

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).

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).

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

Микафунгин показан к применению у взрослых (в т.ч. пациенты пожилого возраста) и детей в возрасте 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 число нейтрофилов $< 500/\text{мкл}$) в течение 10 дней и более.

Микафунгин показан к применению у детей (в т.ч. новорожденные) в возрасте от 0 до 16 лет:

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

Применять препарат Микафунгин должен врач, имеющий 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 кг	Масса тела ≤ 40 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 кг или до 4 мг/кг/сут у пациентов с массой тела ≤ 40 кг.

Особые группы пациентов

Пол/раса

Коррекция дозы в зависимости от пола или расы не требуется.

Пациенты с печеночной недостаточностью

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 почечной недостаточностью

При почечной недостаточности режим дозирования не меняется.

Продолжительность лечения

Лечение инвазивного кандидоза по продолжительности должно составлять не менее 14 дней. Противогрибковое лечение следует продолжать в течение, по меньшей мере, одной недели после получения двух последовательных отрицательных результатов исследования крови и исчезновения клинических признаков кандидоза.

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

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

Дети

Дети от 16 до 18 лет

Режим дозирования соответствует режиму дозирования у взрослых.

Дети от 0 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 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 или слегка желтоватый раствор. 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.

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

Анафилактические реакции

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

Тяжёлые 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 применение 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.

Нарушение 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 (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 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 АЛТ, АСТ 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

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на дозу, то есть, по сути, не содержит натрия.

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. Микафунгин следует применять во время беременности только в том случае, когда ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода.

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

Резюме профиля безопасности

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

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота возникновения побочных эффектов определялась в соответствии с классификацией 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).

Таблица 4.

Системно-органный класс	Часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$)	Нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$)	Редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1000$)	Частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно)
Нарушения со	лейкопения,	панцитопения,	гемолитическая	диссемини-

Системно-органный класс	Часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$)	Нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$)	Редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1000$)	Частота
				неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно)
стороны крови и лимфатической системы	нейтропения, анемия	тромбоцитопения, эозинофилия, гипоальбуминемия	анемия, гемолиз	рованное внутрисосудистое свертывание
Нарушения со стороны иммунной системы		анафилактические/анафилактоидные реакции, реакции гиперчувствительности		анафилактический и анафилактоидный шок
Эндокринные нарушения		гипергидроз		
Нарушения метаболизма и питания	гипокалиемия, гипوماгнемия, 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, артериальная гипертензия, приливы жара		шок
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		одышка		
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	тошнота, рвота, диарея, боль в животе	диспепсия, запор		
Нарушения со	повышение	печеночная		гепатоцеллю-

Системно-органный класс	Часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$)	Нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$)	Редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1000$)	Частота
				неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно)
стороны печени и желчевыводящих путей	активности щелочной фосфатазы, повышение активности АСТ, повышение активности АЛТ, повышение концентрации билирубина в сыворотке крови (включая гипербилирубинемию), изменение функциональных печеночных тестов	недостаточность, повышение активности гамма-глутамил-транспептидазы, желтуха, холестаз, гепатомегалия, гепатит		тяжелые поражения, в том числе 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 концентрации креатинина, мочевины в сыворотке крови, прогрессирование почечной недостаточности		нарушение функции почек, острая почечная недостаточность
Общие нарушения и реакции в месте введения	гипертермия, озноб	тромбоз в месте введения, воспаление в месте введения, боль в месте введения, периферический отек		
Лабораторные и инструменталь-		повышение активности		

Системно-органный класс	Часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$)	Нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$)	Редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1000$)	Частота
				неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно)
ные данные		лактатдегидро- геназы в сыворотке крови		

Описание отдельных нежелательных реакций

Возможные симптомы, напоминающие аллергическую реакцию

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, анафилактоидная 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.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

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.

Общие нарушения и 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 ($\geq 1/100$, но $< 1/10$)
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	тромбоцитопения
Нарушения со стороны сердца	тахикардия
Нарушения со стороны сосудов	артериальная гипертензия, артериальная гипотензия

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	гипербилирубинемия, гепатомегалия
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	острая почечная недостаточность, повышенный уровень 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, строение 1

Телефон: 8 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru; npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

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

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, д. 13

Телефон: +7 (7172) 235-135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.ndda.kz>

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-линия, д. 25

Телефон: 0800-800-26-26, + 996 (312) 21-92-86

Электронная почта: pharm@dlsmi.kg

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.dlsmi.kg>

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 дозозимитирующей 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 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 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 lusitanae*, 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 lusitanae</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 системном кровотоке. Эти метаболиты характеризуются низкой степенью экспозиции и 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 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
Натрия гидроксид раствор 0,1 М

6.2. Несовместимость

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

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

2 года.

