

УТВЕРЖДЕНА
Приказом Председателя
Комитета фармации
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от « _____ » _____ 201__ г.
№ _____

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

Майфенакс

Торговое название

Майфенакс

Международное непатентованное название

Микофеноловая кислота

Лекарственная форма

Капсулы 250 мг

Состав

Одна капсула содержит

активное вещество: микофенолата мофетила 250 мг,

вспомогательные вещества: крахмал прежелатинизированный, повидон, магния стеарат, натрия кроскармеллоза, желатин, титана диоксид (E171), индигокармин - FD&C голубой 2 (E132), оксид железа желтый и оксид железа красный (E172).

Описание

Твердые желатиновые непрозрачные капсулы, корпус - оранжевого цвета, по оси нанесена надпись «250» черного цвета. Колпачок капсулы - светло-голубого цвета, с надписью «М» черного цвета.

Содержимое капсул – белый или почти белый кристаллический порошок.

Фармакотерапевтическая группа

Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы. Иммунодепрессанты.

Иммунодепрессанты селективные. Микофеноловая кислота.

Код АТХ L04AA06

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

В целом, у больных после пересадки почки и сердца фармакокинетический

профиль микофенолата мофетила (ММФ) одинаков. В раннем посттрансплантационном периоде у пациентов, перенесших пересадку печени и получающих ММФ в дозе 1,5 г, концентрации микофеноловой кислоты (МФК) такие же, как у больных после пересадки почки, получающих ММФ в дозе 1 г.

Всасывание

После перорального приема происходит быстрое и полное всасывание, при первом прохождении через печень микофенолата мофетил превращается в активный метаболит – микофеноловую кислоту (МФК). Прием пищи не влияет на степень всасывания микофенолата мофетила ($AUC_{\text{МФК}}$) при его назначении по 1,5 г два раза в сутки больным после трансплантации почки. Однако максимальная концентрация МФК при приеме препарата во время еды снижается на 40%. Биодоступность микофенолата мофетила при пероральном приеме, в соответствии с величиной $AUC_{\text{МФК}}$ (площади под кривой «концентрация – время»), составляет, в среднем, 94% от таковой при его внутривенном введении.

В раннем посттрансплантационном периоде (до 40 дней после пересадки почки, сердца или печени) средние величины $AUC_{\text{МФК}}$ примерно на 30% ниже, а максимальные концентрации – примерно на 40% ниже, чем в позднем посттрансплантационном периоде (3-6 месяцев после пересадки).

Распределение

Как правило, примерно через 6-12 часов после приема препарата наблюдается вторичное повышение концентрации МФК в плазме, что свидетельствует о печеночно-кишечной рециркуляции препарата. При одновременном назначении холестирамина $AUC_{\text{МФК}}$ снижается примерно на 40%, что свидетельствует о прерывании печеночно-кишечной циркуляции. В клинически значимых концентрациях МФК на 97% связывается с альбумином плазмы.

Метаболизм

МФК метаболизируется, в основном, под действием глюкуронилтрансферазы с образованием фармакологически неактивного фенольного глюкуронида МФК (МФКГ). *In vivo* МФКГ превращается в свободную МФК в ходе печеночно-кишечной рециркуляции.

Выведение

После перорального приема микофенолата мофетила 93% полученной дозы выделяется с мочой, а 6% - с калом. Большая часть (около 87%) введенной дозы выводятся с мочой в виде МФКГ. Незначительные количества препарата (<1% дозы) выводятся с мочой в виде МФК.

Клинически определяемые концентрации МФК и МФКГ не удаляются путем гемодиализа. Однако при более высоких концентрациях МФКГ (>100мкг/мл) некоторая его часть может быть удалена. Секвестранты желчных кислот типа холестирамина снижают $AUC_{\text{МФК}}$, прерывая печеночно-кишечную рециркуляцию.

У больных с *тяжелой хронической почечной недостаточностью* (скорость клубочковой фильтрации < 25 мл/мин/1,73 м²) $AUC_{\text{МФК}}$ была на 28-75% больше, чем у больных с менее выраженным поражением почек. После приема разовой дозы $AUC_{\text{МФКГ}}$ в 3-6 раз больше у больных с тяжелой почечной

недостаточностью, что согласуется с известными данными о почечном выведении МФКГ.

Исследований по многократному введению микофенолата мофетила при тяжелой хронической почечной недостаточности не проводилось.

У больных с *задержкой функции почечного трансплантата* после пересадки средняя AUC_{0-12} для МФК сравнима с таковой у больных, у которых трансплантат начинал функционировать после пересадки без задержки, а среднее значение AUC_{0-12} для МФКГ в плазме было в 2-3 раза больше.

Больные с поражением печени. У пациентов с алкогольным циррозом печени после перорального приема ММФ не выявлено изменений в фармакокинетике МФК и МФКГ, что указывает на то, что поражение паренхимы печени не является противопоказанием для назначения ММФ. Влияние печеночной патологии на этот процесс, вероятно, зависит от конкретного заболевания. В случае болезни печени с преобладанием поражения желчных путей (например, первичный билиарный цирроз) эффект может быть другим.

