МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛСР-003005/03 281019
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нидерланды

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного препарата

Микамин®
лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 50 мг и 100 мг

Астеллас Фарма Тех Ко. Лтд., Япония

Изменение № 1

Дата внесения изменения «____» 281019 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
Состав на один флакон: *активное вещество:* микафунгин (в виде микафунгина натрия) 50 мг или 100 мг; *вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат 200 мг, лимонная кислота безводная q.s. до pH от 5,0 до 7,0, натрия гидроксид q.s. до pH от 5,0 до 7,0.	**Состав на один флакон:** *действующее вещество:* микафунгин* (в виде микафунгина натрия) 50 мг или 100 мг; *вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат** 200 мг, лимонная кислота безводная q.s. до pH от 5,0 до 7,0, натрия гидроксид q.s. до pH от 5,0 до 7,0. *количество микафунгина с учетом избытка 52,5 мг или 106,0 мг **количество лактозы моногидрата с учетом избытка для дозировок 50 мг и 100 мг – 210 мг и 212 мг соответственно
ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ При анализе данных по безопасности в зависимости от пола или расы не было выявлено клинически значимых различий. Нежелательные реакции по разным органам и системам с указанием частоты приведены ниже: часто: ≥ 1/100 - < 1/10, нечасто: ≥ 1/1000 - < 1/100, редко: ≥ 1/10 000 - < 1/1000,	**ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ** При анализе данных по безопасности в зависимости от пола или расы не было выявлено клинически значимых различий. Нежелательные реакции по разным органам и системам с указанием частоты приведены ниже: часто: ≥ 1/100 - < 1/10, нечасто: ≥ 1/1000 - < 1/100, редко: ≥ 1/10 000 - < 1/1000,

Старая редакция	Новая редакция
частота неизвестна (невозможно оценить на основании имеющихся данных). В рамках каждой группы реакции перечислены по мере снижения степени серьезности.	частота неизвестна (невозможно оценить на основании имеющихся данных). В рамках каждой группы реакции перечислены по мере снижения степени серьезности.
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	***Нарушения со стороны крови и лимфатической системы***
часто: лейкопения, нейтропения, анемия;	*часто:* лейкопения, нейтропения, анемия;
нечасто: панцитопения, тромбоцитопения, эозинофилия, гипоальбуминемия;	*нечасто:* панцитопения, тромбоцитопения, эозинофилия, гипоальбуминемия;
редко: гемолитическая анемия, гемолиз;	*редко:* гемолитическая анемия, гемолиз;
частота неизвестна: диссеминированное внутрисосудистое свертывание.	*частота неизвестна:* диссеминированное внутрисосудистое свертывание.
Нарушения со стороны иммунной системы	***Нарушения со стороны иммунной системы***
нечасто: анафилактические/анафилактоидные реакции, реакции гиперчувствительности.	*нечасто:* анафилактические/анафилактоидные реакции, реакции гиперчувствительности;
	частота неизвестна: анафилактический и анафилактоидный шок.
Эндокринные нарушения	***Эндокринные нарушения***
нечасто: потливость.	*нечасто:* потливость.
Нарушения метаболизма и питания	***Нарушения метаболизма и питания***
часто: гипокалиемия, гипомагниемия, гипокальциемия;	*часто:* гипокалиемия, гипомагниемия, гипокальциемия;
нечасто: гипонатриемия, гиперкалиемия, гипофосфатемия, анорексия.	*нечасто:* гипонатриемия, гиперкалиемия, гипофосфатемия, анорексия.
Психические нарушения	***Психические нарушения***
нечасто: бессонница, тревожность, спутанность сознания.	*нечасто:* бессонница, тревожность, спутанность сознания.
Нарушения со стороны нервной системы	***Нарушения со стороны нервной системы***
часто: головная боль;	*часто:* головная боль;
нечасто: сонливость, тремор, головокружение, извращение вкуса.	*нечасто:* сонливость, тремор, головокружение, извращение вкуса.

