

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

МИКАФУНГИН-НАТИВ

Регистрационный номер: ЛП-004466

Торговое наименование препарата: Микафунгин-натив

Международное непатентованное наименование: микафунгин

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

Состав на один флакон:

Наименование компонента	Количество, мг	
	50 мг	100 мг
<i>Действующее вещество:*</i>		
Микафунгин натрия	52,6	106,0
(в пересчете на микафунгин)	(50,0)	(100,0)
* Флакон содержит 3% избыток от заявленного количества		
<i>Вспомогательные вещества:</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: лиофилизированная масса белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противогрибковое средство.

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</i> spp. (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-натив 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, составляет 0,15-0,3 мл/кг в минуту и не зависит от дозы. Через 28 суток после однократного введения 25 мг ^{14}C -микафунгина здоровым добровольцам только 11,6 % радиоактивной метки обнаруживается в моче, а 71,0 % – в фекалиях, что свидетельствует о преимущественно непочечной элиминации микафунгина. Метаболиты М-1 и М-2 обнаруживаются в плазме крови в следовых концентрациях, а метаболит М-5 составляет 6,5 % от исходного соединения.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Пол и раса не оказывают 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 возраста: средние величины клиренса у детей младшего возраста (2-11 лет) примерно в 1,3 раза выше, чем у детей старшего возраста (12-17 лет) и взрослых. Средний клиренс у недоношенных новорожденных (около 26 недель) примерно в 5 раз больше, чем у взрослых.

Пациенты пожилого и старшего возрастов

При инфузионном введении 50 мг микафунгина в течение 1 часа фармакокинетические параметры у пациентов пожилого и старшего возрастов (66-78 лет) существенно не

отличаются от таковых у молодых (20-24 года).

Пациенты с нарушениями функции печени

У пациентов с нарушениями функции печени средней степени тяжести (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) фармакокинетика микафунгина незначительно отличается от фармакокинетики у здоровых добровольцев. У пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени (10-12 баллов по шкале Чайлд-Пью) наблюдается снижение концентрации микафунгина в плазме крови и повышение концентрации гидроксида метаболита (М-5) в плазме крови по сравнению с данными, полученными у здоровых добровольцев.

Пациенты с нарушениями функции почек

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

Показания к применению

1. Взрослые, в том числе пациенты пожилого и старшего возрастов, и подростки 16 лет и старше:

- лечение инвазивного кандидоза;
- лечение кандидоза пищевода у пациентов, которым требуется внутривенное применение противогрибковых лекарственных средств;
- 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 до 16 лет:

- лечение инвазивного кандидоза;
- профилактика кандидоза у пациентов после аллогенной трансплантации кроветворных стволовых клеток или пациентов, у которых предполагается нейтропения (количество нейтрофилов < 500/мкл) в течение 10 дней и более.

Противопоказания

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

С осторожностью

Микафунгин следует назначать с осторожностью при одновременном применении с сиролимусом, нифедипином, интраконазолом и амфотерицином В.

Применение микафунгина может сопровождаться ухудшением функции печени

(увеличение концентраций аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ) и общего билирубина, более чем в 3 раза превышающих верхнюю границу нормы) как у здоровых добровольцев, так и у пациентов. В отдельных случаях может отмечаться более тяжелая дисфункция печени (гепатит или печеночная недостаточность с летальным исходом). У пациентов в возрасте до 2 лет увеличен риск развития гепатотоксичности.

В доклинических исследованиях у крыс при применении микафунгина в течение ≥ 3 месяцев наблюдалось появление локальных очагов измененных гепатоцитов и формирование печеночно-клеточных опухолей. Значимость этих наблюдений для клинического применения микафунгина у пациентов не установлена. В период терапии микафунгином необходимо обеспечить тщательный мониторинг функции печени. Для того, чтобы свести к минимуму риск адаптивной регенерации и, как следствие, возможно последующего образования опухолей печени, при значительном или персистирующем повышении концентраций АЛТ/АСТ рекомендуется отмена терапии микафунгином.

Лечение микафунгином следует проводить, тщательно взвешивая соотношение риска и пользы, особенно у следующих групп пациентов:

- пациенты с печеночной недостаточностью тяжелой степени;
- пациенты с хроническими заболеваниями печени (предопухолевые состояния такие, как выраженный фиброз печени, цирроз печени, вирусный гепатит, неонатальные заболевания печени или врожденные ферментопатии);
- пациенты, одновременно принимающие лекарственные средства, оказывающие гепатотоксическое и/или генотоксическое действие.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Клинического опыта применения микафунгина у беременных нет.

