

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

МІКАФУНГІН-ВІСТА
(MIKAFUNGIN-VISTA)

Склад:

діюча речовина: мікафунгін;

1 флакон містить мікафунгін натрію еквівалентно мікафунгіну 50 мг або 100 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, кислота лимонна, натрію гідроксид.

Лікарська форма. Порошок для концентрату для розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: ліофілізована маса від білого до майже білого кольору.

Фармакотерапевтична група. Антимікотичні засоби для системного застосування.

Код АТХ J02A X05.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Мікафунгін неконкурентно інгібує синтез 1,3- β -D-глюкану, важливого компонента клітинної стінки грибів. У клітинах ссавців 1,3- β -D-глюкану немає.

Мікафунгін виявляє фунгіцидну активність відносно грибів роду *Candida* і чинить виражену фунгістатичну дію проти *Aspergillus spp.*

Мікафунгін *in vitro* активний відносно різних видів *Candida spp.*, у т.ч. *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei*, *Candida kefyr*, *Candida parapsilosis*, *Candida guilliermondii*, *Candida lusitanae* та *Aspergillus spp.*, у т.ч. *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus terreus*, *Aspergillus nidulans*, *Aspergillus versicolor*, а також диморфних грибів (*Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*). Лікарський засіб *in vitro* не активний проти *Cryptococcus spp.*, *Pseudallescheria spp.*, *Scedosporium spp.*, *Fusarium spp.*, *Trichosporon spp.* і зигоміцетів.

Імовірність розвитку вторинної резистентності до лікарського засобу є дуже низькою.

Фармакокінетика.

Абсорбція. Мікафунгін-Віста – лікарський засіб, що вводиться внутрішньовенно.

Фармакокінетика лінійна в діапазоні добових доз від 12,5 мг до 200 мг і від 3 мг/кг до 8 мг/кг. Немає ніяких даних про системну кумуляцію лікарського засобу при введенні багаторазових доз, стійка концентрація встановлюється протягом 4-5 днів з початку застосування.

Розподіл. Після внутрішньовенного введення спостерігається біекспоненційне зниження концентрації мікафунгіну. Лікарський засіб швидко розподіляється в тканинах. У системному кровотоці мікафунгін активно зв'язується з білками плазми (> 99 %), головним чином з альбуміном. Зв'язування з альбуміном стабільне в діапазоні концентрації 10-100 мкг/мл. Об'єм розподілу при досягненні стійкої концентрації (V_{ss}) становить 18-19 літрів.

Метаболізм. Мікафунгін циркулює в системному кровотоці переважно у незміненому вигляді. Мікафунгін метаболізується з утворенням декількох сполук; з них М-1 (катехолова похідна), М-2 (метоксипохідна М1) і М-5 (утворюється в результаті гідроксилювання в бічному ланцюзі) похідні мікафунгіну були виявлені у системному кровотоці. Експозиція до цих метаболітів невелика, і вони не впливають на загальну ефективність мікафунгіну.

Незважаючи на те, що *in vitro* мікафунгін може метаболізуватись ізoferментами CYP3A, гідроксилювання за участю CYP3A не є основним шляхом метаболічного перетворення лікарського засобу *in vitro*.

Елімінація та екскреція. Період напіввиведення становить приблизно 10-17 годин і залишається постійним у діапазоні доз до 8 мг/кг після одноразового і багаторазового введенні лікарського засобу. Загальний кліренс становить 0,15-0,3 мл/хв/кг у здорових добровольців і дорослих пацієнтів і не залежить від дози при одноразовому та багаторазовому введенні ліків. Через 28 днів після одноразової внутрішньовенної дози ¹⁴C-мікафунгін (25 мг), введеної здоровим добровольцем, 11,6 % радіоактивної мітки виявили в сечі і 71,0 % - у фекаліях. Метаболіти М-1 і М-2 виявлялися лише в мікроконцентраціях у плазмі крові, а метаболіт М-5, що утворюється в більшій кількості, становив 6,5 % від вихідної сполуки.

