

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

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

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

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: микафунгин

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

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

Каждый мл восстановленного раствора 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 концентрата для приготовления раствора для инфузий.

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

Каждый мл восстановленного раствора 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 концентрата для приготовления раствора для инфузий.

Белая или почти белая лиофилизированная масса.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Взрослые (в т.ч. пожилые пациенты) и подростки 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 гемопоэтических стволовых клеток, или пациентов, у которых

предполагается нейтропения (абсолютное количество нейтрофилов $< 500 / \text{мкл}$) в течение 10 и более дней.

Дети (в т. ч. новорождённые) от 0 до 16 лет:

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом Микафунгин должно инициироваться и контролироваться врачом, имеющим опыт лечения грибковых инфекций.

Для определения патогенных микроорганизмов до начала терапии следует получить образцы биоматериала для посева и других лабораторных исследований (в том числе гистопатологии). Терапию можно начать и до получения результатов посева и других лабораторных исследований, однако после их получения антигрибковую терапию следует соответствующим образом скорректировать.

Режим дозирования

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

Взрослые

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

Показание	Масса тела $> 40 \text{ кг}$	Масса тела $\leq 40 \text{ кг}$
Лечение инвазивного кандидоза	100 мг/сут*	2 мг/кг/сут *
Лечение кандидоза пищевода	150 мг/сут	3 мг/кг/сут
Профилактика кандидоза	50 мг/сут	1 мг/кг/сут

* Если у пациента наблюдается недостаточный ответ – например, в посевах продолжает обнаруживаться возбудитель или клиническое состояние не улучшается – дозу можно увеличить до 200 мг/сут у пациентов с массой тела $> 40 \text{ кг}$ или до 4 мг/кг/сут у пациентов с массой тела $\leq 40 \text{ кг}$.

Особые группы пациентов

Пол/раса

Коррекция дозы в зависимости от пола или расы не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

При нарушениях функции печени легкой и средней степени тяжести коррекция режима дозирования препарата не требуется. В настоящее время недостаточно данных о применении препарата Микафунгин 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.

Дети

Дети от 16 до 18 лет

Режим дозирования соответствует режиму дозирования у взрослых.

Дети в возрасте от 4 месяцев до 16 лет

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/сут*	2 мг/кг/сут *
Профилактика кандидоза	50 мг/сут	1 мг/кг/сут

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

Дети (включая новорожденных) от 0 до 4 месяцев

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

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

* 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/сут. 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.

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

Способ применения

Для внутривенного введения.

После восстановления препарат представляет собой прозрачный бесцветный. Готовый раствор вводят внутривенно капельно в течение около 1 часа. Более быстрая инфузия может увеличивать риск гистамин-опосредованных реакций.

Инструкцию по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

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.

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 применение 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 (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) 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 микафунгингом 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 АЛТ, АСТ рекомендуется отмена препарата.

Лечение микафунгингом 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.).

Вспомогательные вещества

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

Дети

У детей (особенно в возрасте до 1 года) препарат необходимо назначать с осторожностью. 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 АЛТ, АСТ 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 пациентами: 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 Микафунгин, 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 Микафунгин следует применять во время беременности только после тщательной оценки соотношения пользы и риска.

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 Микафунгин следует принимать с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы лечения препаратом Микафунгин 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

Представленные ниже нежелательные лекарственные реакции сгруппированы на основании системно-органных классов MedDRA. Для оценки частоты развития нежелательных реакций используют следующие критерии: очень часто ($>1/10$), часто ($>1/100$, но $<1/10$), нечасто ($>1/1\,000$, но $<1/100$), редко ($>1/10\,000$, но $<1/1\,000$), очень редко ($<1/10\,000$, включая отдельные сообщения) и «частота неизвестна» (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Табличное резюме нежелательных реакций

Таблица 4.

Класс системы органов	Часто (от $\geq 1/100$ до $<1/10$)	Нечасто (от $\geq 1/1000$ до $<1/100$)	Редко (от $\geq 1/10\,000$ до $<1/10\,000$)	Неизвестно (невозможно оценить по имеющимся данным)
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Лейкопения, нейтропения, анемия	Панцитопения, тромбоцитопения, эозинофилия, гипоальбуминемия	Гемолитическая анемия, гемолиз	Диссеминированное внутрисосудистое свертывание
Нарушения со стороны иммунной системы		Анафилактические/анафилактоидные реакции, реакции гиперчувствительности		Анафилактический и анафилактоидный шок
Эндокринные нарушения		Гипергидроз		
Нарушения метаболизма и питания	Гипокалиемия, гипомагниемия, гипокальциемия	Гипонатриемия, гиперкалиемия, гипофосфатемия, анорексия		
Психические нарушения		Бессонница, тревожность, спутанность сознания		
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Сонливость, тремор, головокружение, дисгевзия		
Нарушения со стороны сердца		Тахикардия, учащенное сердцебиение, брадикардия		
Нарушения со стороны сосудов	Флебит	Артериальная гипотензия,		Шок