Приготовленный раствор

После восстановления

Химическая и физическая стабильность сохраняется до 48 часов при температуре 25 °С, 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 96 часов при температуре 25 °С, при условии хранения в защищенном от света месте, если в качестве разбавителя 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, в целом не должно превышать 24 часов при температуре 2–8 °С, если восстановление (разведение) и т. п. не осуществлялось в проверенных и валидированных асептических условиях.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке (пачке) для защиты от света. Условия хранения приготовленного раствора лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание упаковки

Количество препарата, содержащего 50 мг или 100 мг микафунгина, помещают во флаконы предельной вместимостью 13,5 мл из стекла первого гидролитического класса, укупоренные пробками резиновыми бромбутиловыми и обкатанные колпачками алюминиевыми.

На каждый флакон с препаратом наклеивают этикетку самоклеящуюся.
По 1 флакону вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

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

Препарат Микафунгин не следует смешивать или одновременно вводить методом инфузии с другими лекарственными препаратами, помимо указанных ниже. После восстановления препарат представляет собой прозрачный бесцветный или слегка желтоватый раствор.

Инструкция по приготовлению лекарственного препарата перед применением

Препарат Микафунгин восстанавливают и разбавляют при комнатной температуре с соблюдением правил асептики следующим образом:

1. Алюминиевый колпачок снять с флакона, пробку продезинфицировать спиртом.
2. 5 мл 0,9 % раствора хлорида натрия (9 мг/мл) или 5 % раствора декстрозы (50 мг/мл), набираемых из флакона/пакета на 100 мл, в асептических условиях медленно ввести в каждый флакон с лиофилизатом по внутренней стенке. Несмотря на то, что концентрат будет пениться, необходимо приложить все усилия, чтобы свести к минимуму количество образующейся пены. Необходимо использовать указанное в таблице количество флаконов препарата Микафунгин, чтобы получить необходимую для инфузии дозу лекарственного препарата в мг (см. ниже).
3. Флакон следует поворачивать осторожно. НЕ ВСТРЯХИВАТЬ. Лиофилизат должен раствориться полностью. Концентрат следует использовать немедленно. Флакон предназначен для однократного применения. Неиспользованный восстановленный концентрат необходимо сразу выбрасывать.
4. Весь восстановленный концентрат забирают из флакона и перемещают во флакон/пакет с инфузионным раствором, из которого он был первоначально взят. Разбавленный раствор для инфузий следует использовать немедленно. Химическая и физическая стабильность после вскрытия упаковки сохраняется в течение 96 часов при температуре 25 °С при условии защиты от света и приготовлении в соответствии с приведенным выше описанием.
5. Флакон/пакет следует осторожно перевернуть, но НЕ взбалтывать во избежание образования пены. Нельзя использовать раствор, если он мутный или содержит осадок.
6. Флакон/пакет содержащий разбавленный раствор для инфузии следует поместить в непрозрачный пакет для защиты от света.

Таблица 7. – Приготовление раствора для инфузий

Доза (мг)	Микафунгин, флакон для использования (мг/флакон)	Объем раствора хлорида натрия (0,9 %) или раствора декстрозы (5 %), добавляемый в каждый флакон	Объем восстановленного раствора (и концентрация действующего вещества)	Концентрация готового раствора (при использовании 100 мл растворителя)
50	1 x 50	5 мл	около 5 мл (10 мг/мл)	0,5 мг/мл
100	1 x 100	5 мл	около 5 мл (20 мг/мл)	1,0 мг/мл
150	1 x 100 + 1 x 50	5 мл	около 10 мл	1,5 мг/мл
200	2 x 100	5 мл	около 10 мл	2,0 мг/мл

Готовый раствор для инфузий вводят внутривенно капельно в течение около 1 часа.

Утилизация

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с требованиями законодательства государств — членов Евразийского экономического союза.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Федеральное государственное унитарное предприятие «Московский эндокринный завод»
(ФГУП «ЭНДОФАРМ»)

109052, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Нижегородский, ул. Новохохловская, д. 25, стр. 1

Тел.: +7 (495) 678-00-50

Факс: +7 (495) 911-42-10

Адрес электронной почты: mez@endopharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Федеральное государственное унитарное предприятие «Московский эндокринный завод»
109052, г. Москва, ул. Новохохловская, д. 25, стр. 1

Тел.: +7 (495) 678-00-50

Факс: +7 (495) 911-42-10

mez@endopharm.ru

Республика Казахстан

ТОО «Adalan»

050057, г. Алматы, ул. Тимирязева, д. 42, пав. 23, оф. 202

Тел.: +7 (727) 269 54 59, +7 (701) 217 24 57

Адрес электронной почты: pv@adalan.kz

Кыргызская Республика

ТОО «Adalan»

050057, г. Алматы, ул. Тимирязева, д. 42, пав. 23, оф. 202

Тел.: +996 557 870 101

Адрес электронной почты: pv@adalan.kz

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(003260)-(РГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Микафунгин доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации)
https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC.