МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Майфортик®/Myfortic®

Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой
180 мг и 360 мг

Новартис Фарма АГ, Швейцария.

Изменение №2

Дата внесения Изменения « » 110711 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
Состав 1 таблетка, покрытая кишечнорастворимой оболочкой, содержит: *действующее вещество*: микофенолат натрия 192,4 мг или 384,8 мг (эквивалентно микофеноловой кислоте 180 мг и 360 мг, соответственно); *вспомогательные вещества:* лактоза безводная, кросповидон, повидон (К-30), крахмал кукурузный, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат; *оболочка:* гипромеллозы фталат, титана диоксид (No77891, E171), железа оксид желтый (No77492, E172). Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 180 мг содержат индигокармин (E132). Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 360 мг содержат железа оксид красный (No77491, E172).	**Состав** 1 таблетка, покрытая кишечнорастворимой оболочкой, содержит: *действующее вещество*: микофенолат натрия 192,4 мг или 384,8 мг (эквивалентно микофеноловой кислоте 180 мг и 360 мг, соответственно); *вспомогательные вещества:* лактоза безводная **45,0 мг или 90,0 мг**, кросповидон **32,5 мг или 65,0 мг**; повидон (К-30) **20,0 мг или 40,0 мг**, крахмал кукурузный **10,25 мг или 20,5 мг**, кремния диоксид коллоидный **6,6 мг или 13,2** мг, магния стеарат **3,25 мг или 6,5 мг**; *оболочка:* гипромеллозы фталат **42,0 мг или 65,0 мг**, титана диоксид (No77891, E171) **2,883 мг или 4,666 мг**, железа оксид желтый (No77492, E172) **0,078 мг или 0,167 мг.** Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 180 мг содержат индигокармин (E132) – **0,039 мг.**

	Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 360 мг содержат железа оксид красный (No77491, E172) – **0,167 мг.**
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ***Фармакодинамика*** Майфортик ингибирует синтез гуанозиновых нуклеотидов посредством селективного подавления ключевого фермента синтеза пуринов инозинмонофосфатдегидрогеназы. Благодаря данному механизму эффективно подавляет пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, причем в значительно большей степени, чем других клеток, поскольку пролиферация лимфоцитов зависит в основном от синтеза пуринов *de novo*. Подавление пролиферации Т- и В-лимфоцитов Майфортиком дополняет действие ингибиторов кальциневрина, нарушающих продукцию цитокинов и воздействующих на Т-лимфоциты в фазе покоя клеточного цикла. ***Фармакокинетика*** ***Всасывание.*** После перорального применения микофенолат натрия интенсивно всасывается. Благодаря наличию кишечнорастворимого пленочного покрытия максимальная концентрация микофеноловой кислоты (МФК) достигается приблизительно через 1.5-2 часа. В исследованиях *in vitro* было показано, что особый состав кишечно-	**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ** ***Фармакодинамика*** Майфортик ингибирует синтез гуанозиновых нуклеотидов посредством селективного подавления ключевого фермента синтеза пуринов инозинмонофосфатдегидрогеназы. Благодаря данному механизму эффективно подавляет пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, причем в значительно большей степени, чем других клеток, поскольку пролиферация лимфоцитов зависит в основном от синтеза пуринов *de novo*. Подавление пролиферации Т- и В-лимфоцитов Майфортиком дополняет действие ингибиторов кальциневрина, нарушающих продукцию цитокинов и воздействующих на Т-лимфоциты в фазе покоя клеточного цикла. ***Фармакокинетика*** ***Всасывание.*** После перорального применения микофенолат натрия интенсивно всасывается. Благодаря наличию кишечнорастворимого пленочного покрытия максимальная концентрация микофеноловой кислоты (МФК) достигается приблизительно через 1.5-2 часа. В исследованиях *in vitro* было показано, что особый состав кишечно-