		артериальная гипертензия, приливы жара		
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Одышка		
Желудочно-кишечные нарушения	Тошнота, рвота, диарея, боль в животе	Диспепсия, запор		
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Повышение активности щелочной фосфатазы, повышение активности АСТ, повышение активности АЛТ, повышение концентрации билирубина в сыворотке крови (включая гипербилирубинемию), изменение функциональных печеночных тестов	Печеночная недостаточность, повышение активности гамма-глутамилтранспептидазы, желтуха, холестаз, гепатомегалия, гепатит		Гепатоцеллюлярные поражения, в т.ч. случаи летального исхода
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Сыпь	Крапивница, зуд, эритема		Токсикодермия, многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		Повышение концентраций креатинина, мочевины в сыворотке крови, прогрессирование почечной недостаточности		Нарушение функции почек, острая почечная недостаточность
Общие	Гипертермия, озноб	Тромбоз в месте инъекции, воспаление		

нарушения и реакции в месте введения		в месте введения, боль в месте введения, периферический отек		
Лабораторные и инструментальные данные		Повышение активности лактатдегидрогеназы в сыворотке крови		

Описание отдельных нежелательных реакций

Возможные аллергоподобные симптомы

В клинических исследованиях сообщалось о таких симптомах, как сыпь и озноб. Большинство из них были легкой и умеренной степени тяжести и не приводили к отмене или приостановке лечения. Серьезные реакции (например, анафилактикоидная реакция – 0,2 %, 6/3028) во время терапии микафунгином наблюдались нечасто и только у пациентов с серьезными основными заболеваниями (например, прогрессирующий СПИД, злокачественные опухоли), при которых требуется применение многочисленных сопутствующих препаратов.

Нежелательные реакции со стороны печени

В клинических исследованиях общая частота возникновения нежелательных реакций со стороны печени у пациентов, получавших микафунгин, составила 8,6 % (260/3028). По степени тяжести большинство нежелательных реакций со стороны печени были легкими и умеренными. К наиболее частым реакциям относились повышение уровней щелочной фосфатазы (2,7 %), АСТ (2,3 %), АЛТ (2,0 %), билирубина крови (1,6 %) и отклонение от нормы биохимических показателей функционального состояния печени (1,5 %). Несколько пациентов (1,1 %; 0,4 % с серьезными реакциями) прекратили лечение в связи с развитием осложнений со стороны печени. Случаи серьезного нарушения функции печени отмечались нечасто.

Реакции в месте введения

Ни одна из нежелательных реакций в месте введения не привела к отмене или приостановке лечения.

Дети

Некоторые нежелательные реакции (перечисленные ниже) чаще возникали у пациентов детского возраста, чем у взрослых. Кроме того, у детей в возрасте до 1 года повышение активности АЛТ, АСТ и щелочной фосфатазы отмечалось в два раза чаще, чем у детей более старшего возраста. Наиболее вероятной причиной такой разницы являются разные основные заболевания по сравнению со взрослыми и детьми более старшего возраста, которые наблюдались в клинических исследованиях. На момент включения в исследование

доля пациентов детского возраста с нейтропенией была в несколько раз выше, чем среди взрослых пациентов (40,2 % и 7,3 % детей и взрослых соответственно). Такая же ситуация наблюдалась и в случае аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (29,4 % и 13,4 % соответственно) и гематологической злокачественной опухоли (29,1 % и 8,7 % соответственно).

Таблица 5.

