Инструкция
По медицинскому применению препарата

МАЙСЕПТ
(микофенолата мофетил)

Регистрационный номер:
Торговое название препарата : МАЙСЕПТ
Международное непатентованное название: Микофенолата Мофетил (Mycophenolate mofetil)
Химическое рациональное название: 2-морфолиноэтил(Е)-6-(1,3-дигидро-4-гидрокси-6-метокси-7-метил-3-оксо-5-изобензофуранил)-4-метил-4-гексонат
Лекарственная форма:
Капсулы
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав:
Одна капсула содержит:
микофенолата мофетил 250мг
Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, кроскармеллоза натрия, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный. Оболочка капсулы содержит желатин, метилпарагидроксибензоат, пропилпарагидроксибензоат, натрия лаурилсульфат, повидон, очищенная вода, краситель титана диоксид, краситель хинолиновый желтый, краситель азорубин, краситель патентованный синий, краситель солнечный закат желтый.

Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой содержит:
микофенолата мофетил 500мг
Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, лактоза, повидон (К-90), кроскармеллоза натрия, стеарат магния, очищенная вода. Оболочка таблетки содержит опадрай 03В50051(гипромеллоза 6 сР, краситель титана диоксид, макрогол 400, красителя индигокармина алюминиевый лак, краситель железа оксид красный).

Описание:
Твердые желатиновые капсулы, размера «1», с желтым корпусом и серой крышечкой, содержащие белый или почти белый порошок.
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой: серовато-розовые, овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой с гравировкой "MYT-500" на одной стороне и риской на другой.

Фармакотерапевтическая группа: Иммунодепрессивное средство
Код АТХ: [L04AA06]
Фармакологическое действие:
Иммунодепрессант, ингибитор инозинмонофосфатдегидрогеназы
Микофенолата мофетил (ММФ) представляет собой 2-морфолиноэтиловый эфир, являющийся пролекарством иммуносупрессивной микофеноловой кислоты (МФК), которую продуцируют несколько видов рода Penicillium. Механизм действия МФК заключается в угнетении синтеза пуринов. МФК является обратимым неконкурентным ингибитором инозинмонофосфатдегидрогеназы, фермента, который участвует в превращении инозинмонофосфата (ИМФ) в ксантозинмонофосфат, являющийся предшественником гуанозиновых нуклеотидов. Это приводит к блокаде синтеза de novo гуанозиновых нуклеотидов, являющихся незаменимыми субстратами для синтеза ДНК и РНК. В отличие от других клеток, которые могут использовать обходные пути синтеза гуанозинов, В- и Т-лимфоциты зависят от синтеза гуанозинов de novo.
Фармакокинетика
Микофенолата мофетил быстро абсорбируется из желудочно-кишечного тракта после приема внутрь и превращается в активный метаболит МФК. МФК далее превращается в глюкуронид МФК (ГМФК), который фармакологически неактивен. После приема внутрь средняя относительная биодоступность МФК составляет 94 %. Максимальная концентрация в плазме (C_{max}) достигается примерно через 2 ч после приема внутрь. Наблюдаемые вторичные пиковые концентрации в плазме обусловлены энте

ро-печеночной рециркуляцией этого препарата. Пища снижает C_{max} МФК примерно на 40%, но не влияет на площадь под кривой «концентрация-время» (AUC). Степень связывания МФК с альбумином плазмы зависит от ее концентрации. Связывание МФК с белками плазмы не зависит от присутствия таких широко применяемых иммуносупрессантов, как циклоспорин, преднизон и такролимус. На связывание МФК с белками не влияют также и другие широко используемые препараты, например варфарин, дигоксин и фенитоин. МФК в минимальной степени связывается с липопротеинами плазмы, и это связывание не зависит от ее концентрации. МФК превращается в ГМФК и три других неактивных метаболита: N-(2-карбоксиметил)-морфолин, N-(2-гидроксиэтил)-морфолин и N-оксид N-(2-гидроксиэтил)-морфолина. Алкогольный цирроз печени, по всей вероятности, не оказывает существенного влияния на превращение МФК в ГМФК. МФК элиминируется преимущественно почками, причем более 90 % принятой дозы выводится с мочой в виде ГМФК. После приема внутрь средний кажущийся период полувыведения и клиренс из плазмы микофеноловой кислоты составляют 17,9 ч и 11,6 л/ч соответственно. После приема одной дозы микофенолата мофетила AUC МФК увеличивалась почти вдвое у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек.