Фармакокінетика у різних груп пацієнтів.

Діти. У дітей величина AUC була пропорційна дозі у діапазоні доз 0,5-4 мг/кг. Кліренс залежав від маси тіла. Середні величини кліренсу, скоригованого за масою тіла, в дітей молодшого віку (4 місяці – 5 років) були в 1,35 раза вищі, а у дітей віком від 6 до 11 років - в 1,14 раза вищі. У дітей старшого віку (12-16 років) величини кліренсу були аналогічні відповідним показникам у дорослих пацієнтів. Середній кліренс, скоригований за масою тіла, у дітей віком до 4 місяців приблизно у 2,6 раза вищий, ніж у дітей старшого віку (12-16 років), та в 2,3 раза вищий, ніж у дорослих. Дослідження фармакокінетики/фармакодинаміки показало, що мікафунгін проникає в центральну нервову систему (ЦНС) з мінімальною AUC 170 мкг*год/літр, що є достатнім для досягнення максимальної ерадикації грибової інфекції в тканин ЦНС. Популяційне моделювання фармакокінетики свідчить, що доза 10 мг/кг дітям віком до 4 місяців достатня для досягнення цільової експозиції для лікування інфекцій ЦНС, спричинених *Candida*.

Літні пацієнти. При введенні одноразової дози 50 мг протягом однієї інфузії фармакокінетика мікафунгін у пацієнтів літнього віку (66-78 років) була аналогічною з фармакокінетикою у молодих пацієнтів (20-24 років). Для літніх пацієнтів коригування доз не потрібне.

Пацієнти з порушеною функцією печінки. У ході дослідження, що проводилося за участю пацієнтів з помірним порушенням функції печінки (статус Child-Pugh 7-9), фармакокінетика мікафунгін незначно відрізнялася від фармакокінетики у здорових добровольців. Тому для пацієнтів з легкою і помірною дисфункцією печінки немає необхідності коригувати дозу. У пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю фармакокінетика мікафунгін не досліджувалася.

Пацієнти з нирковою дисфункцією. Тяжка ниркова недостатність (рівень клубочкової фільтрації [GFR] < 30 мл/хв) суттєво не впливала на фармакокінетику мікафунгін. Для пацієнтів з нирковою недостатністю коригування доз не потрібне.

Стать/раса. Стать і раса пацієнтів не впливають на фармакокінетичні параметри мікафунгін.

Клінічні характеристики.

Показання.

Дорослі, та діти віком від 16 років:

- лікування інвазивного кандидозу;
- лікування кандидозу стравоходу у пацієнтів, яким необхідна внутрішньовенна антимікотична терапія;
- профілактика кандидозу у пацієнтів, яким проводиться алогенна трансплантація гематопоетичних стовбурових клітин або у яких прогнозується нейтропенія (кількість нейтрофілів < 500 клітин на 1 мкл) протягом 10 або більше днів.

Діти (включаючи немовлят) віком до 16 років:

- лікування інвазивного кандидозу;
- профілактика інфікування збудником *Candida* у пацієнтів, яким проводиться аlogenна трансплантація гематопоетичних стовбурових клітин або у яких прогнозується нейтропенія (кількість нейтрофілів < 500 клітин на 1 мкл) протягом 10 або більше днів.

При вирішенні питання щодо застосування лікарського засобу Мікафунгін-Віста слід брати до уваги потенційний ризик виникнення пухлин печінки (див. розділ «Особливості застосування»). Таким чином, Мікафунгін-Вісту застосовують тільки тоді, коли інші протигрибкові засоби застосовувати не можна.

Протипоказання.

Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, до інших ехінокандинів.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Мікафунгін має низький потенціал взаємодії з лікарськими засобами, що метаболізуються за участю CYP3A.

Немає доказів зміни фармакокінетики мікафунгіну при одночасному застосуванні з такими лікарськими засобами, як мофетил, циклоспорин, такролімус, преднізолон, сиролімус, ніфедипін, флуконазол, ритонавір, рифампіцин, ітраконазол, вориконазол і амфотерицин В. Корекція режиму дозування мікафунгіну в таких випадках не потрібна.

