

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

МИКАФУНГИН

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: Микафунгин

Международное непатентованное или группировочное наименование: микафунгин

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

Состав:

На 1 флакон:

Наименование компонента	Количество, мг	
	50 мг	100 мг
<i><u>Действующее вещество*:</u></i>		
Микафунгин натрия	52,6	106,0
(в пересчете на микафунгин)	(50,0)	(100,0)
* Флакон содержит 3 % избыток от заявленного количества		
<i><u>Вспомогательные вещества:</u></i>		
Лактозы моногидрат	210,0	212,0
Лимонная кислота безводная	до pH 5,0-7,0	до pH 5,0-7,0
Натрия гидроксид	до pH 5,0-7,0	до pH 5,0-7,0

Описание: лиофилизированный порошок или пористая масса белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противогрибковые препараты для системного применения, другие противогрибковые препараты для системного применения.

Код АТХ: J02AX05.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

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.

Микафунгин обладает фунгицидной активностью в отношении грибов рода *Candida spp.* и значительно ингибирует активный рост гиф грибов рода *Aspergillus spp.*

Спектр активности

Микафунгин *in vitro* активен в отношении различных видов грибов рода *Candida spp.*, 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 грибов рода *Aspergillus spp.*: *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus terreus*, *Aspergillus nidulans*, *Aspergillus versicolor*, а также диморфных грибов (*Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*). Микафунгин *in vitro* не активен против видов грибов рода *Cryptococcus spp.*, *Pseudallescheria spp.*, *Scedosporium spp.*, *Fusarium spp.*, *Trichosporon spp.* и *Zygomycetes spp.* Вероятность развития вторичной резистентности к микафунгину является очень низкой.

Таблица 1. Минимальные ингибирующие концентрации микафунгина в отношении грибов рода *Candida*

Виды грибов рода <i>Candida</i>	Минимальная ингибирующая концентрация, мг/л (Европейские данные)
<i>Candida albicans</i>	[0,007 – 0,25]
<i>Candida glabrata</i>	[0,007 – 0,12]
<i>Candida tropicalis</i>	[0,007 – 0,12]
<i>Candida krusei</i>	[0,015 – 0,12]
<i>Candida kefyr</i>	[0,03 – 0,06]
<i>Candida parapsilosis</i>	[0,12 – 2]
<i>Candida guilliermondii</i>	[0,5]
<i>Candida 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]

Фармакокинетика

Препарат Микафунгин вводят внутривенно. В диапазоне суточных доз 12,5-200 мг и 3-8 мг/кг микафунгин характеризуется линейной фармакокинетикой. Данные о системной кумуляции микафунгина при повторном введении отсутствуют, равновесная концентрация устанавливается в течение 4-5 суток с момента начала применения.

Распределение

После внутривенного введения концентрация микафунгина биэкспоненциально снижается. Микафунгин быстро распределяется в тканях. В системном кровотоке микафунгин активно связывается с белками плазмы крови (> 99 %) главным образом с

альбумином. Связывание с альбумином остается стабильным в диапазоне концентраций 10-100 мкг/мл. Объем распределения при достижении равновесной концентрации (V_{ss}) составляет 18-19 л.

Метаболизм

Микафунгин циркулирует в системном кровотоке преимущественно в неизменном виде. Показано, что микафунгин метаболизируется с образованием нескольких соединений; из них М-1 (катехоловая форма), М-2 (метоксипроизводное М-1) и М-5 (образуется в результате 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 СYP3A, гидроксирование при участии изоферментов СYP3A не является основным путем метаболизма микафунгина *in vivo*.

Выведение

Период полувыведения микафунгина ($T_{1/2}$) составляет 10-17 часов, не меняется в диапазоне доз до 8 мг/кг после однократного и повторных введений микафунгина. Общий клиренс у здоровых добровольцев и взрослых пациентов, как при однократном, так и при повторных введениях, составил 0,15-0,3 мл/кг в минуту и не зависел от дозы. Через 28 суток 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 крови в следовых концентрациях, а метаболит М-5 составил 6,5 % от исходного соединения.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

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 микафунгина 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*.

Пациенты пожилого и старшего возрастов

При инфузионном введении микафунгина в дозе 50 мг в течение 1 часа фармакокинетические параметры у пациентов пожилого и старшего возрастов (66-78 лет) существенно не отличаются от таковых у пациентов молодого возраста (20-24 года).

Пациенты с нарушениями функции печени

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

Пациенты с нарушениями функции почек

Почечная недостаточность тяжелой степени (клубочковая фильтрация < 30 мл/мин) не оказывала существенного влияния на фармакокинетику микафунгина.