Гемодиализ не оказывает значимого влияния на концентрации в плазме МФК и ГМФК. Однако при более высоких концентрациях МФКГ (> 100 мкг/мл) некоторая его часть может быть удалена.

Показания к применению

Аллогенные трансплантаты: для предотвращения отторжения органов у реципиентов аллогенных трансплантатов почек, печени или сердца. Микофенолата мофетил используют в комбинации с циклоспорином и кортикостероидами.

Противопоказания

Гиперчувствительность к микофенолата мофетилу, микофеноловой кислоте или к любому другому ингредиенту препарата.

Меры предосторожности

Мониторинг: полный анализ крови делают еженедельно в течение первого месяца лечения, раз в две недели в течение второго и третьего месяцев лечения и далее один раз в месяц на протяжении первого года терапии.

Желудочно-кишечные кровотечения: лечение микофенолата мофетилом сопровождается повышенной частотой желудочно-кишечных побочных эффектов, включая нечастые случаи изъязвления ЖКТ, кровотечения и перфорации, и поэтому его следует применять с осторожностью у пациентов, страдающих активными серьезными желудочно-кишечными заболеваниями.

Замедленное восстановление функции почечного аллотрансплантата: у таких пациентов нет необходимости снижать дозу микофенолата мофетила, но необходимо пристально следить за их состоянием.

Поскольку ММФ является ингибитором ИМФДГ, то с теоретической точки зрения, не следует назначать его пациентам с редким, генетически обусловленным наследственным дефицитом гипоксантингуанинфосфорибозилтрансферазы (синдрома Леша-Найена и Келли-Зигмиллера).

Не рекомендуется совмещать применение микофенолата мофетила с азотиоприном, так как они оба вызывают супрессию костного мозга. Их совместное применение не было изучено.

Способ применения и дозы

Трансплантация почек: назначают по 1 г перорально два раза в сутки (суточная доза 2 г). В клинических исследованиях использовали дозу 1,5 г два раза в сутки (суточная доза 3 г), которая оказалась безопасной и эффективной, но у реципиентов почечных трансплантатов такое увеличение дозы не сопровождалось повышением эффективности иммуносупрессивной терапии. В целом, у пациентов, получавших 2 г в сутки, профиль безопасности был лучше, чем у тех, кто получал 3 г в сутки.

Трансплантация сердца: Рекомендуемая доза составляет 1,5 г перорально два раза в сутки (суточная доза 3 г).

Трансплантация печени: рекомендуемая доза составляет 1,5 г перорально два раза в сутки.

Первую пероральную дозу пациент должен принять как можно раньше после трансплантации. Показано, что пища снижает C_{max} МФК примерно на 40 %, и поэтому микофенолата мофетил рекомендуется принимать натощак.

У больных пожилого и старческого возраста (≥ 65 лет), перенесших пересадку почки, рекомендуемая доза равняется 1 г 2 раза в сутки, а после пересадки сердца или печени – 1,5 г 2 раза в сутки.

Побочные действия

Основными побочными эффектами микофенолата мофетила являются диарея, лейкопения, сепсис и рвота, а также повышенная частота некоторых инфекций.

Описаны редкие случаи таких серьезных угрожающих жизни инфекций, как менингит и инфекционный эндокардит, кроме того, наблюдалось повышение частоты таких серьезных инфекций, как туберкулез и атипичная микобактериальная инфекция.

К числу других побочных эффектов, возникающих у ≥3 % пациентов, получающих комбинированную терапию микофенолата мофетилом, циклоспорином и кортикостероидами, относятся:

Для тела в целом: боль, боль в животе, лихорадка, боль в сердце, инфекции.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: стенокардия, фибрилляция предсердий, артериальная гипотензия, поражение периферических сосудов, постуральная гипотензия, тахикардия, тромбоз, вазодилатация, желудочковые экстрасистолы, застойная сердечная недостаточность, суправентрикулярная тахикардия, вентрикулярная тахикардия, трепетание предсердий, гипертензия в системе легочной артерии, остановка сердца, повышение венозного давления, обмороки, суправентрикулярные экстрасистолы, бледность, спазм сосудов.

