МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению

ПРЕПАРАТА
Майфортик®/Myfortic®

(Микофеноловая кислота)

Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 180 мг и 360 мг

Регистрационный номер: П №016017/01-011009

Изменение № 1

Срок введения изменений с "11" 02 2010 г.

Старая редакция	Новая редакция
ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ Следующие нежелательные явления наблюдались в ходе двух исследований безопасности Майфортика и ММФ у 423 пациентов с недавно пересаженной почкой, не получавших ранее поддерживающую терапию (пациенты с почечным трансплантатом de novo), и у 322 пациентов с пересаженной почкой, ранее получавших поддерживающую терапию. Частота развития нежелательных явлений была одинакова в обеих группах пациентов. При применении Майфортика в сочетании с циклоспорином и глюкокортикостероидами очень часто (≥ 10%) наблюдались такие нежелательные явления как лейкопения и диарея. *Злокачественные новообразования.* У пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию несколькими препаратами, в том числе	**ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ** Следующие нежелательные явления наблюдались в ходе двух исследований безопасности Майфортика и ММФ у 423 пациентов с недавно пересаженной почкой, не получавших ранее поддерживающую терапию (пациенты с почечным трансплантатом de novo), и у 322 пациентов с пересаженной почкой, ранее получавших поддерживающую терапию. Частота развития нежелательных явлений была одинакова в обеих группах пациентов. При применении Майфортика в сочетании с циклоспорином и глюкокортикостероидами очень часто (≥ 10%) наблюдались такие нежелательные явления как лейкопения и диарея. *Злокачественные новообразования.* У пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию несколькими препаратами, в том числе

МФК, повышен риск развития лимфом и других новообразований, в частности, кожи. В ходе исследований злокачественные новообразования развивались на фоне приема Майфортика со следующей частотой: лимфопролиферативные заболевания или лимфомы развились у двух пациентов с почечным трансплантатом de novo (0,9 %) и у двух пациентов (1,3 %) с пересаженной почкой, получавших поддерживающую терапию в течение периода до 1 года; немеланомные карциномы кожи развились у 0,9% с почечным трансплантатом de novo и у 1,8 % пациентов с пересаженной почкой, ранее получавших поддерживающую терапию Майфортиком в течение периода до 1 года; другие злокачественные новообразования развились у 0,5 % пациентов с почечным трансплантатом de novo и у 0,6 % пациентов с пересаженной почкой, получавших поддерживающую терапию. *Инфекционные заболевания (оппортунистические инфекции).* У больных с недавно пересаженной почкой, получавших в течение 1 года Майфортик в составе комплексной иммуносупрессивной терапии, наиболее часто отмечались цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция, кандидоз и инфекция, вызванная вирусом простого герпеса. В ходе исследований было показано, что ЦМВ инфекция (подтвержденная серологически виремией или клиническими данными) отмечалась с частотой 21.6% у больных с недавно пересаженной почкой и 1.9% у больных со стабильно функционирующим трансплантатом на фоне длительной поддерживающей терапии. *Другие нежелательные явления* Ниже приведены нежелательные явления, выявленные на фоне приема Майфортика в дозе 1440 мг/сутки в течение 12 месяцев в комбинации с микроэмульсией циклоспорина и кортикостероидами в ходе двух клинических исследований у пациентов с почечным трансплантатом de novo и у пациентов с пересаженной почкой,	МФК, повышен риск развития лимфом и других новообразований, в частности, кожи. В ходе исследований злокачественные новообразования развивались на фоне приема Майфортика со следующей частотой: лимфопролиферативные заболевания или лимфомы развились у двух пациентов с почечным трансплантатом de novo (0,9 %) и у двух пациентов (1,3 %) с пересаженной почкой, получавших поддерживающую терапию в течение периода до 1 года; немеланомные карциномы кожи развились у 0,9% с почечным трансплантатом de novo и у 1,8 % пациентов с пересаженной почкой, ранее получавших поддерживающую терапию Майфортиком в течение периода до 1 года; другие злокачественные новообразования развились у 0,5 % пациентов с почечным трансплантатом de novo и у 0,6 % пациентов с пересаженной почкой, получавших поддерживающую терапию. *Инфекционные заболевания (оппортунистические инфекции).* У больных с недавно пересаженной почкой, получавших в течение 1 года Майфортик в составе комплексной иммуносупрессивной терапии, наиболее часто отмечались цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция, кандидоз и инфекция, вызванная вирусом простого герпеса. В ходе исследований было показано, что ЦМВ инфекция (подтвержденная серологически виремией или клиническими данными) отмечалась с частотой 21.6% у больных с недавно пересаженной почкой и 1.9% у больных со стабильно функционирующим трансплантатом на фоне длительной поддерживающей терапии. *Другие нежелательные явления* Ниже приведены нежелательные явления, выявленные на фоне приема Майфортика в дозе 1440 мг/сутки в течение 12 месяцев в комбинации с микроэмульсией циклоспорина и кортикостероидами в ходе двух клинических исследований у пациентов с почечным трансплантатом de novo и у пациентов с пересаженной почкой, получавших ранее

