МИНЗДРАВ РОССИИ
П N016017/01-220119
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

МАЙФОРТИК®

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: П N016017/01

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Майфортик®

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ ИЛИ ГРУППИРОВОЧНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: микофеноловая кислота

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой

СОСТАВ

1 таблетка содержит: *действующее вещество*: микофенолат натрия 192,4 мг или 384,8 мг (эквивалентно микофеноловой кислоте 180,0 мг или 360,0 мг соответственно); *вспомогательные вещества:* лактоза безводная, кросповидон, повидон (К-30), крахмал кукурузный, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат; *оболочка:* гипромеллозы фталат, титана диоксид (Е171), железа оксид желтый (Е172).

Таблетки 180 мг содержат индигокармин (Е132).

Таблетки 360 мг содержат железа оксид красный (Е172).

ОПИСАНИЕ:

Таблетки 180 мг: таблетки светло-зеленого цвета, круглые со скошенными краями, на одной стороне отпечатано «С».

Таблетки 360 мг: таблетки серовато-розового цвета овальной формы, на одной стороне отпечатано «СТ».

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: иммунодепрессивное средство

Код АТХ: L04AA06

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Микофеноловая кислота (МФК) ингибирует синтез гуанозиновых нуклеотидов посредством селективного подавления ключевого фермента синтеза пуринов инозинмонофосфатдегидрогеназы. Благодаря данному механизму МФК 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 микофеноловой кислотой 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 МФК достигается приблизительно через 1,5 – 2 часа. В исследованиях *in vitro* было показано, что особый состав кишечнорастворимого пленочного покрытия препарата Майфортик® 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 абсолютная биодоступность – 72%. В диапазоне доз от 180 до 2160 мг фармакокинетика препарата Майфортик® имеет линейный дозозависимый характер. Величина площади под фармакокинетической кривой "концентрация – время" (AUC), при приеме препарата Майфортик® 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}) уменьшалась на 33%.

Распределение

Объем распределения МФК в равновесном состоянии составляет 50 литров. Как МФК, так и ГМФК (глюкуронид МФК) 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 крови.

Метаболизм

МФК преимущественно метаболизируется с участием глюкуронилтрансферазы с образованием основного фармакологически неактивного метаболита фенолового ГМФК. У пациентов со стабильно функционирующим почечным трансплантатом, получающих базовую иммуносупрессивную терапию циклоспорином в форме микроэмульсии, около 28% пероральной дозы МФК метаболизируется в ГМФК при "первом прохождении" через печень.

Выведение

Период полувыведения МФК составляет 11,7 ч, клиренс – 8,6 л/ч. МФК выводится в основном с мочой в виде ГМФК и незначительное количество (<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 препарата Майфортик® отмечается второй пик концентрации МФК, что соответствует повторному всасыванию деконъюгированной МФК.

Фармакокинетика у пациентов, перенесших трансплантацию почки и находящихся на базовой иммуносупрессивной терапии циклоспорином в форме микроэмульсии

В таблице 1 представлены средние значения фармакокинетических параметров МФК после приёма препарата Майфортик®. Значения фармакокинетических параметров МФК при приеме однократной дозы позволяют предсказывать возможные значения этих параметров при повторном и длительном применении. Средние значения AUC и C_{max} МФК, измеренные в раннем посттрансплантационном периоде, составляли приблизительно 50% от значений, определенных спустя 6 месяцев после трансплантации.

Таблица 1. Средние значения (SD) фармакокинетических параметров МФК после перорального приема препарата Майфортик® у пациентов, перенесших трансплантацию почки и получающих базовую иммуносупрессивную терапию циклоспорином в форме микроэмульсии.

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»

SD – стандартное отклонение

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)*
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/м^2	*2-2.5*	*31.9 (18.2)*	*76.2 (25.2)*

Нарушение функции почек

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.