Со стороны ЦНС: тревожность, депрессия, гипертензия, парестезии, сонливость, эмоциональная лабильность, нейропатия, судороги, галлюцинации, головокружение, тремор, бессонница.

Со стороны кожи: алопеция, грибковый дерматит, гирсутизм, зуд, доброкачественные опухоли кожи, гипертрофия кожи, кожные язвы, потливость, кровоподтеки и рак кожи.

Со стороны эндокринной системы: сахарный диабет, нарушения функции паращитовидных желез, синдром Кушинга, гипотиреоз.

Метаболические и пищевые: отек, гиперхолестеринемия, гиперпротеинемия, увеличение АЛТ.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: анорексия, эзофагит, метеоризм, гастрит, гастроэнтерит, кровотечения, гингивит, гиперплазия десен, гепатит, непроходимость кишечника, инфекции, изъязвление слизистой полости рта, ректальная патология, увеличение печени, дисфагия, желтуха, стоматит, жажда, боль в животе, тошнота, запор, диарея.

Со стороны мочеполовой системы: альбуминурия, дизурия, гидронефроз, импотенция, боль, пиелонефрит, учащенное мочеиспускание, никтурия, почечная недостаточность, гематурия, недержание мочи, патология простаты, задержка мочи, герпетические и ЦМВ инфекции, гиперурикемия, нефронекроз, инфекционные поражения нижних отделов мочеполовых путей.

Со стороны костно-мышечной системы: артралгия, поражения суставов, спазмы икроножных мышц, миастения.

Со стороны дыхательной системы: астма, отек легких, плевральный выпот, ринит, синусит, ателектаз легкого, икота, пневмоторакс, усиленное отделение мокроты, носовое кровотечение, апное, изменение голоса, боль, кровохарканье, опухоли, кашель, инфекции.

Со стороны органов чувств: амблиопия, катаракта, конъюнктивит, боль в ушах, глухота, глазная патология, шум в ушах, нарушения зрения, нарушения слезных желез, глазные кровоизлияния.

Прочие: увеличение живота, озноб и лихорадка, отек лица, гриппоподобный синдром, кровотечения, грыжа, усталость, боль в области таза, экхимоз, эритроцитоз, боль в шее, целлюлит, петехии, флебит, тромбоз, увеличение или уменьшение массы тела, нарушение заживления ран, обезвоживание, анемия, лейкопения, лейкоцитоз, тромбоцитопения.

Передозировка

Симптомы: при приеме 4-5 г микофенолата мофетила в сутки повышается, по сравнению с приемом 3 г этого препарата в сутки и менее, частота желудочно-кишечных побочных эффектов (тошнота, рвота, диарея), а также гематологических нарушений, в частности нейтропении.

Лечение: МФК и ГМФК обычно не удаляются из организма с помощью гемодиализа. Следует отметить, однако, что при высоких концентрациях ГМФК в плазме (более 100 мг/мл) небольшие количества этого вещества все же выводятся посредством гемодиализа. Выведение МФК можно ускорить с помощью секвестрантов желчных кислот, таких, как холестирамин.

Лекарственные взаимодействия

Взаимодействия были изучены только у взрослых.

Ацикловир: при назначении микофенолата мофетила вместе с ацикловиром наблюдались более высокие концентрации МФКГ и ацикловира в плазме, чем при назначении каждого препарата отдельно. Поскольку плазменные концентрации МФКГ, ацикловира или его гомологов, таких как валацикловир, повышаются при почечной недостаточности, есть вероятность, что эти два препарата конкурируют в отношении канальцевой секреции, что

может приводить к дальнейшему повышению концентрации обоих лекарственных препаратов.
Антациды, содержащие гидрокись магния и алюминия: при приеме вместе с антацидами всасывание микофенолата мофетила уменьшается.
Холестирамин: после назначения разовой дозы микофенолата мофетила в 1,5 г здоровым добровольцам, предварительно принимавшим по 4 г холестирамина 3 раза в сутки на протяжении 4 дней, наблюдалось уменьшение $AUC_{МФК}$ на 40%.