При застосуванні мікафунгіну AUC ітраконазолу, сиролімусу і ніфедипіну незначно підвищувалася (на 22 %, 21 % і 18 % відповідно). Пацієнтам, які приймають сиролімус, ніфедипін або ітраконазол у комбінації з мікафунгіном, необхідний моніторинг щодо токсичного впливу сиролімусу, ніфедипіну або ітраконазолу. У разі необхідності, слід знизити дозу вказаних лікарських засобів.

При одночасному застосуванні мікафунгіну та амфотерицину В дезоксихолату на 30% збільшується дія амфотерицину В дезоксихолату. Оскільки це може мати клінічне значення, то одночасний прийом цих лікарських засобів призначають тільки у разі значного переважання користі над ризиками та за умови проведення ретельного контролю токсичності амфотерицину В дезоксихолату (див. розділ «Особливості застосування»).

У пацієнтів, які приймають сиролімус, ніфедипін чи ітраконазол одночасно з мікафунгіном, перевіряють токсичність сиролімусу, ніфедипіну чи ітраконазолу або зменшують дозу сиролімусу, ніфедипіну або ітраконазолу у разі необхідності (див. розділ «Особливості застосування»).

Особливості застосування.

Вплив на печінку

У щурів після лікування, що тривало 3 місяці або довше, спостерігалось утворення осередків змінених гепатоцитів (FAH) і печінково-клітинних пухлин. Можливий поріг утворення пухлин у щурів знаходиться приблизно в діапазоні клінічної експозиції. Значущість цього факту при лікуванні людей не можна виключати. Під час лікування мікафунгіном необхідний ретельний моніторинг функції печінки. Для того щоб звести до мінімуму ризик адаптивної регенерації і з огляду на можливе утворення пухлини в печінці,

при виявленні значного або персистуючого підвищення рівня АЛТ/АСТ рекомендується відміна лікарського засобу.

Лікування мікафунгіном необхідно проводити, ретельно зважуючи співвідношення ризику і користі, особливо для пацієнтів з тяжким порушенням функції печінки або хронічними захворюваннями печінки, що являють собою передпухлинні стани, такі як виражений фіброз печінки, цироз, вірусний гепатит, хвороби печінки в немовлят або вроджені ферментопатії, а також у разі одночасного застосування лікарських засобів, що чинять гепатотоксичну і/або генотоксичну дію.

Лікування мікафунгіном може супроводжуватися значним погіршенням функції печінки (збільшення рівня АЛТ, АСТ або загального білірубіну більш ніж у 3 рази понад верхню межу норми) як у здорових добровольців, так і у хворих. В окремих випадках відзначається більш тяжка дисфункція печінки, гепатит або печінкова недостатність із летальним наслідком. Діти віком до 1 року більше схильні до уражень печінки (див. розділ «Побічні реакції»).

Анафілактичні реакції

При введенні мікафунгіну можливі анафілактичні/анафілактоїдні реакції, включаючи шок. Якщо такі реакції виникнуть, інфузію мікафунгіну необхідно припинити і призначити належне лікування.

Шкірні реакції

Повідомлялося про тяжкі ексfolіативні шкірні реакції, такі як синдром Стівенса – Джонсона і токсичний епідермальний некроліз. При виникненні у пацієнтів шкірних висипань необхідно спостерігати за пацієнтом, а при прогресуванні – відмінити застосування мікафунгіну.

Гемоліз

У пацієнтів, які застосовували мікафунгін, спостерігалися рідкісні випадки гемолізу, включаючи гострий внутрішньосудинний гемоліз чи гемолітичну анемію. За пацієнтами, в яких розвинулися клінічні або лабораторні прояви гемолізу при застосуванні мікафунгіну, необхідно ретельно спостерігати для виявлення ознак погіршення їх стану, а перед можливим продовженням лікування необхідно оцінити співвідношення ризик/користь.

