

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

МИКАФУНГИН ПСК

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Микафунгин ПСК.

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ ИЛИ ГРУППИРОВОЧНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ:
микафунгин.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

СОСТАВ:

На 1 флакон:

	50 мг	100 мг
<i>Действующее вещество:</i>		
Микафунгин натрия ¹	50,9 мг	101,8 мг
(в пересчете на микафунгин)	(50,0 мг)	(100,0 мг)
<i>Вспомогательные вещества:</i>		
Лактозы моногидрат	210,0 мг	212,0 мг
Лимонная кислота безводная	до pH 5,0-7,0	до pH 5,0-7,0
Натрия гидроксид	до pH 5,0-7,0	до pH 5,0-7,0

¹ В состав включен 5 % избыток действующего вещества микафунгин натрия для компенсации потерь во время производства. Количество микафунгина с учетом избытка составляет 53,4 мг (для дозировки 50 мг) и 106,9 мг (для дозировки 100 мг).

ОПИСАНИЕ: лиофилизированная масса белого или почти белого цвета.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: противогрибковые препараты для системного применения, другие противогрибковые препараты для системного применения.

Код АТХ: J02AX05.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Механизм действия

Микафунгин неконкурентно подавляет синтез 1,3-β-D-глюкана, важного компонента клеточной стенки грибов. 1,3-β-D-глюкан отсутствует в клетках млекопитающих. Микафунгин обладает фунгицидной активностью в отношении грибов рода *Candida* spp. и значительно подавляет активный рост гиф *Aspergillus* spp.

Спектр активности

Микафунгин *in vitro* активен в отношении различных видов *Candida* spp., в т.ч. *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei*, *Candida kefyr*, *Candida parapsilosis*, *Candida guilliermondii*, *Candida lusitanae*, в отношении чувствительных к микафунгину видов из рода *Aspergillus* spp.: *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus terreus*, *Aspergillus nidulans*, *Aspergillus versicolor*, а также диморфных грибов (*Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*). Препарат *in vitro* не активен против *Cryptococcus* spp., *Pseudallescheria* spp., *Scedosporium* spp., *Fusarium* spp., *Trichosporon* spp. и *Zygomycetes* spp. Вероятность развития вторичной резистентности к препарату является очень низкой.

Виды грибов рода <i>Candida</i>	Минимальная ингибирующая концентрация, мг/л (Европейские данные)
<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. (в том числе <i>C. famata</i> , <i>C. dubliniensis</i> , <i>C. lipolytica</i> , <i>C. pelliculosa</i> , <i>C. rugosa</i> , <i>C. stellatoidea</i> и <i>C. zeylanoides</i>)	[0,015-0,5]

Фармакокинетика

Препарат вводят внутривенно. В диапазоне суточных доз 12,5-200 мг и 3-8 мг/кг

микафунгин характеризуется линейной фармакокинетикой. Нет данных о системной кумуляции препарата при повторном введении, равновесная концентрация устанавливается в течение 4-5 дней с момента начала применения.

Распределение

После внутривенного введения концентрация микафунгина биэкспоненциально снижается. Микафунгин быстро распределяется в тканях. В системном кровотоке микафунгин активно связывается с белками плазмы (> 99 %) главным образом, с альбумином. Связывание с альбумином остается стабильным в диапазоне концентраций 10-100 мкг/мл. Объем распределения при достижении равновесной концентрации (V_{ss}) составляет 18-19 л.

Метаболизм

Микафунгин циркулирует в системном кровотоке преимущественно в неизменном виде. Было показано, что микафунгин метаболизируется с образованием нескольких соединений; из них М-1 (катехоловая форма), М-2 (метоксипроизводное М-1) и М-5 (образуется в результате гидроксилирования боковой цепи) производные микафунгина определяются в небольших количествах в системном кровотоке. Метаболиты не оказывают существенного влияния на эффективность микафунгина.

Несмотря на то, что *in vitro* микафунгин может метаболизироваться изоферментами СYP3A, гидроксилирование при участии изоферментов СYP3A не является основным путем метаболизма микафунгина *in vivo*.