Старая редакция	Новая редакция
Нарушения со стороны сердца	***Нарушения со стороны сердца***
нечасто: тахикардия, учащенное сердцебиение, брадикардия.	*нечасто:* тахикардия, учащенное сердцебиение, брадикардия.
Нарушения со стороны сосудов	***Нарушения со стороны сосудов***
часто: флебит (преимущественно у ВИЧ-инфицированных пациентов с периферическими катетерами);	*часто:* флебит;
нечасто: артериальная гипотензия, артериальная гипертензия, приливы;	*нечасто:* артериальная гипотензия, артериальная гипертензия, приливы;
частота неизвестна: шок.	*частота неизвестна:* шок.
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	***Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения***
нечасто: одышка.	*нечасто:* одышка.
Желудочно-кишечные нарушения	***Желудочно-кишечные нарушения***
часто: тошнота, рвота, диарея, боль в животе;	*часто:* тошнота, рвота, диарея, боль в животе;
нечасто: диспепсия, запор.	*нечасто:* диспепсия, запор.
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	***Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей***
часто: повышение активности щелочной фосфатазы, повышение активности аспартатаминотрансферазы, повышение активности аланинаминотрансферазы, повышение концентрации билирубина в сыворотке крови (включая гипербилирубинемию), изменение функциональных печеночных тестов;	*часто:* повышение активности щелочной фосфатазы, повышение активности аспартатаминотрансферазы, повышение активности аланинаминотрансферазы, повышение концентрации билирубина в сыворотке крови (включая гипербилирубинемию), изменение функциональных печеночных тестов;
нечасто: печеночная недостаточность, повышение активности гамма глутамилтранспептидазы, желтуха, холестаз, гепатомегалия, гепатит;	*нечасто:* печеночная недостаточность, повышение активности гамма глутамилтранспептидазы, желтуха, холестаз, гепатомегалия, гепатит;

Старая редакция	Новая редакция
частота неизвестна: гепатоцеллюлярные поражения, в т.ч. случаи летального исхода.	*частота неизвестна:* гепатоцеллюлярные поражения, в т.ч. случаи летального исхода.
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	***Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей***
часто: сыпь;	*часто:* сыпь;
нечасто: крапивница, зуд, эритема;	*нечасто:* крапивница, зуд, эритема;
частота неизвестна: токсические высыпания на коже, многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз.	*частота неизвестна:* токсические высыпания на коже, многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз.
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	***Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей***
нечасто: повышение концентрации креатинина, мочевины в сыворотке крови, прогрессирование почечной недостаточности;	*нечасто:* повышение концентрации креатинина, мочевины в сыворотке крови, прогрессирование почечной недостаточности;
частота неизвестна: нарушение почечной функции, острая почечная недостаточность.	*частота неизвестна:* нарушение почечной функции, острая почечная недостаточность.
Общие нарушения и реакции в месте введения	***Общие нарушения и реакции в месте введения***
часто: гипертермия, озноб;	*часто*: гипертермия, озноб;
нечасто: тромбоз в месте инъекции, воспаление в месте инфузии, боль в месте инъекции; периферический отек.	*нечасто:* тромбоз в месте инъекции, воспаление в месте инфузии, боль в месте инъекции; периферический отек.
Лабораторные и инструментальные данные	***Лабораторные и инструментальные данные***
нечасто: повышение активности лактатдегидрогеназы в сыворотке крови.	*нечасто:* повышение активности лактатдегидрогеназы в сыворотке крови.
Описание отдельных нежелательных реакций	**Описание отдельных нежелательных реакций**
Возможные симптомы, напоминающие аллергическую реакцию: в клинических	***Возможные симптомы, напоминающие аллергическую реакцию:*** в клинических

Старая редакция	Новая редакция
исследованиях наблюдались такие симптомы, как сыпь и озноб. Большинство из них носили легкий или умеренный характер и не приводили к прекращению лечения. Серьезные реакции (например, анафилактоидная реакция 0,2 %, 6/3028) встречались нечасто во время лечения микафунгином и лишь у пациентов с серьезными фоновыми заболеваниями (например, прогрессирующим СПИДом, злокачественными новообразованиями), нуждающихся в многочисленных сопутствующих лекарственных препаратах.	исследованиях наблюдались такие симптомы, как сыпь и озноб. Большинство из них носили легкий или умеренный характер и не приводили к прекращению лечения. Серьезные реакции (например, анафилактоидная реакция 0,2 %, 6/3028) встречались нечасто во время лечения микафунгином и лишь у пациентов с серьезными фоновыми заболеваниями (например, прогрессирующим СПИДом, злокачественными новообразованиями), нуждающихся в многочисленных сопутствующих лекарственных препаратах.
Нежелательные реакции со стороны печени: общая частота нежелательных реакций со стороны печени у пациентов, получавших микафунгин в клинических исследованиях, составляла 8,6 % (260/3028). Большинство нежелательных реакций со стороны печени носили легкий или умеренный характер. Наиболее частыми реакциями являлись повышение щелочной фосфатазы (2,7 %), аспартатаминотрансферазы (2,3 %), аланинаминотрансферазы (2,0 %), билирубина крови (1,6 %) и отклонение от нормы показателей функции печени (1,5 %). Небольшое число пациентов (1,1 %, 0,4 % с серьезными реакциями) прекратили лечение в связи с развитием осложнения со стороны печени. Случаи серьезного нарушения функции печени отмечались нечасто.	***Нежелательные реакции со стороны печени:*** общая частота нежелательных реакций со стороны печени у пациентов, получавших микафунгин в клинических исследованиях, составляла 8,6 % (260/3028). Большинство нежелательных реакций со стороны печени носили легкий или умеренный характер. Наиболее частыми реакциями являлись повышение щелочной фосфатазы (2,7 %), аспартатаминотрансферазы (2,3 %), аланинаминотрансферазы (2,0 %), билирубина крови (1,6 %) и отклонение от нормы показателей функции печени (1,5 %). Небольшое число пациентов (1,1 %, 0,4 % с серьезными реакциями) прекратили лечение в связи с развитием осложнения со стороны печени. Случаи серьезного нарушения функции печени отмечались нечасто.

Старая редакция	Новая редакция
Реакции в месте инъекции: ни одна из нежелательных реакций в месте инъекции не приводила к ограничению лечения. **Педиатрические пациенты** Частота некоторых нежелательных реакций, перечисленных ниже, у детей была выше, чем у взрослых. Кроме того, у детей до 1 года в два раза чаще, чем у детей старшего возраста, выявляли увеличение активности аланинаминотрансферазы, аспартатамино-трансферазы и щелочной фосфатазы. В клинических исследованиях, вероятно, это было связано с различиями в фоновых заболеваниях по сравнению с*о* взрослыми и детьми старшего возраста. В момент включения в исследование количество детей с нейтропенией (40,2 % детей и 7,3 % взрослых), с аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (29,4 % детей и 13,4 % взрослых) и гематологическими злокачественными новообразованиями (29,1 % детей и 8,7 % взрослых) было в несколько раз выше, чем взрослых. ***Нарушения со стороны крови и лимфатической системы*** *часто:* тромбоцитопения. ***Нарушения со стороны сердца*** *часто:* тахикардия. ***Нарушения о стороны сосудов*** *часто:* артериальная гипертензия, артериальная гипотензия.	***Реакции в месте инъекции:*** ни одна из нежелательных реакций в месте инъекции не приводила к ограничению лечения. **Педиатрические пациенты** Частота некоторых нежелательных реакций, перечисленных ниже, у детей была выше, чем у взрослых. Кроме того, у детей до 1 года в два раза чаще, чем у детей старшего возраста, выявляли увеличение активности аланинаминотрансферазы, аспартатамино-трансферазы и щелочной фосфатазы. В клинических исследованиях, вероятно, это было связано с различиями в фоновых заболеваниях по сравнению с*о* взрослыми и детьми старшего возраста. В момент включения в исследование количество детей с нейтропенией (40,2 % детей и 7,3 % взрослых), с аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (29,4 % детей и 13,4 % взрослых) и гематологическими злокачественными новообразованиями (29,1 % детей и 8,7 % взрослых) было в несколько раз выше, чем взрослых. ***Нарушения со стороны крови и лимфатической системы*** *часто:* тромбоцитопения. ***Нарушения со стороны сердца*** *часто:* тахикардия. ***Нарушения о стороны сосудов*** *часто:* артериальная гипертензия, артериальная гипотензия.