Нарушение функции печени

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 до 18 лет

Опыт применения препарата Майфортик® у детей ограничен. В таблице 1 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 с взрослыми пациентами характеризовались большей вариабельностью. При приеме обычной разовой дозы препарата Майфортик® 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 при дозе препарата Майфортик®, 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 пациентов не обнаружено.

Пожилой возраст

На основании предварительных данных исследований предполагается, что концентрация МФК клинически значимо не изменяется с возрастом.

Показания к применению

- Профилактика острого отторжения трансплантата у пациентов с аллогенными трансплантатами почки, получающих базовую иммуносупрессивную терапию циклоспорином в форме микроэмульсии и глюкокортикостероидами.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к микофенолата натрию, МФК, микофенолата мофетилу или любому компоненту препарата.
- Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не изучены).
- Непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (см. раздел «Особые указания»).
- Беременность ввиду мутагенного и тератогенного действия препарата (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).
- Женщины с сохраненным репродуктивным потенциалом, не использующие высокоэффективные методы контрацепции (см. раздел «Применение при беременности и в

период грудного вскармливания»).

- Период грудного вскармливания (см. раздел «Применение при беременности и в 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.
- Одновременное применение с антацидными препаратами, содержащими магний и алюминий, и ганцикловиром.

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 ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Беременность

Применение препарата при беременности и у женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом, не использующим высокоэффективные методы контрацепции, противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Женщин и мужчин с сохраненным репродуктивным потенциалом следует проинформировать о повышении риска выкидыша и врожденных аномалий и проинструктировать о предотвращении и планировании беременности до начала применения препарата.

При применении препарата Майфортик® во время беременности отмечалось повышение риска развития врожденных аномалий. Хотя контролируемые клинические исследования по применению препарата Майфортик® у беременных женщин не проводились, в пострегистрационном периоде при применении микофенолата мофетила в комбинации с другими иммунодепрессантами во время беременности отмечалась повышенная частота развития врожденных пороков, в том числе множественных.. Наиболее часто при применении микофенолата мофетила во время беременности у детей отмечались следующие аномалии:

- Аномалии развития лицевой части черепа: расщелина губы, расщелина неба, микрогнатия (недоразвитие челюсти), глазной гипертелоризм;
- развития уха (например, необычная форма или отсутствие внутреннего/наружного уха), и глаза (например, колобома, микрофтальмия);

- мальмормации пальцев (например, полидактилия, синдактилия, брахидактилия);
- сердечные аномалии, такие как дефекты предсердной и желудочковой перегородок;
- мальформации пищевода (например, атрезия пищевода);
- мальформации центральной нервной системы (ЦНС), например расщепление позвоночника.

По данным литературы, после применения микофенолата мофетила в период беременности риск данных явлений составляет 45-49% по сравнению с риском 12-33% у пациентов, получавших другие иммуносупрессивные препараты при трансплантации паренхиматозных органов.

Поскольку при приеме внутрь или внутривенном введении происходит превращение микофенолата мофетила в МФК, всю представленную выше информацию необходимо учитывать при применении препарата Майфортик®.

В исследованиях у животных наблюдался тератогенный эффект МФК. Репродуктивная токсичность/тератогенное действие микофенолата мофетила были выявлены в исследованиях у крыс и кроликов.

До начала терапии препаратом Майфортик®, следует получить два отрицательных результата тестов на беременность (бета-ХГЧ в плазме крови или моче) с чувствительностью не менее 25 мМЕ/мл. Второй тест следует провести через 8-10 дней после первого, непосредственно перед началом терапии препаратом Майфортик®. Следует также повторять тесты на беременность при повторных визитах. Следует обсудить с пациентом результаты всех тестов на беременность. Следует проинструктировать пациенток незамедлительно обратиться к врачу при подозрении на беременность.

