

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО
ПРЕПАРАТА

МИКАФУНГИН-НАТИВ

Регистрационный номер: ЛП-004466

Торговое наименование: Микафунгин-натив

Международное непатентованное или группировочное наименование: микафунгин

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

Состав

1 флакон содержит:

Наименование компонента	Количество, мг	
	50 мг	100 мг
<i>Действующее вещество*</i>		
Микафунгин натрия	52,6	106,0
(в пересчете на микафунгин)	(50,0)	(100,0)
* Флакон содержит 3% избыток от заявленного количества		
<i>Вспомогательные вещества</i>		
Лактозы моногидрат	210,0	212,0
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

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 ингибирует 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 ингибирует активный рост гиф грибов рода *Aspergillus* spp.

Спектр активности

Микафунгин *in vitro* активен в отношении различных видов грибов рода *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 грибов 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*). Микафунгин *in vitro* не активен против видов грибов рода *Cryptococcus* spp., *Pseudallescheria* spp., *Scedosporium* spp., *Fusarium* spp., *Trichosporon* spp. и *Zygomycetes* spp. Вероятность развития вторичной резистентности к микафунгину является очень низкой.

Таблица 1.

Минимальные ингибирующие концентрации микафунгина в отношении грибов рода *Candida*

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 Микафунгин-натив вводят внутривенно. В диапазоне суточных доз 12,5-200 мг и 3-8 мг/кг микафунгин характеризуется линейной фармакокинетикой. Данные о системной кумуляции микафунгина при повторном введении отсутствуют, равновесная концентрация устанавливается в течение 4-5 суток 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 крови (> 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 неизмененном виде. 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*.

Выведение

Период полувыведения микафунгина ($T_{1/2}$) составляет 10-17 часов, не меняется в диапазоне доз до 8 мг/кг после однократного и повторных введений микафунгина. Общий клиренс у здоровых добровольцев и взрослых пациентов, как при однократном, так и при повторных введениях, составляет 0,15-0,3 мл/кг в минуту и не зависит от дозы. Через 28 суток 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 крови 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 ч фармакокинетические параметры у лиц 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 нарушением функции почек

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 пациенты пожилого возраста, и подростки 16 лет и старше:

- 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 пациентов, у которых предполагается нейтропения (количество нейтрофилов < 500/мкл) в течение 10 дней и более.

Дети, в том числе новорожденные, и подростки до 16 лет:

- лечение инвазивного кандидоза;
- профилактика кандидоза у пациентов после аллогенной трансплантации

кроветворных стволовых клеток или пациентов, у которых предполагается нейтропения (количество нейтрофилов $< 500/\text{мкл}$) в течение 10 дней и более.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к микафунгину, другим эхинокандинам или любому из вспомогательных компонентов препарата.
- Непереносимость галактозы, недостаточность лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

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 микафунгина у беременных нет.

В исследованиях на животных отмечалось проникновение микафунгина через плацентарный барьер, а также репродуктивная токсичность. Поэтому препарат Микафунгин-натив 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 терапии микафунгином следует принимать, учитывая пользу грудного вскармливания для ребенка и пользу лечения микафунгином для матери.

Фертильность

В исследованиях на животных отмечались токсические эффекты в отношении тестикул. Микафунгин может оказывать потенциальное влияние на репродуктивный потенциал мужчин.

Способ применения и дозы

Препарат Микафунгин-натив предназначен для внутривенного введения.

Режим дозирования препарата Микафунгин-натив с учетом показаний, возраста и массы

тела пациента представлен в Таблицах 2, 3 и 4.

Таблица 2.

Режим дозирования препарата Микафунгин-натив у взрослых, в том числе пациентов пожилого возраста, и подростков 16 лет и старше

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

*¹ Если у пациента наблюдается недостаточный ответ – например, в посевах продолжает обнаруживаться возбудитель или клиническое состояние не улучшается, доза микафунгина может быть увеличена до 200 мг/сутки для пациентов с массой тела > 40 кг или до 4 мг/кг/сутки для пациентов с массой тела ≤ 40 кг.

Таблица 3.

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

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

*² Если у пациента наблюдается недостаточный ответ – например, в посевах продолжает обнаруживаться возбудитель или клиническое состояние не улучшается, доза микафунгина может быть увеличена до 200 мг/сутки для пациентов с массой тела > 40 кг или до 4 мг/кг/сутки для пациентов с массой тела ≤ 40 кг.

Таблица 4.

Режим дозирования препарата Микафунгин-натив у детей (включая новорожденных) < 4 месяцев

Показание к применению	
Лечение инвазивного кандидоза	4-10 мг/кг/сутки* ³
Профилактика инфекций, вызванных Candida	2 мг/кг/сутки

*³ 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/сутки. 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 микафунгином 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 препарата Микафунгин-натив у детей младше 2 лет ограничен.

Применение у отдельных групп пациентов

Пациенты с нарушениями функции печени

При печеночной недостаточности легкой и средней степени тяжести коррекции дозы не требуется. В настоящее время недостаточно данных о применении микафунгина у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени, поэтому применять его у данной категории пациентов не рекомендуется.

Пациенты с нарушениями функции почек

При почечной недостаточности коррекции дозы не требуется.