растворимого пленочного покрытия Майфортика препятствует высвобождению МФК в кислой среде, аналогичной кислой среде желудка.	растворимого пленочного покрытия Майфортика препятствует высвобождению МФК в кислой среде, аналогичной кислой среде желудка.
У пациентов со стабильно функционирующим почечным трансплантатом, получающих базовую иммуносупрессивную терапию циклоспорином в форме микроэмульсии, степень абсорбции МФК из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) - 93%, а биодоступность – 72%. В диапазоне доз от 180 до 2160 мг фармакокинетика Майфортика имеет линейный дозозависимый характер. Величина площади под кривой "концентрация - время" (AUC), при приеме Майфортика натощак не отличалась от таковой при приеме препарата с пищей с высоким содержанием жира (55 г жира, 1000 калорий). Однако, при этом максимальная концентрация МФК (C_{max}) уменьшается на 33%.	У пациентов со стабильно функционирующим почечным трансплантатом, получающих базовую иммуносупрессивную терапию циклоспорином в форме микроэмульсии, степень абсорбции МФК из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) - 93%, а биодоступность – 72%. В диапазоне доз от 180 до 2160 мг фармакокинетика Майфортика имеет линейный дозозависимый характер. Величина площади под кривой "концентрация - время" (AUC), при приеме Майфортика натощак не отличалась от таковой при приеме препарата с пищей с высоким содержанием жира (55 г жира, 1000 калорий). Однако, при этом максимальная концентрация МФК (C_{max}) уменьшается на 33%.
Метаболизм. МФК преимущественно метаболизируется с участием глюкуронилтрансферазы с образованием основного фармакологически неактивного метаболита фенолового глюкуронида МФК (ГМФК). У пациентов со стабильно функционирующим почечным трансплантатом, получающих базовую иммуносупрессивную терапию циклоспорином в форме микроэмульсии, около 28% пероральной дозы Майфортика метаболизируется в ГМФК при "первом	***Метаболизм.*** МФК преимущественно метаболизируется с участием глюкуронилтрансферазы с образованием основного фармакологически неактивного метаболита фенолового глюкуронида МФК (ГМФК). У пациентов со стабильно функционирующим почечным трансплантатом, получающих базовую иммуносупрессивную терапию циклоспорином в форме микроэмульсии, около 28% пероральной дозы Майфортика метаболизируется в ГМФК при "первом

прохождении" через печень. ***Распределение и связь с белками плазмы крови.*** Объем распределения МФК в равновесном состоянии составляет 50 литров. Как МФК, так и ГМФК отличаются высокой степенью связывания с белками плазмы крови - 97% и 82%, соответственно. При снижении числа мест связывания с белками (при уремии, печеночной недостаточности, гипоальбуминемии, одновременном применении препаратов с высоким связыванием с белками плазмы крови) возможно повышение концентрации свободной МФК в плазме. ***Выведение.*** Период полувыведения МФК составляет 11.7 ч, клиренс – 8.6 л/ч. МФК выводится в основном с мочой в виде ГМФК, и очень малые количества (<1.0%) - в неизмененном виде. Период полувыведения ГМФК составляет 15.7 ч, клиренс – 0.45 л/ч. ГМФК также секретируется с желчью в кишечник, где расщепляется (путем деконъюгации) флорой кишечника. Образующаяся в результате этого расщепления МФК затем может реабсорбироваться. Через 6-8 ч после приема Майфортика отмечается второй пик концентрации МФК, что соответствует повторному всасыванию деконъюгированной МФК. *Фармакокинетика у больных, перенесших трансплантацию почки и находящихся на базовой иммуносупрессивной терапии*	прохождении" через печень. ***Распределение и связь с белками плазмы крови.*** Объем распределения МФК в равновесном состоянии составляет 50 литров. Как МФК, так и ГМФК отличаются высокой степенью связывания с белками плазмы крови - 97% и 82%, соответственно. При снижении числа мест связывания с белками (при уремии, печеночной недостаточности, гипоальбуминемии, одновременном применении препаратов с высоким связыванием с белками плазмы крови) возможно повышение концентрации свободной МФК в плазме. ***Выведение.*** Период полувыведения МФК составляет 11.7 ч, клиренс – 8.6 л/ч. МФК выводится в основном с мочой в виде ГМФК, и очень малые количества (<1.0%) - в неизмененном виде. Период полувыведения ГМФК составляет 15.7 ч, клиренс – 0.45 л/ч. ГМФК также секретируется с желчью в кишечник, где расщепляется (путем деконъюгации) флорой кишечника. Образующаяся в результате этого расщепления МФК затем может реабсорбироваться. Через 6-8 ч после приема Майфортика отмечается второй пик концентрации МФК, что соответствует повторному всасыванию деконъюгированной МФК. *Фармакокинетика у больных, перенесших трансплантацию почки и находящихся на базовой иммуносупрессивной терапии*