Показания к применению

1. Взрослые, в том числе пациенты пожилого и старшего возрастов, и подростки в возрасте ≥ 16 :

- 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.

2. Дети, в том числе новорожденные, и подростки < 16 лет:

- лечение инвазивного кандидоза;
- 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.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к микафунгину, другим эхинокандинам или любому из вспомогательных компонентов препарата;
- Непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

С осторожностью

Микафунгин следует назначать с осторожностью пациентам с нарушениями функции печени тяжелой степени тяжести, с хроническими заболеваниями печени (фиброз печени, цирроз печени, вирусный гепатит, неонатальные заболевания печени или врожденные дефекты ферментов), с сопутствующей гепатотоксической и/или генотоксической терапией, с почечной недостаточностью, при одновременном применении с сиролимусом, нифедипином, итраконазолом и амфотерицином В, пациентам детского возраста (особенно до 1 года).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Клинического опыта применения микафунгина у беременных нет. В исследованиях на животных отмечалось проникновение микафунгина через плацентарный барьер, а также репродуктивная токсичность. Поэтому микафунгин следует применять во время беременности, только после тщательной оценки соотношения риск/польза.

Период грудного вскармливания

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

Фертильность

В исследованиях на животных отмечались токсические эффекты в отношении тестикул. Микафунгин может нарушать репродуктивную функцию мужчин.

Способ применения и дозы

Препарат Микафунгин предназначен для внутривенного введения.

Режим дозирования препарата Микафунгин с учетом показаний, возраста и массы тела пациента представлен в таблицах 2, 3 и 4.

Таблица 2. Режим дозирования препарата Микафунгин у взрослых, в том числе пациентов пожилого и старшего возрастов, и подростков в возрасте ≥ 16 лет

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

* Если у пациента наблюдается недостаточный ответ – например, в посевах продолжает обнаруживаться возбудитель или клиническое состояние не улучшается – 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 препарата Микафунгин у детей в возрасте ≥ 4 месяцев и подростков в возрасте < 16 лет

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

* Если у пациента наблюдается недостаточный ответ – например, в посевах продолжает обнаруживаться возбудитель или клиническое состояние не улучшается – 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 4. Режим дозирования препарата Микафунгин у детей, в том числе новорожденных, в возрасте < 4 месяцев

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

* При лечении инвазивного кандидоза у детей в возрасте младше 4 месяцев применение микафунгина в дозе 4 мг/кг обеспечивает экспозицию микафунгина, достигаемую у взрослых при назначении микафунгина в дозе 100 мг/сутки. При подозрении на инфекцию ЦНС микафунгин 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 микафунгином в дозах 4 мг/кг и 10 мг/кг не были достаточно изучены в контролируемых клинических исследованиях.

Длительность лечения

Инвазивный кандидоз. Лечение инвазивного кандидоза по продолжительности должно составлять не менее 14 суток. Противогрибковую терапию следует продолжать в течение по меньшей мере одной недели после получения двух последовательных отрицательных результатов исследования крови и исчезновения клинических признаков кандидоза.

Кандидоз пищевода. Препарат Микафунгин следует применять по меньшей мере в течение одной недели после исчезновения клинических признаков.

Профилактика кандидоза. Препарат Микафунгин следует применять по меньшей мере в течение одной недели после восстановления количества нейтрофилов. Опыт профилактического применения микафунгина у детей младше 2-х лет ограничен.

Применение у отдельных групп пациентов

Пол, раса

Коррекция дозы в зависимости от пола и расы не требуется.

Пациенты с нарушениями функции печени

При печеночной недостаточности легкой и средней степени тяжести коррекции режима дозирования не требуется. В настоящее время недостаточно данных о применении микафунгина у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени тяжести, поэтому применять его у данной категории пациентов не рекомендуется.

Пациенты с нарушениями функции почек

При почечной недостаточности коррекции дозы не требуется.

Приготовление раствора препарата Микафунгин для внутривенных инфузий

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

1. Пластиковый колпачок необходимо снять с флакона, пробку продезинфицировать спиртом.
 2. 5 мл 0,9 % раствора натрия хлорида для инфузий или 5 % раствора декстрозы, отбираемых из флакона/пакета объемом 100 мл, в асептических условиях следует медленно ввести в каждый флакон с лиофилизатом по внутренней стенке.
- При приготовлении раствора необходимо свести к минимуму количество образующейся пены. Необходимо использовать указанное в таблице 5 количество флаконов препарата Микафунгин, чтобы получить необходимую для инфузии дозу микафунгина в мг.
3. Флакон следует поворачивать осторожно. **НЕ ВСТРЯХИВАТЬ!** Лиофилизат должен раствориться полностью. Восстановленный раствор следует использовать сразу же после приготовления. Флакон предназначен для однократного применения. Неиспользованный раствор следует утилизировать.
 4. Полученный восстановленный раствор необходимо отобрать из флакона и переместить

во флакон/пакет с инфузионным раствором, из которого он был первоначально отобран (см. п. 2). Приготовленный раствор для инфузий следует использовать немедленно. Он остается стабильным до 96 часов при температуре 25 °С при условии защиты от света и приготовления в соответствии с приведенным выше описанием.