получавших ранее поддерживающую терапию. Эти явления имели возможную или вероятную причинно-следственную связь с приемом Майфортика. Нежелательные явления приведены с соответствии с классификацией органов и систем по MedDRA (медицинский словарь терминологии регламентарной деятельности) и перечислены по частоте. Частота развития нежелательных реакций оценивается следующим образом: очень часто ≥ 10 %; часто ≥ 1 % и < 10 %; иногда ≥ 0,1 % и < 1 %; редко ≥ 0,01 % и < 0,1 % ; очень редко < 0,01 % , включая отдельные сообщения. *Инфекции и инвазии* Очень часто: вирусные, бактериальные и грибковые инфекции. Часто: инфекции верхних дыхательных путей. Иногда: раневые инфекции, сепсис, остеомиелит*. *Со стороны кровеносной и лимфатической систем* Очень часто: лейкопения. Часто: анемия, тромбоцитопения. Иногда: лимфоцеле*, лимфопения*, нейтропения, лимфаденопатия*. *Психические нарушения* Иногда: нарушения сна*, бредовое восприятие*. *Со стороны нервной системы* Часто: головная боль. Иногда: тремор, бессонница*. *Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения* Часто: кашель. Иногда: «застойное» легкое*, стридор. *Со стороны пищеварительной системы* Очень часто: диарея. Часто: вздутие живота, боль в животе, запор, диспепсия, метеоризм, гастрит, послабление стула, тошнота, рвота. Иногда: напряженность брюшной стенки, панкреатит, отрыжка, галитоз (неприятный запах изо рта), кишечная непроходимость, эзофагит*, пептическая язва*, субилеус*, изменение цвета языка, желудочно-кишечное кровотечение, сухость во рту, изъязвление губ, закупорка выводного протока околоушной слюнной железы*, гастро-	поддерживающую терапию. Эти явления имели возможную или вероятную причинно-следственную связь с приемом Майфортика. Нежелательные явления приведены с соответствии с классификацией органов и систем по MedDRA (медицинский словарь терминологии регламентарной деятельности) и перечислены по частоте. Частота развития нежелательных реакций оценивается следующим образом: очень часто ≥ 10 %; часто ≥ 1 % и < 10 %; иногда ≥ 0,1 % и < 1 %; редко ≥ 0,01 % и < 0,1 % ; очень редко < 0,01 % , включая отдельные сообщения. *Инфекции и инвазии* Очень часто: вирусные, бактериальные и грибковые инфекции. Часто: инфекции верхних дыхательных путей. Иногда: раневые инфекции, сепсис, остеомиелит*. *Со стороны кровеносной и лимфатической систем* Очень часто: лейкопения. Часто: анемия, тромбоцитопения. Иногда: лимфоцеле*, лимфопения*, нейтропения, лимфаденопатия*. *Психические нарушения* Иногда: нарушения сна*, бредовое восприятие*. *Со стороны нервной системы* Часто: головная боль. Иногда: тремор, бессонница*. *Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения* Часто: кашель. Иногда: «застойное» легкое*, стридор. *Со стороны пищеварительной системы* Очень часто: диарея. Часто: вздутие живота, боль в животе, запор, диспепсия, метеоризм, гастрит, послабление стула, тошнота, рвота. Иногда: напряженность брюшной стенки, панкреатит, отрыжка, галитоз (неприятный запах изо рта), кишечная непроходимость, эзофагит*, пептическая язва*, субилеус*, изменение цвета языка, желудочно-кишечное кровотечение, сухость во рту, изъязвление губ, закупорка выводного протока околоушной слюнной железы*, гастро-

