

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Микафунгин, 50 мг, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

Микафунгин, 100 мг, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: микафунгин.

Микафунгин, 50 мг, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

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

1 мл восстановленного раствора содержит 10 мг микафунгина (в виде микафунгина натрия).

1 мл готового раствора для инфузий содержит 0,5 мг микафунгина (в виде микафунгина натрия).

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

Микафунгин, 100 мг, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

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

1 мл восстановленного раствора содержит 20 мг микафунгина (в виде микафунгина натрия).

1 мл готового раствора для инфузий содержит 1 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.

Микафунгин, 50 мг, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

Лиофилизированная масса белого или почти белого цвета.

Микафунгин, 100 мг, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

Лиофилизированная масса белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Микафунгин показан к применению у взрослых, в том числе пациентов пожилого возраста, и подростков в возрасте 16 лет и старше по следующим показаниям:

- 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 $< 500/\text{мкл}$) в течение 10 дней и более.

Препарат Микафунгин показан к применению у детей, в том числе новорожденных, и подростков в возрасте до 16 лет по следующим показаниям:

- 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.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом Микафунгин должен назначать врач, имеющий опыт лечения грибковых инфекций.

Режим дозирования

Взрослые

Режим дозирования препарата Микафунгин с учетом показаний и массы тела пациента представлен в табл. 1.

Таблица 1. Режим дозирования препарата Микафунгин у взрослых, в том числе пациентов пожилого возраста

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

* 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.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции печени

При печеночной недостаточности легкой и средней степени тяжести коррекции дозы не требуется (см. раздел 5.2). В настоящее время недостаточно данных о применении

микафунгина у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени, поэтому применять его у данной категории пациентов не рекомендуется (см. разделы 4.4 и 5.2).

Пациенты с нарушением функции почек

При почечной недостаточности коррекции дозы не требуется (см. раздел 5.2).

Пол/раса

Коррекция дозы в зависимости от пола и расы не требуется.

Дети

Подростки от 16 до 18 лет

Режим дозирования для подростков от 16 до 18 лет не отличается от режима дозирования для взрослых.

Дети (в том числе новорожденные) от 0 до 16 лет

Режим дозирования препарата Микафунгин с учетом возраста, показаний и массы тела пациента представлен в табл. 2 и 3.

Таблица 2. Режим дозирования препарата Микафунгин у детей в возрасте от 4 месяцев до 16 лет

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

* 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 у детей (включая новорожденных) в возрасте от 0 до 4 месяцев

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

* 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 центральной нервной системы (ЦНС) препарат следует применять в более высокой дозе (например, 10 мг/кг) в связи с дозозависимым проникновением микафунгина в ЦНС (см. раздел 5.2).

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.

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.

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.

Способ применения

Препарат Микафунгин предназначен для внутривенного введения.

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

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 (см. раздел 4.5).

Особые указания

Анафилактические/анафилктоидные реакции

При введении микафунгина возможны анафилактические/анафилктоидные реакции, включая шок. При их возникновении необходимо прекратить инфузию микафунгина и назначить необходимое лечение.

Тяжелые кожные реакции

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.

Гемолиз

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.

Влияние на функции почек

При использовании микафунгина отмечено изменение функции почек, в том числе развитие почечной недостаточности, поэтому во время лечения необходимо обеспечить тщательный мониторинг функции почек.

Гепатотоксичность

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 > 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.

Вспомогательные вещества

Препарат Микафунгин содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на одну дозу, поэтому может считаться препаратом, не содержащим 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 доля больных с нейтропенией, после аллогенной трансплантации костного мозга, а также со злокачественными гематологическими новообразованиями 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 %).

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 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 площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

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 следует применять во время беременности только после тщательной оценки соотношения риск/польза.

Лактация

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.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с 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 (см. раздел 4.8).

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

При анализе данных по безопасности в зависимости от пола или расы не было выявлено клинически значимых различий.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции перечислены в табл. 4 и 5 по разным органам и системам с указанием частоты их возникновения: 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.

Таблица 4. Нежелательные лекарственные реакции, выявленные у пациентов на фоне терапии микафунгином

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, гипوماгнемия, 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 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 активности 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. Нежелательные лекарственные реакции, выявленные у детей на фоне терапии микафунгином

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

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения 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, стр. 1.

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: 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 дозопонижающей 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 ингибирует 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 ингибирует активный рост гиф грибов рода *Aspergillus* spp.

Спектр активности

Микафунгин *in vitro* активен в отношении различных видов грибов рода *Candida* spp. (табл. 6), 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 6. 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]

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Препарат Микафунгин 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.

Биотрансформация

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 СУР3А, гидроксилирование при участии изоферментов СУР3А не является основным путем метаболизма микафунгина *in vivo*.

Элиминация

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.

Лица пожилого возраста

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

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.

Почечная недостаточность

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.

Дети

У детей величина 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)

Натрия гидроксид (для коррекции pH)

6.2. Несовместимость

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

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

2 года.

Восстановленный раствор во флаконе

Химическая и физическая стабильность сохраняется до 48 часов при температуре 25 °C, 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 не содержит консервантов. Приготовленный раствор следует использовать немедленно. В норме время хранения не должно превышать 24 ч при температуре от + 2 до +8 °С.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

Условия хранения после восстановления и разбавления лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

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

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

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

Раствор препарата Микафунгин 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 табл. 7 количество флаконов препарата Микафунгин, чтобы получить необходимую для инфузии дозу микафунгина в мг.

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 7. Приготовление раствора для инфузий

Доза (мг)	Флакон препарата Микафунгин, 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 ^х 50	5 мл	примерно 5 мл (10 мг/мл)	0,5 мг/мл
100	1 ^х 100	5 мл	примерно 5 мл (20 мг/мл)	1,0 мг/мл
150	1 ^х 100 + 1 ^х 50	5 мл	примерно 10 мл	1,5 мг/мл
200	2 ^х 100	5 мл	примерно 10 мл	2,0 мг/мл

После приготовления раствора его следует вводить внутривенно в течение 1 часа.

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Фармментал Групп»

123242, г. Москва, ул. Конюшковская, д. 28, эт. 3, пом. 1А, ком. 9

Тел.: + 7 499 685 00 15

Адрес электронной почты: phm@phm.group

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Фармментал Групп»

123242, г. Москва, ул. Конюшковская, д. 28, эт. 3, пом. 1А, ком. 9

Тел.: + 7 499 685 00 15

Адрес электронной почты: phm@phm.group

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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