

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

МІФЕНАКС®

(MYFENAX®)

Склад:

діюча речовина: мікофенолату мофетил;

1 капсула містить мікофенолату мофетилу 250 мг;

допоміжні речовини: крохмаль прежелатинізований, повідон, натрію кроскармелоза, магнію стеарат;

оболонка: желатин, індигокармін (Е 132), титану діоксид (Е 171), заліза оксид червоний (Е 172), заліза оксид жовтий (Е 172).

Лікарська форма. Капсули тверді.

Основні фізико-хімічні властивості: тверді желатинові капсули № 1, наповнені порошком білого або майже білого кольору;

кришечка: непрозора, блакитного кольору, з поздовжнім написом «М», нанесеним чорним чорнилом;

корпус: непрозорий, коричневого кольору, з поздовжнім написом «250», нанесеним чорним чорнилом.

Фармакотерапевтична група.

Селективні імуносупресивні препарати. Кислота мікофенолова. Код АТХ L04A A06.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Мікофенолату мофетил – це 2-морфоліноетиловий ефір мікофенолової кислоти (МФК). МФК – потужний селективний неконкурентний і оборотний інгібітор інозинмонофосфатдегідрогенази (ІМФДГ), що пригнічує синтез гуанозинових нуклеотидів *de novo* без включення в ДНК. МФК

чинить більш виражену цитостатичну дію на лімфоцити, ніж на інші клітини, оскільки проліферація Т- і В-лімфоцитів дуже залежить від синтезу пуринів *de novo*, у той час як клітини інших типів можуть переходити на обхідні шляхи метаболізму.

Фармакокінетика.

Всмоктування

Після перорального прийому відбувається швидке і повне всмоктування та повний передсистемний метаболізм мікофенолату мофетилу з утворенням активного метаболіту МФК. Як це підтверджується супресією гострого відторгнення після трансплантації нирки, імуносупресорна дія мікофенолату корелює з концентрацією МФК.

Середня біодоступність мікофенолату мофетилу при пероральному прийомі, відповідно до величини $AUC_{\text{МФК}}$ (площа під кривою «концентрація-час»), становить 94% відносно внутрішньовенного введення мікофенолату мофетилу. Прийом їжі не впливає на ступінь всмоктування ($AUC_{\text{МФК}}$) мікофенолату мофетилу при його призначенні по 1,5 г 2 рази на добу пацієнтам після трансплантації нирки. Проте C_{max} МФК при прийомі препарату під час вживання їжі знижується на 40%. Після перорального прийому концентрація мікофенолату мофетилу у плазмі крові системно не визначається.

Розподіл

У результаті ентєрогепатичної рециркуляції вторинне підвищення концентрації МФК у плазмі крові, як правило, спостерігається через 6-12 годин після прийому препарату. При одночасному застосуванні з холестираміном (4 г 3 рази на добу) $AUC_{\text{МФК}}$ знижується приблизно на 40%, що свідчить про значний ступінь ентєрогепатичної рециркуляції.

МФК у клінічно значущих концентраціях на 97% зв'язується з альбумінами плазми крові.

Метаболізм

МФК метаболізується в основному під дією глюкуронілтрансфєрази (ізоформа UGT1A9) з утворенням неактивного фенольного глюкуроніду МФК (МФКГ). *In vivo* МФКГ перетворюється назад у вільну МФК під час ентєрогепатичної рециркуляції. Також утворюється більш низький ацилглюкуронід (АцМФКГ), який є фармакологічно активним і, можливо, є причиною виникнення деяких побічних ефектів мікофенолату мофетилу (діарея, лейкопенія).

Виведення

Незначні кількості препарату (<1% дози) виводяться із сечею у вигляді МФК. Після перорального прийому радіоактивно міченого мікофенолату мофетилу введена доза виділяється повністю; 93% введеної дози виділяється із сечею, а 6% – із калом. Велика частина (приблизно 87%) введеної дози виводиться із сечею у вигляді МФКГ.

У концентраціях, які зустрічаються у клінічній практиці, МФК та МФКГ не виводяться за допомогою гемодіалізу. Проте при вищих концентраціях МФКГ (>100 мкг/мл) невелика його кількість може бути видалена. Порушуючи ентєрогепатичну рециркуляцію препарату Міфєнакс[®], секвестранти жовчних кислот типу холестираміну знижують $AUC_{\text{МФК}}$ (див. розділ «Передозування»).

Фармакокінетика (усі етапи крім всмоктування) мікофєнолової кислоти залежить від кількох переносників. Транспортний поліпептид органічних аніонів і білок 2, асоційований із

множинною стійкістю до лікарських засобів, беруть участь у фармакокінетиці (усі етапи крім всмоктування) мікофенолової кислоти; ізоформи транспортного поліпептиду органічних аніонів, білок 2, асоційований із множинною стійкістю до лікарських засобів, і білок резистентності раку молочної залози є переносниками, які пов'язані з біліарною екскрецією глюкуронідів. Білок 1 множинної стійкості до лікарських засобів також може транспортувати мікофенолову кислоту, однак його внесок, схоже, зводиться до процесу всмоктування. У нирках мікофенолова кислота і її метаболіти потужно взаємодіють із нирковими переносниками органічних аніонів.

У ранньому періоді після трансплантації (<40 днів після трансплантації) пацієнти з трансплантатом нирки, серця та печінки мають середні AUC_{MFK} приблизно на 30% нижче і C_{max} приблизно на 40% нижче порівняно з пізнім періодом після трансплантації (3-6 місяців після трансплантації).

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти з нирковою недостатністю

У дослідженні з однократним прийомом препарату середня AUC_{MFK} у плазмі крові була на 28-75% більша у пацієнтів із тяжкою хронічною нирковою недостатністю (швидкість клубочкової фільтрації <25 мл/хв/1,73 м²), ніж у здорових добровольців та хворих із менш вираженими ураженнями нирок. Однак після прийому однократної дози середня AUC фенольного глюкуроніду мікофенолової кислоти була у 3-6 разів більша у пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю, ніж у пацієнтів з легкою нирковою недостатністю та у здорових добровольців, що узгоджується з відомими даними про виведення фенольного глюкуроніду мікофенолової кислоти нирками. Дослідження багаторазового застосування мікофенолату мофетилу при тяжкій нирковій недостатності не проводили. Немає даних щодо пацієнтів із тяжкою хронічною нирковою недостатністю після трансплантації серця і печінки.

Затримка функції ниркового трансплантата

У пацієнтів із затримкою функції ниркового трансплантата після пересадки середнє значення AUC_{0-12} для мікофенолової кислоти було порівняне з таким у хворих, у яких трансплантат починав функціонувати після пересадки без затримки. Середнє значення AUC_{0-12} для фенольного глюкуроніду мікофенолової кислоти у плазмі крові було в 2-3 рази більшим, ніж у хворих, у яких трансплантат починав функціонувати після пересадки без затримки. Можливе транзиторне підвищення вільної фракції і концентрації мікофенолової кислоти у плазмі крові у пацієнтів із затримкою функції ниркового трансплантата. Корекція дози препарату Міфенакс® у таких випадках не потрібна.