эзофагальная рефлюксная болезнь, гиперплазия десен, перитонит. *Общие нарушения и реакции в месте введения* Часто: утомляемость, пирексия. Иногда: гриппоподобные заболевания, отеки нижних конечностей*, боль, тремор*, жажда*, слабость*. *Со стороны эндокринной системы и обмена* Иногда: анорексия, гиперлипидемия, сахарный диабет*, гиперхолестеринемия, гипофосфатемия*. *Со стороны кожи и подкожной клетчатки* Иногда: алопеция, ушибы*. *Со стороны печени* Часто: отклонения результатов функциональных тестов печени. *Со стороны сердечно-сосудистой системы:* Иногда: тахикардия, отек легких*, желудочковые экстрасистолы*. *Со стороны органов зрения* Иногда: конъюнктивит*, «затуманивание» зрения*. *Со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани* Иногда: артрит*, боль в спине*, мышечные судороги*. *Доброкачественные и злокачественные опухоли* Иногда: папиллома кожи*, базально-клеточная карцинома*, саркома Капоши*, лимфопролиферативные нарушения, чешуйчатоклеточная карцинома*. *Со стороны мочевыделительной системы* Часто: повышение уровня креатинина в крови. Иногда: гематурия*, некроз почечных канальцев, стриктура уретры. *Со стороны репродуктивной системы* Иногда: импотенция. * - данное нежелательное явление было зарегистрировано только у одного пациента из 372 Профиль нежелательных явлений не отличался у пациентов с пересаженной почкой de novo и у пациентов, ранее получавших поддерживающую терапию,	эзофагальная рефлюксная болезнь, гиперплазия десен, перитонит. *Общие нарушения и реакции в месте введения* Часто: утомляемость, пирексия. Иногда: гриппоподобные заболевания, отеки нижних конечностей*, боль, тремор*, жажда*, слабость*. *Со стороны эндокринной системы и обмена* Иногда: анорексия, гиперлипидемия, сахарный диабет*, гиперхолестеринемия, гипофосфатемия*. *Со стороны кожи и подкожной клетчатки* Иногда: алопеция, ушибы*. *Со стороны печени* Часто: отклонения результатов функциональных тестов печени. *Со стороны сердечно-сосудистой системы:* Иногда: тахикардия, отек легких*, желудочковые экстрасистолы*. *Со стороны органов зрения* Иногда: конъюнктивит*, «затуманивание» зрения*. *Со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани* Иногда: артрит*, боль в спине*, мышечные судороги*. *Доброкачественные и злокачественные опухоли* Иногда: папиллома кожи*, базально-клеточная карцинома*, саркома Капоши*, лимфопролиферативные нарушения, чешуйчатоклеточная карцинома*. *Со стороны мочевыделительной системы* Часто: повышение уровня креатинина в крови. Иногда: гематурия*, некроз почечных канальцев, стриктура уретры. *Со стороны репродуктивной системы* Иногда: импотенция. * - данное нежелательное явление было зарегистрировано только у одного пациента из 372 Профиль нежелательных явлений не отличался у пациентов с пересаженной почкой de novo и у пациентов, ранее получавших поддерживающую терапию,