циклоспорином в форме микроэмульсии

В таблице представлены средние значения фармакокинетических параметров МФК после приёма Майфортика. Значения фармакокинетических параметров Майфортика при приеме однократной дозы позволяют предсказывать возможные значения этих параметров при повторном и длительном дозировании. Средние значения AUC и C_{max} МФК, измеренные в раннем посттрансплантационном периоде, составляли приблизительно 50% от значений, определенных спустя 6 месяцев после трансплантации.

Таблица. *Средние значения фармакокинетических параметров МФК после перорального приема Майфортика у больных, перенесших трансплантацию почки и получающих базовую иммуносупрессивную терапию циклоспорином в форме микроэмульсии.*

Смотри в приложении 1

Почечная недостаточность

Фармакокинетика МФК не зависит от функции почек. AUC ГМФК при нарушении функции почек, напротив, увеличивается; так у пациентов с анурией значения AUC ГМФК примерно в 8 раз выше. Гемодиализ не влияет на клиренс МФК и ГМФК. При почечной недостаточности концентрация свободной

циклоспорином в форме микроэмульсии

В таблице представлены средние значения фармакокинетических параметров МФК после приёма Майфортика. Значения фармакокинетических параметров Майфортика при приеме однократной дозы позволяют предсказывать возможные значения этих параметров при повторном и длительном дозировании. Средние значения AUC и C_{max} МФК, измеренные в раннем посттрансплантационном периоде, составляли приблизительно 50% от значений, определенных спустя 6 месяцев после трансплантации.

Таблица. *Средние значения фармакокинетических параметров МФК после перорального приема Майфортика у больных, перенесших трансплантацию почки и получающих базовую иммуносупрессивную терапию циклоспорином в форме микроэмульсии.*

Смотри в приложении 1

Почечная недостаточность

Фармакокинетика МФК не зависит от функции почек. AUC ГМФК при нарушении функции почек, напротив, увеличивается; так у пациентов с анурией значения AUC ГМФК примерно в 8 раз выше. Гемодиализ не влияет на клиренс МФК и ГМФК. При почечной недостаточности концентрация свободной

МФК в плазме крови может значительно увеличиваться, что, вероятно, обусловлено снижением связывания МФК с белками в условиях высокой концентрации мочевины в крови.	МФК в плазме крови может значительно увеличиваться, что, вероятно, обусловлено снижением связывания МФК с белками в условиях высокой концентрации мочевины в крови.
Печеночная недостаточность	*Печеночная недостаточность*
У пациентов с алкогольным циррозом печени не было отмечено влияния этого заболевания на реакции глюкуронирования МФК. Наличие или отсутствие влияния заболевания печени на фармакокинетику МФК может зависеть от характера заболевания (преимущественное поражение паренхимы или желчевыводящей системы, или прочее).	У пациентов с алкогольным циррозом печени не было отмечено влияния этого заболевания на реакции глюкуронирования МФК. Наличие или отсутствие влияния заболевания печени на фармакокинетику МФК может зависеть от характера заболевания (преимущественное поражение паренхимы или желчевыводящей системы, или прочее).
Детский возраст	*Детский возраст*
Опыт применения Майфортика у детей ограничен. В таблице приведены средние значения фармакокинетических параметров у детей со стабильным трансплантантом почки, получающих микроэмульсию циклоспорина в качестве иммунодепрессивной терапии. Значения C_{max} и AUC для МФК у детей по сравнению со взрослыми пациентами характеризовались большей вариабельностью. При применении Майфортика у детей в указанной дозе AUC МФК была выше, чем аналогичный показатель у взрослых при приеме обычной разовой дозы 720 мг. Среднее значение клиренса МФК составило около	Опыт применения Майфортика у детей ограничен. В таблице приведены средние значения фармакокинетических параметров у детей со **стабильным трансплантатом почки,** получающих микроэмульсию циклоспорина в качестве иммунодепрессивной терапии. Значения C_{max} и AUC для МФК у детей по сравнению со взрослыми пациентами характеризовались большей вариабельностью. **При приеме обычной разовой дозы Майфортика 720 мг у детей AUC МФК была выше, чем аналогичный показатель у взрослых.** Среднее значение клиренса МФК составило около 7.7 л/ч. Ожидается, что