Препараты, действующие на внутрипеченочное кровообращение: при совместном приеме с микофенолата мофетилом отмечено снижение действия последнего.

Ганцикловир: по результатам исследования с разовым пероральным приемом рекомендованных доз микофенолата мофетила и внутривенным введением ганцикловира, с учетом известного влияния почечной недостаточности на фармакокинетику микофенолата мофетила (см. "Фармакокинетика" и "Меры предосторожности") и ганцикловира, можно предположить, что одновременное применение двух этих препаратов (конкурирующих в процессе канальцевой секреции) приведет к повышению концентраций МФКГ и ганцикловира. Существенного изменения фармакокинетики МФК не ожидается, поэтому корректировать дозу микофенолата мофетила не нужно. Если микофенолата мофетила, ганцикловир и его аналоги, такие как валганцикловир, назначают больным с почечной недостаточностью, необходимо придерживаться рекомендованного для ганцикловира режима дозирования и тщательно наблюдать больных.

Циклоспорин А: микофенолата мофетил не влияет на фармакокинетику циклоспорина А. Наблюдения показали, что применения циклоспорина А снижает $AUC_{МФК}$ на 19-38%, вероятно это происходит из-за ингибирования желчной секреции, которая снижает внутрипеченочную циркуляцию.

Такролимус: *у больных с пересаженной почкой*: при совместном применении циклоспорина и микофенолата мофетила отмечается увеличение $AUC_{мфк}$ на 30%, но когда заменяется циклоспорин на такролимус максимальная концентрация МФК не меняется, а МФКГ – снижается на 20%. Частично это может быть обусловлено усилением билиарной секреции МФКГ в сочетании с усилением печеночно-кишечной рециркуляции МФК, поскольку повышение концентраций МФК после назначения такролимуса было более выражено ближе к концу кривой «концентрация-время» (через 4-12 часов после приема). У больных принимающих такролимус, доза ММФ не должна превышать 1 г два раза в сутки.

У больных с пересаженной печенью: взаимодействие микофенолата мофетила и такролимуса мало изучено. При изучении фармакокинетики микофенолата мофетила совместно с такролимусом у стабильных пациентов с пересаженной печенью наблюдается увеличение $AUC_{такролимус}$ на 20%, после длительной применения микофенолата мофетила в дозе 1,5 г 2 раза в сутки.

Другие взаимодействия: при одновременном назначении пробенецида и микофенолата мофетила обезьянам отмечалось увеличение $AUC_{МФКГ}$ в плазме в 3 раза. Таким образом, другие лекарственные средства, подвергающиеся канальцевой секреции, могут конкурировать с МФКГ, что приводит к увеличению плазменной концентрации МФКГ или другого препарата, который также подвергается канальцевой секреции.

Живые вакцины: не должны вводиться пациентам в состоянии иммунодепрессии. Антителообразование в ответ на другие вакцины может быть снижено.

Особые указания

Беременность:

У беременных женщин не проводили адекватные и хорошо контролируемые исследования микофенолата мофетила. Этот препарат можно назначать беременной женщине только в том случае, когда потенциальная польза для будущей матери перевешивает возможные риски для плода. За 1 неделю и менее до начала лечения микофенолата мофетила у женщин, способных к деторождению, должен быть отрицательным результат исследования мочи на беременность с чувствительностью не менее 50 мМЕ/мл. Терапию микофенолата мофетилом нельзя начинать до получения отрицательного результата теста на беременность. Необходимо применять эффективную

контрацепцию до начала лечения микофенолата мофетила, во время лечения и на протяжении 6 недель после окончания лечения. Это правило распространяется даже для женщин, страдающих бесплодием, за исключением тех случаев, когда последнее обусловлено гистерэктомией. При отсутствии воздержания от половой жизни необходимо одновременно применять два эффективных способа предохранения от беременности. В случае возникновения беременности во время лечения микофенолата мофетилом пациентка должна обсудить с врачом целесообразность сохранения беременности.

