

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

МІФОРТИК

(MYFORTIC®)

Склад:

діюча речовина: мікофенолова кислота (mycophenolic acid (as mycophenolate sodium));

1 таблетка 180 мг містить 192,4 мг натрію мікофенолату, що еквівалентно 180 мг мікофенолової кислоти;

1 таблетка 360 мг містить 384,8 мг натрію мікофенолату, що еквівалентно 360 мг мікофенолової кислоти;

допоміжні речовини: ядро таблетки – лактоза безводна, кросповідон, повідон (К-30), крохмаль кукурудзяний, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат; оболонка – гіпромелози фталат, титану діоксид (Е 171), заліза оксид жовтий (Е 172), індигодин (індигокармін) (Е 132) – для таблеток 180 мг або заліза оксид червоний (Е 172) – для таблеток 360 мг.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою, кишковорозчинні.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки 180 мг – лимонно-зеленого кольору, круглі, зі скошеними краями, з відтиском «С» з одного боку;

таблетки 360 мг – блідо-оранжево-червоного кольору, овальні, з відтиском «СТ» з одного боку.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні та імуномодуючі засоби. Імунодепресанти. Селективні імуносупресивні засоби. Мікофенолова кислота.

Код АТХ L04A A06.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Мікофенолат натрію є натрієвою сіллю мікофенолової кислоти (МФК). Мікофенолова кислота є потужним, селективним, неконкурентним і зворотним інгібітором інозинмонофосфатдегідрогенази і, отже, гальмує *de novo* шлях синтезу нуклеотидів гуанозину без включення в ДНК.

Оскільки проліферація Т- і В-лімфоцитів дуже залежить від синтезу пуринів *de novo*, тоді як інші типи клітин можуть використовувати запасні шляхи, мікофенолова кислота має більш потужну цитостатичну дію на лімфоцити, ніж на інші клітини. Таким чином, механізм дії МФК доповнює механізм дії інгібіторів кальциневрину, які перешкоджають транскрипції цитокінів і Т-лімфоцитів у стані спокою.

Фармакокінетика.

Абсорбція. Після перорального прийому мікофенолат натрію екстенсивно абсорбується. Внаслідок наявності кишковорозчинної оболонки час досягнення максимальної концентрації (T_{max}) мікофенолової кислоти в плазмі становить приблизно 1,5–2 години. Близько 10 % усіх ранкових фармакокінетичних профілів показали затримку настання T_{max} , іноді до декількох годин, без жодного очікуваного впливу на добову експозицію мікофенолової кислоти.

У пацієнтів зі стабільним нирковим трансплантатом, які приймали циклоспорин у вигляді мікроемульсії, абсорбція мікофенолової кислоти в шлунково-кишковому тракті становила 93 %, а абсолютна біодоступність – 72 %. Фармакокінетичні параметри Міфортику були пропорційні дозі і мали лінійний характер при досліджуваних дозах 180–2160 мг. Системна експозиція (AUC) мікофенолової кислоти (МФК), яка є найбільш значимим з фармакокінетичних параметрів, пов'язаних з ефективністю, при прийомі препарату натще не мала відмінностей порівняно з такою при прийомі одноразової дози Міфортику 720 мг разом з дуже жирною їжею (55 г жиру, 1000 калорій). Однак максимальна концентрація (C_{max}) мікофенолової кислоти знижувалася на 33 %. Крім того, T_{lag} і T_{max} у середньому на 3–5 годин збільшилися, а у декількох пацієнтів $T_{max} > 15$ годин. Вплив їжі може призвести до перекриття абсорбції Міфортику від одного дозового інтервалу до іншого. Проте не встановлено, що цей ефект є клінічно значущим.

Розподіл. Об'єм розподілу мікофенолової кислоти у рівноважному стані становить 50 л. Мікофенолова кислота і глюкуронід мікофенолової кислоти сильно зв'язуються з білками плазми, на 97 % і 82 % відповідно. Концентрація вільної мікофенолової кислоти може підвищуватися в умовах зниженого зв'язування з білками (уремія, печінкова недостатність, гіпоальбумінемія, сумісне застосування лікарських засобів з високим ступенем зв'язування з білками). Це може призвести до підвищеного ризику виникнення у пацієнтів побічних реакцій, зв'язаних з МФК.

Елімінація. Більшість МФК виводиться із сечею у вигляді ГМФК (глюкуроніду мікофенолової кислоти). ГМФК, що виділяється з жовчю, підлягає кишково-печінковій циркуляції.

Період напіввиведення МФК становить 11,7 години, а кліренс – 8,6 л/год. Період напіввиведення ГМФК довший, ніж МФК, і становить приблизно 15,7 години. Його кліренс становить 0,45 л/год.

Біотрансформація. МФК метаболізується в основному глюкуронілтрансферазою з утворенням фенольного глюкуроніду МФК, глюкуроніду мікофенолової кислоти (ГМФК). ГМФК є домінуючим метаболітом МФК, що не має біологічної активності. У пацієнтів зі стабільним трансплантатом нирки, які приймали циклоспорин у вигляді мікроемульсії у складі комбінованої імуносупресивної терапії, приблизно 28 % дози Міфортику, застосованої внутрішньо, перетворювалося в ГМФК шляхом досистемного метаболізму. Період напіввиведення ГМФК довший, ніж МФК, і становить приблизно 16 годин, кліренс – 0,45 л/год.