7.7 л/ч. Ожидается, что при дозе Майфортика, равной 200-300 мг/м^2, AUC МФК составит от 30 до 50 мкг*ч/мл.	при дозе Майфортика, равной 200-300 мг/м^2, AUC МФК составит от 30 до 50 мкг*ч/мл.
Пол Клинически значимых различий фармакокинетических параметров в зависимости от пола больных не обнаружено.	*Пол* Клинически значимых различий фармакокинетических параметров в зависимости от пола больных не обнаружено.
Пожилой возраст На основании предварительных данных исследований предполагается, что концентрация МФК клинически значимо не изменяется с возрастом.	*Пожилой возраст* На основании предварительных данных исследований предполагается, что концентрация МФК клинически значимо не изменяется с возрастом.
С осторожностью Врожденная недостаточность гипоксантин-гуанин-фосфорибозил-трансферазы (в т.ч. при синдромах Леша-Найхана и Келли-Сигмиллера). Заболевания желудочно-кишечного тракта в фазе обострения.	**С осторожностью** Врожденная недостаточность гипоксантин-гуанин-фосфорибозил-трансферазы (в т.ч. при синдромах Леша-Найхана и Келли-Сигмиллера). Заболевания желудочно-кишечного тракта в фазе обострения.
Применение у детей Эффективность и безопасность Майфортика у детей не изучались. Имеются ограниченные данные по фармакокинетике у детей, перенесших трансплантацию почки. В настоящий момент конкретных рекомендаций по режиму дозирования у детей не разработано.	***Применение у детей*** Эффективность и безопасность Майфортика у детей не изучались. Имеются ограниченные данные по фармакокинетике у детей, перенесших трансплантацию почки. В настоящий момент конкретных рекомендаций по режиму дозирования у детей не разработано.
Применение в периоды беременности и лактации	***Применение в периоды беременности и лактации***

При применении Майфортика во время беременности отмечалось повышение риска развития врожденных аномалий. Согласно Американскому Национальному Регистру беременности у женщин после трансплантации (National Transplant Pregnancy Registry, NTPR), средняя частота развития врожденных пороков у детей, рожденных женщинами, перенесшими трансплантацию органов, составляет 4-5%. Хотя контролируемые клинические исследования по применению Майфортика у беременных женщин не проводились, согласно NTPR при применении микофенолата мофетила в комбинации с другими иммунодепрессантами во время беременности отмечалась повышенная частота развития врожденных пороков – 22% (4 ребенка из 18 новорожденных) по сравнению со средней частотой. Наиболее часто при применении микофенолата мофетила во время беременности у детей отмечались аномалии развития внутреннего уха, конечностей, черепно-лицевой области, включая расщелины верхней губы и неба, врожденные диафрагмальные грыжи и пороки сердца. При приеме внутрь или внутривенном введении происходит превращение микофенолата мофетила в микофеноловую кислоту.	При применении Майфортика во время беременности отмечалось повышение риска развития врожденных аномалий. Согласно Американскому Национальному Регистру беременности у женщин после трансплантации (National Transplant Pregnancy Registry, NTPR), средняя частота развития врожденных пороков у детей, рожденных женщинами, перенесшими трансплантацию органов, составляет 4-5%. Хотя контролируемые клинические исследования по применению Майфортика у беременных женщин не проводились, согласно NTPR при применении микофенолата мофетила в комбинации с другими иммунодепрессантами во время беременности отмечалась повышенная частота развития врожденных пороков – 22% (4 ребенка из 18 новорожденных) по сравнению со средней частотой. Наиболее часто при применении микофенолата мофетила во время беременности у детей отмечались аномалии развития внутреннего уха, конечностей, черепно-лицевой области, включая расщелины верхней губы и неба, врожденные диафрагмальные грыжи и пороки сердца. **Поскольку при приеме внутрь или внутривенном введении происходит превращение микофенолата мофетила в микофеноловую кислоту,' всю представленную выше информацию необходимо учитывать при назначении Майфортика**