До начала терапии препаратом Майфортик®, на протяжении всей терапии и в течение 6 недель после ее завершения женщинам с сохраненным репродуктивным потенциалом следует применять 2 надежных метода контрацепции, учитывая мутагенный и тератогенный потенциал препарата Майфортик®, включая минимум 1 высокоэффективный метод, при условии, что в качестве метода контрацепции не выбрано сексуальное воздержание.

Пациентам мужского пола, ведущим половую жизнь, рекомендовано использовать презерватив на протяжении терапии препаратом и по меньшей мере в течение 90 дней после приема последней дозы. Данная рекомендация применима как для мужчин с сохраненным репродуктивным потенциалом, так и у мужчин после вазэктомии, так как у мужчин после вазэктомии остается риск передачи семени. Половым партнершам мужчин, принимающих препарат Майфортик®, рекомендовано применение высокоэффективного метода

контрацепции на протяжении терапии и по меньшей мере в течение 90 дней после приема последней дозы.

Грудное вскармливание

Применение препарата в период грудного вскармливания противопоказано в связи с риском серьезных нежелательных реакций со стороны младенцев, находящихся на грудном вскармливании (см. раздел «Противопоказания»). Исследования у крыс показали, что микофенолата мофетил проникает в грудное молоко. Неизвестно, выделяется ли МФК с грудным молоком у человека. 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.

Способ применения и дозы

Внутрь, таблетки проглатывают целиком, не разжевывая; не следует ломать таблетки. Препарат Майфортик® можно принимать натощак или вместе с пищей.

Терапию препаратом Майфортик® 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 пациентов, ранее получавших микофенолата мофетил в суточной дозе 2 г, микофенолата мофетил может быть заменен на препарат Майфортик® в дозе 720 мг 2 раза в сутки (суточная доза 1440 мг).

Применение у пожилых пациентов

Коррекции режима дозирования у пожилых пациентов не требуется.

Применение у пациентов с нарушением функции почек

У пациентов с отсроченным восстановлением функции почечного трансплантата изменение дозы препарата Майфортик® не требуется. Необходимо тщательное наблюдение пациентов 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 препарата Майфортик®.

Эпизоды реакции отторжения

Реакция отторжения трансплантата не приводит к изменению фармакокинетики МФК. В этих случаях изменений режима дозирования не требуется.

Побочное действие

Обзор профиля безопасности

Следующие нежелательные явления наблюдались в ходе двух исследований безопасности препарата Майфортик® и микофенолата мофетила 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 (19,2%) и диарея (23,5%).

У пожилых пациентов риск развития побочных явлений иммуносупрессии в целом может выше. В клинических испытаниях у пожилых пациентов, получающих препарат Майфортик®, как компонент комбинированной иммуносупрессии, не было выявлено более высокого риска развития побочных реакций по сравнению с более молодыми пациентами.

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 % пациентов с почечным 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 пациентов 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 пациентов с недавно пересаженной почкой и 1,9% у пациентов со стабильно функционирующим трансплантатом на фоне длительной поддерживающей терапии.

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 лекарственные реакции приведены в соответствии с классификацией органов и систем MedDRA и перечислены по частоте. Частота развития нежелательных реакций оценивается следующим образом: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100 и <1/10); нечасто (≥1/100 и <1/1000); редко (≥1/1000 и <1/10 000); очень редко (<10 000, включая отдельные сообщения).

Инфекционные и паразитарные заболевания

Очень часто: вирусные, бактериальные и грибковые инфекции (до 22,1%), такие как инфекции мочевыводящих путей, герпес зостер, кандидоз слизистой полости рта, синусит, гастроэнтерит, простой герпес, назофарингит.

Часто: инфекции верхних дыхательных путей, пневмония.

Нечасто: раневые инфекции.

Были отмечены единичные случаи сепсиса и остеомиелита.

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая полипы и кисты)

Нечасто: лимфопролиферативные нарушения.

Были отмечены единичные случаи папилломы кожи, базальноклеточной карциномы, саркомы Капоши, плоскоклеточной карциномы*.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Очень часто: лейкопения (19,2%).

Часто: анемия, тромбоцитопения.

Были отмечены единичные случаи лимфоцеле, лимфопении, нейтропении, .

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Очень часто: гипокальциемия, гипокалиемия, гиперурикемия.

Часто: гиперкалиемия, гипомагниемия.

Нечасто: потеря аппетита, гиперлипидемия, гипофосфатемия.

Были отмечены единичные случаи сахарного диабета, гиперхолестеринемии.

Нарушения психики

Часто: тревожность.

Были отмечены единичные случаи бредового восприятия.

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: головокружение, головная боль.

Нечасто: тремор.

Были отмечены единичные случаи бессонницы.

Нарушения со стороны органа зрения

Были отмечены единичные случаи конъюнктивита, затуманивания зрения.

Нарушения со стороны сердца

Нечасто: тахикардия.

Были отмечены единичные случаи отека легких и желудочковых экстрасистол.

Нарушения со стороны сосудов:

Очень часто: повышение артериального давления, снижение артериального давления.

Часто: увеличение степени тяжести артериальной гипертензии.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Часто: кашель, одышка, одышка при физической нагрузке.

Нечасто: интерстициальная болезнь легких, в том числе, фиброз легкого с летальным исходом.

Были отмечены единичные случаи «застойного» легкого, стридора.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Очень часто: диарея (23,5%).

Часто: вздутие живота, боль в животе, запор, диспепсия, метеоризм, гастрит, послабление стула, тошнота, рвота.

Нечасто: напряженность брюшной стенки, панкреатит, отрыжка, желудочно-кишечное кровотечение.

Были отмечены единичные случаи галитоза (неприятного запаха изо рта), кишечной непроходимости, эзофагита, пептической язвы, субилеуса, сухости во рту, изъязвления губ, закупорки выводного протока околоушной слюнной железы, гастро-эзофагальной рефлюксной болезни, гиперплазии десен, перитонита.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Часто: отклонения результатов тестов функции печени.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Нечасто: алопеция, ушибы, акне.

Редко: кожная сыпь.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани

Часто: артралгия, астения, миалгия.

Нечасто: мышечные судороги.

Были отмечены единичные случаи болей в спине и артрита.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Часто: повышение уровня креатинина в крови.

Нечасто: стриктура уретры.

Были отмечены единичные случаи гематурии, некроза почечных канальцев.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Часто: повышенная утомляемость, пирексия.

Нечасто: гриппоподобное заболевание, периферические отеки, боль.

Были отмечены единичные случаи отека нижних конечностей, озноба, слабости.

Перечисленные ниже нежелательные явления относят к класс-эффектам производных МФК: 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 инфекция тяжелого течения, иногда угрожающие жизни инфекционные заболевания, в том числе менингит, инфекционный эндокардит, туберкулез, атипичные микобактериальные инфекции полиомавирусная нефропатия, особенно ассоциированная с ВК-вирусом, случаи прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии, в отдельных случаях с летальным исходом, агранулоцитоз, нейтропения, панцитопения. При применении производных МФК в комбинации с другими иммунодепрессантами отмечались случаи развития парциальной красноклеточной аплазии костного мозга.

Пострегистрационные данные

Врожденные аномалии

Сообщалось о развитии врожденных аномалий у детей пациенток, принимавших микофенолата мофетил в комбинации с другими иммуносупрессивными препаратами.

Беременность, послеродовый период, перинатальный период

У пациенток, получавших микофенолата мофетил, отмечены случаи спонтанных абортов в основном в первом триместре беременности.

Передозировка

Были получены сообщения о преднамеренной и непреднамеренной передозировке препарата Майфортик®, в этих случаях ожидаемые нежелательные явления отмечались не у всех пациентов.

При передозировке препарата Майфортик® возможно возникновение признаков гипериммуносупрессии и повышения восприимчивости к различным инфекциям, в том числе оппортунистическим, приводящим к летальному исходу и сепсису. Следует

рассмотреть необходимость прерывания терапии при развитии дискразии крови (например, нейтропении с абсолютным количеством нейтрофилов <1,5x10^3/мкл или анемии).

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.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

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

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

Ацикловир. У пациентов 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 применении 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 препарата Майфортик® 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 раза в сутки отмечалось снижение AUC и C_{max} МФК на 27% и 57% соответственно. Однако при применении у данных пациентов препарата Майфортик® вместе с пантопразолом не наблюдалось изменения фармакокинетических параметров МФК.

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 препарата Майфортик®, 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 одноврменном применении препарата Майфортик® и ганцикловира пациентам с нарушением функции почек может потребоваться коррекция режима дозирования ганцикловира. Требуется тщательно наблюдать пациентов, получающих одновременную терапию препаратами МФК и ганцикловира.

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

Пероральные контрацептивы. Пероральные контрацептивы метаболизируются посредством реакций окисления, в то время как препарат Майфортик® – посредством глюкуронирования. Влияние пероральных контрацептивов на фармакокинетику препарата Майфортик® 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 препаратом Майфортик® на фармакокинетику пероральных контрацептивов еще не изучено, нельзя исключить вероятность снижения эффективности контрацептивов.

Циклоспорин. В исследованиях у пациентов со стабильным почечным трансплантатом было показано, что на фоне равновесных концентраций препарата Майфортик® фармакокинетика циклоспорина не изменялась.

Особые указания

Терапию препаратом Майфортик® должны проводить только квалифицированные врачи-трансплантологи.

Пациенты с редким наследственным дефицитом гипоксантин-гуаниновой фосфорибозилтрансферазы (HGPRT)

МФК является ингибитором IMPDH (инозинмонофосфатдегидрогеназы). Не следует применять препарат Майфортик® у пациентов с дефицитом гипоксантин-гуаниновой фосфорибозил-трансферазы (HGPRT), наблюдаемым у пациентов с редкими синдромами Леша-Нихана и Келли-Сегмиллера.

Женщины с сохраненным репродуктивным потенциалом, беременность и грудное вскармливание

Применение препарата Майфортик® связано с повышенным риском невынашивания беременности, включая спонтанный аборт и врожденные пороки развития. Нельзя начинать терапию препаратом Майфортик® у женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом до получения отрицательного теста на беременность (см. раздел «Применение про беременности и в период грудного вскармливания»).

Препарата Майфортик® противопоказан во время беременности и в период грудного вскармливании (см. разделы «Противопоказания», «Применение про беременности и в период грудного вскармливания»).

Злокачественные новообразования

У пациентов, получающих комбинированную иммуносупрессивную терапию, включающую в том числе препарат Майфортик®, в особенности при длительном применении и высоких дозах, повышен риск развития лимфом и других злокачественных новообразований, особенно кожи. Существуют данные о генотоксическом эффекте препарата Майфортик®. Этот риск, вероятнее всего, связан не с применением 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.

Инфекции

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

У пациентов, получавших иммуносупрессивную терапию производными МФК, в том числе препаратом Майфортик® и микофенолата мофетилом, наблюдалась реактивация инфекции, вызванной вирусами гепатита В и С. У инфицированных пациентов следует контролировать клинические симптомы и лабораторные показатели активности инфекционного процесса.

У пациентов, получавших лечение производными МФК, в том числе препаратом Майфортик® и микофенолата мофетилом, отмечены случаи развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ), ассоциированной с JC-вирусом, в некоторых случаях с летальным исходом. Случаи развития ПМЛ на фоне лечения производными МФК (микофенолата мофетилом и микофенолатом натрия) отмечались в основном у пациентов, имеющих факторы риска развития ПМЛ, включая терапию иммуносупрессивными препаратами и иммунные нарушения. Врачам следует учитывать

возможность развития ПМЛ на фоне терапии препаратом у пациентов 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 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 пациентов, получающих терапию препаратом Майфортик®, не исключено развитие нейтропении, обусловленной как воздействием самой МФК, так и сопутствующими препаратами, вирусными инфекциями или сочетанием этих факторов.

