

Микамин – Mucamine (Микафунгин)

Взрослые, в т.ч. пожилые и подростки ≥ 16 лет: 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 больных, у которых предполагается нейтропения (количество нейтрофилов $< 500/\text{мкл}$) в течение 10 дней и более.

Дети (в т.ч. новорожденные) и подростки < 16 лет: Лечение инвазивного кандидоза; Профилактика кандидоза у пациентов после аллогенной трансплантации кроветворных стволовых клеток или больных, у которых предполагается нейтропения (количество нейтрофилов $< 500/\text{мкл}$) в течение 10 дней и более.

Формы выпуска: Лиофилизат

МНН: Микафунгин

ФТГ: Противогрибковое средство

Состав

На один флакон:

Активное вещество: микафунгин (в виде микафунгина натрия) 50 мг или 100 мг.

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат 200 мг; лимонная кислота безводная q.s. до pH от 5,0 до 7,0; натрия гидроксид q.s. до pH от 5,0 до 7,0.

Описание

Лиофилизированная масса белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Противогрибковые средства 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 гриба *Aspergillus* spp.

Взаимосвязь фармакокинетики/фармакодинамики

На моделях кандидоза у животных наблюдалась корреляция между воздействием микафунгина, разделенным на минимальную подавляющую концентрацию (MIC) (AUC/MIC), и эффективностью, определяемую как соотношение, необходимое для предотвращения прогрессирующего роста грибов. В данных моделях было необходимо соотношение в ~2400 и ~1300 для *C. albicans* и *C. glabrata* соответственно. При рекомендуемых терапевтических дозах Микамин данные соотношения могут быть достигнуты для дикого типа распространения *Candida* spp.

Механизм (-ы) развития резистентности

Имеются сообщения о случаях снижения чувствительности и резистентности микроорганизмов к микафунгину, как и к другим противогрибковым средствам. Также нельзя исключить перекрестную резистентность с другими эхинокандинами. Сниженная чувствительность к эхинокандинам связана с

мутациями в генах Fks1 и Fks2, кодирующих главную субъединицу глюкансинтетазы.

Контрольные точки

Контрольные точки по EUCAST

Информация из клинических исследований

Кандидемия и инвазивный кандидоз: в рамках рандомизированного двойного слепого международного исследования не меньшей эффективности микафунгин (100 мг/сутки или 2 мг/кг/сутки) был настолько же эффективен и лучше переносился, чем липосомный амфотерицин В (3 мг/кг), представляющий терапию первой линии при кандидемии и инвазивном кандидозе.

Микафунгин и липосомный амфотерицин В применялись в течение среднего периода 15 дней (диапазон — 4-42 дня у взрослых пациентов; 12-42 дня у детей).

Не меньшая эффективность была доказана для взрослых пациентов, и схожие данные были продемонстрированы для субпопуляций детского возраста (включая новорожденных и недоношенных младенцев). Данные об эффективности были согласующимися, не зависящими от инфекционных видов *Candida*, первичного участка инфекции и нейтропенического статуса (см. Таблицу). Микафунгин продемонстрировал меньшее снижение среднего максимального значения рассчитанной скорости клубочковой фильтрации в период лечения ($p < 0,001$) и меньшую частоту развития реакций, связанных с инфузией ($p = 0,001$), по сравнению с липосомным амфотерицином В.

Общий показатель успешности лечения в выборке пациентов, выполнивших требования протокола, исследование инвазивного кандидоза

† Скорость для микафунгина минус скорость для липосомного амфотерицина В и двусторонний 95 % доверительный интервал для различия в общем показателе успешности на основании нормальной аппроксимации большой выборки.

‡ Скорректировано для нейтропенического статуса; первичная конечная

точка.

§ Пациенты детского возраста не были отсортированы для испытания не меньшей эффективности.

¶ Клиническая эффективность также наблюдалась (< 5 пациентов) для следующих

видов *Candida*: *C. guilliermondii*, *C. famata*, *C. lusitaniae*, *C. utilis*, *C. inconspicua* and *C. dubliniensis*.