В экспериментальных доклинических исследованиях у животных наблюдался тератогенный эффект микофеноловой кислоты.	В экспериментальных доклинических исследованиях у животных наблюдался тератогенный эффект микофеноловой кислоты.
Назначение Майфортика в период беременности возможно только в случае, когда ожидаемый эффект терапии превышает возможный риск для плода.	Назначение Майфортика в период беременности возможно только в случае, когда ожидаемый эффект терапии превышает возможный риск для плода.
Не рекомендуется начинать терапию Майфортиком до того, как будет получен отрицательный результат теста на беременность. В случае наступления беременности пациентка должна немедленно проконсультироваться с врачом.	Не рекомендуется начинать терапию Майфортиком до того, как будет получен отрицательный результат теста на беременность. В случае наступления беременности пациентка должна немедленно проконсультироваться с врачом.
До начала терапии Майфортиком, на протяжении всей терапии и в течение 6 недель после ее завершения следует применять эффективные методы контрацепции.	До начала терапии Майфортиком, на протяжении всей терапии и в течение 6 недель после ее завершения следует применять эффективные методы контрацепции.
Неизвестно, выделяется ли МФК с грудным молоком. В связи с тем, что существует потенциальный риск развития серьезных нежелательных явлений у вскармливаемого ребенка под влиянием микофенолата натрия, необходимо решить вопрос либо о прекращении применения Майфортика, либо, учитывая важность терапии данным препаратом для матери, о прекращении грудного вскармливания на протяжении всей терапии и в течение 6 недель после ее прекращения.	Неизвестно, выделяется ли МФК с грудным молоком. В связи с тем, что существует потенциальный риск развития серьезных нежелательных явлений у вскармливаемого ребенка под влиянием микофенолата натрия, необходимо решить вопрос либо о прекращении применения Майфортика, либо, учитывая важность терапии данным препаратом для матери, о прекращении грудного вскармливания на протяжении всей терапии и в течение 6 недель после ее прекращения.

Способ применения и дозы Внутрь, таблетки проглатывают целиком, не разжевывая; не следует ломать таблетки. Майфортик можно принимать натощак или вместе с пищей. Терапию Майфортиком у пациентов, которые не получали его раньше, начинают в первые 48 часов после трансплантации. Рекомендованная доза составляет 720 мг (4 таблетки в кишечнорастворимой оболочке по 180 мг или 2 таблетки по 360 мг) 2 раза в сутки (суточная доза 1440 мг). У больных, получающих микофенолата мофетил в дозе 2 мг, ММФ может быть заменен на Майфортик в дозе 720 мг 2 раза в сутки. *Применение у пожилых больных* Коррекции режима дозирования у пожилых больных не требуется. *Применение у пациентов с нарушением функции почек* У пациентов с отсроченным восстановлением функции почечного трансплантата изменение дозы Майфортика не требуется. Необходимо тщательное наблюдение за пациентами с хроническим тяжелым нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации менее 25 мл × мин$^{-1}$× 1.73 м$^{-2}$). *Применение у пациентов с нарушением*	**Способ применения и дозы** Внутрь, таблетки проглатывают целиком, не разжевывая; не следует ломать таблетки. Майфортик можно принимать натощак или вместе с пищей. Терапию Майфортиком у пациентов, которые не получали его раньше, начинают в первые 48 часов после трансплантации. Рекомендованная доза составляет 720 мг (4 таблетки в кишечнорастворимой оболочке по 180 мг или 2 таблетки по 360 мг) 2 раза в сутки (суточная доза 1440 мг). У больных, получающих микофенолата мофетил **(ММФ) в дозе 2 г,** ММФ может быть заменен на Майфортик в дозе 720 мг 2 раза в сутки. *Применение у пожилых больных* Коррекции режима дозирования у пожилых больных не требуется. *Применение у пациентов с нарушением функции почек* У пациентов с отсроченным восстановлением функции почечного трансплантата изменение дозы Майфортика не требуется. Необходимо тщательное наблюдение за пациентами с хроническим тяжелым нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации менее 25 мл × мин$^{-1}$× 1.73 м$^{-2}$). *Применение у пациентов с нарушением*

