

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

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

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

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: микафунгин.

Микафунгин-АМЕДАРТ, 50 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

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

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

Лиофилизируемая 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 пациентов, у которых предполагается нейтропения (количество нейтрофилов < 500/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 пациентов, 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 ≤ 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 ≤ 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 микафунгина у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью, поэтому применять препарат 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 заболевания.

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 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

После восстановления препарат представляет собой прозрачный раствор от бесцветного до светло-желтого цвета. 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 применении 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 ≥ 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).

Вспомогательные вещества

Содержание натрия

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на дозу, то есть, по сути, 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 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 применении 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-АМЕДАРТ, 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-АМЕДАРТ 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 лечения препаратом Микафунгин-АМЕДАРТ следует принимать, учитывая пользу грудного вскармливания для ребенка и пользу лечения препаратом Микафунгин-АМЕДАРТ 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

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

Резюме профиля безопасности

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

Табличное резюме нежелательных реакций

Для оценки частоты встречаемости нежелательных реакций (НР) использованы следующие критерии (согласно классификации ВОЗ (Всемирной организации здравоохранения)): 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 (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

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

Таблица 4.

<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	
Часто	Лейкопения Нейтропения

	Анемия
Нечасто	Панцитопения Тромбоцитопения Эозинофилия Гипоальбуминемия
Редко	Гемолитическая анемия Гемолиз
Частота неизвестна	Диссеминированное внутрисосудистое свертывание
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	
Нечасто	Анафилактические/анафилктоидные реакции Реакции гиперчувствительности
Частота неизвестна	Анафилактический и анафилктоидный шок
<i>Эндокринные нарушения</i>	
Нечасто	Потливость
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	
Часто	Гипокалиемия Гипомагниемия Гипокальциемия
Нечасто	Гипонатриемия Гиперкалиемия Гипофосфатемия Анорексия
<i>Психические нарушения</i>	
Нечасто	Бессонница Тревожность Спутанность сознания
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
Часто	Головная боль
Нечасто	Сонливость Тремор Головокружение Извращение вкуса
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	
Нечасто	Тахикардия Учащенное сердцебиение Брадикардия
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	
Часто	Флебит
Нечасто	Артериальная гипотензия Артериальная гипертензия Приливы
Частота неизвестна	Шок
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	
Нечасто	Отдышка
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	

Часто	Тошнота Рвота Диарея Боль в животе
Нечасто	Диспепсия Запор
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	
Часто	Повышение активности щелочной фосфатазы Повышение активности аспартатаминотрансферазы Повышение активности аланинаминотрансферазы Повышение концентрации билирубина в сыворотке крови (включая гипербилирубинемию) Изменение функциональных печеночных тестов
Нечасто	Печеночная недостаточность Повышение активности гамма глутамилтранспептидазы Желтуха Холестаз Гепатомегалия Гепатит
Частота неизвестна	Гепатоцеллюлярные поражения, в т.ч. случаи летального исхода
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	
Часто	Сыпь
Нечасто	Крапивница Зуд Эритема
Частота неизвестна	Токсические высыпания на коже Многоформная эритема Синдром Стивенса- Джонсона Токсический эпидермальный некролиз
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	
Нечасто	Повышение концентрации креатинина, мочевины в сыворотке крови Прогрессирование почечной недостаточности
Частота неизвестна	Нарушение почечной функции Острая почечная недостаточность
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	
Часто	Гипертермия Озноб
Нечасто	Тромбоз в месте инъекции Воспаление в месте инфузии Боль в месте инъекции Периферический отек
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	
Нечасто	Повышение активности лактат дегидрогеназы в сыворотке крови

Описание отдельных нежелательных реакций

Возможные симптомы, напоминающие аллергическую реакцию

В клинических исследованиях наблюдались такие симптомы, как сыпь и озноб. Большинство из них носили легкий или умеренный характер и не приводили к прекращению лечения. Серьезные реакции (например, анафилактоидная реакция 0,2 %, 6/3028) встречались нечасто во время лечения микафунгином и лишь у пациентов с серьезными фоновыми заболеваниями (например, прогрессирующим СПИДом, злокачественными новообразованиями), нуждающихся в многочисленных сопутствующих лекарственных препаратах.