Старая редакция	Новая редакция
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей *часто:* гипербилирубинемия, гепатомегалия. ***Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей*** *часто:* острая почечная недостаточность, повышение концентрации мочевины в сыворотке крови.	***Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей*** *часто:* гипербилирубинемия, гепатомегалия. ***Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей*** *часто:* острая почечная недостаточность, повышение концентрации мочевины в сыворотке крови.
ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ При введении микафунгина возможны анафилактические/анафилактоидные реакции, включая шок. При их возникновении необходимо прекратить инфузию микафунгина и назначить необходимое лечение. При применении микафунгина возможно появление эксфолиативных кожных реакций, таких как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз. Если у пациентов развивается сыпь, их следует тщательно контролировать и прекратить прием микафунгина в случае ее прогрессирования. В редких случаях у пациентов на фоне лечения микафунгином наблюдались гемолиз, включая острый внутрисосудистый гемолиз, и гемолитическая анемия. При появлении клинических или лабораторных признаков гемолиза, следует обеспечить тщательный мониторинг за состоянием пациента и оценить соотношение риска и пользы продолжения лечения.	**ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ** При введении микафунгина возможны анафилактические/анафилактоидные реакции, включая шок. При их возникновении необходимо прекратить инфузию микафунгина и назначить необходимое лечение. При применении микафунгина возможно появление эксфолиативных кожных реакций, таких как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз. Если у пациентов развивается сыпь, их следует тщательно контролировать и прекратить прием микафунгина в случае ее прогрессирования. В редких случаях у пациентов на фоне лечения микафунгином наблюдались гемолиз, включая острый внутрисосудистый гемолиз, и гемолитическая анемия. При появлении клинических или лабораторных признаков гемолиза, следует обеспечить тщательный мониторинг за состоянием пациента и оценить соотношение риска и пользы продолжения лечения.

Старая редакция	Новая редакция
При использовании микафунгина отмечено изменение функции почек, в том числе развитие почечной недостаточности, поэтому во время лечения необходимо обеспечить тщательный мониторинг функции почек.	При использовании микафунгина отмечено изменение функции почек, в том числе развитие почечной недостаточности, поэтому во время лечения необходимо обеспечить тщательный мониторинг функции почек.
Применение микафунгина может сопровождаться значительным ухудшением функции печени (увеличение активности аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы или общего билирубина, более чем в 3 раза превышающее верхнюю границу нормы) как у здоровых добровольцев, так и у пациентов. В отдельных случаях отмечали более тяжелую дисфункцию печени (гепатит или печеночная недостаточность с летальным исходом). У пациентов в возрасте до 2 лет увеличен риск гепатотоксичности.	Применение микафунгина может сопровождаться значительным ухудшением функции печени (увеличение активности аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы или общего билирубина, более чем в 3 раза превышающее верхнюю границу нормы) как у здоровых добровольцев, так и у пациентов. В отдельных случаях отмечали более тяжелую дисфункцию печени (гепатит или печеночная недостаточность с летальным исходом). У пациентов в возрасте до 2 лет увеличен риск гепатотоксичности.
У крыс при применении препарата в течение ≥ 3 месяцев наблюдалось появление локальных очагов измененных гепатоцитов и формирование печеночно-клеточных опухолей. Значимость этого факта для клинического применения препарата у пациентов не установлена. В процессе лечения микафунгином необходимо обеспечить тщательный мониторинг функции печени. Для того, чтобы свести к минимуму риск адаптивной регенерации и, как следствие, возможного последующего образования опухолей печени, при значительном или персистирующем повышении активности аланинаминотранс-	У крыс при применении препарата в течении ≥ 3 месяцев наблюдалось появление локальных очагов измененных гепатоцитов и формирование печеночно-клеточных опухолей. Значимость этого факта для клинического применения препарата у пациентов не установлена. В процессе лечения микафунгином необходимо обеспечить тщательный мониторинг функции печени. Для того, чтобы свести к минимуму риск адаптивной регенерации и, как следствие, возможного последующего образования опухолей печени, при значительном или персистирующем повышении активности аланинаминотранс-