У больных *пожилого и старческого возраста* (≥ 65 лет) фармакокинетика не изучалась.

Пациенты, принимающие оральные контрацептивы

Совместный прием микофенолата мофетила не оказывает влияние на фармакокинетику оральных контрацептивов. Исследование совместного приема микофенолата мофетила (1 г дважды в сутки) и комбинированных оральных контрацептивов, содержащих этинилэстрадиол (от 0,02 до 0,04 мг) и левоноргестрел (от 0,05 до 0,15 мг), дезогестрел (0,15 мг) или гестодин (от 0,05 до 0,10 мг) с участием 18 женщин, не подвергшихся трансплантации органов (не принимающих другие иммунодепрессанты) на 3 последовательных менструальных циклах, не показало клинически значимого воздействия микофенолата на супрессивную активность оральных контрацептивов в отношении овуляции. Уровни ЛГ (лютеинизирующий гормон), ФСГ (фолликулостимулирующий гормон) и прогестерона в сыворотке не подвергались значительному изменению.

Фармакодинамика

Майфенакс представляет собой иммунодепрессант, ингибитор инозинмонофосфатдегидрогеназы. Его действующее вещество микофенолата мофетил (ММФ) представляет собой 2-морфолиноэтиловый эфир микофеноловой кислоты (МФК). МФК – селективный неконкурентный и обратимый ингибитор инозинмонофосфатдегидрогеназы (ИМФДГ), который подавляет синтез гуанозинового нуклеотида *de novo*. Механизм, путем которого МФК подавляет ферментную активность ИМФДГ, по-видимому, связан с тем, что МФК структурно имитирует как кофактор никотинамиддинуклеотидфосфата, так и катализирующую молекулу воды. Это препятствует окислению ИМФ в ксантозо-5-монофосфат – важнейший этап биосинтеза гуанозинных нуклеотидов. МФК оказывает более выраженное цитостатическое действие на лимфоциты, чем на другие клетки, поскольку пролиферация Т и В-лимфоцитов очень сильно зависит от синтеза пуринов, в

то время как клетки других типов могут переходить на обходные пути метаболизма.

Для профилактики отторжения после пересадки почки, сердца и печени, лечения рефрактерного отторжения пересаженной почки ММФ назначают в комбинации с циклоспорином и кортикостероидами.

Показания к применению

В составе комбинированной терапии с циклоспорином и кортикостероидами:

- профилактика реакции отторжения аллотрансплантата почки, сердца, печени

Способ применения и дозы

Профилактика отторжения трансплантата почки

Майфенакс назначают внутрь в течение 72 ч после трансплантации. Больным с почечным трансплантатом рекомендуется прием по 1,0 г два раза в сутки (суточная доза 2 г).

Профилактика отторжения трансплантата сердца

Майфенакс следует принимать внутрь в течение 5 дней после трансплантации. Рекомендованный режим дозирования – по 1,5 г 2 раза в сутки (суточная доза 3г) в составе комбинированной терапии с циклоспорином и кортикостероидами.

Профилактика отторжения трансплантата печени

Майфенакс следует вводить внутривенно в течение первых 4 дней после трансплантации печени, а также назначают внутрь сразу же после трансплантации, как это будет возможно. Рекомендованный режим дозирования – по 1,5 г 2 раза в сутки (суточная доза 3 г).

Дозирование в особых случаях

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста, перенесших пересадку почки, рекомендуемая доза составляет 1 г два раза в сутки, а после пересадки сердца или печени – 1,5 г два раза в сутки.

Пациенты с хронической почечной недостаточностью

У больных с хронической почечной недостаточностью тяжелой степени (скорость клубочковой фильтрации менее 25 мл/мин/1,73 м²) при трансплантации почки следует избегать доз выше 1 г 2 раза в сутки, за исключением ближайшего посттрансплантационного периода и периода после терапии по поводу острого или рефрактерного отторжения трансплантата. Эти пациенты также должны находиться под тщательным контролем.

Коррекции дозы больным с послеоперационной задержкой функции почечного трансплантата не требуется. Данные о применении препарата у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени, перенесшим пересадку сердца или печени, отсутствуют.

Пациенты с тяжелой печеночной недостаточностью

У пациентов, перенесших пересадку почки и имеющих тяжелое поражение паренхимы печени, коррекция дозы не требуется. Данные о применении

препарата у пациентов с тяжелым поражением паренхимы печени, перенесшим пересадку сердца, отсутствуют.

Лечение отторжения трансплантата

Микофеноловая кислота (МФК) является активным метаболитом микофенолата мофетила. Отторжение трансплантата почки не приводит к изменениям в фармакокинетике МФК, поэтому снижение дозы или отмена терапии Майфенаксом не требуется. Нет оснований для коррекции дозы Майфенакса после остановки отторжения трансплантата. Фармакокинетические данные при отторжении трансплантата печени отсутствуют.