Виведення. Хоча в сечі присутня лише незначна кількість МФК (< 1 %), більшість МФК виводиться з сечею у вигляді ГМФК. ГМФК, що виводиться з жовчю, розщеплюється під впливом кишкової флори. Мікофенолова кислота як наслідок цієї декон'югації може всмоктуватися повторно. Приблизно через 6-8 годин після прийому Міфортику може бути досягнутий другий пік концентрації МФК, що збігається з реабсорбцією декон'югованої МФК. Існує велика варіабельність мінімальних рівнів мікофенолової кислоти, властивих препаратам мікофенолової кислоти. Високі мінімальні ранкові рівні ($C_0 > 10$ мкг/мл) спостерігаються приблизно у 2 % пацієнтів, які отримували Міфортік. Проте у всіх дослідженнях AUC у рівноважному стані (0-12 год), яка є показником загальної експозиції, показала нижчу мінливість, ніж та, що відповідає C_{trough} .

Фармакокінетика у пацієнтів з нирковим трансплантатом, які знаходяться на базовій імуносупресивній терапії циклоспорином у вигляді мікроемульсії

У нижченаведених таблицях представлено середні значення фармакокінетичних параметрів МФК після перорального прийому Міфортику пацієнтами з нирковим трансплантатом, які знаходяться на базовій імуносупресивній терапії циклоспорином у вигляді мікроемульсії. У ранній посттрансплантаційний період середні значення AUC і C_{max} МФК становили приблизно половину від значень, визначених через 6 місяців після трансплантації.

Таблиця 1				
Дорослі, тривале багаторазове застосування 720 мг 2 р/добу (дослідження ERLB 301) n = 48	Доза	T_{max}^* (год)	C_{max} (мкг/мл)	AUC_{0-12} (мкг × год/мл)
14 діб після трансплантації	720 мг	2	13,9 (8,6)	29,1 (10,4)
3 місяці після трансплантації	720 мг	2	24,6 (13,2)	50,7 (17,3)
6 місяців після трансплантації	720 мг	2	23,0 (10,1)	55,7 (14,6)

* Медіанні значення.

Таблиця 2

Дорослі, тривале багаторазове застосування 720 мг 2 р/добу 18 місяців після трансплантації (дослідження ERLB 302) n = 18	Доза	$T_{\max}^*$ (год)	$C_{\max}$ (мкг/мл)	AUC_{0-12} (мкг × год/мл)
	720 мг	1,5	18,9 (7,9)	57,4 (15,0)

* Медіанні значення.

Таблиця 3				
Діти, 450 мг/м ² разова доза (дослідження ERL 0106) n = 16	Доза	$T_{\max}^*$ (год)	$C_{\max}$ (мкг/мл)	AUC_{0-12} (мкг × год/мл)
	450 мг/м ²	2,5	31,9 (18,2)	74,5 (28,3)

* Медіанні значення.

Ниркова недостатність. Фармакокінетика МФК не змінюється залежно від функції нирок. Вплив ГМФК підвищується зі зниженням ниркової функції, вплив ГМФК приблизно у 8 разів вищий при анурії. Гемодіаліз не впливає на кліренс МФК і ГМФК. Концентрації вільної МФК можуть значно підвищуватись при нирковій недостатності. Це може бути пов'язано зі зниженням зв'язування МФК з білками плазми при високій концентрації сечовини в крові.

Печінкова недостатність. У добровольців із алкогольним цирозом печінки не було помічено впливу наявних уражень паренхіми на процеси глюкорунування МФК. Вплив захворювань печінки на цей процес може залежати від конкретного захворювання. Однак захворювання печінки, пов'язані з жовчовивідною системою, наприклад біліарний цироз печінки, можуть мати різний ефект.

Діти та підлітки. Досвід застосування Міфортику для лікування дітей та підлітків обмежений. У вищенаведеній таблиці 3 приведено середні значення фармакокінетичних параметрів МФК у дітей (5–16 років) зі стабільним нирковим трансплантатом, які знаходились на базовій імуносупресивній терапії циклоспорином. Середні значення AUC МФК при дозі 450 мг/м² були подібними до показників, виміряних у дорослих при прийомі звичайної дози Міфортику 720 мг. Середнє значення видимого кліренсу МФК становило 6,7 л/год/м².

Стать. Клінічно значущих відмінностей між фармакокінетичними параметрами залежно від статі пацієнтів не виявлено.

Пацієнти літнього віку. Фармакокінетика у пацієнтів літнього віку офіційно не досліджувалася. Експозиція мікофенолової кислоти, ймовірно, клінічно значуще не змінюється залежно від віку.

Клінічні характеристики.

Показання.

Міфортик показаний у комбінації з циклоспорином (у вигляді мікроемульсії) і кортикостероїдами для профілактики гострої реакції відторгнення трансплантата у пацієнтів з алогенними нирковими трансплантатами.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до мікофенолату натрію, мофетилу мікофенолату, лактози, галактози або будь-якого іншого компонента препарату.

Міфортик протипоказаний у період вагітності у зв'язку з мутагенним і тератогенним потенціалом препарату. Слід застосовувати альтернативне лікування для запобігання відторгненню трансплантата.

Період годування груддю.

Міфортик протипоказаний жінкам репродуктивного віку, які не застосовують високоефективні методи контрацепції.

Щоб уникнути небажаного застосування у період вагітності, Міфортик протипоказаний жінкам, які не надали результати тесту на вагітність.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вплив препарату на інші речовини

У клінічних дослідженнях Міфортик застосовували в комбінації з такими препаратами: антилімфоцитарний глобулін, базиліксимаб мікроемульсія циклоспорину та кортикостероїди.

Ефективність та безпека застосування Міфортику з іншими імунодепресантами (наприклад такролімусом) не були вивчені.

Не рекомендується застосовувати Міфортик одночасно з азатіоприном, оскільки обидва препарати можуть спричинити аплазію кісткового мозку.