Кандидоз пищевода: в рандомизированном двойном слепом исследовании микафунгина в сравнении с флуконазолом, представляющим терапию первой линии для кандидоза пищевода, 518 пациентов получили как минимум однократную дозу препарата исследования. Средняя продолжительность лечения составляла 14 дней, а средняя суточная доза — 150 мг для микафунгина (T=260) и 200 мг для флуконазола (N=258). Показатель по данным эндоскопии, равный 0 (эндоскопическое излечение), по окончании терапии наблюдался для 87,7 % (228/260) и 88,0 % (227/258) пациентов в группах приема микафунгина и флуконазола соответственно (95 % CI для различия: [-5,9 %, 5,3 %]). Наименьший предел 95 % CI был выше предварительно установленного предела не меньшей эффективности в -10 %, подтверждая не меньшую эффективность. Характер и частота развития неблагоприятных явлений были схожи между терапевтическими группами.

Профилактика: микафунгин был более эффективен, чем флуконазол в предотвращении инвазивных грибковых инфекций у пациентов из группы высокого риска развития системной грибковой инфекции (пациенты, проходящие трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (HSCT), в рандомизированном двойном слепом многоцентровом исследовании). Успешность лечения определялась как отсутствие доказанной, вероятной или подозреваемой системной грибковой инфекции к моменту окончания лечения и отсутствие доказанной или вероятной системной грибковой инфекции к моменту окончания исследования. Большинство пациентов (97 %, N=882) имели нейтропению на базовом уровне (< 200 нейтрофилов/мкл). Нейтропения сохранялась в течение, в среднем, 13 дней. Существовала фиксированная суточная доза в 50 мг (1,0 мг/кг) для микафунгина и 400 мг (8 мг/кг) для флуконазола. Средний период лечения был равен 19 дням для микафунгина и 18 дням для флуконазола у взрослых пациентов (N=798) и 23

дням для обеих терапевтических групп у пациентов детского возраста (N=84).

Показатель успешности лечения был статистически значительно выше для микафунгина, чем для флуконазола (1,6 % против 2,4 % новых инфекций). Новые инфекции, вызванные *Aspergillus*, наблюдались у 1 против 7 пациентов, и доказанные или вероятные новые инфекции, вызванные *Candida*, наблюдались у 4 против 2 пациентов в группах приема микафунгина и флуконазола соответственно. Прочие новые инфекции вызывались *Fusarium* (1 и 2 пациента соответственно) и *Zygomycetes* (1 и 0 пациентов соответственно). Характер и частота развития неблагоприятных явлений были схожи между терапевтическими группами.

Фармакокинетика

Абсорбция

Лекарственное средство вводят внутривенно. В диапазоне суточных доз 12,5-200 мг и 3-8 мг/кг микафунгин характеризуется линейной фармакокинетикой. Нет данных о системной кумуляции лекарственного средства 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. **Метаболизм**

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 М1) 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 *invitro* микафунгин может метаболизироваться изоферментами CYP3A, гидроксилирование при участии изоферментов CYP3A не является основным путем метаболизма лекарственного средства *invivo*.

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 лекарственного средства. 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 ¹⁴C-микафунгина здоровым добровольцам только 11,6% радиоактивной метки обнаруживали в моче, а 71,0% — в фекалиях, что свидетельствует о преимущественно непочечной элиминации микафунгина. Метаболиты М-1 и М-2 обнаруживали в плазме в следовых концентрациях, а метаболит М-5 составил 6,5% от исходного соединения.

Фармакокинетика у различных групп пациентов

Дети

У детей величина площади под фармакокинетической кривой «концентрация- время» (AUC) пропорциональна дозе лекарственного средства в диапазоне 0,5-4 мг/кг. Клиренс зависит от массы со средними значениями скорректированного по массе клиренса в 1,35 раз больше у детей младшего возраста (от 4 месяцев до 5 лет) и в 1,14 раз больше у пациентов в возрасте от 6 до 11 лет. Дети старшего возраста (12-16 лет) демонстрировали средние значения клиренса, схожие со значениями, установленными для взрослых пациентов. Среднее значение скорректированного по массе клиренса у детей в возрасте младше 4 месяцев приблизительно в 2,6 раза больше, чем у детей старшего возраста (12-16 лет) и в 2,3 раза больше, чем у взрослых.