Вплив на нирки

Мікафунгін може спричинити ниркові ускладнення, ниркову недостатність і аномальні лабораторні показники функції нирок, тому необхідно забезпечити ретельний моніторинг функції нирок.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами.

Одночасне застосування мікафунгіну та амфотерицину В дезоксихолату можливе тільки тоді, коли користь від застосування значно перевищує ризик та за умови проведення ретельного контролю токсичності амфотерицину В дезоксихолату (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

У пацієнтів, які приймають сироліму, ніфедипін або ітраконазол одночасно з мікафунгіном, слід контролювати токсичність сиролімуму, ніфедипіну чи ітраконазолу або зменшити дозу сиролімуму, ніфедипіну чи ітраконазолу у разі необхідності (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Діти.

Частота деяких побічних реакцій у дітей вища порівняно з дорослими (див. розділ «Побічні реакції»).

Лікарський засіб для внутрішньовенного застосування містить лактозу. Не слід застосовувати пацієнтам із вродженою непереносимістю галактози, дефіцитом лактази Лаппа чи порушенням всмоктування глюкози-галактози.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Відсутні дані щодо застосування мікафунгіну вагітним жінкам. В дослідженнях на тваринах мікафунгін проникав через плацентарний бар'єр і відмічалась репродуктивна токсичність. Потенційний ризик для людини невідомий. Мікафунгін-Вісту не слід застосовувати під час вагітності без нагальної потреби.

Годування груддю.

Невідомо, чи екскретується мікафунгін у грудне молоко. Дослідження на тваринах показало, що мікафунгін виділяється з грудним молоком. Рішення про продовження/припинення годування груддю або про продовження/припинення лікування Мікафунгіном-Вістой слід приймати з огляду на користь для матері/ризик для дитини.

Фертильність.

Тестикулярна токсичність відмічалась у дослідженнях на тваринах. Мікафунгін може впливати на чоловічу фертильність у людини.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Мікафунгін не впливає або має незначний вплив на здатність керувати автотранспортом та працювати з механізмами. Однак пацієнтів слід поінформувати, що було зафіксовано запаморочення під час лікування мікафунгіном (див. розділ «Побічні реакції»).

Спосіб застосування та дози.

Слід дотримуватись офіційних настанов щодо застосування протигрибкових лікарських засобів.

Мікафунгін-Вісту повинен призначати лікар, що має досвід лікування грибкових інфекцій. Проби для визначення грибкових культур та інші релевантні лабораторні дослідження (включаючи гістопатологічні) потрібно проводити до початку лікування.

Лікування можна розпочати до того, як стануть відомими результати лабораторних досліджень. Однак після одержання цих результатів протигрибкову терапію потрібно належним чином скоригувати.

Режим дозування Мікафунгіну-Вісти залежить від маси тіла пацієнта (див. таблиці 1 та 2).

Таблиця 1

Режим дозування Мікафунгіну-Вісти для дорослих та дітей віком від 16 років та осіб літнього віку

Показання	Маса тіла > 40 кг	Маса тіла ≤ 40 кг
Лікування інвазивного кандидозу	100 мг/добу*	2 мг/кг/добу *
Лікування кандидозу стравоходу	150 мг/добу	3 мг/кг/добу
Профілактика інфікування збудником <i>Candida</i>	50 мг/добу	1 мг/кг/добу

*При недостатній відповіді пацієнта на лікування, наприклад при персистентності збудника чи відсутності позитивної клінічної динаміки, дозу можна збільшити до 200 мг/добу для пацієнтів з масою тіла > 40 кг або до 4 мг/кг/добу для пацієнтів з масою тіла ≤ 40 кг.

Тривалість лікування.

Інвазивний кандидоз. Лікування кандидозу потрібно продовжувати мінімум 14 днів. Протигрибкове лікування потрібно продовжувати протягом щонайменше одного тижня після одержання двох послідовних негативних результатів при дослідженні культур крові та після зникнення клінічних симптомів кандидозу.

Кандидоз стравоходу. При лікуванні кандидозу стравоходу Мікафунгін-Вісту слід застосовувати щонайменше протягом одного тижня після зникнення клінічних симптомів.