Гастропротективні засоби

Антациди, що містять магній або гідроксид алюмінію

Було продемонстровано, що одночасне застосування Міфортику і одноразової дози антацидів, що містять магній і алюміній, призводить до зменшення на 37 % AUC МФК і на 25 % максимальної концентрації МФК. Антациди, що містять магній і алюміній, можуть застосовуватися періодично для лікування поодиноких диспепсій. Проте хронічне, щоденне застосування антацидів, що містять магній і алюміній, з Міфортиком не рекомендується через можливість зниження експозиції мікофенолової кислоти і зниження ефективності.

Інгібітори протонної помпи

У здорових добровольців одночасне застосування Міфортику та 40 мг пантопразолу двічі на добу протягом чотирьох попередніх днів не призводило до змін у фармакокінетиці МФК. Немає даних щодо інших інгібіторів протонного насоса, що застосовувалися у високих дозах.

Холестирамін і лікарські засоби, що зв'язують жовчні кислоти

Завдяки своїй здатності блокувати первинне всмоктування та кишково-печінкову циркуляцію лікарських засобів холестирамін може знижувати біодоступність МФК. Одночасне застосування холестираміну або інших препаратів, що впливають на кишково-печінкову циркуляцію, наприклад антибіотиків, може знизити ефективність Міфортику і тому має супроводжуватися ретельним моніторингом рівня МФК. Дослідження з антибіотиками не проводились.

З обережністю слід одночасно застосовувати лікарські засоби або методи лікування, які можуть зв'язувати жовчні кислоти, наприклад секвестранти жовчних кислот або пероральні форми активованого вугілля, через потенційне зниження експозиції мікофенолової кислоти і зумовлене цим зниження ефективності Міфортику.

Такролімус

У ході перехресного дослідження за участю пацієнтів із підтримуючою трансплантацією нирки фармакокінетику МФК та ГМФК у стаціонарному стані визначали під час лікування як циклоспорином, так і такролімусом. Середнє значення AUC МФК було вищим на 19 % (90 % ДІ: -3, 47), а C_{max} приблизно на 20 % нижчою при лікуванні такролімусом порівняно з лікуванням циклоспорином, тоді як AUC ГМФК (90 % ДІ: 16, 42) була нижчою приблизно на 30 % під час лікування такролімусом порівняно з терапією циклоспорином. Крім того, варіабельність AUC мікофенолової кислоти у одного пацієнта подвоювалася при переході з циклоспорину на такролімус. Лікарі повинні звертати увагу на збільшення як AUC, так і варіабельності, а корекцію дозування Міфортику потрібно визначати за клінічною ситуацією. При переході на інший інгібітор кальциневрину слід проводити ретельний клінічний моніторинг.

При переході з комбінації циклоспорину та Міфортику на такролімус та Міфортік слід контролювати рівні МФК та за необхідності коригувати дозу Міфортику.

Циклоспорин А. У пацієнтів зі стабільним нирковим трансплантатом на тлі стабільних концентрацій Міфортику фармакокінетика циклоспорину не змінюється. При одночасному застосуванні з мофетилу мікофенолатом циклоспорин, як відомо, зменшує експозицію мікофенолової кислоти. При одночасному застосуванні з Міфортиком циклоспорин також може зменшити концентрацію мікофенолової кислоти (приблизно на 20 %, екстрапольовано з даних для мофетилу мікофенолату), але точна величина такого зниження невідома, оскільки така взаємодія не вивчалась. Проте оскільки дослідження ефективності проводилися в комбінації з циклоспорином, ця взаємодія не змінює рекомендованої дози Міфортику. У разі переривання або відміни застосування циклоспорину дозу Міфортику потрібно переглянути залежно від схеми імуносупресивної терапії.

Вплив інших речовин на лікарський засіб

Ацикловір та ганцикловір

Потенціал для міелосупресії у пацієнтів, які отримували як Міфортік, так і ацикловір або ганцикловір, не був вивчений. Підвищення рівня глюкуроніду мікофенолової кислоти (ГМФК) і ацикловіру/ганцикловіру можна очікувати, коли застосовують одночасно ацикловір/ганцикловір і Міфортік, можливо, як наслідок конкуренції за каналцевий шлях секреції. Слід ретельно спостерігати за станом пацієнтів, які отримують такі комбінації.

Зміни у фармакокінетиці ГМФК навряд чи мають клінічне значення для пацієнтів з нормальною функцією нирок. При порушенні ниркової функції існує можливість збільшення в

плазмі концентрації ГМФК і ацикловіру/ганцикловіру; слід дотримуватися рекомендацій щодо дози ацикловіру/ганцикловіру і ретельно спостерігати за станом пацієнтів.

Пероральні контрацептиви

Оскільки вплив терапії Міфортиком на фармакокінетику пероральних контрацептивів невідомий, не можна виключати негативного впливу на ефективність пероральних контрацептивів.

Живі атенуйовані вакцини

Живу вакцину не можна вводити пацієнтам з ослабленою імунною реакцією. Гуморальна відповідь на інші вакцини також може пригнічуватися.

Особливості застосування.

Злоякісні новоутворення

Пацієнти, які отримують комбіновану імуносупресивну терапію, включаючи Міфортик, мають підвищений ризик розвитку лімфом та інших злоякісних утворень, особливо шкіри. Наявні додаткові докази генотоксичної дії препарату Міфортик. Найімовірніше, цей ризик пов'язаний з інтенсивністю і тривалістю імуносупресивної терапії, а не із застосуванням певної специфічної речовини. Щоб зменшити ризик виникнення раку шкіри, необхідно обмежити вплив сонячного світла і УФ-випромінювання, використовуючи відповідний одяг та сонцезахисний крем з високим ступенем захисту.