Связующее исследование фармакокинетики/фармакодинамики продемонстрировало дозозависимое проникновение микафунгина в ЦНС при

минимальном значении AUC в 170 мкг*ч/л, необходимом для достижения максимального уничтожения грибковой культуры в тканях ЦНС. Фармакокинетическое моделирование популяций показало, что дозы в 10 мг/кг для детей в возрасте младше 4 месяцев будет достаточно для достижения целевого воздействия для лечения кандидозных инфекций ЦНС.

Пожилые пациенты

При инфузионном введении 50 мг микафунгина в течение 1 ч фармакокинетические параметры у лиц пожилого возраста (66-78 лет) существенно не отличались от таковых у молодых (20-24 года). Нет необходимости в коррекции дозы для пожилых пациентов.

Пациенты с нарушенной функцией печени

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. Этих данных недостаточно для того, чтобы подтвердить рекомендации по дозированию для пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени.

Пациенты с почечной дисфункцией

Тяжелая почечная недостаточность (клубочковая фильтрация < 30 мл/мин) не оказывала существенного влияния на фармакокинетику микафунгина. Нет необходимости в коррекции дозы для пациентов с почечной недостаточностью.

Пол/раса

Пол и раса не оказывали существенного влияния на фармакокинетические параметры микафунгина. Нет необходимости в коррекции дозы для пациентов с почечной недостаточностью.

Доклинические данные о безопасности

Развитие очагов изменения в гепатоцитах (FАН) и гепатоцеллюлярные опухоли у крыс зависели как от дозы, так и от длительности лечения микафунгином. FАН, зафиксированные после терапии в 13 недель или более, сохранялись в течение 13-недельного периода отмены препарата и переросли в гепатоцеллюлярные опухоли после периода без лечения, который охватывал срок жизни крыс. Не проводилось стандартных исследований канцерогенности, но появление FАН оценивалось у самок крыс через 20 и 18 месяцев после прекращения 3 и 6 месяцев лечения соответственно. В обоих исследованиях повышенная частота/количество гепатоцеллюлярных опухолей наблюдались после 18 и 20 месяцев без лечения в группе получения высокой дозы в 32 мг/кг/сутки, а также в группе получения более низкой дозы (хотя значения не были статистически значимыми). Содержание вещества в плазме крови при предполагаемом граничном значении для развития опухоли у крыс (т.е. в случае дозы, при которой не было FАН и опухолей печени) было в том же диапазоне, как при клиническом воздействии. Значимость канцерогенного потенциала микафунгина в отношении печени человека при терапевтическом использовании препарата неизвестна.

Токсикологические характеристики микафунгина после повторного внутривенного дозирования у крыс и/или собак продемонстрировали неблагоприятные реакции со стороны печени, мочевыводящих путей, эритроцитов и мужских репродуктивных органов. Уровни воздействия, при которых эти эффекты не появлялись (NOAEL), были в тех же диапазонах, что и клиническое воздействие, или ниже. Таким образом, развитие подобных неблагоприятных реакций может ожидать при клиническом использовании микафунгина и у человека.

При проведении стандартных фармакологических испытаний безопасности были очевидны эффекты микафунгина, связанные с сердечно-сосудистой системой и высвобождением гистамина, и они оказались зависимыми от времени сверх порогового. Пролонгирование времени инфузии со снижением максимальной концентрации в плазме крови, как оказалось, уменьшает эти эффекты.

В исследованиях токсичности повторных доз на крысах признаки

гепатотоксичности включали в себя увеличение уровня печеночных ферментов и дегенеративные изменения гепатоцитов, которые сопровождались признаками компенсаторной регенерации. У собак реакции со стороны печени включали в себя увеличение массы и центродолевою гипертрофию, при этом не наблюдалось дегенеративных изменений в гепатоцитах.

У крыс через 26 недель исследований повторной дозы наблюдались вакуолизация эпителия почечных лоханок, а также вакуолизация и утолщение (гиперплазия) эпителия мочевого пузыря. Во втором 26-недельном исследовании гиперплазия переходных клеток в мочевом пузыре развивалась гораздо реже. Эти наблюдения показали обратимость процесса в течение периода последующего наблюдения в 18 месяцев. Длительность использования микафунгина в указанных исследованиях на крысах (6 месяцев) превышает обычную продолжительность дозирования микафунгина у пациентов.