Элиминация и экскреция

Период полувыведения микафунгина ($T_{1/2}$) составляет 10-17 часов, не меняется в диапазоне доз до 8 мг/кг после однократного и повторных введений препарата. Общий клиренс у здоровых добровольцев и взрослых пациентов как при однократном, так и при повторных введениях, составил 0,15-0,3 мл/мин/кг и не зависел от дозы. Через 28 дней после однократного введения 25 мг ^{14}C -микафунгина здоровым добровольцам только 11,6 % радиоактивной метки обнаруживается в моче, а 71,0 % - в фекалиях, что свидетельствует о преимущественно непочечной элиминации микафунгина. Метаболиты М-1 и М-2 обнаруживаются в плазме в следовых концентрациях, а метаболит М-5 составляет 6,5 % от исходного соединения.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Дети

У детей величина площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время»

(AUC) пропорциональна дозе препарата в диапазоне 0,5-4 мг/кг. Клиренс зависит от веса: средние величины клиренса у детей младшего возраста от 4 месяцев до 5 лет и у детей в возрасте от 6 до 11 лет примерно в 1,35 и 1,14 раза соответственно выше, чем у детей старшего возраста (12-16 лет) и взрослых. Средний клиренс у детей младше 4-месячного возраста примерно в 2,6 раз выше, чем у детей старшего возраста (12 – 16 лет) и в 2,3 раза выше, чем у взрослых.

Связующее исследование фармакокинетики и фармакодинамики показало дозозависимое проникновение микафунгина в центральную нервную систему (ЦНС) с минимальным значением AUC 170 мкг·час/л, необходимым для достижения максимальной эрадикационной активности в отношении грибковой инфекции в тканях ЦНС. При помощи популяционного моделирования фармакокинетики было установлено, что доза 10 мг/кг у детей в возрасте до 4 месяцев будет достаточной для достижения целевой концентрации микафунгина в лечении инфекций ЦНС, вызванных грибами рода *Candida*.

Пожилые пациенты

При инфузионном введении 50 мг микафунгина в течение 1 часа фармакокинетические параметры у пациентов пожилого возраста (66-78 лет) существенно не отличались от таковых у молодых (20-24 года).

Пациенты с нарушениями функции печени

В исследовании, проводившемся с участием 8 пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести (индекс Чайлд-Пью - 7-9), фармакокинетика микафунгина незначительно отличалась от фармакокинетики у 8 здоровых добровольцев. В исследовании, проводившемся с участием 8 пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (индекс Чайлд-Пью – 10-12) наблюдалась сниженная концентрация микафунгина в плазме и повышенная концентрация в плазме гидроксида метаболита (М-5) по сравнению с данными, полученными у 8 здоровых добровольцев.

Пациенты с почечной дисфункцией

Тяжелая почечная недостаточность (клубочковая фильтрация < 30 мл/мин) не оказывала существенного влияния на фармакокинетику микафунгина.

Пол/раса

Пол и раса не оказывали существенного влияния на фармакокинетические параметры микафунгина.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Взрослые (в том числе пожилые) и подростки ≥ 16 лет:

- лечение инвазивного кандидоза;
- лечение кандидоза пищевода у пациентов, которым требуется внутривенное применение противогрибковых лекарственных средств;
- профилактика кандидоза у пациентов после аллогенной трансплантации кроветворных стволовых клеток или больных, у которых предполагается нейтропения (количество нейтрофилов $< 500/\text{мкл}$) в течение 10 дней и более.

Дети (в том числе новорожденные) и подростки < 16 лет:

- лечение инвазивного кандидоза;
- профилактика кандидоза у пациентов после аллогенной трансплантации кроветворных стволовых клеток или больных, у которых предполагается нейтропения (количество нейтрофилов $< 500/\text{мкл}$) в течение 10 дней и более.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность к действующему веществу, к другим эхинокандинам или любому из вспомогательных компонентов.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Тяжелые нарушения функции печени, хронические заболевания печени (фиброз печени, цирроз печени, вирусный гепатит, неонатальные заболевания печени или врожденные дефекты ферментов), сопутствующая гепатотоксическая и/или генотоксическая терапия, детский возраст (особенно до 1 года), почечная недостаточность, одновременное применение с сиролимусом, нифедипином, итраконазолом и амфотерицином В.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Беременность

Клинического опыта применения препарата у беременных нет. В исследованиях на животных отмечалось проникновение микафунгина через плацентарный барьер, а также репродуктивная токсичность.

Поэтому препарат Микафунгин ПСК следует применять во время беременности только после тщательной оценки соотношения риск/польза.

Период грудного вскармливания

Неизвестно, проникает ли микафунгин в грудное молоко. Решение о

продолжении/прекращении грудного вскармливания или о продолжении/прекращении лечения препаратом Микафунгин ПСК следует принимать, учитывая пользу грудного вскармливания для ребенка и пользу лечения препаратом Микафунгин ПСК для матери.

Фертильность

В исследованиях на животных отмечались токсические эффекты в отношении тестикул. Микафунгин может нарушать репродуктивную функцию у мужчин.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Препарат предназначен только для внутривенного введения!