функции печени У пациентов с тяжелым заболеванием печени, связанным с преимущественным поражением паренхимы, не требуется коррекции дозы Майфортика. *Эпизоды реакции отторжения* Реакция отторжения трансплантата не приводит к изменению фармакокинетики МФК. В этих случаях изменений режима дозирования не требуется. **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	*функции печени* У пациентов с тяжелым заболеванием печени, связанным с преимущественным поражением паренхимы, не требуется коррекции дозы Майфортика. *Эпизоды реакции отторжения* Реакция отторжения трансплантата не приводит к изменению фармакокинетики **микофеноловой кислоты.** В этих случаях изменений режима дозирования не требуется. **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

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	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

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.	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 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	*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 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 %; **нечасто** ≥ 0,1 % и < 1 %; редко ≥ 0,01 % и < 0,1 % ; очень редко < 0,01 % , включая отдельные сообщения. ***Инфекционные и паразитарные заболевания*** Очень часто: вирусные, бактериальные и

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.	грибковые инфекции. Часто: инфекции верхних дыхательных путей. **Нечасто:** раневые инфекции, сепсис*, остеомиелит*. ***Нарушения со стороны крови и лимфатической системы*** Очень часто: лейкопения. Часто: анемия, тромбоцитопения. **Нечасто:** лимфоцеле*, лимфопения*, нейтропения*, лимфаденопатия*. ***Нарушения психики*** **Нечасто:** нарушения сна*, бредовое восприятие*. ***Нарушения со стороны нервной системы*** Часто: головная боль. **Нечасто:** тремор, бессонница*. ***Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения*** Часто: кашель. **Нечасто:** «застойное» легкое*, стридор*. ***Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта*** Очень часто: диарея. Часто: вздутие живота, боль в животе, запор, диспепсия, метеоризм, гастрит, послабление стула, тошнота, рвота. **Нечасто:** напряженность брюшной стенки, панкреатит, отрыжка, галитоз* (неприятный запах изо рта), кишечная непроходимость*, эзофагит*, пептическая язва*, субилеус*, изменение цвета языка*, желудочно-кишечное кровотечение,

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*	сухость во рту*, изъязвление губ*, закупорка выводного протока околоушной слюнной железы*, гастро-эзофагальная рефлюксная болезнь*, гиперплазия десен*, перитонит*. ***Общие расстройства и нарушения в месте введения*** Часто: утомляемость, пирексия. **Нечасто:** гриппоподобные заболевания, отеки нижних конечностей*, боль, жажда*, слабость*. ***Нарушения со стороны эндокринной системы*** **Нечасто:** анорексия, гиперлипидемия, сахарный диабет*, гиперхолестеринемия, гипофосфатемия*. ***Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*** **Нечасто:** алопеция, ушибы*. ***Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей*** Часто: отклонения результатов функциональных тестов печени. ***Нарушения со стороны сердца*** **Нечасто:** тахикардия, отек легких*, желудочковые экстрасистолы*. ***Нарушения со стороны органа зрения*** **Нечасто:** конъюнктивит*, «затуманивание» зрения*. ***Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани*** **Нечасто:** артрит*, боль в спине*, мышечные судороги. ***Доброкачественные, злокачественные и***