Особые указания по применению

Поскольку микофенолат мофетил в эксперименте на проявил тератогенное действие, не следует нарушать целостность капсул Майфенакса. Необходимо избегать вдыхания порошка, содержащегося в капсулах препарата, или его прямого попадания на кожу или слизистые оболочки. Если это произошло, нужно тщательно промыть данный участок водой с мылом, а глаза - просто водой.

Любой неиспользованный препарат и/или его отходы следует утилизировать в соответствии с местными требованиями.

Побочные действия

Следующие нежелательные реакции были выявлены в ходе клинических испытаний микофенолата мофетила

Основные побочные реакции, связанные с приемом микофенолата мофетила в сочетании с циклоспорином и кортикостероидами, включают диарею, лейкопению, сепсис и рвоту и есть доказательства о более высокой частоте отдельных видов инфекций (см. раздел «Особые указания»).

Злокачественные новообразования:

Пациенты, получающие иммунодепрессанты в комбинации с другими лекарственными средствами, в том числе Майфенакс, находятся в группе повышенного риска развития лимфом и других злокачественных новообразований, особенно кожи (см. раздел «Особые указания»). Лимфопролиферативные заболевания или лимфома были выявлены у 0,6% пациентов перенесших пересадку почки (2 г), сердца или печени, получавших микофенолата мофетил (2 г или 3 г в сутки) в сочетании с другими иммунодепрессантами пациентов после пересадки почек (на дозе 2 г в сутки), сердца и печени, наблюдавшихся не менее 1 года. Рак кожи (исключая меланому) отмечался у 3,6% пациентов; злокачественные новообразования других типов у 1,1% пациентов. Трехлетние данные по безопасности у пациентов после пересадки почки или сердца не выявили каких-либо неожиданных изменений в показателе заболеваемости злокачественных новообразований, по сравнению с годовыми показателями. После пересадки печени больных наблюдали не менее 1 года, но меньше 3 лет.

Оппортунистические инфекции:

Риск оппортунистических инфекций повышен у всех посттрансплантационных пациентов и возрастает с увеличением степени иммуносупрессии (см. раздел

«Особые указания»). При назначении микофенолата мофетила (2 или 3 г в сутки) в комбинации с другими иммунодепрессантами у больных, наблюдавшихся в течение 1 года после пересадки почки (на дозе 2 г/сут), сердца и печени, самыми частыми инфекциями были кандидоз кожи и слизистых оболочек, цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция: ЦМВ виремия/ЦМВ синдром и инфекция, вызванная вирусом простого герпеса. Доля пациентов с ЦМВ виремией/ЦМВ синдромом составила 13,5%.

Пациенты пожилого возраста

Пожилые пациенты (≥ 65 лет) имеют повышенный риск развития побочных реакций вследствие ослабленного иммунитета. При лечении микофенолата мофетилем в рамках комбинированной иммуносупрессивной терапии риск некоторых инфекций (включая тканевые инвазивные формы манифестной цитомегаловирусной инфекции), а также, возможно, желудочно-кишечных кровотечений и отека легких выше у пациентов пожилого возраста, чем у пациентов более молодого возраста.

Побочные реакции, вероятно или возможно связанные с приемом микофенолата мофетила, у пациентов принимающих микофенолата мофетил по поводу пересадки почки, сердца и печени в ходе клинических испытаний при использовании в комбинации с циклоспорином и кортикостероидами

Нежелательные явления разделены по системно-органным классам и перечислены с указанием частоты, используя следующие категории: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $<1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $<1/100$); редко ($\geq 1/10000$ до $<1/1000$); очень редко ($<1/10000$), не известно (невозможно оценить на основе имеющихся данных). В каждой группе, нежелательные явления представлены в порядке убывания серьезности.

Системно-органный класс	Частота	Побочные реакции на лекарственный препарат
Инфекционные и паразитарные заболевания	Очень часто	Сепсис, желудочно-кишечный кандидоз, инфекции мочевыводящих путей, вирус простого герпеса, опоясывающий лишай
	Часто	Пневмония, грипп, инфекции дыхательных путей, кандидоз дыхательных путей, желудочно-кишечные инфекции, кандидоз, гастроэнтерит, инфекции, бронхит, фарингит, синусит, грибковые инфекции кожи, кандидоз кожи, вагинальный кандидоз, ринит
Доброкачественные, злокачественные и неуточнённые новообразования,	Очень часто	-
	Часто	Рак кожи, доброкачественные новообразования кожи

Системно-органый класс	Частота	Побочные реакции на лекарственный препарат
включая кисты и полипы		
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Очень часто	Лейкопения, тромбоцитопения, анемия
	Часто	Панцитопения, лейкоцитоз
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Очень часто	-
	Часто	Ацидоз, гиперкалиемия, гипокалиемия, гипергликемия, гипомагниемия, гипокальциемия, гиперхолестеринемия, гиперлипидемия, гипофосфатемия, гиперурикемия, подагра, анорексия
Психические расстройства	Очень часто	-
	Часто	Возбуждение, спутанность сознания, депрессия, беспокойство, патологическое мышление, бессонница
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	-
	Часто	Судороги, гипертония, тремор, сонливость, миастенический синдром, головокружение, головная боль, парестезии, нарушения вкуса
Нарушения со стороны сердца	Очень часто	-
	Часто	Тахикардия
Нарушения со стороны сосудов	Очень часто	-
	Часто	Артериальная гипотензия, артериальная гипертензия, вазодилатация
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Очень часто	-
	Часто	Плевральной выпот, одышка, кашель
Нарушения со стороны желудочно-	Очень часто	Рвота, боли в животе, диарея, тошнота
	Часто	Желудочно-кишечное кровотечение,

Системно-органный класс	Частота	Побочные реакции на лекарственный препарат
кишечного тракта		перитонит, непроходимость кишечника, колит, язва желудка, язва двенадцатиперстной кишки, гастрит, эзофагит, стоматит, запор, диспепсия, метеоризм, отрыжка
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Очень часто	-
	Часто	Гепатит, желтуха, гипербилирубинемия
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Очень часто	-
	Часто	Гипертрофия кожи, сыпь, акне, алоpecia
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Очень часто	-
	Часто	Артралгия
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Очень часто	-
	Часто	Почечная недостаточность
Общие нарушения и реакции в месте введения	Очень часто	-
	Часто	Отеки, гипертермия, озноб, боль, недомогание, астения
Лабораторные исследования	Очень часто	-
	Часто	Повышение уровня печеночных ферментов, креатинина крови, лактатдегидрогеназы в сыворотке крови, увеличение концентрации мочевины в сыворотке крови, щелочной фосфатазы в крови, снижение массы тела

Следующие нежелательные реакции зарегистрированы в период пострегистрационного применения препарата

Типы побочных реакций во время пострегистрационного применения микофенолата мофетила аналогичны наблюдаемым в контролируемых исследованиях пациентов после трансплантации почек, сердца и печени. Новые побочные реакции, которые были получены во время пострегистрационного применения препарата, описаны ниже с указанием частоты в скобках.

Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ)

Гиперплазия десен ($\geq 1/100$ до $<1/10$), колит, включая цитомегаловирусный колит (часто), панкреатит ($\geq 1/100$ до $<1/10$) и атрофия кишечных ворсин.

Инфекции

Серьезные, угрожающие жизни инфекции, такие как менингит, эндокардит, туберкулез и инфекции, вызванные атипичными микобактериями. У пациентов, принимавших иммунодепрессанты в т.ч. микофенолата мофетил, наблюдались случаи развития нефропатии и случаи прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ), ассоциированной с ВК-вирусом.

Агранулоцитоз ($\geq 1/1000$ до $<1/100$) и нейтропения. Рекомендуется проводить регулярный мониторинг пациентов, принимающих Селлсепт (см. раздел «Особые указания»). Были получены сообщения об апластической анемии и угнетении костного мозга у пациентов, получавших микофенолата мофетил, некоторые из которых закончились смертельным исходом.

Со стороны органов кроветворения и лимфатической системы

Случаи истинной эритроцитарной аплазии (ИЭЦА) были зарегистрированы у пациентов, получавших микофенолата мофетил (см. раздел «Особые указания»).

Единичные случаи аномальной морфологии нейтрофилов, в том числе приобретенной аномалии Пельгера-Хьюита, были отмечены у пациентов принимавших микофенолата мофетил. Эти изменения не связаны с нарушением числа нейтрофилов. Данные изменения могут повлечь "сдвиг влево" в созревании нейтрофилов при гематологических исследованиях, которые могут быть ошибочно интерпретированы т.е. указывать на признаки инфекции у пациентов с ослабленным иммунитетом (принимавших микофенолата мофетил).

Повышенная чувствительность

Зарегистрированы реакции гиперчувствительности, включая ангионевротический отек и анафилактические реакции.

Беременность, послеродовые и перинатальные состояния:

Сообщались случаи спонтанных аборт, в основном в I триместре у пациенток, принимавших микофенолата мофетил (см. раздел «Особые указания/Беременность»).

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Были получены единичные сообщения об интерстициальном заболевании легких и фиброзе легких у пациентов, получавших микофенолата мофетил в комбинации с другими иммунодепрессантами, некоторые из которых привели к смертельному исходу. Также сообщались случаи бронхоэктаза у детей и взрослых (частота неизвестна).

Нарушения со стороны иммунной системы

Сообщались случаи гипогаммаглобулинемии у больных, получавших микофенолата мофетил в сочетании с другими иммунодепрессантами (частота неизвестна).

Противопоказания

- повышенная чувствительность к микофенолата мофетилу, микофеноловой кислоте или любому из компонентов препарата
- дефицит гипоксантин-гуанин фосфорибозилтрансферазы (синдромы Леша-Найена и Келли-Зигмиллера)
- одновременный прием с азатиоприном
- детский и подростковый возраст до 18 лет
- женщины детородного возраста, которые не используют высокоэффективные методы контрацепции
- женщины детородного возраста, пока не получен отрицательный результат обследования на беременность, чтобы исключить непреднамеренное использование во время беременности
- беременность, по причине тератогенных и мутагенных свойств препарата
- период лактации

Лекарственные взаимодействия

Ацикловир.