Пацієнти, які приймають Міфортик, повинні інформувати лікаря про будь-які випадки інфекції, несподіваного виникнення гематом, кровотеч чи про будь-які інші прояви пригнічення діяльності кісткового мозку.

Інфекції

Пацієнти, які отримують імунодепресанти, в тому числі Міфортик, мають підвищений ризик опортуністичних інфекцій (бактеріальних, грибкових, вірусних і протозойних), летальних інфекцій та сепсису. Серед опортуністичних інфекцій: ВК-вірусасоційована нефропатія і JC-вірусасоційована прогресивна мультифокальна лейкоенцефалопатія (ПМЛ). Ці інфекції часто пов'язані з високим загальним імуносупресивним навантаженням і можуть призвести до серйозних, у т. ч. летальних, наслідків, що лікарі повинні враховувати при диференційній діагностиці у пацієнтів з ослабленим імунітетом і погіршенням функції нирок або неврологічними симптомами.

Повідомлялося про реактивацію гепатиту В (HBV) або гепатиту С (HCV) у пацієнтів, що застосовують імуносупресори, включаючи МФК та деривати мікофенолової кислоти (Міфортик). Рекомендується моніторинг стану інфікованих пацієнтів щодо клінічних та лабораторних ознак активності HBV або HCV.

Повідомлялося про випадки прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії (ПМЛ), іноді з летальним наслідком, у пацієнтів, які отримували похідні мікофенолової кислоти, включаючи мікофенлату мофетил і Міфортик. Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія – опортуністична інфекція ЦНС, спричинена вірусом JC. Основне захворювання, одночасне застосування інших імунодепресантів і тривалий латентний період енцефалопатії ускладнюють

оцінку причинного зв'язку, але не можна виключити можливу участь мікофенолової кислоти в патогенезі цього стану. У пацієнтів зі зниженим імунітетом і неврологічними симптомами лікарі повинні враховувати прогресуючу мультифокальну лейкоенцефалопатію у диференціальній діагностиці.

Нефропатія, пов'язана з поліомавірусом (НППВ), особливо внаслідок ВК-вірусної інфекції, повинна бути включена в диференціальну діагностику пацієнтів із імунодепресією та погіршенням функції нирок.

Мікофенолова кислота чинить цитостатичну дію на В- і Т-лімфоцити, у зв'язку з чим можливе посилення тяжкості COVID-19. Тому слід розглянути необхідність вжиття відповідних клінічних заходів.

Вакцинація

Пацієнтів слід попередити про те, що під час лікування МФК вакцинація може бути менш ефективною і що слід уникати використання живих атенуйованих вакцин. Вакцинація проти грипу може бути корисною. Це питання слід узгоджувати з національними рекомендаціями щодо вакцинації проти грипу.

Шлунково-кишкові розлади

Оскільки похідні МФК часто спричиняють побічні ефекти з боку травної системи, включаючи нечасті випадки виразки шлунково-кишкового тракту, шлунково-кишкові кровотечі та перфорації, слід обережно призначати Міфортік пацієнтам з існуючим тяжким захворюванням травної системи.

Розлади з боку крові

У пацієнтів, які приймають Міфортік, слід регулярно контролювати розлади з боку крові (наприклад нейтропенію або анемію), які можуть бути пов'язані власне з МФК, супутньою терапією, вірусними інфекціями або певною комбінацією цих причин.

Пацієнтам, які приймають Міфортік, потрібно проводити розгорнутий аналіз крові щотижня протягом першого місяця, двічі на місяць протягом другого і третього місяця лікування, потім щомісяця протягом першого року. При розвитку дискразії крові (нейтропенії з абсолютним числом нейтрофілів $< 1,5 \times 10^3/\text{мкл}$ або анемії) доцільно перервати або припинити терапію Міфортіком.

Повідомлялося про випадки повної червоноклітинної аплазії (ПЧКА) у пацієнтів, які отримували похідні МФК (включаючи мофетилу мікофенолат та натрію мікофенолат) у комбінації з іншими імунодепресантами (див. розділ «Побічні реакції»). Механізм індукції ПЧКА з боку похідних МФК невідомий. ПЧКА може бути оборотною при зниженні дози або припиненні терапії. З метою мінімізації ризику відторгнення трансплантата зміни в терапії Міфортіком слід проводити при відповідному контролі за станом реципієнтів з трансплантатом.

Пацієнтів, які отримують Міфортік, слід проінструктувати про необхідність негайно повідомляти лікаря про будь-які ознаки інфекції, незрозумілі синці, кровотечі або будь-які інші симптоми пригнічення кісткового мозку.

Міфортік містить лактозу. Пацієнти з рідкісними спадковими проблемами непереносимості галактози, лактазною недостатністю або глюкозо-галактозною мальабсорбцією не повинні

приймати цей препарат.

Лікарський засіб Міфортік, таблетки, вкриті оболонкою, кишковорозчинні, 180 мг містить менше 1 ммоль (23 мг) натрію на таблетку і вважається практично вільним від натрію.

Лікарський засіб Міфортік, таблетки, вкриті оболонкою, кишковорозчинні, 360 мг містить 26 мг натрію на таблетку, що становить 1,3 % від рекомендованого ВООЗ максимального добового споживання натрію для дорослої людини (2 г).

Повідомлялося про гіпогаммаглобулінемію у зв'язку з рецидивуючими інфекціями у пацієнтів, які отримували Міфортік у комбінації з іншими імунодепресантами. У деяких з цих випадків перехід з похідних мікофенолової кислоти (МФК) на альтернативний імунодепресант призводив до повернення рівнів IgG у сироватці до норми. У пацієнтів, які приймають Міфортік та у яких розвиваються рецидивуючі інфекції, необхідно виміряти сироваткові імуноглобуліни. У разі стійкої, клінічно значимої гіпогаммаглобулінемії необхідно брати до уваги відповідні клінічні дії з урахуванням сильного цитостатичного впливу мікофенолової кислоти на Т- і В-лімфоцити.