Изменение анализа крови

У пациентов, получающих препарат 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 количество нейтрофилов $<1,5 \times 10^3/мм^3$) или анемии терапию препаратом Майфортик® целесообразно прервать или прекратить.

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 известен механизм развития парциальной красноклеточной аплазии костного мозга на фоне терапии производными МФК, а также роль других иммунодепрессантов и их комбинаций. Однако следует учитывать, что производные МФМ могут вызывать нейтропению и анемию. В ряде случаев при снижении дозы или прекращении терапии производными МФК отмечалась нормализация состояния пациентов. Изменение режима дозирования препарата Майфортик® следует проводить только под надлежащим контролем состояния пациента для снижения риска отторжения трансплантата. Пациенты должны быть проинформированы о необходимости незамедлительно сообщать врачу о всех признаках инфекции, гематом и кровотечений без явных причин или любых других признаках угнетения функции костного мозга.

Вакцинация

Пациенты должны быть предупреждены о том, что во время терапии производными МФК вакцинация может быть менее эффективной и что следует избегать использования живых

аттенуированных вакцин. Вакцинация против вируса гриппа должна проводиться в соответствии с рекомендациями местных органов управления здравоохранением относительно вакцинации против гриппа.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Поскольку прием препарата Майфортик® может сопровождаться побочными реакциями со стороны желудочно-кишечного тракта (изъязвление слизистой оболочки ЖКТ, желудочно-кишечные кровотечения, перфорации ЖКТ), необходимо соблюдать осторожность при его применении у пациентов с тяжелыми заболеваниями пищеварительного тракта в стадии обострения.

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

Препарат Майфортик® содержит лактозу. Пациентам с непереносимостью лактозы, дефицитом лактазы, глюкозо-галактазной мальабсорбцией не следует принимать препарат Майфортик®.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И/ИЛИ РАБОТАТЬ С МЕХАНИЗМАМИ

Влияние приема препарата Майфортик® на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами не установлено. Механизм действия препарата Майфортик®, его фармакодинамические эффекты и зарегистрированные нежелательные явления указывают на небольшую вероятность такого влияния. Тем не менее, следует предупреждать пациентов о возможных нежелательных явлениях препарата и необходимости соблюдения осторожности при работах, требующих концентрации внимания.

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 180 мг, 360 мг.

По 10 таблеток в блистер (Ал/Ал). По 5, 6, 10, 12, 25 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Допускается наличие контроля первичного вскрытия на картонной пачке.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

При температуре не выше 30 °С.

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

30 месяцев.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

Новартис Фарма АГ, Лихтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцария / Novartis Pharma AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland

Производитель

Новартис Фарма Штейн АГ, Шаффхаузерштрассе, 4332 Штейн, Швейцария / Novartis Pharma Stein AG, Schaffhauserstrasse, 4332 Stein, Switzerland

Новартис Фарма Продакшнз ГмбХ, Офлингер Штрассе 44, 79664 Вер, Германия / Novartis Pharma Produktions GmbH, Oflinger Str. 44, 79664 Wehr, Germany

Общество с ограниченной ответственностью «Новартис Нева» (ООО «Новартис Нева»), г. Санкт-Петербург, Дорога в Каменку, д. 40, корп. 3., лит. А, лит. Б, Россия

Получить дополнительную информацию о препарате, а также направить претензии и информацию о нежелательных явлениях можно по следующему адресу в России:

ООО «Новартис Фарма»

125315, г. Москва, Ленинградский проспект, дом 72, корпус 3

тел. (495) 967 12 70;

факс (495) 967 12 68.

www.novartis.ru

Стародубова М.В.
Менеджер отдела регулирования
обращения лекарственных средств
ООО «Новартис Фарма»