Повышенные концентрации ацикловира в плазме наблюдались при одновременном приеме ацикловира и микофенолата мофетила в сравнении с приемом препаратов по отдельности. Изменения фармакокинетики МФКГ (фенольного глюкуронида МФК) было минимальным (повышение МФКГ на 8%) и не являются клинически значительными. Поскольку концентрации МФКГ в плазме повышаются при почечной недостаточности, как и концентрации ацикловира, есть вероятность, что эти два препарата конкурируют в отношении канальцевой секреции, или их пролекарства, например, валацикловир, что может приводить к дальнейшему повышению концентрации обоих лекарственных средств.

Антациды и ингибиторы протонной помпы (ИПП)

Воздействие МФК было снижено при приеме микофенолата мофетила (ММФ) с антацидами, такими как гидроксиды магния и алюминия и ИПП, в том числе и лансопразолом и пантопразолом. Не выявлено существенной разницы в частоте отторжения трансплантата или потери трансплантата между пациентами, получающими ММФ и ИПП и пациентами, не принимающими ИПП. Эти данные подтверждает экстраполяция этого результата для всех антацидов, потому что снижение воздействия при совместном приеме ММФ и гидроксидами магния и алюминия значительно меньше, чем при совместном введении ММФ и ИПП.

Холестирамин

После назначения разовой дозы 1,5 г микофенолата мофетила здоровым добровольцам, предварительно принимавшим по 4 г холестирамина 3 раза в сутки на протяжении 4 дней, наблюдалось уменьшение AUC МФК на 40%. Сопутствующий прием проводить с осторожностью, поскольку это может снизить эффективность микофенолата мофетила.

Лекарственные препараты, влияющие на печёночно-кишечную рециркуляцию

Следует применять с осторожностью лекарственные средства, которые мешают кишечно-печёночной циркуляции по причине возможного снижения эффективности микофенолата мофетила.

Циклоспорин А

Фармакокинетика циклоспорина А (CsA) не зависит от приема микофенолата мофетила.

Но при отмене сопутствующего лечения циклоспорином, возможно увеличение AUC МФК примерно на 30%. CsA мешает кишечно-печёночной циркуляции МФК, что приводит к снижению воздействия МФК на 30-50% у больных после трансплантации почек, получавших микофенолата мофетил и CsA по сравнению с пациентами, получавшими сиролimus или белатасепт и аналогичные дозы микофенолата мофетила. И наоборот, следует ожидать изменения воздействия МФК при переключении пациентов с CsA на один из иммунодепрессантов, которые не мешают кишечно-печёночной циркуляции МФК.

Телмисартан

Одновременный прием телмисартана и микофенолата мофетила привел к приблизительно 30% снижению концентрации МФК. Телмисартан изменяет выведение МФК путем усиления синтеза PPAR гамма (гамма-рецептор, активируемый пролифератором пероксисом), что в свою очередь приводит к усилению синтеза и активности UGT1A9. При сравнении частоты отторжения трансплантата, частоты потери трансплантата или неблагоприятных событий между пациентами, получающими микофенолата мофетил с и без сопутствующего приема телмисартана, клинических последствий фармакокинетического взаимодействия не отмечено.

Ганцикловир

По результатам исследования с разовым пероральным приемом рекомендованных доз микофенолата мофетила и в/в ганцикловира, с учетом известного влияния почечной недостаточности на фармакокинетику микофенолата мофетила 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 Майфенакса не нужно. Если Майфенакс, ганцикловир и его аналоги, такие как валганцикловир, назначают больным с почечной недостаточностью, необходимо придерживаться рекомендованного для ганцикловира режима дозирования и тщательно наблюдать больных.

Оральные контрацептивы

Микофенолата мофетил не влияет на фармакокинетику и фармакодинамику оральных контрацептивов при одновременном применении.

Рифампицин

У пациентов принимающих циклоспорин, одновременный прием микофенолата мофетила и рифампицина приводит к снижению действия МФК (AUC 0-12ч) от 18% до 70%. Рекомендуется контролировать уровни МФК и регулировать дозы микофенолата мофетила, поддерживая клиническую эффективность при одновременном применении рифампицина.

Севеламер

Одновременное применение севеламера и микофенолата мофетила снижает C_{\max} и AUC0-12 МФК на 30% и 25%, соответственно без клинических последствий (т.е. отторжения трансплантата). Рекомендуется, принимать Майфенакс, по крайней мере, за час до или через три часа после приема севеламера, чтобы минимизировать воздействие абсорбции МФК. Нет данных по взаимодействию микофенолата мофетила с другими фосфатсвязывающими препаратами, не включая севеламер.

Триметоприм/сульфаметоксазол

Не наблюдалось воздействия на биодоступность МФК.

Норфлоксацин и метронидазол

У здоровых добровольцев, значимого взаимодействия не наблюдалось, при приеме микофенолата мофетила одновременно с норфлоксацином и отдельно с метронидазолом. Но одновременное назначение МФК в комбинации с норфлоксацином и метронидазолом снижает воздействие МФК на 30% после однократного приема микофенолата мофетила.