однако, частота развития нежелательных явлений была ниже во второй группе. ***Перечисленные ниже побочные эффекты наблюдались на фоне приема препаратов, содержащих в качестве активного вещества микофеноловую кислоту («класс-эффекты»):*** *Со стороны пищеварительной системы:* колит, эзофагит (в том числе ЦМВ-колит и ЦМВ-эзофагит), ЦМВ-гастрит, панкреатит, перфорация стенки кишки, желудочно-кишечное кровотечение, язва желудка и/или двенадцатиперстной кишки, кишечная непроходимость. *Явления, связанные с иммуносупрессией:* инфекционные заболевания тяжелого течения, иногда угрожающие жизни, в том числе менингит, инфекционный эндокардит, туберкулез, атипичные инфекции, вызванные микобактериями. При применении микофенолата мофетила (производного микофеноловой кислоты – активного вещества Майфортика) сообщалось о развитии прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии, в отдельных случаях с летальным исходом. *Со стороны системы кроветворения:* нейтропения, панцитопения.	однако, частота развития нежелательных явлений была ниже во второй группе. ***Перечисленные ниже побочные эффекты наблюдались на фоне приема препаратов, содержащих в качестве активного вещества микофеноловую кислоту («класс-эффекты»):*** ***Инфекции и инвазии:*** тяжелого течения, иногда угрожающие жизни инфекционные заболевания *(в ряде случаев с летальным исходом),* в том числе менингит, инфекционный эндокардит, туберкулез, атипичные инфекции, вызванные микобактериями. Сообщалось о развитии **развитии полиомавирусной нефропатии (особенно ассоциированной с ВК-вирусом).** При применении микофенолата мофетила (производного микофеноловой кислоты – активного вещества Майфортика) сообщалось о развитии прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии, в отдельных случаях с летальным исходом. *Со стороны системы кроветворения:* нейтропения, панцитопения. **При применении микофенолата мофетила в комбинации с другими иммунодепрессантами отмечались случаи развития *парциальной красноклеточной аплазии костного мозга.*** *Со стороны пищеварительной системы:* колит, эзофагит (в том числе ЦМВ-колит и ЦМВ-эзофагит), ЦМВ-гастрит, панкреатит, перфорация стенки кишки, желудочно-кишечное кровотечение, язва желудка и/или двенадцатиперстной кишки, кишечная непроходимость.
Передозировка При применении Майфортика случаи передозировки не наблюдались. Хотя неактивный метаболит ГМФК выводится гемодиализом, не следует ожидать, что этот метод будет эффективно выводить клинически значимые количества активной МФК. Это в значительной	**Передозировка** При применении Майфортика случаи передозировки не наблюдались. Хотя неактивный метаболит ГМФК выводится гемодиализом, не следует ожидать, что этот метод будет эффективно выводить клинически значимые количества активной МФК. Это в значительной

степени обусловлено высокой степенью (97%) связывания МФК с белками плазмы. Колестирамин и другие секвестранты желчных кислот нарушают всасывание МФК из кишечника и, следовательно, могут приводить к снижению ее концентрации в крови.

Особые указания

Терапию Майфортиком должны проводить только квалифицированные врачи-трансплантологи.

У больных, получающих комбинированную иммуносупрессивную терапию, включающую в том числе и Майфортик, повышен риск развития лимфом и других злокачественных новообразований, особенно кожи. Этот риск, вероятнее всего, связан не с использованием препарата, а с интенсивностью и продолжительностью иммуносупрессивной терапии. Чтобы уменьшить воздействие солнечного света и ультрафиолетового излучения с целью снижения риска развития рака кожи рекомендуется защищать кожу одеждой и использовать солнцезащитные кремы с высоким фактором защиты.

Больных, получающих терапию Майфортиком, следует проинструктировать о необходимости незамедлительно сообщать врачу о всех случаях инфекции, неожиданном появлении гематом, кровотечениях и о любых других проявлениях угнетения функции костного мозга.

Избыточная иммуносупрессия повышает вероятность развития инфекций, в том числе оппортунистических, а также сепсиса и инфекций с летальным исходом.

Случаи развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) на фоне лечения микофенолата мофетилом отмечалось в основном у больных, имеющих факторы риска развития ПМЛ, включая терапию иммуносупрессивными препаратами и иммунные нарушения. Врачам следует учитывать возможность развития ПМЛ на фоне терапии препаратом у больных со сниженным иммунитетом и в случае необходимости направлять пациентов с

степени обусловлено высокой степенью (97%) связывания МФК с белками плазмы. Колестирамин и другие секвестранты желчных кислот нарушают всасывание МФК из кишечника и, следовательно, могут приводить к снижению ее концентрации в крови.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Азатиоприн. Поскольку специальных исследований взаимодействия Майфортика и азатиоприна не проводилось, эти препараты не следует назначать одновременно.

Живые вакцины. Не следует использовать живые вакцины у больных с нарушенным иммунным ответом. При использовании других вакцин выработка антител может быть снижена.

Ацикловир. У больных с нарушением функции почек могут повышаться концентрации в крови как ГМФК, так и ацикловира. Возможно, оба препарата конкурируют при выведении из организма (сходный путь выведения - канальцевая секреция). Такие пациенты требуют тщательного наблюдения.

Антацидные препараты, содержащие гидроксид магния и алюминия. При одновременном назначении с антацидами всасывание микофенолата натрия снижается, в результате чего AUC МФК уменьшается на 37% и C_{max} - на 25%. Следует соблюдать осторожность при сочетанном применении Майфортика с антацидными препаратами, содержащими гидроксид магния и алюминия.

Колестирамин и препараты, влияющие на кишечно-печеночную циркуляцию. В связи со своей способностью связывать желчные кислоты в кишечнике колестирамин может снижать концентрацию МФК в крови и AUC. В связи с возможным снижением эффективности Майфортика, следует соблюдать осторожность при его сочетанном применении с колестирамином и препаратами, влияющими на печеночно-кишечную циркуляцию.

Ганцикловир. Присоединение ганцикловира влияет на

Общество с ограниченной ответственностью "Новартис" * МОСКВА *

неврологическими нарушениями на консультацию к неврологу. При развитии ПМЛ врачу следует рассмотреть возможность снижения интенсивности иммуносупрессивной терапии. Однако у пациентов после трансплантации при снижении иммуносупрессии возможно повышение риска отторжения трансплантата.

У больных, получающих терапию Майфортиком, не исключено развитие нейтропении, обусловленной как воздействием самой МФК, так и сопутствующими препаратами, вирусными инфекциями или сочетанием этих факторов. У больных, получающих Майфортик, следует регулярно проводить определение числа лейкоцитов и формулы крови: в течение первого месяца терапии - еженедельно, на протяжении второго и третьего месяцев – 2 раза в месяц, затем, в течение первого года – 1 раз в месяц. При развитии нейтропении (абсолютное число нейтрофилов <1.5 х 103/мм3) терапию Майфортиком целесообразно прервать или прекратить.

Больные должны быть предупреждены о том, что во время терапии препаратами МФК вакцинация может быть менее эффективной и что следует избегать использования живых аттенуированных вакцин. Вакцинация от гриппа может быть полезной для пациентов, поэтому в этом вопросе следует руководствоваться рекомендациями местных органов управления здравоохранением относительно вакцинации против гриппа.

Майфортик применялся в сочетании со следующими препаратами: антитимоцитарный глобулин, базиликсимаб, циклоспорин (в форме микроэмульсии) и глюкокортикоиды. Эффективность и безопасность Майфортика при его применении с другими иммуносупрессивными препаратами не изучалась.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Азатиоприн. Поскольку специальных исследований взаимодействия фармакокинетику МФК и ГМФК. При достижении терапевтической концентрации МФК клиренс ганцикловира не изменяется. Тем не менее, при сочетанном назначении Майфортика и ганцикловира больным с нарушением функции почек может потребоваться коррекция режима дозирования ганцикловира, и за такими пациентами должно быть установлено тщательное наблюдение.

Такролимус. У пациентов со стабильным трансплантатом почки в исследовании с перекрёстным дизайном изучалась фармакокинетика Майфортика в равновесном состоянии при его одновременном применении с Сандиммуном Неоралом и такролимусом. Средние значения AUC МФК при совместном приеме Майфортика и такролимуса были на 19% выше, чем при совместном приеме Майфортика и Сандиммуна Неорала, а значения C_{max} МФК – на 20% ниже. Для ГМФК значения AUC и C_{max} составили на 30 % ниже при приеме Майфортика с такролимусом, чем при приеме Майфортика с Сандиммуном Неоралом.

Пероральные контрацептивы. Пероральные контрацептивы метаболизируются посредством реакций окисления, в то время как Майфортик – посредством глюкуронирования. Влияние пероральных контрацептивов на фармакокинетику Майфортика маловероятно, и, следовательно, вряд ли можно ожидать каких-либо клинически значимых взаимодействий. С другой стороны, если принять во внимание тот факт, что влияние длительной терапии Майфортиком на фармакокинетику пероральных контрацептивов еще не изучено, нельзя исключить вероятность снижения эффективности контрацептивов.

