

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).

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

Микафунгин, 100 мг, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

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

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

Полный перечень вспомогательных веществ представлен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Ллиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

Ллиофилизированный порошок или ллиофилизированная масса белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Взрослые (в т.ч. пациенты пожилого возраста) и подростки в возрасте ≥ 16 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 $< 500/\text{мкл}$) в течение 10 дней и более.

Дети (в т.ч. новорожденные) и подростки в возрасте < 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

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

Взрослые (в т.ч. пациенты пожилого возраста) и подростки в возрасте ≥ 16 лет

Таблица 1. Режим дозирования препарата Микафунгин у взрослых (в т.ч. пациентов пожилого возраста) и подростков в возрасте ≥ 16 лет

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 легкой и средней степени тяжести нарушениях функции печени 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.

Дети

Дети в возрасте ≥ 4 месяцев и подростки в возрасте < 16 лет

Таблица 2. Режим дозирования препарата Микафунгин у детей в возрасте ≥ 4 месяцев и подростков в возрасте < 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) в возрасте < 4 месяцев

Таблица 3. Режим дозирования препарата Микафунгин у детей (включая новорожденных) < 4 месяцев

Показание	Доза
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.

Продолжительность лечения

Инвазивный кандидоз

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.

Кандидоз пищевода

Для лечения кандидоза пищевода Микафунгин следует применять по меньшей мере в течение одной недели после разрешения клинических признаков.

Профилактика кандидоза

Микафунгин следует применять по меньшей мере в течение одной недели после восстановления концентрации нейтрофилов. Опыт профилактического применения микафунгина у детей младше 2 лет ограничен.

Способ применения

После восстановления препарат представляет собой прозрачную бесцветную жидкость. Готовый раствор для инфузий вводят внутривенно капельно в течение около часа. Более быстрая инфузия может увеличивать риск гистамин-опосредованных реакций. Инструкцию по растворению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

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

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Тяжелые нарушения функции печени, хронические заболевания печени (фиброз печени, цирроз печени, вирусный гепатит, неонатальные заболевания печени или врожденные дефекты ферментов), сопутствующая гепатотоксическая и/или генотоксическая терапия, детский возраст (особенно до 1 года), почечная недостаточность, одновременное применение с сиропимусом, нифедипином, итраконазолом и амфотерицином В.

Особые указания и меры предосторожности

Анафилактические реакции

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

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.

Влияние на почки

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

Влияние на печень

Применение микафунгина может сопровождаться значительными 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 пациентов в возрасте до 2 лет увеличен риск гепатотоксичности (см. раздел 4.8).

У крыс при применении препарата в течение ≥ 3 месяцев наблюдалось появление локальных очагов измененных гепатоцитов и формирование печеночно-клеточных опухолей. Значимость этого факта для клинического применения препарата у пациентов не установлена. В процессе лечения микафунгином необходимо обеспечить тщательный мониторинг функции печени. Для того чтобы свести к минимуму риск адаптивной регенерации и, как следствие, возможного последующего образования опухолей печени при значительном или персистирующем повышении активности аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, рекомендуется отмена препарата.

Лечение микафунгином следует проводить, тщательно взвешивая соотношение риска и пользы, особенно у пациентов с тяжелым нарушением функции печени или хроническими заболеваниями печени, которые представляют собой предопухолевые состояния, такие как выраженный фиброз печени, цирроз, вирусный гепатит, болезни печени у новорожденных или врожденные ферментопатии, а также в случае одновременного применения препаратов, оказывающих гепатотоксическое и/или генотоксическое действие.

Вспомогательные вещества

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

Дети

Частота некоторых нежелательных реакций была выше у детей, чем у взрослых пациентов. У детей до 1 года примерно в 2 раза 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 доля больных с нейтропенией, после аллогенной трансплантации костного мозга, а также со злокачественными гематологическими образованиями среди детей (соответственно 40,2%, 29,4% и 29,1%) была в несколько раз выше, чем среди взрослых (соответственно 7,3%, 13,4% и 8,7%) (см. раздел 4.8).

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.

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

При одновременном применении микафунгина с такими препаратами, как микофенолата мофетил, циклоспорин, такролимус, преднизолон, сиролимус, нифедипин, флуконазол, ритонавир, рифампицин, итраконазол, вориконазол и амфотерицин В, коррекция режима дозирования микафунгина не требуется.

При использовании микафунгина 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 (см. раздел 4.4.).

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 риск/польза.

Лактация

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

Фертильность

В исследованиях на животных отмечались токсические эффекты в отношении тестикул. Микафунгин может нарушать репродуктивную функцию у 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 (см. раздел 4.8).