Пацієнти з печінковою недостатністю

У добровольців з алкогольним цирозом печінки було виявлено, що ураження паренхіми печінки відносно не впливає на процес глюкуронідації мікофенолової кислоти. Вплив печінкової патології на цей процес залежить від конкретного захворювання. Однак у разі захворювання печінки з переважним ураженням жовчних шляхів (наприклад, первинний біліарний цироз) ефект може бути іншим.

Діти

Фармакокінетичні параметри вивчали у дітей після трансплантації нирки (віком від 2 до 18 років), які отримували мікофенолату мофетил у дозі 600 мг/м² перорально двічі на добу. При

застосуванні цієї дози AUC_{MFK} була подібною до такої у дорослих пацієнтів після трансплантації нирки, які отримували препарат Міфенакс® у дозі 1 г 2 рази на добу в ранньому і пізньому посттрансплантаційному періодах. Величина AUC_{MFK} у різних вікових групах була порівняною в ранньому і пізньому посттрансплантаційному періодах.

Пацієнти літнього віку

Не виявлено, що фармакокінетика мікофенолату мофетилу та його метаболітів змінюється у пацієнтів літнього віку (≥ 65 років) порівняно з молодшими пацієнтами після трансплантації.

Пацієнти, які приймають пероральні контрацептиви

Мікофенолату мофетил не впливає на фармакокінетику пероральних контрацептивів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

При одночасному прийомі з комбінованими пероральними контрацептивами, що містять етинілестрадіол (0,02-0,04 мг) і левоноргестрел (0,05-0,15 мг), дезогестрел (0,15 мг) або гестоден (0,05-0,1 мг), препарат Міфенакс® (1 г 2 рази на добу) у дослідженні з участю 18 жінок після трансплантації, які не отримували інші імуносупресанти, не виявлено клінічно значущого впливу на пригнічення овуляції під дією пероральних контрацептивів. Рівень прогестерону, лютеїнізуючого гормону і фолікулостимулюючого гормону суттєво не змінювався.

Клінічні характеристики.

Показання.

Міфенакс® призначають у складі комбінованої терапії з циклоспорином та кортикостероїдами для профілактики гострого відторгнення органа у пацієнтів з алогенною трансплантацією нирки, серця або печінки.

Протипоказання.

Реакції гіперчутливості до мікофенолату мофетилу, мікофенолової кислоти або будь-якої з допоміжних речовин. При застосуванні препарату Міфенакс® спостерігали випадки реакцій гіперчутливості (див. розділ «Побічні реакції»).

Міфенакс® не слід призначати жінкам репродуктивного віку, які не застосовують ефективні методи контрацепції (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Лікування препаратом Міфенакс® не слід розпочинати для жінок репродуктивного віку, які не зробили тест на вагітність, для уникнення випадкового застосування препарату у період вагітності (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Міфенакс® не слід застосовувати у період вагітності, окрім випадків, коли відсутнє альтернативне лікування для запобігання відторгненню трансплантата (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Міфенакс® не слід застосовувати у період годування груддю (див. розділ «Застосування у період

вагітності або годування груддю»).

Особливі заходи безпеки.

Оскільки у мікофенолату мофетилу виявлено тератогенну дію, капсули препарату не слід відкривати або розламувати. Необхідно уникати вдихання порошку, що міститься в капсулах, або його прямого потрапляння на шкіру чи слизові оболонки. Якщо це відбулося, потрібно ретельно промити уражену ділянку водою з милом, а очі – лише водою.

Невикористаний препарат слід утилізувати згідно з місцевими вимогами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Ацикловір. Плазмові концентрації ацикловіру вищі при застосуванні разом із мікофенолату мофетилу порівняно з введенням лише ацикловіру. Зміни у фармакокінетиці фенольного глюкуроніду мікофенолової кислоти (збільшення на 8% для МФКГ) були мінімальними і не вважалися клінічно значущими. Внаслідок того, що плазмові концентрації МФКГ як і концентрації ацикловіру підвищуються при наявності порушення нирок, існує можливість того, що мікофенолату мофетил та ацикловір або його проліки, наприклад валацикловір, будуть конкурувати за тубулярну секрецію, та може спостерігатися подальше підвищення концентрацій обох речовин.

Антациди та інгібітори протонної помпи (ІПП). Спостерігалось зниження впливу мікофенолової кислоти (МФК), коли антациди, такі як магнію і алюмінію гідроксиди, і ІПП, в тому числі і лансопразол, пантопразол застосовували разом з мікофенолату мофетилу. При порівнянні швидкості відторгнення трансплантата або рівня втрати трансплантата між пацієнтами, які разом з мікофенолату мофетилу приймають ІПП, і тими пацієнтами, які не приймають ІПП, ніяких істотних відмінностей не було. Ці дані підтверджують екстраполяцію цих результатів на всі антациди, оскільки зменшення впливу при одночасному застосуванні мікофенолату мофетилу з магнієвими і алюмінієвими гідроксидами значно менше, ніж при одночасному застосуванні мікофенолату мофетилу та ІПП.

Лікарські засоби, що порушують ентерогепатичну циркуляцію (наприклад холестирамін, циклоспорин А, антибіотики). Слід обережно підходити до лікарських засобів, які порушують ентерогепатичну циркуляцію, враховуючи їх потенційну здатність знижувати ефективність мікофенолату мофетилу.

Холестирамін. Після застосування однократної дози 1,5 г мікофенолату мофетилу здоровим добровольцям, які попередньо застосовували по 4 г холестираміну 3 рази на добу протягом 4 днів, спостерігалось зменшення AUC_{MFK} на 40% (див. розділи «Особливості застосування», «Фармакокінетика»). Слід обережно підходити до одночасного застосування мікофенолату мофетилу та холестираміну, враховуючи потенційну здатність зниження ефективності мікофенолату мофетилу.

Циклоспорин А. Фармакокінетика циклоспорину А не змінюється при застосуванні мікофенолату мофетилу. Навпаки, при припиненні одночасного лікування циклоспорином можна очікувати підвищення AUC_{MFK} приблизно на 30%. Циклоспорин А впливає на ентерогепатичну рециркуляцію МФК, що призводить до зниження експозиції МФК на 30-50% у хворих після трансплантації нирки, які отримували мікофенолату мофетил і циклоспорин А

порівняно з пацієнтами, які отримували сиролімум або белатацепт та аналогічні дози мікофенолату мофетилу (див. також розділ «Особливості застосування»). І навпаки, зміни експозиції МФК слід очікувати при переведенні пацієнтів з циклоспорину А на один з імуносупресантів, які не впливають на enteroгепатичний цикл МФК.

Антибіотики, які зменшують кількість бактерій, що продукують β -глюкуронідазу, у кишечнику (наприклад аміноглікозиди, цефалоспорины, фторхінолони та пеніциліни), можуть впливати на ентерогепатичну циркуляцію МФКГ/МФК, що може призводити до зниження системної експозиції МФК. Наявна інформація щодо зазначених нижче антибіотиків.

Ципрофлоксацин та амоксицилін з клавулоновою кислотою. Повідомляли про зниження предозової (мінімальної) концентрації МФК приблизно на 50% протягом декількох днів після перорального застосування ципрофлоксацину чи амоксициліну з клавулоновою кислотою у пацієнтів з нирковими трансплантатами. Із продовженням антибіотикотерапії даний ефект мав тенденцію до зменшення та зникав після припинення лікування антибіотиками. Зміни предозового рівня не можуть точно свідчити про зміни загальної експозиції МФК. Відповідно, зазвичай немає необхідності у зміні дози мікофенолату мофетилу у разі відсутності клінічних ознак дисфункції трансплантата. Однак необхідно проводити ретельний клінічний моніторинг під час комбінованого лікування і невдовзі після лікування антибіотиками.