Циклоспорин. В исследованиях у больных со стабильным почечным трансплантатом было показано, что на фоне равновесных концентраций Майфортика фармакокинетика циклоспорина не изменялась.

ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "Новартис Фарма" * ОГРН * МОСКВА *

Майфортика и азатиоприна не проводилось, эти препараты не следует назначать одновременно.

Живые вакцины. Не следует использовать живые вакцины у больных с нарушенным иммунным ответом. При использовании других вакцин выработка антител может быть снижена.

Ацикловир. У больных с нарушением функции почек могут повышаться концентрации в крови как ГМФК, так и ацикловира. Возможно, оба препарата конкурируют при выведении из организма (сходный путь выведения - канальцевая секреция). Такие пациенты требуют тщательного наблюдения.

Антацидные препараты, содержащие гидроксид магния и алюминия. При одновременном назначении с антацидами всасывание микофенолата натрия снижается, в результате чего AUC МФК уменьшается на 37% и C_{max} - на 25%. Следует соблюдать осторожность при сочетанном применении Майфортика с антацидными препаратами, содержащими гидроксид магния и алюминия.

Колестирамин и препараты, влияющие на кишечно-печеночную циркуляцию. В связи со своей способностью связывать желчные кислоты в кишечнике колестирамин может снижать концентрацию МФК в крови и AUC. В связи с возможным снижением эффективности Майфортика, следует соблюдать осторожность при его сочетанном применении с колестирамином и препаратами, влияющими на печеночно-кишечную циркуляцию.

Ганцикловир. Присоединение ганцикловира не влияет на фармакокинетику МФК и ГМФК. При достижении терапевтической концентрации МФК клиренс ганцикловира не изменяется. Тем не менее, при сочетанном назначении Майфортика и ганцикловира больным с нарушением функции почек может потребоваться коррекция режима дозирования ганцикловира, и за такими пациентами должно быть установлено

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Терапию Майфортиком должны проводить только квалифицированные врачи-трансплантологи.

У больных, получающих комбинированную иммуносупрессивную терапию, включающую в том числе и Майфортик, повышен риск развития лимфом и других злокачественных новообразований, особенно кожи. Этот риск, вероятнее всего, связан не с использованием препарата, а с интенсивностью и продолжительностью иммуносупрессивной терапии. Чтобы уменьшить воздействие солнечного света и ультрафиолетового излучения с целью снижения риска развития рака кожи рекомендуется защищать кожу одеждой и использовать солнцезащитные кремы с высоким фактором защиты.

Больных, получающих терапию Майфортиком, следует проинструктировать о необходимости незамедлительно сообщать врачу о всех случаях инфекции, неожиданном появлении гематом, кровотечениях и о любых других проявлениях угнетения функции костного мозга.

Избыточная иммуносупрессия повышает вероятность развития инфекций, в том числе оппортунистических, а также сепсиса и инфекций с летальным исходом.

Случаи развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) на фоне лечения микофенолата мофетилом отмечалось в основном у больных, имеющих факторы риска развития ПМЛ, включая терапию иммуносупрессивными препаратами и иммунные нарушения. Врачам следует учитывать возможность развития ПМЛ на фоне терапии препаратом у больных со сниженным иммунитетом и в случае необходимости направлять пациентов с неврологическими нарушениями на консультацию к неврологу. **Развитие полиомавирусной нефропатии, особенно ассоциированной с ВК-вирусом, следует принимать во внимание при дифференциальной диагностике причин нарушений функции почек у**

тщательное наблюдение.

Такролимус. У пациентов со стабильным трансплантантом почки в исследовании с перекрёстным дизайном изучалась фармакокинетика Майфортика в равновесном состоянии при его одновременном применении с Сандиммуном Неоралом и такролимусом. Средние значения AUC МФК при совместном приеме Майфортика и такролимуса были на 19% выше, чем при совместном приеме Майфортика и Сандиммуна Неорала, а значения C_{max} МФК – на 20% ниже. Для ГМФК значения AUC и C_{max} составили на 30 % ниже при приеме Майфортика с такролимусом, чем при приеме Майфортика с Сандиммуном Неоралом.