Поэтому препарат Микафунгин-натив следует применять во время беременности только после тщательной оценки соотношения риск/польза.

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

В исследованиях на животных отмечались токсические эффекты в отношении тестикул. Микафунгин может оказывать потенциальное влияние на репродуктивный потенциал мужчин.

Способ применения и дозы

Препарат Микафунгин-натив предназначен для внутривенного введения.

Режим дозирования препарата Микафунгин-натив с учетом показаний, возраста и массы тела пациента представлен в Таблицах 2 и 3.

Таблица 2.

Режим дозирования препарата Микафунгин-натив у взрослых, в том числе пациентов пожилого и старшего возрастов, и подростков 16 лет и старше

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

* При отсутствии положительной клинической динамики или персистенции возбудителя доза микафунгина может быть увеличена до 200 мг/сутки для пациентов с массой тела > 40 кг или до 4 мг/кг/сутки для пациентов с массой тела ≤ 40 кг.

Таблица 3.

Режим дозирования препарата Микафунгин-натив у детей и подростков до 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

* При отсутствии положительной клинической динамики или персистенции возбудителя доза микафунгина может быть увеличена до 200 мг/сутки для пациентов с массой тела > 40 кг или до 4 мг/кг/сутки для пациентов с массой тела ≤ 40 кг.

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. Для лечения кандидоза пищевода препарат Микафунгин-натив следует применять по меньшей мере в течение одной недели после исчезновения клинических признаков.

Профилактика кандидоза. Препарат Микафунгин-натив 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

Пациенты с нарушениями функции печени

При печеночной недостаточности легкой и средней степени тяжести коррекции дозы не требуется. В настоящее время недостаточно данных о применении микафунгина у

пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени, 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-натив для внутривенных инфузий

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

1. Пластиковый колпачок необходимо снять с флакона, а пробку продезинфицировать спиртом.
2. 5 мл 0,9 % раствора натрия хлорида для инфузий или 5 % раствора декстрозы, отбираемых из флакона/пакета объемом 100 мл, 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 количество флаконов препарата Микафунгин-натив, чтобы получить необходимую для инфузии дозу микафунгина в мг (Таблица 4).

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 выбросить.
4. Полученный восстановленный раствор необходимо отобрать из флакона и переместить во флакон/пакет с инфузионным раствором, из которого он был первоначально взят (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 4.

Приготовление раствора для инфузий

Доза (мг)	Флакон препарата Микафунгин-натив, предназначенный для применения	Количество 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	Примерно 5 мл (10 мг/мл)	0,5 мг/мл
100	1×100	5 мл	Примерно 5 мл (20 мг/мл)	1,0 мг/мл
150	1×100 + 1×50	5 мл	Примерно 10 мл	1,5 мг/мл
200	2×100	5 мл	Примерно 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-натив 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 оценивается следующим образом: возникающие «очень часто» – >10 %, «часто» – > 1 % и < 10 %, «нечасто» – > 0,1 % и < 1 %, «редко» – > 0,01 % и < 0,1 %, «очень редко» – < 0,01 %, включая отдельные сообщения, «частота неизвестна».

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/анафилactoидные реакции, реакции гиперчувствительности.

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, гипергидроз.

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

Нарушения со стороны сосудов: часто – флебит (преимущественно у ВИЧ-инфицированных пациентов с периферическими катетерами); *нечасто* – артериальная гипотензия, артериальная гипертензия, гиперемия; *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, запоры.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: часто – повышение концентраций щелочной фосфатазы, АСТ, АЛТ, билирубина в плазме крови (включая гипербилирубинемия), изменение функциональных печеночных тестов; *нечасто* – печеночная недостаточность, повышение концентрации гаммаглутамилтранспептидазы, желтуха, холестаз, гепатомегалия, гепатит; *частота неизвестна* – гепатоцеллюлярные поражения, в т. ч. случаи летального исхода.

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

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

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

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

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, выявлено увеличение концентраций АЛТ, АСТ и щелочной фосфатазы.

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 плазме крови.

Передозировка

Данные о передозировке микафунгина отсутствуют. 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 СYP3A.

Препарат Микафунгин-натив 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 микафунгина значения AUC итраконазола, сиролимуса и нифедипина незначительно увеличиваются – на 22 %, 21 % и 18 % соответственно.

Совместное применение микафунгина и амфотерицина В дезоксихолата вызывает 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-натив 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.

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, герметично укупоренные резиновыми пробками лиофильными, закрытые колпачками алюминиево-пластиковыми.

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

Условия хранения

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

Хранить в местах, недоступных для детей.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

По рецепту.