Норфлоксацин та метронідазол. У здорових добровольців не спостерігалось значущої взаємодії при одночасному застосуванні мікофенолату мофетилу з норфлоксацином та метронідазолом окремо. Проте комбінація норфлоксацину та метронідазолу може зменшувати експозицію МФК приблизно на 30% після одноразового застосування мікофенолату мофетилу.

Триметоприм/сульфаметоксазол. Ніякого впливу на біодоступність МФК не спостерігалось.

Лікарські засоби, які впливають на глюкуронізацію (наприклад ізавуконазол, телмісартан).

Одночасне застосування лікарських засобів, які впливають на глюкуронізацію МФК, може змінити експозицію МФК. Тому рекомендується проявляти обережність під час застосування цих лікарських засобів одночасно з мікофенолату мофетилом.

Ізавуконазол. Збільшення $AUC_{0-\infty}$ МФК на 35% спостерігалось під час одночасного застосування з ізавуконазолом.

Телмісартан. Одночасне застосування телмісартану і мікофенолату мофетилу призводить до зниження концентрації МФК приблизно на 30%. Телмісартан впливає на елімінацію МФК шляхом підвищення експресії гамма-рецепторів, які активують проліферацію пероксисом, що, у свою чергу, призводить до посилення експресії та активності UGT1A9. При порівнянні швидкості відторгнення трансплантата, рівня втрати трансплантата або профілю побічних реакцій серед пацієнтів, які приймають мікофенолату мофетил з або без супутнього прийому телмісартану, клінічних наслідків фармакокінетичної взаємодії препаратів не спостерігалось.

Ганцикловір. За результатами дослідження з разовим пероральним прийомом рекомендованих доз мікофенолату мофетилу і внутрішньовенним введенням ганцикловіру з урахуванням відомого впливу ниркової недостатності на фармакокінетику мікофенолату мофетилу і ганцикловіру можна очікувати, що одночасне застосування цих засобів (що конкурують за тубулярну секрецію) призведе до підвищення концентрацій МФКГ і ганцикловіру. Істотної зміни фармакокінетики МФК не очікується, тому коригувати дозу мікофенолату мофетилу не потрібно. У пацієнтів із нирковою недостатністю, яким одночасно призначають мікофенолату

мофетил та ганцикловір або його проліки, наприклад валганцикловір, необхідно дотримуватися рекомендованого для ганцикловіру режиму дозування і ретельно спостерігати за станом хворих.

Пероральні контрацептиви. Одночасне застосування мікофенолату мофетилу не впливає на фармакокінетику та фармакодинаміку пероральних контрацептивів (див. розділ «Фармакокінетика»).

Рифампіцин. У пацієнтів, які також не приймають циклоспорин, одночасне застосування мікофенолату мофетилу та рифампіцину призводить до зниження експозиції МФК ($AUC_{0-12 \text{ годин}}$) від 18% до 70%. Рекомендується проводити моніторинг рівнів експозиції МФК та відповідним чином коригувати дози мікофенолату мофетилу для підтримання клінічної ефективності при одночасному призначенні рифампіцину.

Севеламер. Зниження $C_{\max}$ і $AUC_{0-12 \text{ годин}}$ мікофенолової кислоти на 30% та 25% відповідно спостерігали при одночасному застосуванні мікофенолату мофетилу з севеламером без будь-яких клінічних наслідків (тобто без відторгнення трансплантата). Рекомендовано призначати мікофенолату мофетилу щонайменше за 1 годину до або через 3 години після прийому севеламеру для мінімізації впливу на абсорбцію МФК. Відсутні дані про взаємодію мікофенолату мофетилу з іншими речовинами, які зв'язують фосфат, крім севеламеру.

Такролімус. У пацієнтів із трансплантатом печінки при одночасному застосуванні такролімусу і мікофенолату мофетилу не виявлено значущого впливу на AUC та $C_{\max}$ мікофенолової кислоти, активного метаболіту мікофенолату мофетилу. Проте відомо про підвищення AUC такролімусу приблизно на 20% у пацієнтів з трансплантатом печінки після багаторазового прийому мікофенолату мофетилу (1,5 г 2 рази на добу, вранці і ввечері), що був призначений пацієнтам, які приймають такролімус. Однак у пацієнтів з трансплантатом нирки концентрація такролімусу не змінювалася під дією мікофенолату мофетилу (див. розділ «Особливості застосування»).

Живі вакцини. Живі вакцини не слід вводити пацієнтам із порушеною імунною відповіддю. Антитілоутворення у відповідь на введення інших вакцин може бути знижене (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти. Наявні відомості про взаємодії лише у дорослих.

Потенційні взаємодії. Одночасне застосування пробенециду та мікофенолату мофетилу у мавп супроводжувалося збільшенням AUC МФКГ у плазмі крові у 3 рази. Таким чином, інші лікарські засоби, які піддаються канальцевій секреції у нирках, можуть конкурувати з МФКГ, що призводить до збільшення концентрації МФКГ або іншого препарату у плазмі крові, який також піддається канальцевій секреції.

Особливості застосування.

Новоутворення

Пацієнти, які отримують імуносупресорні схеми з комбінаціями лікарських засобів, включаючи мікофенолату мофетил, мають підвищений ризик розвитку лімфом та інших злоякісних новоутворень, особливо шкіри (див. розділ «Побічні реакції»). Ризик, швидше за все, пов'язаний з інтенсивністю та тривалістю імуносупресії, ніж із застосуванням певного лікарського засобу. Загальною рекомендацією для мінімізації ризику розвитку раку шкіри є обмеження впливу

сонячного та ультрафіолетового світла шляхом захисного одягу та використання сонцезахисних засобів з високим коефіцієнтом захисту.

Інфекції

Надмірна супресія імунної системи підвищує схильність до інфекції, включаючи опортуністичні інфекції (бактеріальні, грибові, вірусні і протозойні), летальні інфекції та сепсис. До таких опортуністичних інфекцій належить реактивація латентної вірусної інфекції, такої як реактивація гепатиту В чи реактивація гепатиту С, інфекцій, спричинених поліомавірусом (ВК-вірусасоційована нефропатія і прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія, асоційована з вірусом JC). Виявлено випадки гепатиту внаслідок реактивації вірусів гепатиту В або С у пацієнтів-носіїв, які отримували імунодепресанти. Ці інфекції часто пов'язані з високою сумарною імуносупресією і можуть призвести до серйозних, у тому числі летальних наслідків. Ці захворювання слід враховувати при проведенні диференційного діагнозу у пацієнтів з імуносупресією і порушенням функції нирок або з неврологічними симптомами. Мікофенолова кислота здійснює цитостатичний вплив на В- і Т-лімфоцити, тому може спостерігатися посилення тяжкості COVID-19, і слід розглянути відповідні клінічні заходи. Повідомляли про гіпогаммаглобулінемію при рецидивуючих інфекціях у пацієнтів, які отримують мікофенолату мофетил у поєднанні з іншими імуносупресантами. В деяких випадках переведення з мікофенолату мофетилу на альтернативний імуносупресант призводило до нормалізації плазмових рівнів IgG. У пацієнтів із рецидивуючими інфекціями, які застосовують мікофенолату мофетил, необхідно контролювати плазмові рівні імуноглобулінів. У випадках тривалих, клінічно значущих гіпогаммаглобулінемій слід розглядати дії впровадження відповідних терапевтичних заходів з урахуванням потужних цитостатичних ефектів, які має мікофенолова кислота на Т- і В-лімфоцити.