Пероральные контрацептивы. Пероральные контрацептивы метаболизируются посредством реакций окисления, в то время как Майфортик – посредством глюкуронирования. Влияние пероральных контрацептивов на фармакокинетику Майфортика маловероятно, и, следовательно, вряд ли можно ожидать каких-либо клинически значимых взаимодействий. С другой стороны, если принять во внимание тот факт, что влияние длительной терапии Майфортиком на фармакокинетику пероральных контрацептивов еще не изучено, нельзя исключить вероятность снижения эффективности контрацептивов.

Циклоспорин. В исследованиях у больных со стабильным почечным трансплантатом было показано, что на фоне равновесных концентраций Майфортика фармакокинетика циклоспорина не изменялась.

Влияние на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами

Влияние приема Майфортика на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами не установлено. Механизм действия Майфортика, его фармакодинамические эффекты и зарегистрированные нежелательные явления указывают на малую вероятность такого влияния. Тем

пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию. При развитии ПМЛ **или полиомавирусной нефропатии** врачу необходимо рассмотреть возможность снижения интенсивности иммуносупрессивной терапии. Однако у пациентов после трансплантации при снижении иммуносупрессии возможно повышение риска отторжения трансплантата.

У больных, получающих терапию Майфортиком, не исключено развитие нейтропении, обусловленной как воздействием самой МФК, так и сопутствующими препаратами, вирусными инфекциями или сочетанием этих факторов. У больных, получающих Майфортик, следует регулярно проводить определение числа лейкоцитов и формулы крови: в течение первого месяца терапии - еженедельно, на протяжении второго и третьего месяцев – 2 раза в месяц, затем, в течение первого года – 1 раз в месяц. При развитии нейтропении (абсолютное число нейтрофилов <1.5 х 10^3/мм^3) терапию Майфортиком целесообразно прервать или прекратить.

При применении микофенолата мофетила (МФМ) в комбинации с другими иммунодепрессантами отмечались случаи развития *парциальной красноклеточной аплазии костного мозга.* МФМ метаболизируется **в организме с образованием** микофеноловой кислоты **(МФК), обладающей сильным иммуносупрессорными свойствами. Действующим веществом Майфортика является микофеноловая кислота в виде натриевой соли. В настоящее время не известны механизм развития парциальной красноклеточной аплазии костного мозга на фоне терапии МФМ, а также роль других иммунодепрессантов и их комбинаций. В ряде случаев при снижении дозы или прекращении терапии МФМ отмечалась нормализация состояния пациентов. Однако у больных после трансплантации при снижении иммуносупрессии возможно повышение риска отторжения**

не менее, следует предупреждать пациентов о возможных нежелательных явлениях препарата и осторожности при работах, требующих концентрации внимания.	**трансплантата. Изменение режима дозирования Майфортика следует проводит только под надлежащем контролем состояния пациента для снижения риска отторжения трансплантата.** Больные должны быть предупреждены о том, что во время терапии препаратами МФК вакцинация может быть менее эффективной и что следует избегать использования живых аттенуированных вакцин. Вакцинация от гриппа может быть полезной для пациентов, поэтому в этом вопросе следует руководствоваться рекомендациями местных органов управления здравоохранением относительно вакцинации против гриппа. Майфортик применялся в сочетании со следующими препаратами: антитимоцитарный глобулин, базиликсимаб, циклоспорин (в форме микроэмульсии) и глюкокортикоиды. Эффективность и безопасность Майфортика при его применении с другими иммуносупрессивными препаратами не изучалась. ***Влияние на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами*** Влияние приема Майфортика на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами не установлено. Механизм действия Майфортика, его фармакодинамические эффекты и зарегистрированные нежелательные явления указывают на малую вероятность такого влияния. Тем не менее, следует предупреждать пациентов о возможных нежелательных явлениях препарата и осторожности при работах, требующих концентрации внимания.

Широкова О. В.
ООО «Новартис Фарма»
Директор Департамента
вывода препаратов на рынок