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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

Резюме нежелательных реакций

Представленные ниже нежелательные лекарственные реакции сгруппированы на основании системно-органных классов MedDRA. Для оценки частоты развития нежелательных реакций используют следующие критерии: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$, включая отдельные сообщения) и «частота неизвестна» (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

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	одышка
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</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 гипербилирубинемия), 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 со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	
Нечасто	повышение концентрации креатинина, повышение концентрации 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, воспаление в месте инъекции, боль в месте инъекции, периферический отёк
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	
Нечасто	повышение активности лактатдегидрогеназы в сыворотке крови

Описание отдельных нежелательных реакций

Возможные симптомы, напоминающие аллергическую реакцию: в клинических исследованиях наблюдались такие симптомы, как сыпь и озноб. Большинство из них носили лёгкий или умеренный характер и не приводили к прекращению лечения. Серьёзные реакции (например, анафилактоидная реакция 0,2%, 6/3028) встречались нечасто и лишь у пациентов с серьёзными 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 лёгкий 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 серьёзными реакциями) прекратили лечение в связи с развитием нежелательных реакций со стороны печени. Случаи серьёзного 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 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 или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: 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.

Лечение

Нет данных о передозировке микафунгина. 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>	[0,015–0,5]
(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>)	

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 гидроксирования 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, гидроксирование 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 непечечной элиминации микафунгина. Метаболиты М-1 и М-2 обнаруживали в плазме в следовых концентрациях, а метаболит М-5 составил 6,5 % от исходного соединения.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

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

Печеночная недостаточность

В исследовании, проводившемся с участием 8 пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести (индекс Чайлд-Пью – 7-9), фармакокинетика микафунгина незначительно отличалась от фармакокинетики у 8 здоровых добровольцев. В исследовании, проводившемся с участием 8 пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (индекс Чайлд-Пью – 10-12) наблюдалась сниженная концентрация микафунгина в плазме и повышенная концентрация в плазме гидроксида метаболита (М-5) по сравнению с данными, полученными у 8 здоровых добровольцев.

Почечная недостаточность

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

Пол/раса

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

Дети

У детей величина площади под фармакокинетической кривой «концентрация - время» (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 центральную нервную систему (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

Натрия гидроксида раствор 0,2 % (для коррекции pH)

6.2. Несовместимость

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

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

Готовый раствор для инфузий

Микафунгин не содержит консервантов. Приготовленные растворы следует использовать немедленно.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

6.5. Характер и содержание упаковки

По 50 мг действующего вещества во флаконы из прозрачного бесцветного стекла I гидролитического класса, укупоренные бромбутиловой пробкой и обкатанные алюминиевым колпачком с пластиковой крышкой белого цвета типа «флип-офф». На каждый флакон наклеивают этикетку.

По 100 мг действующего вещества во флаконы из стекла темного цвета I гидролитического класса, укупоренные бромбутиловой пробкой и обкатанные алюминиевым колпачком с пластиковой крышкой красного цвета типа «флип-офф». На каждый флакон наклеивают этикетку.

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

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

Правила приготовления раствора для инфузий

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. После восстановления препарат представляет собой прозрачную бесцветную жидкость. Восстановленный раствор следует использовать немедленно. Флакон предназначен для однократного применения. Неиспользованный раствор следует выбросить.
4. Полученный восстановленный раствор 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.
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. Приготовление раствора для инфузий

Дозировка (мг)	Микафунгин, флакон для использования (мг/флакон)	Объем 0,9 % раствора хлорида натрия или 5 % раствора декстрозы, добавляемый во флакон	Объем восстановленного раствора и концентрация активного вещества	Концентрация готового раствора (при использовании 100 мл растворителя)
50	1x50	5 мл	около 5 мл (10 мг/мл)	0,5 мг/мл

100	1x100	5 мл	около 5 мл (20 мг/мл)	1,0 мг/мл
150	1x100+1x50	5 мл	около 10 мл	1,5 мг/мл
200	2x100	5 мл	около 10 мл	2,0 мг/мл

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

Утилизация

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Аргументум»

Юридический адрес: 121471, г. Москва, Можайское шоссе, дом 29, этаж 1, помещение VI, комната 39, офис 62

Тел: +7 (499) 110-09-12

Адрес электронной почты: info@argumentum-ag.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Аргументум»

Фактический адрес: 142717, Московская обл., Ленинский район, поселок Развилка, владение 12, строение 1, этаж 3, офис 6-7

Тел.: +7 (499) 110 09 12

Адрес электронной почты: safety@argumentum-ag.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

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