

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Микафуцид, 50 мг, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

Микафуцид, 100 мг, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

### 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: микафунгин.

Микафуцид, 50 мг, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

Каждый флакон содержит 50 мг микафунгина (в виде микафунгина натрия)

Микафуцид, 100 мг, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

Каждый флакон содержит 100 мг микафунгина (в виде микафунгина натрия)

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

Микафуцид, 50 мг, 100 мг лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

Лиофилизированная масса белого или почти белого цвета.

### 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

#### 4.1. Показания к применению

Взрослые (в т.ч. пациенты пожилого возраста) и дети от 16 до 18 лет:

- лечение инвазивного кандидоза;
- лечение кандидоза пищевода у пациентов, которым требуется внутривенное применение противогрибковых препаратов;
- 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 т.ч. новорожденные) от 0 до 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.

## 4.2 Режим дозирования и способ применения

### Режим дозирования

#### *Взрослые*

*Таблица 1. Режим дозирования микафунгина у взрослых (в т.ч. пациентов пожилого возраста)*

| Показание                     | Масса тела $> 40$ кг | Масса тела $\leq 40$ 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/сутки у пациентов с массой тела  $> 40$  кг или до 4 мг/кг/сутки у пациентов с массой тела  $\leq 40$  кг.

### Особые группы 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 коррекция режима дозирования препарата не требуется. В настоящее время недостаточно данных о применении препарата Микафуцид 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.

### Продолжительность 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.

При кандидозе пищевода применение микафунгина следует продолжить, по меньшей мере, в течение одной недели после разрешения клинических признаков.

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

#### Дети

У детей от 16 до 18 лет режим дозирования соответствует режиму дозирования у взрослых. Таблица 2. Режим дозирования микафунгина у детей в возрасте от 4 месяцев до 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 – дозу можно увеличить до 200 мг/сутки у пациентов с массой тела > 40 кг или до 4 мг/кг/сутки у пациентов с массой тела ≤ 40 кг.

Таблица 3. Режим дозирования микафунгина у детей (включая новорожденных) от 0 до 4 месяцев

| Показания к применению                          | Режим дозирования |
|-------------------------------------------------|-------------------|
| 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/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.

#### Способ применения

Готовый раствор для инфузий вводят внутривенно капельно в течение около 1 часа. Более быстрая инфузия может увеличивать риск гистамин-опосредованных реакций. Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

#### **4.3. Противопоказания**

Гиперчувствительность к микафунгину, другим эхинокандинам или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

#### **4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении**

##### 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 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 крыс при применении препарата в течение  $\geq 3$  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 (см. раздел 4.8).

Содержание натрия

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

### Дети

Частота некоторых побочных реакций была выше у детей, чем у взрослых пациентов (см. раздел 4.8). 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 количество пациентов с нейтропенией после аллогенной трансплантации костного мозга, а также со злокачественными гематологическими новообразованиями среди детей (соответственно 40,2 %, 29,4 % и 29,1 %) было в несколько раз выше, чем среди взрослых (соответственно 7,3 %, 13,4 % и 8,7 %).

У пациентов в возрасте до 2 лет увеличен риск гепатотоксичности.

### **4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

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

При одновременном применении микафунгина с такими препаратами, 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 величина площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» 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 препаратом Микафунгид, необходим мониторинг с целью выявления токсического действия

сиролимуса, нифедипина или итраконазола и, при необходимости, снижения дозы указанных препаратов.

#### **4.6. Фертильность, беременность и лактация**

##### Беременность

Клинического опыта применения препарата у беременных нет. В исследованиях на животных отмечалось проникновение микафунгина через плацентарный барьер, а также репродуктивная токсичность. Поэтому препарат Микафуцид следует применять во время беременности только после тщательной оценки соотношения риск/польза.

##### Лактация

Установлено, что микафунгин у крыс выделялся с молоком.

Неизвестно, проникает ли микафунгин в грудное молоко. Решение о продолжении/прекращении грудного вскармливания или о продолжении/прекращении лечения препаратом Микафуцид следует принимать, учитывая пользу грудного вскармливания для ребенка и пользу лечения препаратом Микафуцид для матери.

##### Фертильность

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

#### **4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с 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.

#### **4.8. Нежелательные реакции**

Частота развития побочных эффектов, перечисленных ниже, определялась соответственно следующей градации: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$ , но  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1\,000$ , но  $< 1/100$ ); редко ( $\geq 1/10\,000$ , но  $< 1/1\,000$ ); очень редко ( $< 1/10\,000$ ), частота неизвестна (по имеющимся данным определить частоту встречаемости не представляется возможным).

В рамках каждой группы реакции перечислены по мере снижения степени серьезности.

##### Табличное резюме нежелательных реакций

Таблица 4.

| Очень<br>часто                                            | Часто               | Нечасто                                             | Редко                    | Очень<br>редко | Частота<br>неизвестна                                          |
|-----------------------------------------------------------|---------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------|----------------|----------------------------------------------------------------|
| <i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i> |                     |                                                     |                          |                |                                                                |
|                                                           | лейкопения          | панцитопения                                        | Гемолитическая<br>анемия |                | диссемини-<br>рованное<br>внутрисосу-<br>дистое<br>свертывание |
|                                                           |                     | тромбоцито<br>пения                                 | гемолиз                  |                |                                                                |
|                                                           | нейтропения         | эозинофилия                                         |                          |                |                                                                |
|                                                           | анемия              | гипоальбуми<br>немия                                |                          |                |                                                                |
| <i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>              |                     |                                                     |                          |                |                                                                |
|                                                           |                     | анафилактич<br>еские/анафи<br>лактоидные<br>реакции |                          |                | анафилакти-<br>ческий и<br>анафилактико<br>идный шок           |
|                                                           |                     | реакции<br>гиперчувст<br>вительности                |                          |                |                                                                |
| <i>Эндокринные нарушения</i>                              |                     |                                                     |                          |                |                                                                |
|                                                           |                     | потливость                                          |                          |                |                                                                |
| <i>Нарушение метаболизма и питания</i>                    |                     |                                                     |                          |                |                                                                |
|                                                           | гипокалиемия        | гипонатрие-мия                                      |                          |                |                                                                |
|                                                           | гипомагниемия       | гиперкалие-мия                                      |                          |                |                                                                |
|                                                           | гипокальцие-<br>мия | гипофосфате<br>мия                                  |                          |                |                                                                |
|                                                           |                     | анорексия                                           |                          |                |                                                                |
| <i>Психические нарушения</i>                              |                     |                                                     |                          |                |                                                                |
|                                                           |                     | бессонница                                          |                          |                |                                                                |
|                                                           |                     | тревожность                                         |                          |                |                                                                |
|                                                           |                     | спутанность<br>сознания                             |                          |                |                                                                |

|                                                                                       |                                                |                                                    |  |  |                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--|--|--------------------------------------------------------------|
| <i>Нарушения со стороны нервной системы</i>                                           |                                                |                                                    |  |  |                                                              |
|                                                                                       | головная боль                                  | сонливость                                         |  |  |                                                              |
|                                                                                       |                                                | тремор                                             |  |  |                                                              |
|                                                                                       |                                                | головокружение                                     |  |  |                                                              |
|                                                                                       |                                                | извращение вкуса                                   |  |  |                                                              |
| <i>Нарушения со стороны сердца</i>                                                    |                                                |                                                    |  |  |                                                              |
|                                                                                       |                                                | тахикардия                                         |  |  |                                                              |
|                                                                                       |                                                | учащенное сердцебиение                             |  |  |                                                              |
|                                                                                       |                                                | брадикардия                                        |  |  |                                                              |
| <i>Нарушения со стороны сосудов</i>                                                   |                                                |                                                    |  |  |                                                              |
|                                                                                       | флебит                                         | артериальная гипотензия                            |  |  | шок                                                          |
|                                                                                       |                                                | артериальная гипертензия                           |  |  |                                                              |
|                                                                                       |                                                | приливы                                            |  |  |                                                              |
| <i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i> |                                                |                                                    |  |  |                                                              |
|                                                                                       |                                                | одышка                                             |  |  |                                                              |
| <i>Желудочно-кишечные нарушения</i>                                                   |                                                |                                                    |  |  |                                                              |
|                                                                                       | повышение активности щелочной фосфатазы        | печеночная недостаточность                         |  |  | гепатоцеллюлярные поражения, в т.ч. случаи летального исхода |
|                                                                                       | повышение активности аспартатамино-трансферазы | повышение активности гамма глутамил-транспептидазы |  |  |                                                              |



|                                                         |                                                                                   |                                    |  |  |                                      |
|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|--|--|--------------------------------------|
|                                                         | повышение активности аланинамино трансферазы                                      | желтуха                            |  |  |                                      |
|                                                         | повышение концентрации билирубина в сыворотке крови (включая гипербилируби немию) | холестаз                           |  |  |                                      |
|                                                         | изменение функциональ- ных печеночных тестов                                      | гепатомегалия                      |  |  |                                      |
|                                                         |                                                                                   | гепатит                            |  |  |                                      |
| <i>Нарушение со стороны кожи и подкожных тканей</i>     |                                                                                   |                                    |  |  |                                      |
|                                                         | сыпь                                                                              | крапивница                         |  |  | токсические высыпания на коже        |
|                                                         |                                                                                   | зуд                                |  |  | многоформ- ная эритема               |
|                                                         |                                                                                   | эритема                            |  |  | Синдром Стивенса- Джонсона           |
|                                                         |                                                                                   |                                    |  |  | токсический эпидермаль- ный некролиз |
| <i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i> |                                                                                   |                                    |  |  |                                      |
|                                                         |                                                                                   | повышение концентрации креатинина, |  |  | Нарушение почечной функции           |

|                                                   |             |                                                                            |   |  |                                            |
|---------------------------------------------------|-------------|----------------------------------------------------------------------------|---|--|--------------------------------------------|
|                                                   |             | мочевины<br>сыворотке<br>крови                                             | в |  |                                            |
|                                                   |             |                                                                            |   |  | острая<br>почечная<br>недоста-<br>точность |
|                                                   |             | прогрессиро-<br>вание почечной<br>недостаточ-<br>ности                     |   |  |                                            |
| <i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i> |             |                                                                            |   |  |                                            |
|                                                   | гипертермия | тромбоз в месте<br>инъекции                                                |   |  |                                            |
|                                                   | озноб       | воспаление в<br>месте инфузии                                              |   |  |                                            |
|                                                   |             | боль в месте<br>инъекции                                                   |   |  |                                            |
|                                                   |             | периферичес-<br>кий отек                                                   |   |  |                                            |
| <i>Лабораторные и инструментальные данные</i>     |             |                                                                            |   |  |                                            |
|                                                   |             | повышение<br>активности<br>лактат<br>дегидрогеназы в<br>сыворотке<br>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, анафилактикоидная 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.

#### Дети

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.

Таблица 5.

| Очень часто                                               | Часто           | Нечасто | Редко | Очень редко | Частота неизвестна |
|-----------------------------------------------------------|-----------------|---------|-------|-------------|--------------------|
| <i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i> |                 |         |       |             |                    |
|                                                           | тромбоцитопения |         |       |             |                    |
| <i>Нарушения со стороны сердца</i>                        |                 |         |       |             |                    |
|                                                           | тахикардия      |         |       |             |                    |
| <i>Нарушения со стороны сосудов</i>                       |                 |         |       |             |                    |

|                                                           |                                                   |  |  |  |  |
|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|--|--|--|--|
|                                                           | артериальная гипертензия                          |  |  |  |  |
|                                                           | артериальная гипотензия                           |  |  |  |  |
| <i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i> |                                                   |  |  |  |  |
|                                                           | гипербилирубинемия                                |  |  |  |  |
|                                                           | гепатомегалия                                     |  |  |  |  |
| <i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>   |                                                   |  |  |  |  |
|                                                           | острая почечная недостаточность                   |  |  |  |  |
|                                                           | повышение концентрации мочевины в сыворотке крови |  |  |  |  |

#### Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» ЛП. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщений о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза:

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения.

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1.

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: [pharm@roszdravnadzor.gov.ru](mailto:pharm@roszdravnadzor.gov.ru)

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

#### **4.9. Передозировка**

## Симптомы

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.

## Лечение

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

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

### 5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противогрибковые средства системного действия, другие противогрибковые средства системного действия.

Код АТХ: J02AX05

### 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.

### Фармакодинамические эффекты

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 lusitaniae*, 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.

Таблица 6.

| Вид грибов рода <i>Candida</i> | Минимальная ингибирующая концентрация, мг/л<br>(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 spp.</i><br>(в том числе <i>C. famata</i> , <i>C. dubliniensis</i> , <i>C. lipolytica</i> ,<br><i>C. pelliculosa</i> , <i>C. rugosa</i> , <i>C. stellatoidea</i> и <i>C. zeylanoides</i> ) | [0,015 – 0,5]  |

\*Европейский комитет по определению чувствительности к антибактериальным препаратам (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – EUCAST)

## 5.2. Фармакокинетические свойства

### Абсорбция

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 неизмененном 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 CYP3A, гидроксилирование при участии изоферментов CYP3A не является основным путем метаболизма препарата *in vivo*.