Повідомляли про бронхоектази у дорослих і дітей, які отримували мікофенолату мофетил одночасно з іншими імуносупресантами. У деяких випадках переведення з терапії мікофенолату мофетилу на інший імуносупресант призводило до поліпшення респіраторних симптомів. Ризик бронхоектазів може бути пов'язаний з гіпогаммаглобулінемією або прямим впливом на легені. Також повідомляли про окремі випадки інтерстиціального захворювання легень і легеневого фіброзу, деякі з них були летальними (див. розділ «Побічні реакції»). Рекомендується обстежувати пацієнтів зі стійкими легневими симптомами, такими як кашель і задишка.

Кров та імунна система

Пацієнти, які отримують мікофенолату мофетил, потребують спостереження щодо нейтропенії, яка може бути пов'язана власне з терапією препаратом Міфенакс[®], супутнім застосуванням інших лікарських засобів, із вірусними інфекціями або з поєднанням цих факторів. Пацієнтам, які приймають мікофенолату мофетил, слід проводити загальний аналіз крові 1 раз на тиждень протягом першого місяця, 2 рази на місяць протягом другого та третього місяців лікування, потім 1 раз на місяць протягом першого року. У разі розвитку нейтропенії (абсолютна кількість нейтрофілів $<1,3 \times 10^3/\text{мкл}$) може бути доцільним перервати лікування або відмінити Міфенакс[®].

Відомі випадки істинної еритроцитарної аплазії у пацієнтів, яким проводилося лікування мікофенолату мофетилу у комбінації з іншими імуносупресантами. Механізм виникнення істинної еритроцитарної аплазії при застосуванні мікофенолату мофетилу невідомий. Істинна еритроцитарна аплазія може бути оборотною при зниженні дози або припиненні лікування мікофенолату мофетилу. Зміни до терапії мікофенолату мофетилу слід вносити лише під відповідним наглядом для мінімізації ризику відторгнення трансплантата (див. розділ «Побічні реакції»).

Пацієнти, які приймають мікофенолату мофетил, повинні негайно повідомляти про будь-які інфекції, раптове виникнення синців, кровотечі або будь-які інші прояви недостатності кісткового мозку.

Пацієнтам слід повідомити, що під час лікування препаратом вакцинації можуть бути менш ефективними, і слід уникати застосування живих ослаблених вакцин (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Проте вакцинація від грипу може бути проведена. Лікарі повинні дотримуватися державних нормативів щодо вакцинації від грипу.

Травна система

Застосування мікофенолату мофетилу асоційоване з підвищеною частотою виникнення побічних явищ з боку травної системи, включаючи рідкісні випадки виразкоутворення, кровотечі та перфорації шлунково-кишкового тракту. Мікофенолату мофетил слід призначати з обережністю пацієнтам із серйозними захворюванням травної системи у стадії загострення.

Мікофенолату мофетил є інгібітором інозинмонофосфатдегідрогенази (ІМФДГ). Тому слід уникати його застосування у пацієнтів з рідкісним спадковим дефіцитом гіпоксантин-гуанін-фосфорибозилтрансферази (ГГФРТ), таким як синдром Леша-Ніхена та синдром Келлі-Сігмільєра.

Взаємодії

Слід проявляти обережність при зміні режимів комбінованої терапії із застосуванням імуносупресантів, які впливають на ентерогепатичну рециркуляцію МФК, так при переході з циклоспорину на терапію іншими засобами, що позбавлені цього ефекту, наприклад такролімус, сиролімус, белатацепт, або навпаки, оскільки це може призвести до зміни експозиції МФК. Препарати, які впливають на ентерогепатичну рециркуляцію МФК (наприклад холестирамін, антибіотики), слід застосовувати з обережністю через їх потенціал зменшувати рівень мікофенолату мофетилу у плазмі крові і відповідно його ефективність (див. також розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Терапевтичний моніторинг МФК може бути доцільним у разі зміни комбінованої терапії (наприклад, з циклоспорину на такролімус або навпаки) або з метою забезпечення відповідної імуносупресії у пацієнтів з високим імунологічним ризиком (наприклад, ризик відторгнення, лікування із застосуванням антибіотиків, додавання або вилучення препарату, що взаємодіє).

Мікофенолату мофетил не рекомендується призначати одночасно з азатіоприном, оскільки їх одночасне застосування не вивчали.

Співвідношення ризику/користі при застосуванні мікофенолату мофетилу у комбінації з сиролімусом не встановлене (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Особливі популяції

Пацієнти літнього віку можуть мати підвищений ризик виникнення таких побічних реакцій як інфекції (в тому числі інвазивна тканинна цитомегаловірусна хвороба), гастроінтестинальні кровотечі та набряк легень (див. розділ «Побічні реакції»).

Тератогенний ефект

Мікофенолату мофетил є потужним тератогенним фактором. Після застосування мікофенолату мофетилу у період вагітності повідомляли про спонтанні аборти (з частотою 45-49%) та

вроджені вади розвитку (з частотою 23-27%). Тому мікофенолату мофетил протипоказано застосовувати у період вагітності, окрім випадків, коли альтернативне лікування відторгнення трансплантату відсутнє.

Жінки і чоловіки репродуктивного віку мають бути проінформовані про потенційні ризики та слідувати рекомендаціям, викладеним у розділі «Застосування у період вагітності або годування груддю» (в тому числі застосовувати ефективні методи контрацепції та робити тест на вагітність) до, під час та після лікування. Лікаря слід упевнитися, що жінки і чоловіки, які застосовують мікофенолату мофетил, усвідомлюють ризик негативного впливу на плід та розуміють необхідність застосування ефективних методів контрацепції та негайної консультації з лікарем у разі можливої вагітності.

Контрацепція (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»)

З огляду на надійні клінічні докази, що свідчать про високий ризик викиднів та вроджених вад розвитку у випадку застосування мікофенолату мофетилу у період вагітності, слід вживати всіх заходів для уникнення вагітності під час лікування, тому жінкам репродуктивного віку слід застосовувати принаймні 1 надійний метод контрацепції до початку лікування препаратом, під час лікування та протягом 6 тижнів після припинення терапії, або як метод контрацепції обрати утримання від статевих контактів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Віддається перевага одночасному застосуванню двох взаємодоповнюючих способів контрацепції для мінімізації випадків неефективності контрацепції та небажаної вагітності.

Додаткові застереження

Пацієнтам не слід виступати в якості донорів крові під час терапії та протягом щонайменше 6 тижнів після її припинення. Чоловікам не слід виступати в якості донорів сперми під час терапії та протягом 90 днів після її припинення.

Допоміжні речовини: цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг) натрію в 1 капсулі, тобто практично вільний від натрію.