5. Флакон/пакет для инфузий следует осторожно перевернуть. НЕ ВЗБАЛТЫВАТЬ, чтобы избежать образования пены. Нельзя использовать раствор, если он мутный или содержит осадок.

6. Флакон/пакет, содержащий приготовленный раствор для инфузий, следует поместить в закрывающийся непрозрачный мешок для защиты от света.

Таблица 5. Приготовление раствора для инфузий

Доза (мг)	Флакон препарата Микафунгин, предназначенный для применения (мг/флакон)	Объем 0,9 % раствора хлорида натрия или 5 % раствора декстрозы, добавляемых во флакон	Объем восстановленного раствора и концентрация активного вещества	Концентрация готового раствора для инфузий (при использовании 100 мл растворителя)
50	1×50	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

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

Восстановленный раствор во флаконе

Химическая и физическая стабильность сохраняется до 48 часов при температуре 25 °С, если в качестве растворителя используются 0,9 % раствор натрия хлорида или 5 % раствор декстрозы.

Готовый раствор для инфузий

Химическая и физическая стабильность сохраняется до 96 часов при температуре 25 °С, если обеспечивается защита от света, а в качестве растворителя используются 0,9 % раствор натрия хлорида или 5 % раствор декстрозы. Препарат Микафунгин не содержит консервантов. Приготовленный раствор следует использовать немедленно. В норме время хранения не должно превышать 24 ч при температуре от +2 до +8 °С.

Побочное действие

Анализ данных по безопасности в зависимости от пола или расы показал отсутствие

клинически значимых различий.

Нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов. Частота возникновения нежелательных реакций приведена следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100 - < 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000 - < 1/100$), редко ($\geq 1/10000 - < 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$, включая отдельные сообщения) и частота неизвестна (частота не может быть подсчитана по доступным данным). В рамках каждой группы реакции перечислены по мере снижения степени серьезности.

Взрослые

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: часто – лейкопения, нейтропения, анемия; *нечасто* – панцитопения, тромбоцитопения, эозинофилия, гипоальбуминемия; *редко* – гемолитическая анемия, гемолиз; *частота неизвестна* – диссеминированное внутрисосудистое свертывание.

Нарушения со стороны иммунной системы: нечасто – анафилактические/анафилктоидные реакции, реакции гиперчувствительности; *частота неизвестна* – анафилактический и анафилктоидный шок.

Нарушения со стороны эндокринной системы: нечасто – потливость.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: часто – гипокалиемия, гипомагниемия, гипокальциемия; *нечасто* – гипонатриемия, гиперкалиемия, гипофосфатемия, анорексия.

Нарушение психики: нечасто – бессонница, тревожность, нарушение сознания.

Нарушения со стороны нервной системы: часто – головная боль; *нечасто* – сонливость, тремор, головокружение, извращение вкуса.

Нарушения со стороны сердца: нечасто – тахикардия, учащенное сердцебиение, брадикардия.

Нарушения со стороны сосудов: часто – флебит; *нечасто* – артериальная гипотензия, артериальная гипертензия, приливы; *частота неизвестна* – шок.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: нечасто – одышка.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – тошнота, рвота, диарея, боль в животе; *нечасто* – диспепсия, запор.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: часто – повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ), повышение активности аспаргатаминотрансферазы (АСТ), повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), повышение концентрации билирубина в сыворотке крови (включая гипербилирубинемия), изменение

функциональных печеночных тестов; *нечасто* – печеночная недостаточность, повышение активности гаммаглутамилтранспептидазы, желтуха, холестаза, гепатомегалия, гепатит; *частота неизвестна* – гепатоцеллюлярные поражения, в т. ч. случаи летального исхода.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – сыпь; *нечасто* – крапивница, зуд, эритема; *частота неизвестна* – токсические высыпания на коже, многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто – повышение концентраций креатинина, повышение концентраций мочевины в сыворотке крови, прогрессирование почечной недостаточности; *частота неизвестна* – нарушения функции почек, острая почечная недостаточность.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто – гипертермия, озноб; *нечасто* – тромбоз в месте инфузии, воспаление в месте инфузии, боль в месте инфузии, периферический отек.

Лабораторные и инструментальные данные: нечасто – повышение концентрации лактатдегидрогеназы в сыворотке крови.

