intensity and not treatment limiting. Serious reactions (e.g. anaphylactoid reaction 0.2%, 6/3028) were uncommonly reported during therapy with micafungin and only in patients with serious underlying conditions (e.g. advanced AIDS, malignancies) requiring multiple co-medications.

#### Hepatic adverse reactions

The overall incidence of hepatic adverse reactions in the patients treated with micafungin in clinical studies was 8.6% (260/3028). The majority of hepatic adverse reactions were mild and moderate. Most frequent reactions were increase in AP (2.7%), AST (2.3%), ALT (2.0%), blood bilirubin (1.6%) and liver function test abnormal (1.5%). Few patients (1.1%; 0.4% serious) discontinued treatment due to a hepatic event. Cases of serious hepatic dysfunction occurred uncommonly (see section 4.4).

#### Injection-site reactions

None of the injection-site adverse reactions were treatment limiting.

#### Paediatric patients

The incidence of some adverse reactions (listed in the table below) was higher in paediatric patients than in adult patients. Additionally, paediatric patients < 1 year of age experienced about two times more often an increase in ALT, AST and AP than older paediatric patients (see section 4.4). The most likely reason for these differences were different underlying conditions compared with adults or older paediatric patients observed in clinical studies. At the time of entering the study, the proportion of paediatric patients with neutropenia was several-fold higher than in adult patients (40.2% and 7.3% of children and adults, respectively), as well as allogeneic HSCT (29.4% and 13.4%, respectively) and haematological malignancy (29.1% and 8.7%, respectively).

#### Blood and lymphatic system disorders

*common* thrombocytopenia

#### Cardiac disorders

*common* tachycardia

#### Vascular disorders

*common* hypertension, hypotension

## Hepatobiliary disorders

common

hyperbilirubinaemia, hepatomegaly

## Renal and urinary disorders

common

acute renal failure, blood urea increased

### 4.9 Overdose

Repeated daily doses up to 8 mg/kg (maximum total dose 896 mg) in adult patients have been administered in clinical trials with no reported dose-limiting toxicity. One case of mis-dosage of 7.8 mg/kg/day for 7 days was reported in a newborn patient. No adverse reactions associated with this high dose were noted.

There is no experience with overdoses of micafungin. In case of overdose, general supportive measures and symptomatic treatment should be administered. Micafungin is highly protein-bound and not dialysable.

## 5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

### 5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Other antimycotics for systemic use, ATC code: J02AX05

#### Mode of action

Micafungin non-competitively inhibits the synthesis of 1,3- $\beta$ -D-glucan, an essential component of the fungal cell wall. 1,3- $\beta$ -D-glucan is not present in mammalian cells.

Micafungin exhibits fungicidal activity against most *Candida* species and prominently inhibits actively growing hyphae of *Aspergillus* species.

#### PK/PD relationship

An additive or synergistic pharmacodynamic interaction of micafungin and amphotericin B was found in a mouse model of pulmonary aspergillosis (immunosuppression with hydrocortisone, intranasal infection with *Aspergillus fumigatus*).

#### Mechanism(s) of resistance

As for all antimicrobial agents, cases of reduced susceptibility and resistance have been reported and cross-resistance with other echinocandins cannot be excluded. Reduced susceptibility to echinocandins has been associated with mutations in the Fks1 gene coding for a major subunit of glucan synthase.

#### Breakpoints

Susceptibility testing was performed with modifications according to the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) methods M27-A2 (*Candida* species) and M38-A (*Aspergillus* species), respectively. To date, standardised techniques for susceptibility testing for 1,3- $\beta$ -D-glucan synthesis inhibitors have not been established and results of susceptibility testing do not necessarily correlate with clinical outcome.

Although no MIC breakpoints for echinocandins have been established, a MIC of  $\leq 2$  mg/l encompasses > 99% of all clinical isolates of *Candida* spp. without bisecting any species group and represents a concentration that is easily maintained throughout the dosing interval. Infections due to *Candida* spp. in this MIC range are likely to respond to therapy.

The prevalence of resistance may vary geographically and with time for selected species and local information on resistance is desirable, particularly when treating severe infections. This information is only a guide to the probabilities of whether micro-organisms will be susceptible to micafungin or not.