Утилізація невикористаного препарату та препарату із простроченим терміном придатності: надходження лікарського засобу у зовнішнє середовище необхідно звести до мінімуму. Лікарський засіб не слід викидати у стічні води і як побутові відходи. Для утилізації необхідно використовувати так звану «систему збору відходів» при наявності такої.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Жінки репродуктивного віку

Слід уникати вагітності у період прийому мікофенолату мофетилу. Тому жінки репродуктивного віку повинні використовувати принаймні 1 надійний метод контрацепції (див. розділ «Протипоказання») перед початком терапії мікофенолату мофетилом, під час терапії та протягом 6 тижнів після припинення терапії, за винятком випадків, коли утримання від статевих контактів є обраним методом контрацепції. Віддається перевага одночасному застосуванню двох взаємодоповнюючих способів контрацепції.

Вагітність

Мікофенолату мофетил протипоказано застосовувати у період вагітності, окрім випадків, коли альтернативне лікування відторгнення трансплантату відсутнє. Терапію препаратом не рекомендовано розпочинати, поки не отримано негативного результату обстеження на вагітність для запобігання випадкового застосування препарату.

Жінки репродуктивного віку мають бути проінформовані про підвищений ризик викидня та вроджених вад розвитку на початку лікування та повинні бути попереджені про запобігання вагітності та планування.

До початку терапії препаратом жінкам репродуктивного віку слід одержати 2 негативні тести на вагітність (сеча або плазма крові) з чутливістю не менше 25 мМО/мл для виключення ненавмисного впливу мікофенолату на ембріон. Другий тест слід виконати через 8-10 днів після першого. Для трансплантатів від померлих донорів, якщо до початку лікування неможливе проведення двох тестів за 8-10 днів (через терміни наявності органа для трансплантації), тест на вагітність слід проводити безпосередньо перед початком лікування, а наступний – через 8-10 днів. Тест на вагітність слід повторювати у разі необхідності (наприклад перерва у контрацепції). Результати тестів на вагітність слід обговорювати з пацієнтом. Пацієнтку потрібно проінформувати про необхідність негайної консультації з лікарем після настання вагітності.

Мікофенолату мофетил є потужним тератогенним фактором. Після застосування мікофенолату мофетилу у період вагітності повідомляли про спонтанні аборти та вроджені вади розвитку:

- спонтанні аборти спостерігалися у 45-49% вагітних жінок, які отримували мікофенолату мофетил, порівняно з повідомленою частотою 12-33% у пацієнтів після трансплантації солідного органа, які отримували лікування іншими імуносупресантами, ніж мікофенолату мофетил;
- за даними наукової літератури, вроджені вади спостерігалися у 23-27% дітей, народжених живими, чиї матері отримували мікофенолату мофетил у період вагітності (порівняно з 2-3% дітей, народжених живими, в загальній популяції і приблизно 4-5% дітей, народжених живими, чиї матері після трансплантації солідного органа отримували лікування іншими імуносупресантами, ніж мікофенолату мофетил).

Вроджені вади розвитку, включаючи повідомлення про множинні вади розвитку, спостерігалися у післяреєстраційний період у дітей пацієнток, які зазнали впливу мікофенолату мофетилу у комбінації з іншими імуносупресантами у період вагітності. Найчастіше повідомляли про такі вроджені вади:

- аномалії вуха (наприклад, аномально сформоване або відсутнє зовнішнє/середнє вухо), атрезія зовнішнього слухового проходу;
- вроджена вада серця, наприклад, дефекти міжпередсердної і міжшлуночкової перегородки;
- вроджена вада обличчя, наприклад, розщеплення губи, розщеплення піднебіння, мікрогнатія і гіпертелоризм орбіт;
- аномалії ока (наприклад, колобома);
- вроджені вади пальців (наприклад, полідактилія, синдактилія);
- трахео-езофагеальні вроджені вади (наприклад, атрезія стравоходу);

- вроджені вади нервової системи, такі як незрощення дуг хребців;
- аномалії нирок.

Крім того, були отримані окремі повідомлення про такі вроджені вади:

- мікрофтальмія;
- вроджена кіста судинних сплетінь;
- агенез прозорої перегородки;
- агенез нюхового нерва.

У ході досліджень на тваринах мікофенолату мофетил спричиняв репродуктивну токсичність.

Годування груддю

Обмежені дані демонструють, що мікофенолова кислота проникає у грудне молоко людини. З огляду на імовірність виникнення серйозних побічних реакцій на мікофенолову кислоту у дітей, які знаходяться на грудному вигодовуванні, цей лікарський засіб протипоказано застосовувати у період годування груддю (див. розділ «Протипоказання»).

Чоловіки

Обмежені клінічні дані не свідчать про підвищений ризик виникнення вад розвитку або викидня після впливу мікофенолату мофетилу на організм батька.

МФК є потужним тератогеном. Невідомо, чи наявна МФК у спермі. Розрахунки, що базуються на даних досліджень на тваринах, свідчать, що максимальна кількість МФК, яка потенційно може бути передана жінці, настільки низька, що навряд чи це матиме ефект. У дослідженнях на тваринах показано, що мікофенолат є генотоксичним у концентраціях, що перевищують вузький терапевтичний діапазон в організмі людини незначним чином, тому ризик генотоксичного впливу на сперматозоїди не може бути повністю виключений.

Тому рекомендують такі запобіжні заходи: для статеві активних чоловіків або їхніх партнерів-жінок рекомендується використовувати надійні методи контрацепції під час лікування пацієнта-чоловіка та принаймні протягом 90 днів після припинення лікування мікофенолату мофетилом. Чоловіків репродуктивного віку необхідно інформувати та їм слід обговорити можливі ризики батьківства з кваліфікованим медичним працівником.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Мікофенолату мофетил має помірний вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами.

Мікофенолату мофетил може спричиняти сонливість, сплутаність свідомості, запаморочення, тремор або артеріальну гіпотензію, і тому пацієнтам рекомендується бути обережними під час керування транспортними засобами або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Лікування препаратом Міфенакс® мають розпочинати та проводити фахівці з трансплантології, які мають відповідну кваліфікацію.

Дозування

Профілактика відторгнення нирки

Дорослі

Рекомендована доза для пацієнтів з трансплантатами нирки становить 1 г 2 рази на добу (добова доза – 2 г). Прийом препарату необхідно розпочинати протягом 72 годин після проведення трансплантації.

Діти віком від 2 до 18 років

Рекомендована доза становить 600 мг/м² площі поверхні тіла перорально 2 рази на добу (максимальна добова доза – 2 г). Препарат слід призначати лише пацієнтам з площею поверхні тіла не менше 1,25 м². Пацієнтам з площею поверхні тіла від 1,25 до 1,5 м² препарат можна призначати у дозі 750 мг 2 рази на добу (добова доза – 1,5 г). Пацієнтам з площею поверхні тіла більше 1,5 м² препарат можна призначати у дозі 1 г 2 рази на добу (добова доза – 2 г). Оскільки деякі побічні реакції виникають частіше у дітей і підлітків, ніж у дорослих, може виникнути необхідність у тимчасовому зниженні дози або припиненні лікування препаратом. При цьому слід враховувати важливі клінічні фактори, у тому числі тяжкість реакції.

Діти віком до 2 років

Існують обмежені дані щодо безпеки та ефективності препарату для дітей віком до 2 років. Тому застосування препарату дітям віком до 2 років не рекомендується.