Системно-органный класс	Часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$)
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	тромбоцитопения
Нарушение со стороны сердца	тахикардия
Нарушение со стороны сосудов	артериальная гипертензия, артериальная гипотензия
Нарушение со стороны печени и желчевыводящих путей	гипербилирубинемия, гепатомегалия
Нарушение со стороны почек и мочевыводящих путей	острая почечная недостаточность, повышенный уровень мочевины в сыворотке крови

Сообщения 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: +7800 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

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

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

Телефон: +375 (17) 242 00 29; факс: +375 (17) 242:00 29

Адрес электронной почты: rcpl@rceth.by

Интернет-сайт: www.rceth.by

Республика Казахстан

«Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий»

Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения

Адрес: 010000, г. Астана, ул. А. Иманова, 13

Телефон: 8 (7172) 78-98-28

Адрес электронной почты: pdlc@dari.kz

Интернет-сайт: www.ndda.kz

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве
здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Телефон: 0800-800-26-26, + 996-312-21-92-88

Адрес электронной почты: dlomt@pharm.kg

Интернет-сайт: www.pharm.kg

Республика Армения

0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/4

«Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика Э.
Габриеляна» АОЗТ

Телефон: (+374 10) 23-16-82

Горячая линия: (+374 10) 20-05-05

Факс: (+374 10) 23-21-18

Электронная почта: vigilance@pharm.am

Интернет-сайт: <http://pharm.am>

4.9. Передозировка

Симптомы

В клинических исследованиях 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 сообщении говорилось о введении дозы 16 мг/кг/сут новорожденному пациенту. Нежелательные реакции, связанные с такой высокой дозой, не отмечались.

Лечение

Данные о передозировке микафунгина отсутствуют. В случае передозировки следует применять общие поддерживающие меры и симптоматическое лечение. Микафунгин обладает 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 АТС: 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 подавляет 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.

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 guilliermondi</i>	[0.5]
<i>Candida lusitaniae</i>	[0.12-0.25]

<i>Candida spp.</i> (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 вводят внутривенно.

В диапазоне суточных доз 12,5-200 мг и 3-8 мг/кг микафунгин характеризуется линейной фармакокинетикой. Нет данных о системном накоплении препарата при повторном введении, равновесная концентрация достигается 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 приблизительно 18-19 л.

Биотрансформация

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 является субстратом для CYP3A, гидроксилирование при участии изоферментов CYP3A не является основным путем метаболизма микафунгина *in vivo*.

Элиминация

Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 10-17 часов и не меняется в диапазоне доз до 8 мг/кг при однократном и повторном введении препарата. Общий клиренс у здоровых добровольцев и взрослых пациентов как при однократном, так и повторном введении составил 0,15-0,3 мл/мин/кг и не зависел от дозы. В течение 28 дней после однократного внутривенного введения 25 мг ^{14}C -меченного микафунгина здоровым добровольцам только 11,6% радиоактивной метки обнаруживали в моче, а 71,0% – в фекалиях. Это

свидетельствует о преимущественно непочечной элиминации микафунгина. Метаболиты М-1 и М-2 обнаруживали в плазме в следовых концентрациях, а более распространенный метаболит М-5 составил 6,5 % от исходного соединения.

Лица пожилого возраста

При инфузионном введении 50 мг микафунгина в течение 1 часа фармакокинетические параметры у лиц пожилого возраста (66-78 лет) были аналогичны таковым у молодых (20-24 года). Коррекция дозы для пациентов пожилого возраста не требуется.

Печеночная недостаточность

В исследовании с участием 8 пациентов с нарушением функции печени средней степени (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) фармакокинетика микафунгина значительно не отличалась от фармакокинетики у 8 здоровых добровольцев. Следовательно, для пациентов с нарушением функции печени легкой или средней степени коррекция дозы не требуется. В исследовании с участием 8 пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (10-12 баллов по шкале Чайлд-Пью) наблюдалась сниженная концентрация микафунгина в плазме и повышенная концентрация в плазме гидроксида метаболита (М-5) по сравнению с данными, полученными у 8 здоровых добровольцев.

Этих данных недостаточно для того, чтобы подтвердить рекомендации по дозированию для пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью.

Почечная недостаточность

Тяжелая почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин) не оказывала существенного влияния на фармакокинетику микафунгина. Для пациентов с нарушением функции почек коррекция дозы не требуется.

Пол/раса

Пол и раса не оказывали существенного влияния на фармакокинетические параметры микафунгина. Коррекция дозы микафунгина в зависимости от пола и расовой принадлежности не требуется.

Дети

У детей значения AUC были пропорциональны дозе препарата в диапазоне 0,5-4 мг/кг. Клиренс зависел от массы тела, при этом средние значения скорректированного по массе клиренса в 1,35 раза выше у детей младшего возраста (от 4 месяцев до 5 лет) и в 1,14 раза выше у пациентов в возрасте от 6 до 11 лет (по сравнению с детьми старшего возраста и взрослыми). Дети старшего возраста (12-16 лет) демонстрировали средние значения клиренса, схожие со значениями, установленными у взрослых пациентов. Среднее значение скорректированного по массе клиренса у детей младше 4 месяцев приблизительно в 2,6 раза выше, чем у детей старшего возраста (12-16 лет) и в 2,3 раза

выше, чем у взрослых.