Нежелательные реакции со стороны печени

Общая частота нежелательных реакций со стороны печени у пациентов, получавших микафунгин в клинических исследованиях, составляла 8,6 % (260/3028). Большинство нежелательных реакций со стороны печени носили легкий или умеренный характер. Наиболее частыми реакциями являлись повышение щелочной фосфатазы (2,7 %), аспартатаминотрансферазы (2,3 %), аланинаминотрансферазы (2,0 %), билирубина крови (1,6 %) и отклонение от нормы показателей функции печени (1,5 %). Небольшое число пациентов (1,1 %, 0,4 % с серьезными реакциями) прекратили лечение в связи с развитием осложнения со стороны печени. Случаи серьезного нарушения функции печени отмечались нечасто.

Реакции в месте инъекции

Ни одна из нежелательных реакций в месте инъекции не приводила к ограничению лечения.

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.

<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	
Часто	Тромбоцитопения

<i>Нарушения со стороны сердца</i>	
Часто	Тахикардия
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	
Часто	Артериальная гипертензия Артериальная гипотензия
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	
Часто	Гипербилирубинемия Гепатомегалия
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	
Часто	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» 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»:
<http://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 гриф *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 (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 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 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.

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 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}C -микафунгина здоровым добровольцам только 11,6 % радиоактивной метки обнаруживали в моче, а 71,0 % – в фекалиях, что свидетельствует о преимущественно непочечной 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).

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 (для коррекции pH)

Натрия гидроксид (для коррекции pH)

6.2. Несовместимость

В связи с отсутствием исследований совместимости, данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением перечисленных в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

3 года.

Восстановленный раствор во флаконе

Химическая и физическая стабильность сохраняется до 96 ч при комнатной температуре (25 °C), если обеспечивается защита от света, а в качестве растворителя используется 0,9 % раствор натрия хлорида или 5 % раствор декстрозы.

Готовый раствор для инфузий

Химическая и физическая стабильность сохраняется до 96 часов при комнатной температуре (25 °C) и в холодильнике (от 2 до 8 °C), если обеспечивается защита от света, а в качестве разбавителя используется 0,9 % раствор натрия хлорида или 5 % раствор декстрозы.

Микафунгин лиофилизат для приготовления раствора для инфузий не содержит консервантов. С микробиологической точки зрения приготовленные растворы рекомендуется использовать немедленно. Обычно время хранения не должно превышать 24 ч при температуре от 2 до 8 °C.

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 восстановления лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 50 мг или 100 мг действующего вещества во флаконы из бесцветного стекла (Тип I) вместимостью 10 мл, укупоренные резиновыми пробками и обжатые алюминиевыми колпачками с пластмассовой предохранительной крышкой или без нее.

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

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

Инструкция по приготовлению лекарственного препарата для применения

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

1. На флаконе удаляют пластиковую крышку колпачка или отгибают лепесток для отгиба колпачка, 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 ниже количество флаконов препарата Микафунгин-АМЕДАРТ, чтобы получить необходимую для инфузии дозу препарата в мг.

Внешний вид восстановленного раствора – прозрачный раствор от бесцветного до светло-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. После разведения вышеуказанным способом химическая и физическая стабильность во время использования составляет 96 часов при хранении в защищенном от света месте при температуре 25 °С.

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)	Микафунгин-АМЕДАРТ, 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!

Готовый раствор микафунгина для инфузий вводят внутривенно капельно в течение около 1 часа (см. раздел 4.2).

Утилизация

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «АМЕДАРТ»

109316, г. Москва, Волгоградский проспект, д. 42, к. 24, этаж 2, ком. 11.1

+7(495) 741-46-65

info@amedart.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «АМЕДАРТ»

109316, г. Москва, Волгоградский проспект, д. 42, к. 24, этаж 2, ком. 11.1

+7(495) 741-46-65

info@amedart.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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