Старая редакция	Новая редакция
феразы, аспартатаминотрансферазы рекомендуется отмена препарата. Лечение микафунгином следует проводить, тщательно взвешивая соотношение риска и пользы, особенно у пациентов с тяжелым нарушением функции печени или хроническими заболеваниями печени, которые представляют собой предопухолевые состояния, такие, как выраженный фиброз печени, цирроз, вирусный гепатит, болезни печени у новорожденных или врожденные ферментопатии, а также в случае одновременного применения препаратов, оказывающих гепатотоксическое и/или генотоксическое действие. Частота некоторых побочных реакций была выше у детей, чем у взрослых пациентов. У детей до 1 года примерно в два раза отмечалось увеличение активности аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы и щелочной фосфатазы, чем у детей старше 1 года. Наиболее вероятной причиной этих различий было разное исходное состояние детей до 1 года в клинических исследованиях, по сравнению с детьми более старшего возраста и взрослыми больными. На момент включения в исследование, доля больных с нейтропенией, после аллогенной трансплантации костного мозга, а также со злокачественными гематологическимим образованиями среди детей (соответственно 40,2%, 29,4% и 29,1%)	феразы, аспартатаминотрансферазы рекомендуется отмена препарата. Лечение микафунгином следует проводить, тщательно взвешивая соотношение риска и пользы, особенно у пациентов с тяжелым нарушением функции печени или хроническими заболеваниями печени, которые представляют собой предопухолевые состояния, такие, как выраженный фиброз печени, цирроз, вирусный гепатит, болезни печени у новорожденных или врожденные ферментопатии, а также в случае одновременного применения препаратов, оказывающих гепатотоксическое и/или генотоксическое действие. Частота некоторых побочных реакций была выше у детей, чем у взрослых пациентов. У детей до 1 года примерно в два раза отмечалось увеличение активности аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы и щелочной фосфатазы, чем у детей старше 1 года. Наиболее вероятной причиной этих различий было разное исходное состояние детей до 1 года в клинических исследованиях, по сравнению с детьми более старшего возраста и взрослыми больными. На момент включения в исследование, доля больных с нейтропенией, после аллогенной трансплантации костного мозга, а также со злокачественными гематологическими образованиями среди детей (соответственно 40,2%, 29,4% и 29,1%)

Старая редакция	Новая редакция
была в несколько раз выше, чем среди взрослых (соответственно 7,3%, 13,4% и 8,7%).	была в несколько раз выше, чем среди взрослых (соответственно 7,3%, 13,4% и 8,7%). Содержание натрия в препарате Микамин® составляет менее 1 ммоль натрия (23 мг) на дозу. Таким образом, он «не содержит натрий».
Форма выпуска Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 50 мг и 100 мг. По 52,5 мг (дозировка 50 мг) или 106,0 мг (дозировка 100 мг) микафунгина (в виде микафунгина натрия) во флакон из бесцветного стекла (тип I), укупоренный пробкой, колпачком из алюминия/полипропилена и упаковочной термоусадочной пленкой. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.	**Форма выпуска** Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 50 мг и 100 мг. Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий помещают во флакон из бесцветного стекла (тип I), вместимостью 10 мл, укупоренный пробкой, колпачком из алюминия/полипропилена и упаковочной термоусадочной пленкой. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Менеджер по регистрации **Заболотная Т.С.**