Связующее исследование фармакокинетики/фармакодинамики продемонстрировало дозозависимое проникновение микафунгина в ЦНС с минимальным значением AUC 170 мкг*ч/л, необходимом 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 раствор 0,1М (для коррекции pH),

Натрия гидроксида раствор 0,01М (для коррекции pH).

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

3 года

Приготовленный раствор

После восстановления

Химическая и физическая стабильность сохраняется до 24 часов при температуре 25°C, если в качестве растворителя используется 0,9% раствор хлорида натрия (9 мг/мл) или 5% раствор декстрозы (50 мг/мл).

После разбавления

Химическая и физическая стабильность сохраняется до 24 часов при температуре 25°C, при условии хранения в защищенном от света месте, если в качестве растворителя используется 0,9% раствор хлорида натрия (9 мг/мл) или 5% раствор декстрозы (50 мг/мл). С микробиологической точки зрения препарат подлежит немедленному применению. Если препарат не введен немедленно, хранение готового к применению препарата и обеспечение условий до введения является обязанностью пользователя.

Нельзя использовать раствор, если он мутный или содержит осадок.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

защиты от света.

Условия хранения после приготовления 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 вместимостью 10 мл, укупоренные бромбутиловыми лиофильными резиновыми пробками, обжатыми алюминиевыми колпачками с пластмассовыми крышечками синего (для дозировки 50 мг) или красного (для дозировки 100 мг) цвета.

По 1 флакону вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона коробочного.

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

После восстановления препарат представляет собой прозрачный бесцветный раствор.

Инструкция по приготовлению лекарственного препарата перед применением

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

1. Пластиковый колпачок снимают с флакона, пробку дезинфицируют спиртом.
2. 5 мл 0,9 % раствора хлорида натрия для инфузий или 5 % раствора декстрозы, отбираемых из флакона/пакета на 100 мл, в асептических условиях медленно вводят в каждый флакон с порошком по внутренней стенке. При приготовлении раствора свести к минимуму количество образующейся пены. Необходимо использовать указанное в таблице количество флаконов препарата Микафунгин, чтобы получить необходимую для инфузии дозу препарата в мг (см. таблицу ниже).
3. Флакон следует поворачивать осторожно. НЕ ВСТРЯХИВАТЬ. Порошок должен раствориться полностью. Концентрат следует использовать немедленно. Флакон предназначен для однократного применения. Неиспользованный раствор следует выбросить.
4. Полученный концентрат забирают из флакона и перемещают во флакон/пакет с инфузионным раствором, из которого он был первоначально взят (см. п. 2). Приготовленный раствор для инфузий следует использовать немедленно. Срок хранения готового раствора для инфузий указан в разделе 6.3.
5. Флакон/пакет для инфузий следует осторожно перевернуть, но НЕ взбалтывать, чтобы избежать образования пены. Нельзя использовать раствор, если он мутный или содержит осадок.
6. Флакон/пакет, содержащий приготовленный раствор для инфузий, следует поместить в закрывающийся непрозрачный мешок для защиты от света.

Приготовление раствора для инфузий

Доза (мг)	Флакон Микафунгин для использования (мг/флакон)	Объем растворителя (0,9% раствора натрия хлорида или глюкозы добавляемый флакон)	Объем восстановленного раствора или концентрация действующего вещества	Конечная концентрация и стандартной инфузии (добавлено до 100 мл)
50	1 x 50	5 мл	ок. 5 мл (10 мг/мл)	0,5 мг/мл
100	1 x 100	5 мл	ок. 5 мл (20 мг/мл)	1,0 мг/мл
150	1 x 100 + 1 x 50	5 мл	ок. 10 мл	1,5 мг/мл
200	2x 100	5 мл	ок. 10 мл	2,0 мг/мл

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Республика Беларусь

ООО «Санмун Фарма»

Юридический адрес: 222223, Минская область, Смолевичский район, Китайско-Белорусский индустриальный парк «Великий Камень»

Телефон: +375 17 518 24 84

Адрес электронной почты: info@sunmoonpharma.net

7.1. ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Претензии направлять по адресу:

Республика Беларусь

ООО «Санмун Фарма»

Юридический адрес: 222223, Минская область, Смолевичский район, Китайско-Белорусский индустриальный парк «Великий Камень»

Телефон: +375 17 518 24 84

Адрес электронной почты: info@sunmoonpharma.net

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/>.