Режим дозирования препарата Микафунгин ПСК с учетом показаний, возраста и массы тела пациента представлен в таблицах.

Режим дозирования препарата Микафунгин ПСК у взрослых, подростков ≥ 16 лет и пациентов пожилого возраста:

Показание	Масса тела > 40 кг	Масса тела ≤ 40 кг
Лечение инвазивного кандидоза	100 мг/день*	2 мг/кг/день*
Лечение кандидоза пищевода	150 мг/день	3 мг/кг/день
Профилактика кандидоза	50 мг/день	1 мг/кг/день

* Если у пациента наблюдается недостаточный ответ – например, в посевах продолжает обнаруживаться возбудитель или клиническое состояние не улучшается - дозу можно увеличить до 200 мг/день у пациентов с массой тела > 40 кг или до 4 мг/кг/день у пациентов с массой тела ≤ 40 кг.

Режим дозирования препарата Микафунгин ПСК у детей в возрасте ≥ 4 месяцев и подростков в возрасте < 16 лет:

Показание	Масса тела > 40 кг	Масса тела ≤ 40 кг
Лечение инвазивного кандидоза	100 мг/день*	2 мг/кг/день*
Профилактика кандидоза	50 мг/день	1 мг/кг/день

* Если у пациента наблюдается недостаточный ответ – например, в посевах продолжает обнаруживаться возбудитель или клиническое состояние не улучшается, то дозу можно увеличить до 200 мг/день у пациентов с массой тела > 40 кг или до 4 мг/кг/день у пациентов с массой тела ≤ 40 кг.

Режим дозирования препарата Микафунгин ПСК у детей (включая новорожденных) <4 месяцев:

Показание	
Лечение инвазивного кандидоза	4-10 мг/кг/день*
Профилактика инфекций, вызванных <i>Candida</i>	2 мг/кг/день

* При лечении инвазивного кандидоза у детей в возрасте младше 4 месяцев применение препарата в дозе 4 мг/кг обеспечивает экспозицию микафунгина, достигаемую у взрослых при назначении препарата в дозе 100 мг/день. При подозрении на инфекцию ЦНС препарат следует применять в более высокой дозе (например, 10 мг/кг) в связи с дозозависимым проникновением микафунгина в ЦНС.

Безопасность и эффективность лечения инвазивного кандидоза с вовлечением ЦНС у детей (включая новорожденных) в возрасте младше 4 месяцев препаратом в дозах 4 мг/кг и 10 мг/кг не были достаточно изучены в контролируемых клинических исследованиях.

Длительность лечения

Лечение инвазивного кандидоза по продолжительности должно составлять не менее 14 дней. Противогрибковое лечение следует продолжать в течение, по меньшей мере, одной недели после получения двух последовательных отрицательных результатов исследования крови и исчезновения клинических признаков кандидоза.

Для лечения кандидоза пищевода микафунгин следует применять, по меньшей мере, в течение одной недели после разрешения клинических признаков.

Для профилактики кандидоза микафунгин следует применять, по меньшей мере, в течение одной недели после восстановления концентрации нейтрофилов. Опыт профилактического применения микафунгина у детей младше 2 лет ограничен.

Режим дозирования у отдельных категорий пациентов

Пол/раса

Коррекция дозы в зависимости от пола или расы не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

При легкой и средней степени тяжести нарушениях функции печени коррекции режима дозирования препарата не требуется. В настоящее время недостаточно данных о применении микафунгина у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью, поэтому использовать его у данной категории пациентов не рекомендуется.

Пациенты с нарушением функции почек

При почечной недостаточности режим дозирования не меняется.

Способ применения

Раствор препарата Микафунгин ПСК для инфузии готовят при комнатной температуре с соблюдением правил асептики следующим образом:

1. Пластиковый колпачок снимают с флакона, пробку дезинфицируют спиртом.
2. 5 мл 0,9 % раствора хлорида натрия для инфузий или 5 % раствора декстрозы, отбираемых из флакона/пакета на 100 мл, в асептических условиях медленно вводят в каждый флакон с порошком по внутренней стенке. При приготовлении раствора свести к минимуму количество образующейся пены. Необходимо использовать указанное в таблице количество флаконов препарата Микафунгин ПСК, чтобы получить необходимую для инфузии дозу препарата в мг (см. таблицу ниже).
3. Флакон следует поворачивать осторожно. НЕ ВСТРЯХИВАТЬ. Порошок должен раствориться полностью. Концентрат следует использовать немедленно. Флакон предназначен для однократного применения. Неиспользованный концентрат следует выбросить.
4. Полученный концентрат забирают из флакона и перемещают в флакон/пакет с инфузионным раствором, из которого он был первоначально взят (см. п. 2). Приготовленный раствор для инфузий следует использовать немедленно. После разведения вышеуказанным способом химическая и физическая стабильность во время использования составляет 144 часов при хранении в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.
5. Флакон/пакет для инфузий следует осторожно перевернуть, но НЕ взбалтывать, чтобы избежать образования пены. Нельзя использовать раствор, если он мутный или содержит осадок.
6. Флакон/пакет, содержащий приготовленный раствор для инфузий, следует поместить в закрывающийся непрозрачный мешок для защиты от света.