Профілактика інфікування збудником Candida. Для профілактики грибкових інфекцій роду *Candida* Мікафунгін-Вісту слід застосовувати щонайменше протягом одного тижня після відновлення нормальної кількості нейтрофілів.

Таблиця 2

Режим дозування Мікафунгін-Вісту для дітей віком ≥4 місяців та підлітків <16 років

Показання	Маса тіла > 40 кг	Маса тіла ≤ 40 кг
Лікування інвазивного кандидозу	100 мг/добу *	2 мг/кг/добу *
Профілактика кандидозу	50 мг/добу	1 мг/кг/добу

*При недостатній відповіді пацієнта на лікування, наприклад, при персистентності збудника чи відсутності позитивної клінічної динаміки дозу можна збільшити до 200 мг/добу для пацієнтів з масою тіла > 40 кг або до 4 мг/кг/добу для пацієнтів з масою тіла ≤ 40 кг.

Застосування дітям (включаючи новонароджених) віком <4 місяців

Показання	Дози
Лікування інвазивного кандидозу	4-10 мг/кг/добу*
Профілактика кандидозу	2 мг/кг/добу

*Мікафунгін при застосуванні в дозі 4 мг/кг у дітей віком до 4 місяців наближається до експозиції лікарського засобу у дорослих пацієнтів, які отримували 100 мг/добу для лікування інвазивного кандидозу. Якщо підозрюється інфекція центральної нервової системи (ЦНС), слід застосовувати вищі дози (наприклад 10 мг/кг), оскільки проникнення мікафунгін у ЦНС (див. розділ «Фармакокінетика») залежить від дози.

Безпека та ефективність застосування дітям (включаючи новонароджених) віком до 4 місяців у дозі від 4 до 10 мг/кг на добу для лікування інвазивного кандидозу із ураженням ЦНС не були достатньо вивчені в контрольованих клінічних дослідженнях.

Тривалість лікування.

Інвазивний кандидоз. Лікування кандидозу потрібно продовжувати мінімум 14 днів. Протигрибкове лікування потрібно продовжувати протягом щонайменше одного тижня після одержання двох послідовних негативних результатів при дослідженні культур крові та після зникнення клінічних симптомів кандидозу.

Профілактика інфікування збудником Candida. Для профілактики грибкових інфекцій роду *Candida* Мікафунгін-Вісту слід застосовувати щонайменше протягом одного тижня після відновлення нормальної кількості нейтрофілів. Досвід лікування мікафунгін-Вісту пацієнтів віком до 2 років обмежений.

Стать/раса.

Немає необхідності коригувати дозу залежно від статі або раси пацієнта (див. «Фармакокінетичні властивості»).

Лікування пацієнтів з порушенням функції печінки.

Немає необхідності коригувати дозу для пацієнтів з легкою або помірною печінковою недостатністю (див. «Фармакокінетика»).

Дотепер немає даних про застосування мікафунгіну для лікування пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю, тому не рекомендовано застосовувати лікарський засіб пацієнтам цієї категорії (див. розділ «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»).

Лікування пацієнтів з порушенням функції нирок.

Немає необхідності коригувати дозу для пацієнтів з нирковою недостатністю (див. розділ «Фармакокінетичні властивості»).

Діти

Безпека та ефективність у дітей (включаючи новонароджених) віком до 4 місяців у дозах 4 і 10 мг/кг для лікування інвазивного кандидозу з ураженням ЦНС недостатньо встановлені. Наявні дані описані у розділах «Фармакологічні властивості» та «Побічні реакції».

Спосіб застосування.

Після розведення і розчинення лікарський засіб необхідно вводити внутрішньовенно інфузійно протягом 1 години. Більш швидке введення може спричинити розвиток алергічної реакції, спричиненої гістаміном.

Невикористаний лікарський засіб або відходи слід утилізувати відповідно до місцевих вимог.