Описание отдельных нежелательных реакций

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

Нежелательные реакции со стороны печени: общая частота нежелательных реакций со стороны печени у пациентов, получавших микафунгин в клинических исследованиях, составляла 8,6 % (260/3028). Большинство нежелательных реакций со стороны печени носили легкий или умеренный характер. Наиболее частыми реакциями являлись повышение активности ЩФ (2,7 %), АСТ (2,3 %), АЛТ (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.

Нарушения в месте введения: ни одна из нежелательных реакций в месте инфузии не приводила к ограничению лечения.

Дети

Частота некоторых нежелательных реакций, перечисленных ниже, у детей была выше, чем у взрослых. Кроме того, у детей в возрасте до 1 года в два раза чаще, чем у детей старшего возраста, выявляли увеличение активности АЛТ, АСТ и ЩФ. 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.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: часто – тромбоцитопения.

Нарушения со стороны сердца: часто – тахикардия.

Нарушения со стороны сосудов: часто – артериальная гипертензия, артериальная гипотензия.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: часто – гипербилирубинемия, гепатомегалия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто – острая почечная недостаточность, повышение концентрации мочевины в сыворотке крови.

Передозировка

В ходе клинических исследований 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 случае сообщалось о применении тикагрелора в дозе 16 мг/кг/сутки у новорожденного пациента. Нежелательных реакций, связанных с такой высокой дозой, не наблюдалось.

Нет данных о передозировке микафунгина. В случае возможной передозировки следует применять общие поддерживающие меры и симптоматическое лечение. Микафунгин характеризуется высокой степенью связывания с белками плазмы крови и не выводится при диализе.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Микафунгин обладает низким потенциалом взаимодействий с лекарственными средствами, которые метаболизируются с участием изоферментов CYP3A.

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

При одновременном применении микафунгина с такими лекарственными средствами, как

микофенолата мофетил, циклоспорин, такролимус, преднизолон, сиролимус, нифедипин, флуконазол, ритонавир, рифампицин, итраконазол, вориконазол и амфотерицин В, коррекции режима дозирования микафунгина не требуется.

При одновременном применении с микафунгином значения AUC итраконазола, сиролимуса и нифедипина незначительно увеличивались – на 22 %, 21 % и 18 % соответственно.

Совместное применение микафунгина и амфотерицина В дезоксихолата вызывало 30 % повышение экспозиции амфотерицина В дезоксихолата. Поскольку это может иметь клиническое значение, к такому совместному применению следует прибегать только в том случае, если польза явно превышает риск, с тщательным контролем токсичности амфотерицина В дезоксихолата.

Пациентам, получающим сиролимус, нифедипин или итраконазол в комбинации с микафунгином, необходим мониторинг с целью выявления токсического действия сиролимуса, нифедипина или итраконазола и при необходимости снижение дозы указанных лекарственных средств.

Особые указания

При применении 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 пациента развивается сыпь, его следует тщательно контролировать и прекратить прием препарата Микафунгин в случае ее прогрессирования.

В редких случаях у пациентов на фоне лечения микафунгином может наблюдаться 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 терапии.

При использовании микафунгина могут отмечаться нарушения 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 АЛТ, 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 пациентов в возрасте до 2 лет увеличен риск гепатотоксичности.

У крыс при применении микафунгина 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 Микафунгин.

Лечение микафунгином следует проводить, тщательно взвешивая соотношение риска и пользы, особенно у пациентов с нарушениями функции печени тяжелой степени тяжести 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.

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

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Исследований по изучению влияния микафунгина на способность управлять транспортными средствами и механизмами не проводилось. Пациенты должны быть осведомлены о возможном развитии нежелательных реакций, которые могут отрицательно повлиять на способность управлять транспортными средствами и механизмами.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 50 мг, 100 мг.

По 50 мг или 100 мг микафунгина во флаконы вместимостью 10 мл из бесцветного стекла первого гидролитического класса, герметично укупоренные резиновыми пробками лиофильными типа I, закрытые колпачками алюминий-пластиковыми.

На флаконы наклеивают этикетку.

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

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения, производитель/организация, принимающая претензии потребителей

ООО «ИНГАЛ»

Юридический адрес: Россия, 127051, г. Москва, Цветной бульвар, д. 28, стр. 1, пом. 3, этаж 1, ком. 2.

Тел./факс: +7 (495) 135-09-55

e-mail: info@ingal-med.ru

www.ingal-med.ru

Адрес производственной площадки:

Россия, Московская обл., г. о. Истра, с. Павловская Слобода, ул. Красная, зд. 3

Генеральный директор

ООО «ИНГАЛ»



А.А. Малин