Профілактика відторгнення серця

Дорослі

Рекомендована доза для пацієнтів з трансплантатами серця становить 1,5 г 2 рази на добу (добова доза – 3 г). Прийом препарату необхідно розпочинати протягом 5 діб після трансплантації.

Діти

Даних з безпеки та ефективності застосування препарату дітям після трансплантації серця немає.

Профілактика відторгнення печінки

Дорослі

Рекомендована доза для пацієнтів з трансплантатами печінки становить 1,5 г 2 рази на добу (добова доза – 3 г). Прийом препарату необхідно розпочинати якомога швидше за умови його переносимості.

Діти

Даних з безпеки та ефективності застосування препарату дітям після трансплантації печінки немає.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку

Для пацієнтів літнього віку (≥ 65 років) після трансплантації нирки рекомендована доза становить 1 г 2 рази на добу, а після трансплантації серця і печінки – 1,5 г 2 рази на добу.

Ниркова недостатність

У пацієнтів з трансплантатами нирки та тяжкою хронічною нирковою недостатністю (швидкість клубочкової фільтрації < 25 мл/хв/1,73 м²), за винятком періоду безпосередньо після трансплантації, слід уникати доз, що становлять більше 1 г 2 рази на добу. Такі пацієнти потребують ретельного нагляду. Корекція дози хворим з післяопераційною затримкою функції ниркового трансплантата не потрібна (див. розділ «Фармакокінетика»). Дані щодо пацієнтів із тяжкою хронічною нирковою недостатністю, які перенесли трансплантацію серця або печінки, відсутні.

Тяжка печінкова недостатність

Корекція дози у пацієнтів з тяжким захворюванням паренхіми печінки, які перенесли трансплантацію нирки, не потрібна. Дані щодо пацієнтів із тяжким захворюванням паренхіми печінки, які перенесли трансплантацію серця, відсутні.

Лікування протягом епізодів відторгнення

Мікофенолова кислота є активним метаболітом мікофенолату мофетилу. Відторгнення ниркового трансплантата не призводить до зміни фармакокінетики мікофенолової кислоти. У таких випадках припинення лікування препаратом або зниження його дози не потрібне. Немає даних щодо фармакокінетики мікофенолової кислоти під час відторгнення трансплантата печінки. Немає даних щодо корекції дози при відторгненні трансплантата серця.

Діти

Немає даних щодо лікування першого епізоду або рефрактерного відторгнення після трансплантації у дітей.

Спосіб застосування

Пероральне застосування.

Запобіжні заходи, яких слід взяти до прийому даного лікарського засобу

Оскільки мікофенолату мофетил продемонстрував тератогенну дію у щурів і кролів, капсули препарату Міфенакс® не слід відкривати або розламувати з метою уникнення вдихання порошку, що міститься в капсулах, та його прямого потрапляння на шкіру або слизові оболонки. Якщо це відбулося, потрібно ретельно промити забруднену ділянку шкіри водою з милом, а очі – лише проточною водою.

Діти.

Даних з безпеки та ефективності застосування препарату дітям після трансплантації печінки та після трансплантації серця немає. Існують обмежені дані щодо безпеки та ефективності застосування препарату дітям віком до 2 років після трансплантації нирки. Немає даних щодо лікування першого епізоду або рефрактерного відторгнення після трансплантації у дітей.

Передозування.

Дані про передозування мікофенолату мофетилу були отримані в ході клінічних досліджень та післяреєстраційного застосування. У багатьох з них про побічні реакції не повідомляли. Побічні реакції, що виникли при передозуванні, збігалися з відомим профілем безпеки препарату.

Очікується, що передозування мікофенолату мофетилу може призводити до надлишкової імуносупресії, підвищеної схильності до інфекцій та пригнічення кісткового мозку (див. розділ «Особливості застосування»). У разі розвитку нейтропенії застосування препарату слід припинити або зменшити дозу (див. розділ «Особливості застосування»).

Не слід очікувати виведення клінічно значущої кількості МФК або МФКГ шляхом гемодіалізу. Препарати, що зв'язують жовчні кислоти, такі як холестирамін, можуть вивести МФК шляхом зниження ентерогепатичної рециркуляції лікарського засобу (див. розділ «Фармакокінетика»).

Побічні реакції.

Резюме профілю безпеки

За оцінками, загалом 1557 пацієнтів отримували мікофенолату мофетил у п'яти клінічних дослідженнях профілактики гострого відторгнення трансплантата. Із них 991 були включені до трьох досліджень трансплантації нирки, 277 – до одного дослідження трансплантації печінки та 289 – до одного дослідження трансплантації серця. Азатіоприн як препарат порівняння застосовували у дослідженнях трансплантації печінки та серця, а також у двох дослідженнях трансплантації нирки. Інше дослідження трансплантації нирки було плацебо-контрольованим. У всіх групах досліджень пацієнти також отримували циклоспорин та кортикостероїди. Типи побічних реакцій, про які повідомляли під час післяреєстраційного застосування мікофенолату мофетилу, є подібними до тих, що спостерігалися в контрольованих дослідженнях трансплантації нирки, серця та печінки.

Найбільш поширеними та/або серйозними побічними реакціями, пов'язаними із застосуванням мікофенолату мофетилу в комбінації з циклоспорином і кортикостероїдами, були діарея, лейкопенія, сепсис і блювання. Існують також дані про підвищення частоти деяких типів інфекцій (див. розділ «Особливості застосування»).

У таблиці нижче зазначено побічні реакції, які спостерігалися у клінічних дослідженнях та під час післяреєстраційного застосування, за класами систем органів відповідно до MedDRA та частотою. Відповідна категорія частоти для кожної побічної реакції на препарат заснована на таких критеріях: дуже поширені ($\geq 1/10$), поширені (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), непоширені (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко поширені (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$) та дуже рідко поширені ($< 1/10000$). Через значні відмінності, що спостерігаються в частоті певних побічних реакцій для різних показань трансплантації, частота наведена окремо для пацієнтів із трансплантацією

нирки, печінки та серця.

Резюме побічних реакцій, що виникали у пацієнтів, які отримували мікофенолату мофетил у клінічних дослідженнях та у післяреєстраційний період