Мікафунгін-Вісту не слід змішувати або одночасно вводити з іншими лікарськими засобами, крім зазначених нижче. Мікафунгін-Вісту, порошок для розчину для інфузій, розчиняють і розводять при кімнатній температурі з дотриманням правил асептики:

1. Пластиковий ковпачок необхідно зняти з флакона, а пробку продезінфікувати спиртом.
2. 5 мл розчину натрію хлориду 0,9 % для ін'єкцій або розчину глюкози 5 % для ін'єкцій (набирають із флакона/пакета об'ємом 100 мл) слід асептично і повільно ввести в кожний флакон по внутрішній стінці. При приготуванні розчину потрібно звести до мінімуму кількість піни, що утвориться. Необхідно розчинити вміст достатньої кількості флаконів Мікафунгіна-Вісти, щоб одержати необхідну дозу лікарського засобу повністю (див. таблицю 3).
3. Флакон слід повертати обережно. НЕ СТРУШУВАТИ. Порошок повинен розчинитися повністю. Відновлений розчин потрібно використовувати негайно. Флакон призначений для одноразового застосування. Тому слід негайно утилізувати невикористаний концентрат.
4. Весь розчинений концентрат видаляють з кожного флакона і вводять у флакон/пакет з інфузійним розчином, з якого він був узятий спочатку (див. п. 2). Розведений розчин потрібно застосовувати негайно. Хімічна і фізична стабільність розчину зберігається до 96 годин при 25 °С, якщо розчин захищено від дії світла і розведення виконано, як описано.
5. Флакон/пакет для інфузій необхідно обережно перевернути, але не можна збовтувати, щоб уникнути появи піни. Не можна використовувати розчин, якщо він мутний або містить осад.
6. Флакон/пакет для інфузій, що містить розведений розчин для інфузії, слід помістити в непрозорий мішок для захисту від світла.

Таблиця 3

Приготування розчину для інфузій

Доза (мг)	Флакон Мікафунгіна-Вісти, призначений для застосування (мг/флакон)	Об'єм розчину хлориду натрію (0,9 %) або глюкози (5 %), що додається у флакон	Об'єм приготовленого розчину та концентрація активної речовини	Стандартна інфузія (додана до 100 мл) Концентрація готового розчину
50	1 × 50	5 мл	приблизно 5 мл (10 мг/мл)	0,5 мг/мл
100	1 × 100	5 мл	приблизно 5 мл (20 мг/мл)	1 мг/мл
150	1 × 100 + 1 × 50	5 мл	приблизно 10 мл	1,5 мг/мл
200	2 × 100	5 мл	приблизно 10 мл	2 мг/мл

Після розчинення і розведення розчину слід проводити внутрішньовенну інфузію тривалістю 1 година.

Діти. Лікарський засіб застосовують у педіатричній практиці (див. розділ. «Показання»).

Передозування.

У клінічних дослідженнях дорослим пацієнтам застосовували добову дозу до 8 мг/кг (максимальна сумарна доза – 896 мг) і не було ніяких повідомлень про дозолімітуючу токсичність. Зареєстрований спонтанний випадок, коли новонародженій дитині застосовували дозу 16 мг/кг/добу. При цьому висока доза не викликала ніяких несприятливих реакцій.

Немає даних щодо передозування мікафунгіну. У разі можливого передозування слід вжити загальних підтримувальних заходів і здійснювати симптоматичне лікування. Мікафунгін характеризується високим ступенем зв'язування з білками і не виводиться при діалізі.

Побічні реакції.

Профіль безпеки мікафунгіну вивчали за участю 3028 пацієнтів, що приймали цей лікарський засіб під час клінічних досліджень: 2002 пацієнти були з інфекцією *Candida*, включаючи кандидемію, інвазивний кандидоз і езофагальний кандидоз, 375 – з інвазивним аспергільозом (переважно несприйнятлива інфекція) і 651 пацієнту застосовували мікафунгін для профілактики системної грибкової інфекції.