Микафунгин гемолизировал кровь кроликов *invitro*. У крыс признаки гемолитической анемии наблюдались после повторной струйной инъекции микафунгина. В исследованиях повторной дозы на собаках гемолитическая анемия не наблюдалась.

В исследованиях токсического действия на репродуктивную функцию и внутриутробное развитие отмечалось снижение массы тела щенков при рождении. Один самопроизвольный выкидыш был зафиксирован у кроликов при использовании дозы в 32 мг/кг/сутки. Самцы крыс, получавшие препарат внутривенно в течение 9 недель, продемонстрировали вакуолизацию эпидидимальных протоковых эпителиальных клеток, увеличение массы придатка яичка и уменьшение числа сперматозоидов (на 15 %). Однако в исследованиях длительностью 13 и 26 недель таких изменений не происходило. У взрослых собак атрофия семенных канальцев с вакуолизацией сперматогенного эпителия и снижением количества спермы в придатках яичка наблюдались после пролонгированного лечения (39 недель), но не через 13 недель лечения. У молодых собак 39 недель лечения не вызвали дозозависимых поражений яичек и придатков яичек по окончании лечения, однако по истечении 13-недельного периода без лечения дозозависимое увеличение таких поражений отмечалось в получавшей лечение группе восстановления. Не наблюдалось нарушений репродуктивной

способности самцов или самок в исследовании фертильности и раннего эмбрионального развития на крысах.

Микафунгин не проявлял мутагенных или кластогенных свойств при оценке в рамках стандартной комбинации испытаний *invitro* и *invivo*, включая исследование *invitro* в отношении внепланового синтеза ДНК с использованием гепатоцитов крысы.

Показания к применению

1. Взрослые, в т.ч. пожилые и подростки ≥ 16 лет: 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 больных, у которых предполагается нейтропения (количество нейтрофилов $< 500/\text{мкл}$) в течение 10 дней и более.

2. Дети (в т.ч. новорожденные) и подростки < 16 лет: Лечение инвазивного кандидоза; Профилактика кандидоза у пациентов после аллогенной трансплантации кроветворных стволовых клеток или больных, у которых предполагается нейтропения (количество нейтрофилов $< 500/\text{мкл}$) в течение 10 дней и более.

Принимая решение об использовании Микамина, следует учитывать потенциальный риск развития опухолей печени. Поэтому Микамин следует применять, только если не могут быть использованы другие противогрибковые лекарственные средства.

Противопоказания к применению

Гиперчувствительность к активному веществу, к другим эхинокандинам или любому из вспомогательных компонентов.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Клинического опыта применения лекарственного средства у беременных нет.

В исследованиях на животных отмечалось проникновение микафунгина через плацентарный барьер, а также репродуктивная токсичность. Потенциальные риски для человека неизвестны.

Микамин не следует использовать в период беременности, за исключением случаев очевидной необходимости.

Кормление грудью

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

Репродуктивная функция

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

Способ применения и дозы

Микамин должен назначать врач, имеющий опыт лечения грибковых инфекций. Следует придерживаться официальных руководств по применению противогрибковых лекарственных средств.

Взятие материала для микологического исследования и других лабораторных исследований (в том числе гистопатологического) должно проводиться до начала лечения, чтобы идентифицировать возбудителя.

Лечение может быть начато до того, как станут известны результаты лабораторных исследований. Однако после получения этих результатов противогрибковая терапия должна быть надлежащим образом скорректирована.

Микамин® предназначен для внутривенного введения.

Режим дозирования Микамин® с учетом показаний, возраста и массы тела пациента представлен в таблицах ниже.

Режим дозирования Микамин® у взрослых, в т. ч. пожилых и подростков ≥ 16 лет

*При отсутствии положительной клинической динамики или персистенции возбудителя доза может быть увеличена до 200 мг/день для пациентов весом > 40 кг или до 4 мг/кг/день для пациентов весом ≤ 40 кг.

Длительность 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.

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

Для профилактики кандидоза Микамин® следует применять, по меньшей мере, в течение одной недели после восстановления концентрации нейтрофилов.

Применение у детей в возрасте 4 месяцев и старше и подростков младше 16 лет

*При отсутствии положительной клинической динамики или персистенции возбудителя доза может быть увеличена до 200 мг/день для пациентов весом > 40 кг или до 4 мг/кг/день для пациентов весом ≤ 40 кг.