Приготовление раствора для инфузий

Доза (мг)	Микафунгин ПСК, флакон для использования (мг/флакон)	Объем 0,9 % раствора хлорида натрия или 5 % раствора декстрозы, добавляемый во флакон	Объем восстановленного раствора и концентрация действующего вещества	Концентрация готового раствора (при использовании 100 мл растворителя)
50	1×50	5 мл	около 5 мл (10 мг/мл)	0,5 мг/мл
100	1×100	5 мл	около 5 мл (20 мг/мл)	1,0 мг/мл
150	1×100+ 1×50	5 мл	около 10 мл	1,5 мг/мл
200	2×100	5 мл	около 10 мл	2,0 мг/мл

Готовый раствор для инфузий вводят внутривенно капельно в течение около 1 часа. Более быстрая инфузия может увеличивать риск развития гистамин-опосредованных реакций.

Восстановленный раствор во флаконе

Химическая и физическая стабильность сохраняется до 72 часов при температуре 25 °С, если в качестве растворителя используются 0,9 % раствор хлорида натрия или 5 % раствор декстрозы.

Готовый раствор для инфузий

Химическая и физическая стабильность сохраняется до 144 часов при температуре не выше 25 °С, если обеспечивается защита от света, а в качестве растворителя используются 0,9 % раствор хлорида натрия или 5 % раствор декстрозы. Препарат Микафунгин ПСК не содержит консервантов. Приготовленные растворы следует использовать немедленно. В норме время хранения не должно превышать 24 ч при температуре от 2 до 8 °С.

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 $\geq 1/100$ - $< 1/10$, нечасто $\geq 1/1000$ - $< 1/100$, редко $\geq 1/10\,000$ - $< 1/1000$, 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

часто: лейкопения, нейтропения, анемия;

нечасто: панцитопения, тромбоцитопения, эозинофилия, гипоальбуминемия;

редко: гемолитическая анемия, гемолиз;

частота неизвестна: диссеминированное внутрисосудистое свертывание.

Нарушения со стороны иммунной системы

нечасто: анафилактические/анафилктоидные реакции, реакции гиперчувствительности;

частота неизвестна: анафилактический и анафилктоидный шок.

Эндокринные нарушения

нечасто: потливость.

Нарушения метаболизма и питания

часто: гипокалиемия, гипомагниемия, гипокальциемия;

нечасто: гипонатриемия, гиперкалиемия, гипофосфатемия, анорексия.

Психические нарушения

нечасто: бессонница, тревожность, спутанность сознания.

Нарушения со стороны нервной системы

часто: головная боль;

нечасто: сонливость, тремор, головокружение, извращение вкуса.

Нарушения со стороны сердца

нечасто: тахикардия, учащенное сердцебиение, брадикардия.

Нарушения со стороны сосудов

часто: флебит;

нечасто: артериальная гипотензия, артериальная гипертензия, приливы;

частота неизвестна: шок.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

нечасто: одышка.

Желудочно-кишечные нарушения

часто: тошнота, рвота, диарея, боль в животе;

нечасто: диспепсия, запор.

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;

нечасто: печеночная недостаточность, повышение активности гамма-глутамилтранспептидазы, желтуха, холестаз, гепатомегалия, гепатит;

частота неизвестна: гепатоцеллюлярные поражения, в т.ч. случаи летального исхода.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

часто: сыпь;

нечасто: крапивница, зуд, эритема;

частота неизвестна: токсические высыпания на коже, многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

нечасто: повышение концентрации креатинина, мочевины в сыворотке крови, прогрессирование почечной недостаточности;

частота неизвестна: нарушение почечной функции, острая почечная недостаточность.

Общие нарушения и реакции в месте введения

часто: гипертермия, озноб;

нечасто: тромбоз в месте инъекции, воспаление в месте инфузии, боль в месте инъекции, периферический отек.