Пацієнти, що приймали мікафунгін в клінічних дослідженнях, являють собою популяцію тяжко хворих пацієнтів із захворюваннями, що вимагають прийому великої кількості лікарських засобів, включаючи протипухлинну терапію, потужні системні імунодепресанти і антибіотики широкого спектра дії. Ці пацієнти мали велику кількість основних захворювань, таких як злоякісні новоутворення крові і ВІЛ-інфекція, чи були реципієнтами трансплантата і/або отримували лікування в палаті інтенсивної терапії. Пацієнти, які перенесли трансплантацію гемопоетичних клітин і мали високий ризик грибкових інфекцій, отримували мікафунгін профілактично.

Всього у 32,2% пацієнтів відмічались побічні реакції. Більшість побічних реакцій, про які повідомлялося, - це нудота (2,8%), підвищення рівня лужної фосфатази (2,7%), флебіт (2,5%), переважно у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з периферичним вінчиком, блювання (2,5%) і підвищення аспартатамінотрансферази (2,3%). Відсутні клінічно значущі відмінності при аналізі даних з безпеки залежно від статі або раси пацієнтів.

В таблиці 4 побічні реакції подано за класифікацією MedDRA та розподілено за частотою в порядку зменшення тяжкості.

Таблиця 4

Системи і органи	Часті ($\geq 1/100$, < 1/10)	Нечасті ($\geq 1/1000$, < 1/100)	Рідкісні ($\geq 1/10\,000$, < 1/1000)	Частота невідома (наявні дані не дають змоги визначити частоту)
З боку крові	лейкопенія, нейтропенія, анемія	панцитопенія, тромбоцитопенія, еозинофілія, гіпоальбумінемія	гемолітична анемія, гемоліз (див. розділ «Особливості застосування»)	дисемінована внутрішньо- судинна коагуляція
З боку імунної системи		анафілактичні/ анафілактоїдні реакції (див. розділ «Особливості застосування»), гіперчутливість		анафілактичний/ анафілактоїдний шок (див. розділ «Особливості застосування»)
З боку ендокринної системи		гіпергідроз		
Метаболізм	гіпокаліємія, гіпомагніємія, гіпокальціємія	гіпонатріємія, гіперкаліємія, гіпофосфатемія, анорексія		
З боку психіки		безсоння, тривожність, сплутаність свідомості		
З боку нервової системи	головний біль	сонливість, тремор, запаморочення, дисгевзія		
З боку серця		тахікардія, відчуття серцебиття, брадикардія		

Судинні розлади	флебіт	артеріальна гіпотензія, артеріальна гіпертензія, припливи крові		шок
З боку дихальної системи		задишка		
З боку шлунково-кишкового тракту	нудота, блювання, діарея, біль у животі	диспепсія, запори		
З боку печінки і жовчовивідних шляхів	підвищення рівнів лужної фосфатази, АСТ, АЛТ, білірубіну в сироватці крові (включаючи гіпербілірубінемію), зміна функціональних печінкових тестів	печінкова недостатність (див. розділ «Особливості застосування»), підвищення рівня гамма-глутамілтрансферази, жовтяниця, холестаз, збільшення печінки, гепатит		гепатоцелюлярні ураження, включаючи летальні випадки (див. розділ «Особливості застосування»)
З боку шкіри і підшкірної тканини	висипання	кропив'янка, свербіж, еритема		токсичні шкірні висипання, мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (див. розділ «Особливості застосування»)
З боку нирок та сечовивідних шляхів		підвищення рівня креатиніну, сечовини у сироватці крові, загострення		порушення функцій нирок, гостра ниркова недостатність

		ниркової недостатності		
Загальні розлади та ураження в місці введення препарату	гіпертермія, озноб	тромбоз у місці ін'єкції, запалення в місці інфузії, біль у місці ін'єкції, периферичний набряк		
Дослідження		підвищений рівень лактатдегідрогенази у сироватці крові		

Опис окремих побічних реакцій

Можливі симптоми по типу алергічних.