Иногда: папиллома кожи*, базально-клеточная карцинома*, саркома Капоши*, лимфопролиферативные нарушения, чешуйчатоклеточная карцинома*.	***неуточненные новообразования***
Со стороны мочевыделительной системы	**Нечасто:** папиллома кожи*, базально-клеточная карцинома*, саркома Капоши*, лимфопролиферативные нарушения, чешуйчатоклеточная карцинома*.
Часто: повышение уровня креатинина в крови.	***Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей***
Иногда: гематурия*, некроз почечных канальцев, стриктура уретры.	Часто: повышение уровня креатинина в крови.
Со стороны репродуктивной системы	**Нечасто:** гематурия*, некроз почечных канальцев*, стриктура уретры.
Иногда: импотенция.	***Нарушения со стороны половых органов и молочной железы***
* - данное нежелательное явление было зарегистрировано только у одного пациента из 372	**Нечасто:** импотенция.
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.	* - 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.
	При применении Майфортика в клинической практике (наблюдательные исследования, спонтанные сообщения) и в пострегистрационных исследованиях были получены данные о развитии сыпи.
Перечисленные ниже побочные эффекты наблюдались на фоне приема препаратов, содержащих в качестве активного вещества микофеноловую кислоту («класс-эффекты»):	*Перечисленные ниже побочные эффекты наблюдались на фоне применения* ***производных микофеноловой кислоты («класс-эффекты»):***
Инфекции и инвазии: тяжелого течения,	*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.	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** 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 **производных микофеноловой кислоты 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.
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ	**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.	*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. ***Противоязвенные средства (включая антацидные препараты и ингибиторы протонового насоса):*** *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. ***Ингибиторы протонного насоса.*** **У здоровых добровольцев при совместном применении микофенолата мофетила в**

	дозе 1000 мг и пантопразола в дозе 40 мг 2 раз в сутки отмечалось снижение AUC и C_{max} микофеноловой кислоты на 27% и 57%, соответственно. Однако при назначении у данных пациентов Майфортика вместе с пантопразолом не наблюдалось изменения фармакокинетических параметров микофеноловой кислоты.
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.	*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 тщательное наблюдение.	*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 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.	*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.	*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	*Циклоспорин.* В исследованиях у больных со стабильным почечным трансплантатом

больных со стабильным почечным трансплантатом было показано, что на фоне равновесных концентраций Майфортика фармакокинетика циклоспорина не изменялась	было показано, что на фоне равновесных концентраций Майфортика фармакокинетика циклоспорина не изменялась.
Особые указания	**Особые указания**
Терапию Майфортиком должны проводить только квалифицированные врачи-трансплантологи.	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.	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.	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 печени у 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.	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 **производными микофеноловой кислоты (микофенолата мофетилом и микофенолатом натрия)** 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 печени у 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 x 10^3/мм^3) терапию Майфортиком целесообразно прервать или прекратить.	У больных, получающих терапию Майфортиком, не исключено развитие нейтропении, обусловленной как воздействием самой микофеноловой кислоты, так и сопутствующими препаратами, вирусными инфекциями или сочетанием этих факторов. У больных, получающих Майфортик, следует регулярно проводить **общий анализ крови (с целью выявления нейтропении или анемии):** 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 x 10^3/мм^3) **или анемии** 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	**При применении производных микофеноловой кислоты (микофенолата мофетила и микофенолата натрия)** в комбинации с другими иммунодепрессантами отмечались случаи развития *парциальной красноклеточной аплазии костного мозга.* В настоящее время не известны механизм развития парциальной красноклеточной аплазии костного мозга на фоне терапии **производными микофеноловой кислоты,** а также роль других иммунодепрессантов и их комбинаций. **Однако следует учитывать, что**

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 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.	**производные микофеноловой кислоты могут вызывать нейтропению и анемию.** В ряде случаев при снижении дозы или прекращении терапии **производными микофеноловой кислоты** отмечалась нормализация состояния пациентов. Однако у больных после трансплантации при снижении иммуносупрессии возможно повышение риска отторжения 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 производными микофеноловой кислоты 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.	***Влияние на выполнение потенциально опасных видов деятельности, требующих особого внимания и быстрых реакций.*** 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.

Директор Департамента вывода препаратов на рынок

ООО «Новартис Фарма»

Майфортик ®
Приложение 1 к ведомости изменений № 2.

Старая редакция

Принятые в таблице сокращения:

C_{max} – максимальная концентрация в плазме крови
T_{max} – время достижения максимальной концентрации в плазме крови
AUC – площадь под кривой «концентрация-время»

Средние значения фармакокинетических параметров МФК после перорального приема Майфортика у больных, перенесших трансплантацию почки и получающих базовую иммуносупрессивную терапию циклоспорином в форме микроэмульсии.