#### Элиминация и экскреция

Период полувыведения микафунгина ( $T_{1/2}$ ) составляет 10–17 ч, 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  $^{14}\text{C}$ -микафунгина здоровым добровольцам только 11,6 % радиоактивной метки обнаруживали в моче, а 71,0 % – в фекалиях, что свидетельствует о преимущественно непечечной элиминации микафунгина. Метаболиты М-1 и М-2 обнаруживали в плазме в следовых концентрациях, а метаболит М-5 составил 6,5 % от исходного соединения.

#### Фармакокинетика у различных групп пациентов

##### *Почечная недостаточность*

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

##### *Печеночная недостаточность*

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.

##### *Лица пожилого возраста*

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).

##### *Фармакокинетическое взаимодействие*

При использовании микафунгина АУС итраконазола, сиролимуса и нифедипина незначительно увеличивалась – на 22 %, 21 % и 18 % соответственно (см. раздел 4.5).

Совместное применение микафунгина и амфотерицина В дезоксихолата ассоциировалось с 30 % повышением экспозиции амфотерицина В дезоксихолата (см. раздел 4.5).

#### Пол/раса

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

#### Дети

У детей 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 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*.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **6.1. Перечень вспомогательных веществ**

Лактозы моногидрат

Лимонная кислота безводная (для коррекции pH)

1 М раствор натрия гидроксида (для коррекции pH)

### **6.2. Несовместимость**

Микафунгин нельзя смешивать или вводить пациентам одновременно с другими фармацевтическими продуктами, за исключением 0,9 % раствора хлорида натрия и 5 % раствора декстрозы, указанных в разделе 6.6.

### **6.3. Срок годности (срок хранения)**

3 года.

### **6.4. Особые меры предосторожности при хранении**

Хранить при температуре не выше 25 °C в оригинальной упаковке (флакон в пачке).

Хранение препарата после восстановления описано в разделе 6.3.



#### **6.5. Характер и содержание первичной упаковки**

По 50 мг или 100 мг микафунгина во флаконы вместимостью 10 мл по ГОСТ 30288-95 из бесцветного стекла типа I, герметично укупоренные пробками резиновыми медицинскими и колпачками алюминиевыми или колпачками алюминиевыми с пластиковыми крышками типа «флип-офф» по ГОСТ Р 51314-99.

На флаконы наклеивают этикетку.

По 1 флакону с препаратом вместе с инструкцией по применению (листком-вкладышем) в пачку картонную по ГОСТ 7933-89.

#### **6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом**

Инструкция по приготовлению лекарственного препарата для применения

Раствор препарата Микафуцид для инфузий 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 7 количество флаконов препарата Микафуцид, чтобы получить необходимую для инфузии дозу препарата в мг.

Восстановленный раствор препарата от бесцветного до слабо-желтого цвета. 3. Флакон следует поворачивать осторожно. НЕ ВСТРЯХИВАТЬ. Порошок должен раствориться полностью. Концентрат следует использовать немедленно. Флакон предназначен для однократного применения. Неиспользованный раствор 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.

5. Флакон/пакет для инфузий следует осторожно перевернуть, но НЕ ВЗБАЛТЫВАТЬ, чтобы избежать образования пены. Не используйте 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 7.

| Доза (мг) | Микафуцид, флакон для применения (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                                                              |

Приготовленные растворы следует использовать немедленно.

Утилизация

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

## 7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «АлФарма»

127247, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Восточное Дегунино, ш. Дмитровское, д. 100, стр. 2, помещ. 4541R4

Тел.: +7(495) 744-30-00 (многоканальный)

Адрес электронной почты: info@al-farma.com

### 7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Агентство по фармаконадзору «ФАРМКОМПЛАЕНС»

Тел.: +7 495 142 24 87

Моб.: +7 901 369 45 95

Адрес: 117186, г. Москва, ул. Нагорная, д. 15-8, пом. I, оф. 61

Адрес электронной почты: pv@farmakonadzor.com

## 8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ,  
ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации:

**10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

Общая характеристика лекарственного препарата Микафуцид доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>