Під час клінічних досліджень відзначалися такі симптоми, як висипання й озноб. Більшість симптомів були легкого або помірного ступеня і не вимагали припинення лікування. Під час лікування мікафунгіном повідомлення про серйозні реакції були нечастими (наприклад, анафілактоїдна реакція 0,2 %, або 6/3028), вони спостерігалися тільки в пацієнтів із серйозними основними захворюваннями (наприклад СНІДом на пізній стадії, злоякісною хворобою), що потребують одночасного застосування великої кількості лікарських засобів.

Побічні ефекти, пов'язані з функцією печінки.

Під час клінічних досліджень загальна поширеність побічних ефектів, пов'язаних із функцією печінки, у пацієнтів, які лікувалися мікафунгіном, становила 8,6 % (260/3028). Більшість побічних ефектів були легкого або помірного ступеня тяжкості. Найчастішими несприятливими реакціями були збільшення рівня ЛФ (лужної фосфатази) (2,7 %), АСТ (2,3 %), АЛТ (2,0 %), білірубину крові (1,6 %) та аномальні результати тесту функції печінки (1,5 %). Незначна кількість пацієнтів припинила лікування у зв'язку з побічними ефектами (1,1 %; 0,4 % – серйозні побічні реакції). Випадки серйозної дисфункції печінки були нечастими (див. розділ «Особливості застосування»).

Реакції на місці ін'єкції.

Жодна з побічних реакцій на місці введення не обмежувала лікування.

Діти.

Частота деяких побічних реакцій, зазначених нижче, у дітей була вищою, ніж у дорослих. Крім того, у дітей віком до 1 року збільшення рівнів АЛТ, АСТ і лужної фосфатази виявлялося у 2 рази частіше, ніж у дітей старшого віку (див. розділ «Особливості застосування»). Найбільш імовірною причиною таких розходжень були основні захворювання, що відрізнялися від тих, які спостерігалися під час клінічних досліджень у дорослих пацієнтів і дітей старшого віку. Так, нейтропенія серед пацієнтів дитячого віку спостерігалася у декілька разів частіше, ніж у дорослих пацієнтів (40,2 % і 7,3 % у дітей і дорослих відповідно). Це стосується також алогенних показників HSCT (29,4 % і 13,4 % відповідно) і злоякісних захворювань крові (29,1 % і 8,7 % відповідно).

З боку крові: часті – тромбоцитопенія.

З боку серця: часті – тахікардія.

Судинні розлади: часті – артеріальна гіпертензія та гіпотензія.

З боку печінки і жовчовивідних шляхів: часті – гіпербілірубінемія, збільшення печінки.

З боку нирок і сечовивідних шляхів: часті – гостра ниркова недостатність, підвищений рівень сечовини в крові.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу до Державного експертного центру МОЗ України за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua/>

Термін придатності. 30 міс.

Умови зберігання. Для лікарського засобу не вимагається спеціальних умов зберігання. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Відновлений розчин у флаконі.

Хімічна та фізична стабільність зберігається не більше 48 годин при температурі не вище 25 °С, якщо як розчинник застосовують 0,9 % розчин хлориду натрію або 5 % розчин глюкози.

Розведений розчин для інфузій.

Хімічна і фізична стабільність зберігається до 96 годин при 25 °С, якщо розчин захищено від дії світла і як розчинник застосовують 0,9 % розчин хлориду натрію або 5 % розчин глюкози.

Мікафунгін-Віста не містить консервантів. З мікробіологічної точки зору розчин слід використовувати негайно. Якщо він не використовується одразу, відповідальність за час зберігання та умови зберігання покладається на того, хто застосовує лікарський засіб. У нормі час зберігання у скляному флаконі не повинен перевищувати 24 години при температурі від 2 до 8 °С, якщо тільки приготування розчину не проходить у контрольованих достовірно асептичних умовах.

Упаковка. По 50 мг або 100 мг у флаконі, 1 флакон в пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. РОМФАРМ КОМПАНІ СРЛ

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Вул. Ероїлор № 1А, будівлі Ромфарм 1, Ромфарм 2, Орас Отопень, округ Ілфов, поштовий код 075100, Румунія