Повідомлялося про бронхоектатичну хворобу у пацієнтів, які отримували Міфортік у поєднанні з іншими імунодепресантами. В результаті заміни похідного мікофенолової кислоти іншим імуносупресивним препаратом у деяких випадках спостерігалось покращення респіраторних симптомів. Ризик бронхоектазії може бути пов'язаний з гіпогаммаглобулінемією або безпосереднім впливом на легені. Також були повідомлення про інтерстиціальні захворювання легенів. Пацієнтам, у яких розвинулись стійкі легеневі симптоми, такі як кашель та задишка, рекомендується обстеження за будь-якими ознаками інтерстиціального захворювання легенів.

Не рекомендується застосовувати Міфортік одночасно з азатіоприном, тому що одночасне застосування цих препаратів не було вивчене.

Мікофенолова кислота (у вигляді натрієвої солі) і мофетилу мікофенолат не повинні взаємозамінятися з огляду на їхні різні фармакокінетичні профілі.

Одночасне застосування Міфортіку і препаратів, які перешкоджають кишково-печінковій циркуляції, наприклад холестираміну або активованого вугілля, може призвести до субтерапевтичної системної експозиції МФК і до зниження ефективності.

Пацієнти з рідкісною спадковою недостатністю гіпоксантин-гуанін-фосфорибозил-трансферази

Міфортік – інгібітор інозинмонофосфатдегідрогенази, тому теоретично цей препарат не слід застосовувати пацієнтам з рідкісною спадковою недостатністю гіпоксантин-гуанін-фосфорибозил-трансферази, наприклад із синдромом Леша – Найхана і Келлі – Сигмілера.

Жінки репродуктивного віку, вагітні та жінки, які годують груддю

Застосування препарату Міфортік пов'язане з підвищеним ризиком втрати вагітності, включаючи випадки спонтанного абортів та вроджені вади розвитку. Терапію Міфортіком жінок репродуктивного віку не слід розпочинати до отримання негативного тесту на вагітність (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»). Міфортік протипоказаний у період вагітності та годування груддю (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Жінки репродуктивного віку мають застосовувати ефективну контрацепцію до початку терапії Міфортіком, під час лікування і протягом шести тижнів після припинення терапії.

Додаткові заходи безпеки

Пацієнти не повинні здавати кров під час терапії та мінімум протягом 6 тижнів після припинення застосування мікофенолату. Чоловіки не повинні здавати сперму під час терапії або принаймні протягом 90 днів після припинення застосування мікофенолату.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Мікофенолат – це потужний людський тератоген.

Застосування препарату Міфортік в період вагітності протипоказане, прийом препарату можливий лише за умови надійної контрацепції. Як загальне правило рекомендується починати застосування препарату Міфортік жінкам репродуктивного віку лише після отримання негативного результату тесту на вагітність (визначення вмісту бета-хоріонічного гонадотропіну людини в сироватці крові або в сечі із чутливістю принаймні 25 мМО/мл) перед початком терапії; другий тест повинен виконуватися через 8-10 днів після першого і безпосередньо перед початком застосування препарату Міфортік. Тести на вагітність також повинні бути повторені під час планових спостережень або у разі клінічної потреби (наприклад, після повідомлення про будь-яку перерву у контрацепції). Результати всіх тестів на вагітність повинні обговорюватися з пацієнтом. Пацієнтам слід негайно звернутися до свого лікаря у разі настання вагітності. Ефективні методи контрацепції слід застосовувати до початку, в період та протягом шести тижнів після завершення терапії із застосуванням препарату Міфортік у зв'язку з мутагенним і тератогенним потенціалом препарату, навіть якщо жінка була безплідною, за винятком випадків, коли причиною безпліддя є гістеректомія або стерилізація (шляхом перерізання обох маткових труб). Якщо обраним методом не є повне уникнення статевих стосунків, слід одночасно використовувати два методи контрацепції, включаючи принаймні один високоефективний метод. У разі настання вагітності під час лікування пацієнтці слід обговорити з лікарем питання можливості збереження вагітності.

Сексуально активним чоловікам рекомендовано використовувати презервативи в період терапії та протягом 90 днів після отримання останньої дози препарату Міфортік. Використання презервативів стосується як для чоловіків з репродуктивним потенціалом, так і чоловіків із вазектомією, оскільки ризики, пов'язані з передачею сім'яної рідини, також стосуються чоловіків, які перенесли вазектомію. Крім того, їхнім партнеркам рекомендовано застосовувати надійні методи контрацепції в період отримання партнером лікування та протягом 90 днів після отримання ним останньої дози препарату Міфортік.

У медичній літературі повідомлялося про вади розвитку у 23-27 % пологів внаслідок впливу мофетилу мікофенолату під час вагітності. Ризик вад розвитку оцінюється приблизно в 2% у загальній популяції та 4-5% у реципієнтів із трансплантацією солідних органів, які отримують інші імуносупресанти, ніж мофетилу мікофенолат. Випадки спонтанного абортів (частота 45-49 %) були зареєстровані у жінок, що зазнали впливу сполук мікофенолової кислоти, переважно в першому триместрі вагітності.

У медичній літературі ризик виникнення впливу мофетилу мікофенолату оцінюється в межах від 45 до 49 % порівняно з показником від 12 до 33 % для реципієнтів трансплантатів солідних органів, які отримують інші імуносупресанти. Оскільки мофетилу мікофенолат перетворюється в мікофенолову кислоту після перорального або внутрішньовенного застосування,

вищезазначені ризики слід враховувати і для препарату Міфортік.