Ципрофлоксацин и амоксициллин в комбинации с клавулановой кислотой

У пациентов после трансплантации почек в дни непосредственно после перорального приема ципрофлоксацина или амоксициллина в комбинации с клавулановой кислотой наблюдается снижение минимальной концентрации МФК на 50%. При продолжении антибактериальной терапии данный эффект снижается, а после прекращения терапии исчезает. Изменение дозы МФК не требуется, если нет точного представления изменения общей экспозиции МФК. Таким образом, изменение дозы Майфенакса не требуется при отсутствии клинических признаков дисфункции трансплантата. Тем не менее, должен проводиться клинический контроль при сочетании и сразу после лечения антибиотиками.

Такролимус

При одновременном назначении не выявлено влияния на AUC и C_{\max} МФК у пациентов после пересадки печени. У больных после пересадки печени AUC такролимуса после многократного приема МФК в дозе 1,5 г 2 раза в сутки возрастала примерно на 20%. У пациентов после трансплантации почек назначение микофенолата мофетила не влияло на концентрацию такролимуса.

Другие взаимодействия

При одновременном назначении пробенецида и микофенолата мофетила обезьянам отмечалось увеличение AUC МФК 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 с подавленным иммунитетом. Антителообразование в ответ на другие вакцины может быть снижено.

Дети

Исследования взаимодействия проводились только среди взрослых.

Особые указания

Злокачественные новообразования

Как и на фоне комбинированной иммуносупрессии вообще, так и при назначении Майфенакса как компонента иммуносупрессивной схемы имеется повышенный риск развития лимфом и других злокачественных новообразований, особенно кожи. Этот риск, по-видимому, связан не с применением какого-либо препарата как такового, а с интенсивностью и продолжительностью иммуносупрессии. Стандартной рекомендацией снижения риска рака кожи, является ограничение воздействия солнечных и УФ-лучей путем ношения соответствующей закрытой одежды и использования солнцезащитных кремов с высоким значением защитного фактора.

Инфекции

Пациенты, получавшие иммунодепрессанты, в том числе Майфенакс, подвергаются повышенному риску появления оппортунистических инфекций (бактериальных, грибковых, вирусных и протозойных), смертельных инфекций и сепсиса. Среди оппортунистических инфекций наиболее часто встречаются такие латентные вирусные реактивации, как реактивация вируса гепатита В или С и инфекции, вызванные полиомавирусами (Полиомавирус человека 1 (ВК вирус) ассоциированный с вирусом Джона Каннингема, который в свою очередь связан с прогрессивной мультифокальной лейкоэнцефалопатией (ПМЛ). Зарегистрированы случаи гепатита вследствие реактивации вируса гепатита В или гепатита С у пациентов-носителей, получавших иммунодепрессанты. Эти инфекции часто связаны с чрезмерным подавлением иммунной системы, и могут привести к серьезным или смертельным состояниям, которые следует учитывать врачу при дифференциальной диагностике пациентов с ослабленным иммунитетом, нарушенной функцией почек или неврологическими симптомами.

Зарегистрированы случаи гипогаммаглобулинемии в связи с рецидивирующими инфекциями у пациентов, получающих микофенолата мофетил в сочетании с другими иммунодепрессантами. В некоторых случаях переход от микофенолата мофетила к альтернативному иммунодепрессанту привел к нормализации сывороточных уровней IgG. Пациентам, у которых развились рецидивирующие инфекции на фоне приема Майфенакса, следует измерить количество иммуноглобулинов в сыворотке крови. В случаях длительной, клинически значимой гипогаммаглобулинемии следует

рассмотреть надлежащие клинические меры с учетом цитостатического эффекта, который микофеноловая кислота оказывает на Т- и В-лимфоциты. Опубликованы сообщения о случаях бронхоэктаза у взрослых и детей, которые получали микофенолата мофетил в сочетании с другими иммунодепрессантами. В некоторых случаях переход с микофенолата мофетила на другой иммунодепрессант, привел к улучшению респираторных симптомов. Риск бронхоэктаза может быть связан с гипогаммаглобулинемией или прямым влиянием на легкие. Также получены отдельные сообщения об интерстициальном заболевании легких и легочном фиброзе, некоторые из которых были смертельными. Рекомендуется обследовать пациентов, у которых появились стойкие легочные симптомы, такие как кашель и одышка.

Кровь и иммунная система

Особое внимание следует обратить на возможность развития нейтропении у пациентов принимающих Майфенакс. Нейтропения может быть связана как с приемом Майфенакса, так и с применением других лекарственных препаратов, вирусными инфекциями или сочетанием этих причин. При лечении микофенолата мофетилом необходимо определять развернутую формулу крови в течение первого месяца - еженедельно, в течение второго и третьего месяцев лечения - 2 раза в месяц, а затем на протяжении первого года - ежемесячно. При возникновении нейтропении (абсолютное число нейтрофилов менее $1,3 \times 10^3/\text{мкл}$) необходимо прервать лечение Майфенаксом или уменьшить дозу. Случаи развития парциальной красноклеточной аплазии (ПККА) наблюдались у пациентов, принимавших микофенолата мофетил в комбинации с другими иммуносупрессивными препаратами. Механизм влияния микофенолата мофетила на ПККА неизвестен. Развитие ПККА можно остановить путем снижения дозы или отмены терапии Майфенаксом. Изменения схемы терапии Майфенаксом следует проводить только под надлежащим контролем пациента для того, чтобы свести к минимуму риск отторжения трансплантата.

