МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Майфортик®

Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой,
180 мг и 360 мг

Новартис Фарма Штейн АГ, Швейцария.

Изменение №3

Дата внесения Изменения « » 180512 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ • Повышенная чувствительность к микофенолата натрию, микофеноловой кислоте, микофенолата мофетилу или любому компоненту препарата. • Детский возраст (эффективность и безопасность не изучены).	**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ** • Повышенная чувствительность к микофенолата натрию, микофеноловой кислоте, микофенолата мофетилу или любому компоненту препарата. • Детский возраст (эффективность и безопасность не изучены). • **Период грудного вскармливания.**
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). • **Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.** • Заболевания желудочно-кишечного тракта в фазе обострения.
Применение у детей Эффективность и безопасность Майфортика у детей не изучались. Имеются ограниченные данные по фармакокинетике МФК у детей, перенесших трансплантацию почки. В настоящий момент конкретных рекомендаций по режиму дозирования у детей не разработано. ***Применение в периоды беременности и лактации***	***Применение у детей*** Эффективность и безопасность **препарата Майфортик®** у детей не изучались. Имеются ограниченные данные по фармакокинетике МФК у детей, перенесших трансплантацию почки. В настоящий момент конкретных рекомендаций по режиму дозирования у детей не разработано. ***Применение в периоды беременности и в***

Старая редакция	Новая редакция
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.	***период грудного вскармливания*** При применении **препарата Майфортик®** 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 **препарата Майфортик®** 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, пороки сердца, **пищевода и почек. Применение микофенолата мофетила во время беременности сопровождается высоким риском спонтанных абортов.** Поскольку при приеме внутрь или внутривенном введении происходит превращение микофенолата мофетила в микофеноловую кислоту, всю представленную выше информацию необходимо учитывать при назначении **препарата Майфортик®.**
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 **препарата Майфортик®** 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	Не рекомендуется начинать терапию **препаратом Майфортик®** до того, как будет получен отрицательный результат теста на беременность. В случае

Старая редакция	Новая редакция
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. 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.	наступления беременности пациентка должна немедленно проконсультироваться с врачом. До начала терапии **препаратом Майфортик®**, 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, необходимо решить вопрос либо о прекращении применения **препарата Майфортик®**, либо, учитывая важность терапии данным препаратом для матери, о прекращении грудного вскармливания на протяжении всей терапии и в течение 6 недель после ее прекращения.
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	**ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ** Следующие нежелательные явления наблюдались в ходе двух исследований безопасности **препарата Майфортик®** 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 **препарата Майфортик®** 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 **препарата Майфортик®** 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

Старая редакция	Новая редакция
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.	трансплантатом *de novo* и у 1,8 % пациентов с пересаженной почкой, ранее получавших поддерживающую терапию **препаратом Майфортик®** 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.	*Инфекционные заболевания (оппортунистические инфекции).* У больных с недавно пересаженной почкой, получавших в течение 1 года **препарат 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 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.	*Другие нежелательные явления* Ниже приведены нежелательные явления, выявленные на фоне приема **препарата Майфортик®** 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 **препарата Майфортик®**. Нежелательные явления приведены в 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 грибковые инфекции. Часто: инфекции верхних дыхательных путей. Нечасто: раневые инфекции, сепсис*, остеомиелит*.	*Инфекционные и паразитарные заболевания* Очень часто: вирусные, бактериальные и грибковые инфекции. Часто: инфекции верхних дыхательных путей. Нечасто: раневые инфекции, сепсис*, остеомиелит*.
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы Очень часто: лейкопения.	*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы*

Старая редакция	Новая редакция
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, 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.	Очень часто: лейкопения. Часто: анемия, тромбоцитопения. Нечасто: лимфоцеле*, лимфопения*, нейтропения*, лимфаденопатия*. *Нарушения психики* Нечасто: 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*, желудочно-кишечное кровотечение, 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*. *Нарушения со стороны органа зрения* Нечасто: конъюнктивит*, «затуманивание» зрения*. *Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани* Нечасто: боль в спине*, мышечные судороги. *Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования* Нечасто: папиллома кожи*, базально-клеточная

Старая редакция	Новая редакция
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования Нечасто: папиллома кожи*, базально-клеточная карцинома*, саркома Капоши*, лимфопролиферативные нарушения, чешуйчатоклеточная карцинома*. *Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей* Часто: повышение уровня креатинина в крови. Нечасто: гематурия*, некроз почечных канальцев*, стриктура уретры. *Нарушения со стороны половых органов и молочной железы* Нечасто: 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. 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 применения производных микофеноловой кислоты («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 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-	карцинома*, саркома Капоши*, лимфопролиферативные нарушения, чешуйчатоклеточная карцинома*. *Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей* Часто: повышение уровня креатинина в крови. Нечасто: гематурия*, некроз почечных канальцев*, стриктура уретры. * - 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. **Ниже перечисленные нежелательные явления были выявлены в ходе пост-маркетинговых наблюдений (частота не известна):** *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* сыпь. *Побочные эффекты, наблюдавшиеся на фоне применения производных микофеноловой кислоты («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 полиомавирусной нефропатии (особенно ассоциированной с ВК-вирусом). При применении микофенолата мофетила (производного микофеноловой кислоты – активного вещества **препарата Майфортик®**) 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.

Старая редакция	Новая редакция
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 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.	**ПЕРЕДОЗИРОВКА** **При передозировке препаратом Майфортик® возможно возникновение признаков гипериммуносупрессии и повышения восприимчивости к различным инфекциям, в том числе приводящим к летальному исходу, а также сепсису.** 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.

Д.А. Фадеев

Генеральный Директор
ООО «Новартис Фарма»