Жінки та чоловіки репродуктивного віку перед початком лікування повинні бути попереджені про підвищений ризик втрати вагітності та вроджених вад розвитку, їм слід порадити, як запобігати вагітності та як планувати вагітність.

Існують обмежені дані про застосування Міфортіку вагітним жінкам. Проте вроджені вади розвитку (приблизно 23–27 %) були зареєстровані у дітей, матері яких лікувалися мікофенолатом під час вагітності.

Вроджені вади розвитку, включаючи множинні вади розвитку, спостерігались у дітей пацієнтів, які застосовували Міфортік у комбінації з іншими імуносупресивними лікарськими засобами під час вагітності. Найчастіше повідомлялось, зокрема, про такі вади розвитку:

- дефекти зовнішнього вуха (наприклад аномально утворене або відсутнє зовнішнє/середнє вухо, атрезія зовнішнього слухового каналу);
- вроджені вади серця, такі як, наприклад, дефекти міжпередсердної та міжшлуночкової перегородки;
- лицьові вади розвитку, такі як вовча паща, заяча губа, мікрогнатія, гіпертелоризм орбіт;
- аномалії ока (наприклад колобома, мікрофтальмія);
- дефекти розвитку кінцівок, неправильні форми пальців (наприклад полідактилія, синдактилія);
- трахеостравохідні аномалії (наприклад атрезія стравоходу), уроджена грижа діафрагми;
- вади розвитку нервової системи, такі як *spina bifida*;
- ниркові аномалії.

Крім того, зафіксовано окремі повідомлення про такі вади розвитку:

- мікрофтальзм;
- вроджена кіста судинного сплетення;
- агенезія прозорої перегородки;
- агенезія нюхового нерва.

Результати доклінічних досліджень продемонстрували репродуктивну токсичність у тварин.

Годування груддю

Дослідження на щурах показали, що мофетилу мікофенолат виділяється у грудне молоко. Проте невідомо, чи Міфортік проникає у грудне молоко жінки. Через можливість серйозних побічних реакцій на мікофенолову кислоту у немовлят, які знаходяться на грудному вигодовуванні, Міфортік протипоказаний для застосування жінкам, які годують груддю, через можливі серйозні побічні реакції у дітей грудного віку. Слід припинити грудне вигодовування на період отримання лікування препаратом Міфортік та протягом 6 місяців після завершення терапії.

Фертильність

Не існує специфічних досліджень щодо оцінки впливу Міфортику на фертильність у людей. У дослідженнях на самцях і самках щурів не було виявлено ефекту при застосуванні препарату у дозах 40 мг/кг та 20 мг/кг відповідно.

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

Дослідження стосовно впливу на здатність керувати транспортними засобами й іншими механізмами відсутні. Механізм дії Міфортику, профіль фармакодинаміки та зареєстровані побічні ефекти вказують на малу вірогідність такого впливу.

Спосіб застосування та дози.

Лікування Міфортиком повинні розпочинати та проводити лише кваліфіковані спеціалісти з трансплантації.

Терапію міфортиком слід розпочинати протягом 48 годин після трансплантації. Рекомендована доза становить 720 мг (4 таблетки по 180 мг або 2 таблетки по 360 мг) двічі на добу (добова доза – 1440 мг). Ця доза натрію мікофенолату відповідає 1 г мофетилу мікофенолату двічі на добу (добова доза – 2 г) за показником вмісту мікофенолової кислоти.

De novo пацієнтам прийом Міфортику слід розпочати протягом 72 годин після трансплантації.

Міфортик застосовують незалежно від прийому їжі. Пацієнти можуть обрати будь-який варіант застосування, але повинні завжди дотримуватися обраного варіанту.

Для того щоб зберегти цілісність кишковорозчинного покриття, таблетки Міфортику не слід подрібнювати.

Коли поділ таблеток Міфортику необхідний, слід уникати вдихання порошку або прямого контакту порошку зі шкірою або слизовою оболонкою.

Якщо таке відбулося, ретельно промийте місце водою з милом; необхідно промити очі чистою водою. Це пов'язано з тератогенним ефектом мікофенолату.

Діти та підлітки

Безпека та ефективність застосування препарату Міфортик дітям та підліткам не досліджувалися. Тому його застосування дітям і підліткам не може бути рекомендоване.

Пацієнти літнього віку

Для цієї групи пацієнтів корекція доз не потрібна.

Рекомендована доза для пацієнтів літнього віку становить 720 мг двічі на добу.

Застосування препарату пацієнтам з порушенням функції нирок

Пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації $< 25 \text{ мл/хв} \times 1,73 \text{ м}^2$) потрібно ретельно обстежити; добова доза Міфортику для них не повинна перевищувати 1440 мг.

Пацієнтам після операції із затримкою функції ниркового трансплантата корекція дози не потрібна. Слід ретельно спостерігати за станом пацієнтів з тяжкою хронічною нирковою недостатністю (кліренс креатиніну $< 10 \text{ мл/хв}$).

Застосування препарату пацієнтам з порушенням функції печінки

Для пацієнтів з нирковою трансплантацією та зі значним порушенням функції печінки корекція доз не потрібна.

Лікування під час реакції відторгнення трансплантата

Реакція відторгнення трансплантата не призводить до змін фармакокінетики мікофенолової кислоти (МФК), коригувати дозу або припиняти прийом Міфортику не потрібно.

Діти.

Недостатньо даних щодо безпеки та ефективності застосування Міфортику дітям. Фармакокінетичні дані щодо дітей з нирковими трансплантатами обмежені.