Лактация:

Исследования на крысах, получавших микофенолата мофетил, показали, что микофеноловая кислота проникает в молоко. Не известно, способно ли это вещество проникать в грудное молоко женщин. Вскармливание младенцев матерьми, которые получают микофенолата мофетил, может, в принципе вызвать серьезные побочные эффекты, и поэтому в таких ситуациях нужно решать дилемму – отказаться от грудного вскармливания или же отменить микофенолата мофетил, принимая во внимание значимость лечения женщины этим препаратом.

Дети:

В настоящее время нет данных о безопасности и эффективности микофенолата мофетила у детей.

Лимфомы и злокачественные новообразования:

У пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию, в частности комбинации микофенолата мофетила с другими иммуносупрессорами, повышен риск возникновения лимфом и других злокачественных новообразований, в частности кожных. Этот риск, по-видимому, зависит от интенсивности и продолжительности иммуносупрессии, а не от применения конкретного иммуносупрессанта. Кроме того, гиперсупрессия иммунной системы повышает восприимчивость пациентов к различным инфекциям.

Как и у всех больных с повышенным риском рака кожи, следует ограничить воздействие солнечных и ультрафиолетовых лучей ношением соответствующей закрытой одежды и использованием солнцезащитных кремов с высоким значением защитного фактора.

Нейтропения:

У пациентов, получающих микофенолата мофетил, необходимо регулярно делать анализы крови для мониторинга нейтропении. Нейтропению может вызывать сам микофенолата мофетил, сопутствующие препараты, вирусные инфекции и различные комбинации этих факторов.

Нарушение функции почек:

Следует избегать использования микофенолата мофетила в дозах более 1 г два раза в сутки, нужно также внимательно следить за состоянием пациента.

У больных старческого возраста риск нежелательных явлений может быть выше, чем у более молодых пациентов.

Для профилактики отторжения после пересадки почки, сердца и печени, лечения рефракторного отторжения пересаженной почки ММФ назначают в комбинации с антитимоцитарным глобулином, ОКТ3 (ортоклон мышиных моноклональных антител), циклоспорином и кортикостероидами.

Аномальные лабораторные показатели:

Повышение уровней щелочной фосфатазы, креатинина, гамма-глутамилтранспептидазы, лактатдегидрогеназы, АСТ и АЛТ, гиперкальциемия, гиперлипидемия, гиперурикемия, гиперволемия, гипокальциемия, гипопротеинемия, ацидоз, гипоксия, гипофосфатемия, алкалоз и гипохлоремия.

Обращение с препаратом:

Поскольку микофенолата мофетил в эксперименте на крысах и кроликах проявил тератогенное действие, Майсепт не следует разламывать и нарушать целостность капсулы или таблетки. Необходимо избегать вдыхания порошка, содержащегося в капсулах/таблетках Майсепта или его прямого попадания на кожу или слизистые оболочки. Если это произошло, нужно тщательно промыть данный участок водой с мылом, а глаза – просто водой.

Формы выпуска

Таблетки по 500 мг: по 10 таблеток в блистер из ПВХ/Алюминиевой фольги. По 3, 5, 10 блистеров с инструкцией по применению в картонную пачку.

Капсулы по 250 мг: по 10 капсул в блистер из ПВХ/Алюминиевой фольги. По 3, 5, 10 блистеров с инструкцией по применению в картонную пачку.

Условия хранения

Список Б.
Хранить в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 30°С.
Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года
Не использовать препарат по истечении срока годности.

Условия отпуска

По рецепту.

Производитель:

Панацея Биотек Лтд.,
Б-1/Е-12, Мохан Ко-оп. Индл. Эстейт.
Матхура Роуд, Нью-Дели – 110044,
Индия

ЭКСКЛЮЗИВНЫЙ ПОСТАВЩИК:
ЗАО «КОРАЛ-МЕД»
г. Москва, ул. 26-ти Бакинских Комиссаров, д.9, оф.62
тел. (495) 935-76-65, факс.(495) 434-44-31
www.info@coralmed.ru

И.о. директора ИДКЭЛС — Васильев А.Н.

Представитель фирмы — Тарасова Ю.А.