Побічні реакції (MedDRA)	Трансплантація нирки n=991	Трансплантація печінки n=277	Трансплантація серця n=289
Клас системи органів	Частота	Частота	Частота
<i>Інфекції та інвазії</i>			
Бактеріальні інфекції	Дуже поширені	Дуже поширені	Дуже поширені
Грибкові інфекції	Поширені	Дуже поширені	Дуже поширені
Протозойні інфекції	Непоширені	Непоширені	Непоширені
Вірусні інфекції	Дуже поширені	Дуже поширені	Дуже поширені
<i>Новоутворення доброякісні, злоякісні та неуточненої етіології (включаючи кісти та поліпи)</i>			
Доброякісне новоутворення шкіри	Поширені	Поширені	Поширені
Лімфома	Непоширені	Непоширені	Непоширені
Лімфопроліферативне захворювання	Непоширені	Непоширені	Непоширені
Новоутворення	Поширені	Поширені	Поширені
Рак шкіри	Поширені	Непоширені	Поширені
<i>З боку крові та лімфатичної системи</i>			
Анемія	Дуже поширені	Дуже поширені	Дуже поширені
Істинна еритроцитарна аплазія	Непоширені	Непоширені	Непоширені
Недостатність кісткового мозку	Непоширені	Непоширені	Непоширені
Екхімози	Поширені	Поширені	Дуже поширені
Лейкоцитоз	Поширені	Дуже поширені	Дуже поширені
Лейкопенія	Дуже поширені	Дуже поширені	Дуже поширені
Панцитопенія	Поширені	Поширені	Непоширені
Псевдолімфома	Непоширені	Непоширені	Поширені
Тромбоцитопенія	Поширені	Дуже поширені	Дуже поширені
<i>Порушення обміну речовин і харчування</i>			
Ацидоз	Поширені	Поширені	Дуже поширені
Гіперхолестеринемія	Дуже поширені	Поширені	Дуже поширені
Гіперглікемія	Поширені	Дуже поширені	Дуже поширені
Гіперкаліємія	Поширені	Дуже поширені	Дуже поширені
Гіперліпідемія	Поширені	Поширені	Дуже поширені
Гіпокальціємія	Поширені	Дуже поширені	Поширені
Гіпокаліємія	Поширені	Дуже поширені	Дуже поширені
Гіпомагніємія	Поширені	Дуже поширені	Дуже поширені
Гіпофосфатемія	Дуже поширені	Дуже поширені	Поширені
Гіперурикемія	Поширені	Поширені	Дуже поширені
Подагра	Поширені	Поширені	Дуже поширені
Зменшення маси тіла	Поширені	Поширені	Поширені
<i>З боку психіки</i>			
Сплутаність свідомості	Поширені	Дуже поширені	Дуже поширені
Депресія	Поширені	Дуже поширені	Дуже поширені
Безсоння	Поширені	Дуже поширені	Дуже поширені
Збудження	Непоширені	Поширені	Дуже поширені
Тривожність	Поширені	Дуже поширені	Дуже поширені
Порушення мислення	Непоширені	Поширені	Поширені
<i>З боку нервової системи</i>			
Запаморочення	Поширені	Дуже поширені	Дуже поширені

Головний біль	Дуже поширені	Дуже поширені	Дуже поширені
Гіпертонус	Поширені	Поширені	Дуже поширені
Парестезія	Поширені	Дуже поширені	Дуже поширені
Сонливість	Поширені	Поширені	Дуже поширені
Тремор	Поширені	Дуже поширені	Дуже поширені
Судоми	Поширені	Поширені	Поширені
Порушення смаку	Непоширені	Непоширені	Поширені
<i>З боку серця</i>			
Тахікардія	Поширені	Дуже поширені	Дуже поширені
<i>З боку судин</i>			
Артеріальна гіпертензія	Дуже поширені	Дуже поширені	Дуже поширені
Артеріальна гіпотензія	Поширені	Дуже поширені	Дуже поширені
Лімфоцеле	Непоширені	Непоширені	Непоширені
Венозний тромбоз	Поширені	Поширені	Поширені
Вазодилатація	Поширені	Поширені	Дуже поширені
<i>З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння</i>			
Бронхоектази	Непоширені	Непоширені	Непоширені
Кашель	Дуже поширені	Дуже поширені	Дуже поширені
Задишка	Дуже поширені	Дуже поширені	Дуже поширені
Інтерстиціальне захворювання легенів	Непоширені	Дуже рідко поширені	Дуже рідко поширені
Плевральний випіт	Поширені	Дуже поширені	Дуже поширені
Фіброз легенів	Дуже рідко поширені	Непоширені	Непоширені
<i>З боку шлунково-кишкового тракту</i>			
Здуття живота	Поширені	Дуже поширені	Поширені
Абдомінальний біль	Дуже поширені	Дуже поширені	Дуже поширені
Коліт	Поширені	Поширені	Поширені
Запор	Дуже поширені	Дуже поширені	Дуже поширені
Зниження апетиту	Поширені	Дуже поширені	Дуже поширені
Діарея	Дуже поширені	Дуже поширені	Дуже поширені
Диспепсія	Дуже поширені	Дуже поширені	Дуже поширені
Езофагіт	Поширені	Поширені	Поширені
Відрижка	Непоширені	Непоширені	Поширені
Метеоризм	Поширені	Дуже поширені	Дуже поширені
Гастрит	Поширені	Поширені	Поширені
Шлунково-кишкова кровотеча	Поширені	Поширені	Поширені
Виразка шлунково-кишкового тракту	Поширені	Поширені	Поширені
Гіперплазія ясен	Поширені	Поширені	Поширені
Кишкова непрохідність	Поширені	Поширені	Поширені
Виразки ротової порожнини	Поширені	Поширені	Поширені
Нудота	Дуже поширені	Дуже поширені	Дуже поширені
Панкреатит	Непоширені	Поширені	Непоширені
Стоматит	Поширені	Поширені	Поширені
Блювання	Дуже поширені	Дуже поширені	Дуже поширені
<i>З боку імунної системи</i>			
Гіперчутливість	Непоширені	Поширені	Поширені
Гіпогаммаглобулінемія	Непоширені	Дуже рідко поширені	Дуже рідко поширені
<i>З боку гепатобіліарної системи</i>			
Підвищення рівня лужної фосфатази в крові	Поширені	Поширені	Поширені
Підвищення рівня лактатдегідрогенази в крові	Поширені	Непоширені	Дуже поширені

Підвищення рівнів печінкових ферментів	Поширені	Дуже поширені	Дуже поширені
Гепатит	Поширені	Дуже поширені	Непоширені
Гіпербілірубінемія	Поширені	Дуже поширені	Дуже поширені
Жовтяниця	Непоширені	Поширені	Поширені
<i>З боку шкіри та підшкірної клітковини</i>			
Акне	Поширені	Поширені	Дуже поширені
Алопеція	Поширені	Поширені	Поширені
Висипання	Поширені	Дуже поширені	Дуже поширені
Гіпертрофія шкіри	Поширені	Поширені	Дуже поширені
<i>З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини</i>			
Артралгія	Поширені	Поширені	Дуже поширені
М'язова слабкість	Поширені	Поширені	Дуже поширені
<i>З боку нирок та сечовидільних шляхів</i>			
Підвищення рівня креатиніну в крові	Поширені	Дуже поширені	Дуже поширені
Підвищення рівня сечовини в крові	Непоширені	Дуже поширені	Дуже поширені
Гематурія	Дуже поширені	Поширені	Поширені
Порушення функції нирок	Поширені	Дуже поширені	Дуже поширені
<i>Загальні порушення та стани у місці введення</i>			
Астенія	Дуже поширені	Дуже поширені	Дуже поширені
Озноб	Поширені	Дуже поширені	Дуже поширені
Набряк	Дуже поширені	Дуже поширені	Дуже поширені
Грижа	Поширені	Дуже поширені	Дуже поширені
Нездужання	Поширені	Поширені	Поширені
Болі	Поширені	Дуже поширені	Дуже поширені
Підвищення температури тіла	Дуже поширені	Дуже поширені	Дуже поширені
Гострий запальний синдром, асоційований з інгібіторами синтезу пуринів <i>de novo</i>	Непоширені	Непоширені	Непоширені

Примітка: 991 (мікофенолату мофетил 2 г/3 г на добу), 289 (мікофенолату мофетил 3 г на добу перорально) та 277 (мікофенолату мофетил 2 г на добу внутрішньовенно/3 г на добу перорально) пацієнтів отримували лікування у дослідженнях III фази профілактики відторгнення трансплантата нирки, серця та печінки відповідно.