ВЗРОСЛЫЕ Однократная доза (n=24)	Доза (прием внутрь)	T_{max} (ч)	C_{max} (мкг/мл)	AUC 0-∞ (мкг*ч/мл)
	720 мг	2	26.1 (12.0)	66.5 (22.6)
ВЗРОСЛЫЕ Повторные дозы х 6 дней (2 раза в сутки) (n=12)	Доза (прием внутрь)	T_{max} (ч)	C_{max} (мкг/мл)	AUC 0-12 (мкг*ч/мл)
	720 мг	2	37.0 (13.3)	67.9 (20.3)
ВЗРОСЛЫЕ Повторные дозы х 28 дней (2 раза в сутки) (n=36)	Доза (прием внутрь)	T_{max} (ч)	C_{max} (мкг/мл)	AUC 0-12 (мкг*ч/мл)
	720 мг	2.5	31.2 (18.1)	71.2 (26.3)
ВЗРОСЛЫЕ Длительная терапия (2 раза в сутки) (n=48)	Доза	T_{max} (ч)	C_{max} (мкг/мл)	AUC 0-12 (мкг*ч/мл)
14 дней после трансплантации	720 мг	2	13.9 (8.6)	29.1 (10.4)

Новая редакция

Принятые в таблице сокращения:

C_{max} – максимальная концентрация в плазме крови
T_{max} – время достижения максимальной концентрации в плазме крови
AUC – площадь под кривой «концентрация-время»

Средние значения фармакокинетических параметров МФК после перорального приема Майфортика у больных, перенесших трансплантацию почки и получающих базовую иммуносупрессивную терапию циклоспорином в форме микроэмульсии.

ВЗРОСЛЫЕ Однократная доза (n=24)	Доза (прием внутрь)	T_{max} (ч)	C_{max} (мкг/мл)	AUC 0-∞ (мкг*ч/мл)
	720 мг	2	26.1 (12.0)	66.5 (22.6)
ВЗРОСЛЫЕ Повторные дозы х 6 дней (2 раза в сутки) (n=12)	Доза (прием внутрь)	T_{max} (ч)	C_{max} (мкг/мл)	AUC 0-12 (мкг*ч/мл)
	720 мг	2	37.0 (13.3)	67.9 (20.3)
ВЗРОСЛЫЕ Повторные дозы х 28 дней (2 раза в сутки) (n=36)	Доза (прием внутрь)	T_{max} (ч)	C_{max} (мкг/мл)	AUC 0-12 (мкг*ч/мл)
	720 мг	2.5	31.2 (18.1)	71.2 (26.3)
ВЗРОСЛЫЕ Длительная терапия (2 раза в сутки) (n=48)	Доза	T_{max} (ч)	C_{max} (мкг/мл)	AUC 0-12 (мкг*ч/мл)
14 дней после трансплантации	720 мг	2	13.9 (8.6)	29.1 (10.4)
3 месяца после трансплантации	720 мг	2	24.6 (13.2)	50.7 (17.3)

П N016017/01-110711

Майфортик ®
Приложение 1 к ведомости изменений № 2.

3 месяца после трансплантации	*720 мг*	*2*	*24.6 (13.2)*	*50.7 (17.3)*
6 месяцев после трансплантации	*720 мг*	*2*	*23.0 (10.1)*	*55.7 (14.6)*
ДЕТИ *Однократная доза (n=10)*	*Доза*	*T_{max} (ч)*	*C_{max} (мкг/мл)*	*AUC 0-∞ (мкг*ч/мл)*
	450 мг/м²	*2-2.5*	*31.9 (18.2)*	*76.2 (25.2)*

6 месяцев после трансплантации	*720 мг*	*2*	*23.0 (10.1)*	*55.7 (14.6)*
ДЕТИ *Однократная доза (n=10)*	*Доза*	*T_{max} (ч)*	*C_{max} (мкг/мл)*	*AUC 0-∞ (мкг*ч/мл)*
	450 мг/м²	*2-2.5*	*31.9 (18.2)*	*76.2 (25.2)*

О.В.Широкова

Директор Департамента вывода
препаратов на рынок
ООО «Новартис Фарма»

Общество с ограниченной ответственностью "Новартис Фарма" ОГРН 1067761778083 "Novartis Pharma" LLC * Москва *

IN0160117/01-110711