Применение у детей (включая новорожденных) младше 4 месяцев

*При лечении инвазивного кандидоза детей в возрасте младше 4 месяцев применение лекарственного средства в дозе 4 мг/кг обеспечивает экспозицию микафунгина, достигаемую у взрослых при назначении в дозе 100 мг/сутки. При подозрении на инфекцию центральной нервной системы (ЦНС) лекарственное средство 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 детей (включая новорожденных) в возрасте младше 4

месяцев микафунгином в дозах 4 и 10 мг/кг не были достаточно изучены в контролируемых клинических исследованиях.

Длительность 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.

Для профилактики кандидоза Микамин® следует применять, по меньшей мере, в течение одной недели после восстановления концентрации нейтрофилов. Опыт профилактического применения Микамина у детей младше 2 лет ограничен.

Режим дозирования у отдельных категорий пациентов

Пол/раса

Коррекция дозы не требуется

Пациенты с нарушением функции печени

При легкой и средней степени тяжести нарушениях функции печени коррекции режима дозирования лекарственного средства не требуется. В настоящее время недостаточно данных о применении Микамин® у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью, поэтому использовать его у данной категории пациентов не рекомендуется.

Пациенты с нарушением функции почек

При почечной недостаточности режим дозирования не меняется.

Способ применения

После восстановления и разведения раствор должен быть немедленно введен методом внутривенной инфузии в течение приблизительно 1 часа. Более быстрая инфузия может привести к частым опосредованным гистамином реакциям.

Более детальная информация приведена в разделе «Особые меры предосторожности при утилизации и ином обращении». **Побочное действие**

Краткий обзор профиля безопасности

Профиль безопасности микафунгина основан на 3028 пациентах, получавших лечение микафунгином в клинических исследованиях: 2002 пациента с кандидозными инфекциями (в том числе кандидемией, инвазивным кандидозом и кандидозом пищевода), 375 пациентов с инвазивным аспергиллезом (в основном, трудно поддающиеся лечению инфекции) и 651 пациент в целях профилактики системных грибковых инфекций.

Пациенты, получавшие лечение микафунгином в клинических исследованиях, представляют собой популяцию пациентов, находящихся в критическом состоянии, которая требует использования нескольких лекарственных средств, включая противоопухолевую химиотерапию, сильнодействующие системные иммунодепрессанты и антибиотики широкого спектра. Эти пациенты страдали различными комплексами предрасполагающих заболеваний, например, гематологическими злокачественными заболеваниями и ВИЧ-инфекцией, либо являлись реципиентами трансплантатов и/или получали лечение в отделении интенсивной терапии. Пациенты, получавшие профилактическое лечение микафунгином, были субъектами, перенесшими трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (HSCT) и находившихся в группе высокого риска развития грибковых инфекций.

В целом, 32,2 % пациентов страдали от неблагоприятных лекарственных реакций. Наиболее часто упоминавшимися неблагоприятными реакциями были тошнота (2,8 %), увеличение уровня щелочной фосфатазы крови (2,7 %), флебит (2,5 %, в первую очередь, у ВИЧ-инфицированных пациентов с периферическими катетерами), рвота (2,5 %) и увеличение уровня аспартатаминотрансферазы (2,3 %). Не наблюдалось клинически значимых различий при анализе данных по безопасности по полу или

расе.

Перечень нежелательных реакций указан в таблице.

В таблице нежелательные реакции представлены по классификации MedDRA

и разделены с указанием частоты в порядке уменьшения тяжести.

Описание избранных неблагоприятных реакций

Возможные симптомы, подобные аллергии

В клинических исследованиях упоминались такие симптомы, как сыпь и ригидность. В большинстве случаев они были легкими или умеренными по своей интенсивности и не ограничивали лечение. Серьезные реакции (например, анафилактоидная реакция 0,2 %, 6/3028) упоминались нечасто в ходе лечения микафунгином и только у пациентов с серьезными предрасполагающими заболеваниями (например, прогрессирующей стадией СПИДа, злокачественными заболеваниями), требующими одновременного приема множества лекарственных средств.