Лабораторные и инструментальные данные

нечасто: повышение активности лактатдегидрогеназы в сыворотке крови.

Описание отдельных нежелательных реакций

Возможные симптомы, напоминающие аллергическую реакцию: в клинических 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.

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 года в два раза чаще, чем у детей старшего возраста, выявляли увеличение активности аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы и щелочной фосфатазы. В клинических исследованиях, вероятно, это было связано с различиями в фоновых заболеваниях по сравнению со 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 у взрослых.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

часто: тромбоцитопения.

Нарушения со стороны сердца

часто: тахикардия.

Нарушения со стороны сосудов

часто: артериальная гипертензия, артериальная гипотензия.

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.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

В ходе клинических исследований взрослым пациентам назначались повторные суточные дозы до 8 мг/кг (максимальная общая доза 896 мг), при этом признаков дозолимитирующей

токсичности не отмечалось. В одном спонтанном случае сообщалось о применении дозы 16 мг/кг/сутки у новорожденного пациента. Нежелательных реакций, связанных с такой высокой дозой, не наблюдалось.

Нет данных о передозировке микафунгина. В случае возможной передозировки следует применять общие поддерживающие меры и симптоматическое лечение. Микафунгин характеризуется высокой степенью связывания с белками и не выводится при диализе.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Микафунгин обладает низким потенциалом взаимодействий с лекарственными средствами, которые метаболизируются с участием изоферментов CYP3A.

Препарат Микафунгин ПСК нельзя смешивать или вводить пациентам одновременно с другими лекарственными средствами, за исключением 0,9 % раствора натрия хлорида и 5 % раствора декстрозы.

При одновременном применении микафунгина с такими лекарственными средствами, как микофенолата мофетил, циклоспорин, такролимус, преднизолон, сиролимус, нифедипин, флуконазол, ритонавир, рифампицин, итраконазол, вориконазол и амфотерицин В, коррекции режима дозирования микафунгина не требуется.

При использовании микафунгина AUC итраконазола, сиролимуса и нифедипина незначительно увеличивалась - на 22 %, 21 % и 18 % соответственно.

Совместное применение микафунгина и амфотерицина В дезоксихолата ассоциировалось с 30 % повышением экспозиции амфотерицина В дезоксихолата. Поскольку это может иметь клиническое значение, к такому совместному применению следует прибегать только в том случае, если польза явно превышает риск, с тщательным контролем токсичности амфотерицина В дезоксихолата.

Пациентам, получающим сиролимус, нифедипин или итраконазол в комбинации с микафунгином, необходим мониторинг с целью выявления токсического действия сиролимуса, нифедипина или итраконазола и при необходимости снижение дозы указанных лекарственных препаратов.

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.

При использовании микафунгина могут отмечаться нарушения 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 концентрации 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 аланинаминотрансферазы, 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 чаще 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 %) была в несколько раз выше, чем среди взрослых (соответственно 7,3%, 13,4% и 8,7%).

Содержание натрия в препарате Микафунгин ПСК составляет менее 1 ммоль натрия (23 мг) на дозу. Таким образом, он «не содержит натрий».

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ

Никаких исследований по оценке влияния микафунгина на способность управлять транспортными средствами и работу с механизмами не проводилось. Однако возможно возникновение нежелательных реакций, которые могут отрицательно повлиять на способность управлять транспортными средствами и работу с механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 50 мг и 100 мг.

По 0,263 г (дозировка 50 мг) или 0,319 г (дозировка 100 мг) во флакон из прозрачного бесцветного стекла I гидролитического класса, укупоренный пробкой для лиофилизации из бромбутилкаучука и обкатанный алюминиевым колпачком с пластиковой крышкой типа «флип-офф». На флакон наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или самоклеящуюся этикетку.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в картонную пачку или в пачку из картона гофрированного.

Картонная пачка может быть снабжена этикеткой контроля первого вскрытия.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

В оригинальной упаковке (флакон в пачке), в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускают по рецепту.

ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ, ПРОИЗВОДИТЕЛЬ И ОРГАНИЗАЦИЯ, ПРИНИМАЮЩАЯ ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ

ООО «ПСК Фарма», 141983, Московская обл., г. Дубна, ул. Программистов, д. 4, стр. 2, помещение 215.

Адрес места производства:

Московская обл., г.о. Дубна, г. Дубна, ул. Программистов, д. 5, стр. 1.

Тел.: 8 (800) 234 16 99.

E-mail: pv@rusbiopharm.ru.

Директор клинической разработки
и регистрации лекарственных средств
ООО «ПСК Фарма»



О.Г. Дегтярева