Передозування.

Повідомлялося про випадки навмисного чи випадкового передозування Міфортику, однак не у всіх пацієнтів спостерігалися побічні реакції.

Побічні реакції, що розвиваються, відповідають відомому профілю безпеки цього класу сполук. При передозуванні препарату Міфортик можливе надлишкове пригнічення імунної системи, внаслідок чого зростає чутливість до інфекцій, в тому числі опортуністичних інфекцій, інфекційних захворювань із летальним наслідком та сепсису. У разі дискразії крові (наприклад нейтропенії із абсолютним вмістом нейтрофілів $< 1,5 \times 10^{23}/\text{мкл}$ або анемії) доцільним є тимчасове припинення або відміна терапії препаратом Міфортик.

Хоча діаліз може використовуватися для виведення інактивного метаболіту ГМФК, однак він не в змозі видаляти клінічно значущу кількість активного компонента МФК. Це в основному пов'язано з дуже високим ступенем зв'язування МФК з білками плазми – 97 %. Речовини, що посилюють екскрецію жовчних кислот, наприклад холестирамін, впливаючи на кишково-печінковий кровообіг МФК, можуть зменшувати системний вплив МФК.

Побічні реакції.

Резюме профілю безпеки

Нижчезазначені побічні реакції виявлено у ході двох контрольованих клінічних досліджень застосування препарату Міфортик або мофетилу мікофенолату (рандомізація 1 : 1) в комбінації із циклоспорином у формі мікроемульсії та кортикостероїдів, в яких брали участь 423 раніше не

лікованих пацієнти та 322 пацієнти, які отримували підтримуючу терапію раніше (> 6 місяців після трансплантації).

Найчастішими небажаними явищами є лейкопенія (19,2 %) та діарея (23,5 %).

Пацієнти літнього віку

Пацієнти літнього віку зазвичай можуть мати підвищений ризик побічних реакцій на лікарські засоби у зв'язку з імуносупресією.

Злоякісні новоутворення

Пацієнти, які отримують комбіновану імуносупресивну терапію, включаючи Міфортік, мають підвищений ризик розвитку лімфом та інших злоякісних утворень, особливо шкіри.

Лімфопроліферативні захворювання або лімфоми розвивались у 2 *de novo* (0,9 %) пацієнтів і у 2 пацієнтів на підтримуючій терапії (1,3 %), які приймали Міфортік протягом до 1 року; немеланомні карциноми шкіри виникали у 0,9 % *de novo* пацієнтів і 1,8 % пацієнтів на підтримуючій терапії, які приймали Міфортік протягом до 1 року; інші види злоякісних новоутворень виникали у 0,5 % *de novo* пацієнтів і 0,6 % пацієнтів на підтримуючій терапії.

Опортуністичні інфекції

Усі пацієнти з трансплантатами мають підвищений ризик розвитку опортуністичних інфекцій, ризик підвищується при високому ступені імуносупресії. До найбільш поширених опортуністичних інфекцій у *de novo* пацієнтів з нирковими трансплантатами, які отримували Міфортік з іншими імунодепресантами в ході контрольованих клінічних досліджень тривалістю 1 рік, належали цитомегаловірус (ЦМВ), кандидоз і простий герпес. Інфекція ЦМВ (підтверджена серологією, віремією або клінічними даними) спостерігалась у 21,6 % *de novo* пацієнтів і 1,9 % пацієнтів з нирковим трансплантатом на підтримуючій терапії.

Інші побічні реакції на препарат

Нижче наведений перелік побічних реакцій, можливо або ймовірно пов'язаних з Міфортіком, про які повідомляли під час контрольованих клінічних досліджень у ≥ 10 % або від 1 до < 10 % пацієнтів після трансплантації нирки, яким Міфортік вводили разом з мікроемульсією циклоспорину і кортикостероїдами у дозі 1440 мг/добу протягом 12 місяців. Побічні реакції згруповані відповідно до класів систем органів MedDRA.

Для оцінки частоти виникнення побічних реакцій використані такі критерії: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, < 1/10); нечасто ($\geq 1/1000$, < 1/100); рідко ($\geq 1/10000$, < 1/1000); дуже рідко (< 1/10000).

Порушення з боку серцевої діяльності: нечасто – тахікардія; нечасто – набряк легенів*, вентрикулярна екстрасистолія*.

Порушення з боку судин: дуже часто – гіпертензія, гіпотензія; часто – погіршення гіпертензії.

Порушення з боку крові та лімфатичної системи: дуже часто – лейкопенія (19,2 %); часто – анемія, тромбоцитопенія; нечасто – лімфопенія*, нейтропенія*, лімфаденопатія*, лімфоцеле*.

Порушення з боку нервової системи: часто – запаморочення, головний біль, нечасто – тремор.

Захворювання очей: нечасто – кон'юнктивіт*, нечіткість зору*.

Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: часто – кашель, задишка, задишка при фізичному навантаженні; нечасто – інтерстиціальні захворювання легенів, включаючи летальний пульмонарний фіброз, легенева гіперемія*, важке дихання*, набряк легенів*. Повідомлялося про поодинокі випадки застійних явищ у легенях і хрипи.

Порушення з боку шлунково-кишкового тракту: дуже часто – діарея (23,5 %); часто – здуття живота, абдомінальний біль, запор, диспепсія, метеоризм, гастрит, рідкі випорожнення, нудота, блювання; нечасто – болісність живота, шлунково-кишкові кровотечі, відрижка, неприємний запах з рота*, непрохідність кишечника*, виразки на губах*, запалення стравоходу*, субілеус*, зміна кольору язика*, сухість у роті*, гастроезофагеальна рефлюксна хвороба*, гіпертрофічний гінгівіт*, панкреатит, закупорка навколоушної залози*, пептична виразка*, гіперплазія ясен*, перитоніт*.