Больные, получающие Майфенакс, должны быть проинформированы о необходимости сразу же сообщать врачу о любых признаках инфекции, кровоточивости, кровотечениях или других признаках угнетения деятельности костного мозга.

Пациентов следует предупредить, что во время лечения Майфенаксом, прививки могут быть менее эффективными и поэтому следует избегать использования живых ослабленных вакцин. Вакцинация против гриппа может так же повлиять на терапию. Медицинским работникам, назначающим препарат, следует обратиться к национальным руководствам по вакцинации против гриппа.

Влияние на ЖКТ

Поскольку прием Майфенакса может сопровождаться побочными реакциями со стороны ЖКТ, включая редкие побочные явления, такие как, изъязвление слизистой оболочки ЖКТ, желудочно-кишечные кровотечения, перфорации ЖКТ, необходимо соблюдать осторожность при назначении Майфенакса больным с заболеваниями пищеварительного тракта в стадии обострения.

Поскольку микофенолата мофетил является ингибитором инозин-монофосфат-дегидрогеназа (ИМФДГ), то с теоретической точки зрения, не следует назначать его пациентам с редким генетически обусловленным наследственным дефицитом гипоксантин-гуанин фосфорибозилтрансферазы (синдромы Леша-Найена и Келли-Зигмиллера).

Взаимодействия

Следует проявлять осторожность при замене комбинированной терапии с иммунодепрессантами, которые препятствуют кишечно-печёночной рециркуляции МФК, например, циклоспорин на другие препараты, не имеющие этого эффекта, например, сиролимус, белатасепт, или наоборот, что может привести к изменениям эффектов МФК. Препараты других классов, которые препятствуют кишечно-печёночной циркуляции МФК, например, холестирамин, следует использовать с осторожностью из-за способности снижать уровень МФК в плазме и его эффективность.

Не рекомендуется принимать Майфенакс одновременно с азатиоприном, поскольку подобная комбинация не была изучена.

Соотношение риск / польза микофенолата мофетила в сочетании с такролимусом или сиролимусом не установлено.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты по сравнению с более молодыми лицами имеют повышенный риск развития неблагоприятных явлений, таких как инфекции (в том числе инвазивная тканевая цитомегаловирусная инфекция), желудочно-кишечные кровотечения и отек легких.

Тератогенные эффекты

Микофенолат оказывает сильное тератогенное воздействие на человека. Самопроизвольный аборт (частота 45-49%) и врожденные пороки развития (примерная частота 23-27%) были зарегистрированы после воздействия ММФ во время беременности. Поэтому Майфенакс противопоказан при беременности, за исключением случаев отсутствия альтернативных методов лечения для предотвращения отторжения трансплантата. Женщины и мужчины репродуктивного возраста должны быть осведомлены о рисках и следовать рекомендациям, приведенным в разделе «Контрацепция». Врач должен проверить, что женщины и мужчины, принимающие микофенолат, понимают риск вреда для ребенка, необходимость эффективной контрацепции, а также немедленной консультации со своим врачом, при возможной беременности.

Контрацепция

Из-за генотоксичного и тератогенного потенциала микофенолата мофетила, женщинам детородного возраста следует использовать две надежные формы контрацепции одновременно до начала терапии Майфенаксом, во время терапии и в течение шести недель после прекращения терапии; если воздержание не является выбранным методом контрацепции.

Сексуально активным мужчинам, рекомендуется использовать презервативы во время лечения и в течение, по крайней мере, 90 дней после прекращения лечения. Использование презервативов относится как к репродуктивно здоровым, так мужчинам после вазэктомии вследствие наличия рисков,

связанных с передачей семенной жидкости. Кроме того, женщинам-партнерам мужчин, получавших Майфенакс, рекомендуется использовать высоко эффективную контрацепцию во время лечения и в течение в общей сложности 90 дней после приема последней дозы Майфенакса.

Микофеноловая кислота обладает выраженными тератогенными свойствами и повышает риск самопроизвольных выкидышей и формирования врожденных пороков развития у плода во время приема при беременности.

Беременность

Использование Майфенакса во время беременности противопоказано и возможно лишь в тех случаях, когда нет более подходящей альтернативной терапии. Терапию Майфенаксом не следует начинать до тех пор, пока не будет получен отрицательный результат обследования на беременность.

Женщины и мужчины репродуктивного возраста должны быть осведомлены о повышенном риске выкидыша и врожденных пороков развития в начале лечения и получить консультацию о способах контрацепции и планирования.