Опис окремих побічних реакцій

Злоякісні новоутворення

У пацієнтів, які отримують режими імуносупресивної терапії, у тому числі комбінації лікарських засобів, включаючи Міфенакс®, підвищений ризик виникнення лімфом та інших злоякісних новоутворень, зокрема шкіри (див. розділ «Особливості застосування»). Трирічні дані з безпеки стосовно пацієнтів після пересадки нирки або серця не містять інформації про будь-які неочікувані зміни частоти злоякісних новоутворень порівняно з показниками за рік. Після пересадки печінки за хворими спостерігали не менше 1 року, але менше 3 років.

Інфекції

У всіх пацієнтів, які отримували лікування імуносупресантами, підвищений ризик бактеріальних, вірусних та грибкових інфекцій (деякі з них можуть призвести до летального наслідку), у тому числі спричинених збудниками опортуністичних інфекцій, а також реактивації латентної вірусної інфекції. Цей ризик зростає зі збільшенням загального

імуносупресивного навантаження (див. розділ «Особливості застосування»). Найбільш серйозними інфекціями були сепсис, перитоніт, менінгіт, ендокардит, туберкульоз та атипова мікобактеріальна інфекція. Найбільш поширеними опортуністичними інфекціями у пацієнтів із трансплантатом нирки, серця та печінки, які отримували мікофенолату мофетил (2 г або 3 г на добу) з іншими імуносупресантами в контрольованих клінічних дослідженнях та яких спостерігали протягом щонайменше 1 року, були кандидоз шкіри та слизових оболонок, ЦМВ-віремія/синдром та простий герпес. Частка пацієнтів із ЦМВ-віремією/синдромом становила 13,5%. У пацієнтів, які отримували лікування імуносупресантами, у тому числі мікофенолату мофетилом, повідомляли про випадки ВК-вірусної нефропатії, а також випадки JC-вірусної прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії.

З боку крові та лімфатичної системи

Цитопенії, у тому числі лейкопенія, анемія, тромбоцитопенія та панцитопенія, є відомими ризиками, асоційованими із застосуванням мофетилу мікофенолату, і можуть призводити або сприяти виникненню інфекцій та кровотеч (див. розділ «Особливості застосування»).

Повідомляли про агранулоцитоз та нейтропенію, тому рекомендується регулярний нагляд за пацієнтами, які отримують мікофенолату мофетил (див. розділ «Особливості застосування»).

Находили повідомлення про випадки анемії та недостатності кісткового мозку у пацієнтів, які отримували мікофенолату мофетил, деякі з випадків мали летальний наслідок.

Повідомляли про випадки істинної еритроцитарної аплазії у пацієнтів, які отримували мікофенолату мофетил (див. розділ «Особливості застосування»).

У пацієнтів, які отримували мікофенолату мофетил, повідомлялося про окремі випадки порушення морфології нейтрофілів, у тому числі аномалія Пельгера-Хюета (Pelger-Huet). Ці зміни не асоціювалися з порушенням функції нейтрофілів і можуть свідчити про зсув вліво показника зрілості нейтрофілів при дослідженні крові, що може помилково сприйматися як ознака інфекції у пацієнтів з імуносупресією, в тому числі спричиненою застосуванням мікофенолату мофетилу.

З боку шлунково-кишкового тракту

Найсерйознішими порушеннями з боку шлунково-кишкового тракту були утворення виразки та кровотеча, які є відомими ризиками, пов'язаними із застосуванням мікофенолату мофетилу.

Під час базових клінічних досліджень зазвичай повідомляли про виразки слизової оболонки ротової порожнини, стравоходу, шлунка, дванадцятипалої кишки та кишечника, часто ускладнені кровотечею, а також гематемезисом, меленою та геморагічними формами гастриту та коліту. Однак найбільш поширеними порушеннями з боку шлунково-кишкового тракту були діарея, нудота та блювання. При ендоскопічному обстеженні пацієнтів із діареєю, пов'язаною із застосуванням мікофенолату мофетилу, були виявлені окремі випадки атрофії кишкових ворсинок (див. розділ «Особливості застосування»).

Гіперчутливість

Повідомляли про реакції гіперчутливості, включаючи ангіоневротичний набряк та анафілактичні реакції.

Вагітність, післяпологові та перинатальні стани

Випадки спонтанних абортів спостерігалися у пацієнток, які отримували мікофенолату мофетил, переважно у I триместрі (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Вроджені захворювання

Під час післяреєстраційного застосування спостерігалися вроджені вади розвитку у дітей, матері яких у період вагітності отримували мікофенолату мофетил у комбінації з іншими імуносупресантами (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння

Повідомляли про окремі випадки інтерстиціального захворювання легенів і фіброзу легенів, деякі з летальним наслідком, у пацієнтів, які отримували мікофенолату мофетил у комбінації з іншими імуносупресантами. Також повідомляли про бронхоектази у дітей і дорослих.

З боку імунної системи

У пацієнтів, які отримували мікофенолату мофетил у комбінації з іншими імуносупресантами, повідомляли про гіпогаммаглобулінемію.

Загальні порушення та стани у місці введення

У базових дослідженнях дуже часто повідомляли про набряки, у тому числі периферичні, обличчя та мошонки. Також дуже часто повідомляли про м'язово-скелетний біль, такий як міалгія, а також біль у шиї та спині.

Гострий запальний синдром, асоційований з інгібіторами синтезу пуринів *de novo*, описаний із післяреєстраційного досвіду як парадоксальна прозапальна реакція, пов'язана з мікофенолату мофетилом та мікофеноловою кислотою, що характеризується гарячкою, артралгією, артритом, болем у м'язах та підвищеними запальними маркерами. Повідомлення щодо таких випадків свідчать про швидке поліпшення стану після припинення прийому лікарського засобу.

Особливі групи пацієнтів

Діти

Відомо, що тип і частота побічних реакцій у дітей віком від 2 до 18 років, які отримували мікофенолату мофетил у дозі 600 мг/м² перорально 2 рази на добу, загалом були подібними до тих, що спостерігалися у дорослих, які застосовували мікофенолату мофетил 1 г 2 рази на добу. У дітей, зокрема віком до 6 років, частіше спостерігають такі побічні явища, пов'язані з лікуванням: діарея, сепсис, лейкопенія, анемія та інфекції.

Пацієнти літнього віку

У пацієнтів літнього віку (≥65 років) у цілому може бути підвищений ризик побічних реакцій у зв'язку з імуносупресією. У пацієнтів літнього віку при лікуванні мікофенолату мофетилом у рамках комбінованої терапії ризик розвитку деяких інфекцій (включаючи тканинні інвазивні форми цитомегаловірусної інфекції), а також шлунково-кишкових кровотеч і набряку легень загалом вищий, ніж у пацієнтів молодшого віку.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Лікарський засіб не потребує спеціальних умов зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 капсул у блістері, по 3 або 10 блістерів у коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

АТ Фармацевтичний завод Тева.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Дільниця 1; Н-4042 Дебрецен, вул. Паллагі 13, Угорщина.