Пол/раса

Коррекция дозы в зависимости от пола и расы не требуется.

Приготовление раствора препарата Микафунгин-натив для внутривенных инфузий

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

1. Пластиковый колпачок необходимо снять с флакона, а пробку продезинфицировать спиртом.
2. 5 мл 0,9 % раствора натрия хлорида для инфузий или 5 % раствора декстрозы, отбираемых из флакона/пакета объемом 100 мл, следует медленно ввести в каждый флакон с лиофилизатом по внутренней стенке.

При приготовлении раствора необходимо свести к минимуму количество образующейся

пены. Необходимо использовать указанное в таблице количество флаконов препарата Микафунгин-натив, чтобы получить необходимую для инфузии дозу микафунгина в мг (Таблица 5).

3. Флакон следует поворачивать осторожно. НЕ ВСТРЯХИВАТЬ! Лиофилизат должен раствориться полностью. Восстановленный раствор следует использовать сразу же после приготовления. Флакон предназначен для однократного применения. Неиспользованный раствор следует выбросить.

4. Полученный восстановленный раствор необходимо отобрать из флакона и переместить во флакон/пакет с инфузионным раствором, из которого он был первоначально взят (см. п. 2). Приготовленный раствор для инфузий следует использовать немедленно. Он остается стабильным до 96 часов при температуре 25 °С при условии защиты от света и приготовления в соответствии с приведенным выше описанием.

5. Флакон/пакет для инфузий следует осторожно перевернуть. 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.

Таблица 5.

Приготовление раствора для инфузий

Доза (мг)	Флакон препарата Микафунгин-натив, предназначенный для применения	Количество 0,9 % раствора хлорида натрия или 5 % раствора декстрозы, добавляемых во флакон	Объем восстановленного раствора и концентрация активного вещества	Концентрация готового раствора для инфузий (при использовании 100 мл растворителя)
50	1×50	5 мл	Примерно 5 мл (10 мг/мл)	0,5 мг/мл
100	1×100	5 мл	Примерно 5 мл (20 мг/мл)	1,0 мг/мл
150	1×100 + 1×50	5 мл	Примерно 10 мл	1,5 мг/мл
200	2×100	5 мл	Примерно 10 мл	2,0 мг/мл

После приготовления раствора его следует вводить внутривенно в течение 1 часа. Более быстрая инфузия может увеличивать риск развития гистамин-опосредованных реакций.

Восстановленный раствор во флаконе

Химическая и физическая стабильность сохраняется до 48 часов при температуре 25 °С, если в качестве растворителя используются 0,9 % раствор натрия хлорида или 5 % раствор декстрозы.

Готовый раствор для инфузий

Химическая и физическая стабильность сохраняется до 96 часов при температуре 25 °С, если обеспечивается защита от света, а в качестве растворителя используются 0,9 % раствор натрия хлорида или 5 % раствор декстрозы. Препарат Микафунгин-натив не содержит консервантов. Приготовленный раствор 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 ($>1/100$, но $<1/10$), нечасто ($>1/1000$, но $<1/100$), редко ($>1/10\,000$, но $<1/1000$), 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, гипомagneмия, 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 гипербилирубинемия), изменение функциональных печеночных тестов; нечасто - печеночная недостаточность, повышение активности гаммаглутамилтранспептидазы, желтуха, холестаз, гепатомегалия, гепатит; частота неизвестна - гепатоцеллюлярные поражения, в том числе 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 1 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 дозозимитирующей 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-натив 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 одновременном применении микафунгина значения AUC итраконазола, сиролимуса и нифедипина незначительно увеличиваются – на 22 %, 21 % и 18 % соответственно.

Совместное применение микафунгина и амфотерицина В дезоксихолата вызывает 30 % повышение 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 средств.

Особые указания

При введении микафунгина возможны анафилактические/анафилктоидные 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 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.

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 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%) была в несколько раз выше, чем среди взрослых (соответственно 7,3%, 13,4% и 8,7%).

Информация о вспомогательных веществах

Препарат Микафунгин-натив содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на одну дозу, поэтому может считаться препаратом, не содержащим натрия.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Исследований по изучению влияния микафунгина на способность управлять транспортными средствами и механизмами не проводилось. Пациенты должны быть осведомлены о возможном развитии нежелательных реакций, которые могут отрицательно повлиять на способность управлять транспортными средствами и механизмами.

Форма выпуска

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

По 50 мг или 100 мг микафунгина во флаконы вместимостью 10 мл из бесцветного стекла первого гидролитического класса, герметично укупоренные резиновыми пробками лиофильными типа I, закрытые колпачками алюминиево-пластиковыми.

На флаконы наклеивают этикетку.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

Условия хранения

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в местах, недоступных для детей.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения/ организация, принимающая претензии потребителей/ производитель:

ООО «ФармМентал групп», Россия

Юридический адрес:

123242, Россия, г. Москва,

ул. Конюшковская, д. 28, эт. 3, пом. 1А, ком. 9

Тел./факс: (499) 685-00-15

e-mail: phm@phm.group

Адрес производственной площадки:
Россия, Московская область, г.о. Красногорск,
п. Мечниково, влд. 4, стр. 2.

Генеральный директор
ООО «ФармМентал групп»



К.А. Бойко