Перед началом терапии Майфенаксом, женщины детородного возраста должны пройти тест на беременность, чтобы исключить непреднамеренное воздействие микофенолата на эмбрион. Рекомендовано два анализа сыворотки или мочи на наличие беременности с чувствительностью не менее 25 мМЕ / мл; второй анализ проводится через 8 - 10 дней после первого и непосредственно перед началом приема микофенолата мофетила. Тесты на беременность необходимо повторять при наличии клинической необходимости (например, после перерыва в контрацепции). Результаты всех тестов на беременность должны быть обсуждены с пациентом. Пациенты должны быть проинструктированы о немедленном обращении к врачу при наступлении беременности.

Микофенолат является препаратом с мощным тератогенным действием, и вызывает повышенный риск спонтанных аборт и врожденных пороков развития в случае приема во время беременности;

- Спонтанные аборт были зарегистрированы у 45 - 49% беременных женщин, принимавших микофенолата мофетил, по сравнению с 12 - 33% пациентов после пересадки солидных органов, получающих другие иммунодепрессанты (не включая микофенолата мофетил).
- На основе сообщений в литературе, пороки развития зарегистрированы у 23 - 27% детей, родившихся живыми у женщин, принимавших микофенолата мофетил во время беременности (по сравнению с 2 - 3% детей, родившихся живыми в общей популяции и примерно 4 - 5% живорожденных детей у пациентов после пересадки солидных органов, получавших другие иммунодепрессанты, не включая микофенолата мофетил).

Врожденные пороки развития, в том числе сообщения о множественных пороках, получены в пострегистрационный период у детей пациенток, принимавших микофенолата мофетил во время беременности в сочетании с другими иммунодепрессантами. Чаще всего сообщалось о следующих пороках развития:

- Аномалии уха (например, аномальная форма или отсутствие внешнего/среднего уха), атрезия наружного слухового прохода;
- Врожденные пороки сердца, такие как дефекты предсердной и межжелудочковой перегородки;
- Пороки развития лица, такие как заячья губа, волчья пасть, микрогнатия и гипертелоризм орбит;
- Аномалии глаз (например, колобома, офтальмомикрия);
- пороки развития ушей (например, неправильная форма или отсутствие внешнего/внутреннего уха)
- Пороки развития пальцев (например, полидактилия, синдактилия, брахидактилия);
- Пороки развития трахеи и пищевода (например, атрезия пищевода);
- Пороки развития нервной системы, такие как расщелина позвоночника, spina bifida;
- Пороки развития почек.

Кроме того получены отдельные сообщения о следующих пороках:

- Микрофтальмия;
- Врожденная киста сосудистого сплетения;
- Агенезия прозрачной перегородки;
- Агенезия обонятельного нерва.

Исследования на животных показали репродуктивную токсичность препарата.

Период лактации

Микофенолата мофетил был выявлен в молоке кормящих крыс. Неизвестно выделяется ли это вещество в материнское молоко человека. Из-за возникновения возможных тяжелых побочных реакций вследствие приема микофенолата мофетила при грудном вскармливании, Майфенакс противопоказан кормящим матерям.

Дополнительные меры предосторожности

Пациенты не должны сдавать донорскую кровь во время терапии и в течение 6 недель после прекращения приема микофенолата. Мужчины не могут быть донорами спермы во время терапии или в течение 90 дней после прекращения приема микофенолата.

Особенности влияния на способность управлять транспортными средствами или потенциально опасными механизмами

Исследований влияния препарата на способность управлять транспортными средствами и механизмами не проводилось. Фармакодинамический профиль препарата и информация о нежелательных реакциях свидетельствуют о малой вероятности такого влияния.

Передозировка

Симптомы: ожидается, что передозировка микофенолата мофетила вероятно приведет к чрезмерной иммуносупрессии, повышению чувствительности к инфекциям, угнетению костного мозга.

Лечение: при развитии нейтропении – снизить дозу или прервать лечение Майфенаксом.

МФК и МФКГ нельзя вывести из организма методом гемодиализа. Препараты, связывающие желчные кислоты, например, холестирамин, могут способствовать устранению микофеноловой кислоты из организма, увеличивая ее экскрецию.

Форма выпуска и упаковка

По 10 капсул помещают в контурную ячейковую упаковку из фольги алюминиевой и пленки поливинилхлоридной. По 10 упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25° С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

3 года

Препарат не следует использовать по истечении указанного на упаковке срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель и упаковщик

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company,
Pallagi út 13, 4042 Debrecen, Венгрия

Владелец регистрационного удостоверения

«Teva Pharmaceutical Industries Limited»,
5 Basel St, PO Box 3190, Petach Tikva, 49131, Израиль

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара):

ТОО «ратиофарм Казахстан», 050059 (А15Е2Р), г. Алматы, пр. Аль-Фараби 17/1, БЦ Нурлы-Тау, 5Б, 6 этаж. Телефон: (727)3251615

Наименование, адрес и контактные данные организации, на территории Республики Казахстан, ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:

ТОО «ратиофарм Казахстан», 050059 (А15Е2Р), г. Алматы, пр. Аль-Фараби 17/1, БЦ Нурлы-Тау, 5Б, 6 этаж. Телефон: (727)3251642, мобильный +7(701)9240368, e-mail: safety.kazakhstan@tevapharm.com