Порушення з боку нирок і сечовидільної системи: часто – підвищення креатиніну в крові; нечасто – гематурія*, некроз ниркового каналця*, ускладнення з боку сечового каналу.

Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини: часто – синці, акне; нечасто – алопеція; рідко – шкірні висипи.

Порушення з боку опорно-рухового апарату і сполучних тканин: часто – артралгія, астенія, міалгія; нечасто – артрит*, біль у спині*, м'язові судоми.

Порушення з боку обміну речовин і харчування: дуже часто – гіпокальціємія, гіпокаліємія, гіперурикемія; часто – гіперкаліємія, гіпомагніємія, нечасто – анорексія, гіперліпідемія, цукровий діабет*, гіперхолестеринемія*, гіпофосфатемія.

Інфекції та інвазії: дуже часто – вірусні, бактеріальні та грибові інфекції (до 22,1 %), такі як інфекції сечовивідних шляхів, оперізуючий лишай, кандидоз ротової порожнини, синусит, гастроентерит, простий герпес, назофарингіт; часто – інфекції верхніх дихальних шляхів, пневмонія; нечасто – ранова інфекція, сепсис*, остеомієліт*.

Доброякісні, злоякісні пухлини та новоутворення нез'ясованої етіології (включаючи кісти та поліпи): нечасто – папіломи шкіри*, базаліоми*, саркома Капоші*, лімфопроліферативні порушення, плоскоклітинна карцинома*.

Системні порушення та місцеві реакції: часто – втома, периферичний набряк, гіпертермія; нечасто – грипоподібні симптоми, набряк нижніх кінцівок*, біль, заціпеніння*, слабкість*, спрага*.

Гепатобіліарні порушення: часто – відхилення від норми показників функції печінки.

Порушення з боку репродуктивної системи та молочних залоз: нечасто – імпотенція*.

Ушкодження, отруєння та ускладнення, пов'язані з процедурою: нечасто – контузія*.

Психічні розлади: часто – занепокоєння, нечасто – патологічні сновидіння*, галюцинації*, безсоння*.

* Порушення, про які повідомляли лише у одного пацієнта (з 372).

Примітка: хворі з трансплантатом нирки приймали 1440 мг Міфортику щодня протягом періоду до одного року. Аналогічний профіль був відзначений у *de novo* пацієнтів і у пацієнтів на

підтримуючому лікуванні після трансплантації, хоча відзначена тенденція нижчої частоти у пацієнтів на підтримуючому лікуванні.

За даними постмаркетингового спостереження було встановлено, що висипання та агранулоцитоз є побічною реакцією на препарат.

Небажані ефекти пов'язані з ефектом класу похідних мікофенолової кислоти: коліт, езофагіт (включаючи ЦМВ-коліт та езофагіт), ЦМВ-гастрит, панкреатит, перфорація кишечника, шлунково-кишкова кровотеча, виразка шлунка, дванадцятипалої кишки, кишкова непрохідність, важкі, іноді небезпечні для життя інфекції, включаючи менінгіт, інфекційну ендокардіальну інфекцію, туберкульоз та атипову мікобактеріальну інфекцію, нефропатію, пов'язану з поліомавірусом (НППВ), особливо в результаті інфікування вірусом ВК, випадки прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії (ПМЛ), іноді з летальним наслідком, агранулоцитоз, нейтропенія, панцитопенія. Повідомлялося про випадки істинної аплазії еритроцитів (PRCA) у пацієнтів, які отримували похідні МФК в комбінації з іншими імунодепресантами (див. розділ «Особливості застосування»).

Вагітність: випадки спонтанного абортів були зареєстровані у пацієнтів, що зазнали впливу мікофенолату, в основному в першому триместрі вагітності (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Системні порушення та зміни у місці введення: гострий запальний синдром, пов'язаний з інгібіторами синтезу пуринів *de novo*.

Вроджені вади, сімейні та генетичні порушення: вроджені вади розвитку спостерігалися у дітей пацієнтів, які отримували мофетилу мікофенолат у комбінації з іншими імунодепресантами у постмаркетинговий період (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Порушення з боку імунної системи: у пацієнтів, які отримували Міфортік у поєднанні з іншими імунодепресантами, повідомлялось про гіпогаммаглобулінемію.

Порушення з боку дихання, органів грудної клітки та середостіння: існують окремі повідомлення про інтерстиціальні захворювання легенів у пацієнтів, які пройшли лікування Міфортіком у комбінації з іншими імунодепресантами. Також були повідомлення про бронхоектатичні захворювання.

Поодинокі випадки аномальної морфології нейтрофілів, у тому числі набута аномалія Пелгера – Х'юета, спостерігалися у пацієнтів, які отримували похідні мікофенолової кислоти. Ці зміни не пов'язані з порушенням функції нейтрофілів. Ці зміни можуть свідчити про «зрушення вліво» в зрілості нейтрофілів у гематологічних дослідженнях, що можуть бути помилково інтерпретовані як ознака інфекції у хворих з імуносупресією, які отримують Міфортік.

Повідомлення про побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 30 °C в оригінальній упаковці для захисту від вологи. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері; по 12 блістерів у коробці з картону.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Лек Фармасьютикалс д.д., виробнича дільниця Лендава / Lek Pharmaceuticals d.d., PE Proizvodnja Lendava (*первинне пакування, вторинне пакування, випуск серії*).

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Трімліні 2Д, Лендава, 9220, Словенія / Trimlini 2D, Lendava, 9220, Slovenia.