Неблагоприятные реакции со стороны печени

Общая частота развития неблагоприятных реакций со стороны печени у пациентов, получавших лечение микафунгином в клинических исследованиях, равнялась 8,6 % (260/3028). Большинство неблагоприятных явлений со стороны печени были легкими или умеренными. Наиболее частыми реакциями были увеличение щелочной фосфатазы (ЩФ) (2,7 %), АСТ (2,3 %), АЛТ (2,0 %), билирубина крови (1,6 %) и аномальные функциональные пробы печени (1,5 %). Несколько пациентов (1,1 %; 0,4 % серьезно) прекратили лечение вследствие явления со стороны печени. Случаи серьезной дисфункции печени отмечались нечасто.

Реакции в месте инъекции

Ни одна из неблагоприятных реакций в месте инъекции не ограничивала лечение.

Педиатрические пациенты

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 аланиновой трансаминазы, аспаргиновой трансаминазы и щелочной фосфатазы. Наиболее вероятной причиной таких различий было различие в предрасполагающих заболеваниях в сравнении со взрослыми или более

старшими пациентами детского возраста, которые наблюдались в клинических исследованиях. На момент включения в исследование число пациентов детского возраста с нейтропенией было в несколько раз больше, чем взрослых пациентов с нейтропенией (40,2 % и 7,3 % детей и взрослых соответственно). То же касалось и аллогенной HSCT (29,4 % и 13,4 % соответственно), и гематологических злокачественных заболеваний (29,1 % и 8,7 % соответственно).

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.

Пациент должен быть информирован о необходимости обратиться к врачу в случае возникновения перечисленных или любых других побочных реакций, не указанных в инструкции.

Передозировка

При проведении клинических исследований взрослые пациенты применяли суточную дозу до 8 мг/кг (максимальная суммарная доза 896 мг) и не было никаких сообщений про дозолимитирующую токсичность. Зарегистрирован один спонтанный случай, когда новорожденному ребенку применили дозу 16 мг/кг. При этом нежелательных реакций, связанных с высокой дозой, не

отмечалось.

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.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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

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

Исследования лекарственного взаимодействия на здоровых добровольцах проводились для оценки потенциала взаимодействия микафунгина и микофенолата мофетила, циклоспорина, такролимуса, сиролимуса, нифедипина, флуконазола, ритонавира, рифампицина, итраконазола, вориконазола и амфотерицина В. В этих исследованиях не наблюдалось никаких доказательств измененной фармакокинетики микафунгина. При одновременном применении с такими лекарственными средствами коррекции 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.

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

Меры предосторожности

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

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

Исследования лекарственного взаимодействия на здоровых добровольцах проводились для оценки потенциала взаимодействия микафунгина и микофенолата мофетила, циклоспорина, такролимуса, сиролимуса, нифедипина, флуконазола, ритонавира, рифампицина, итраконазола, вориконазола и амфотерицина В. В этих исследованиях не наблюдалось никаких доказательств измененной фармакокинетики микафунгина. При одновременном применении с такими лекарственными средствами коррекции 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.

Пациентам, получающим сиролимус, нифедипин или итраконазол в комбинации с Микамин®, необходим мониторинг с целью выявления токсического действия сиролимуса, нифедипина или итраконазола и, при

необходимости, снижения дозы указанных лекарственных средств.

Упаковка

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

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

Исследования лекарственного взаимодействия на здоровых добровольцах проводились для оценки потенциала взаимодействия микафунгина и микофенолата мофетила, циклоспорина, такролимуса, сиролимуса, нифедипина, флуконазола, ритонавира, рифампицина, итраконазола, вориконазола и амфотерицина В. В этих исследованиях не наблюдалось никаких доказательств измененной фармакокинетики микафунгина. При одновременном применении с такими лекарственными средствами коррекции 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.

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

Условия хранения

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

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

Исследования лекарственного взаимодействия на здоровых добровольцах проводились для оценки потенциала взаимодействия микафунгина и микофенолата мофетила, циклоспорина, такролимуса, сиролимуса, нифедипина, флуконазола, ритонавира, рифампицина, итраконазола, вориконазола и амфотерицина В. В этих исследованиях не наблюдалось никаких доказательств измененной фармакокинетики микафунгина. При одновременном применении с такими лекарственными средствами коррекции 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.

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