

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України

27 07 2018 № 1397

Реєстраційне посвідчення

№ UA/16867/01/01

UA/16867/01/02

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

МІКОМЕДА

Склад:

діюча речовина: мікофенолова кислота (у формі мікофенолату натрію);

1 таблетка 180 мг містить 192,35 мг натрію мікофенолату, що еквівалентно вмісту 180 мг мікофенолової кислоти;

1 таблетка 360 мг містить 384,0 мг натрію мікофенолату, що еквівалентно вмісту 360 мг мікофенолової кислоти;

допоміжні речовини: ядро таблетки – метилцелулоза А4М, лаурилсульфат натрію, стеаринова кислота, колоїдний діоксид кремнію; оболонка – гідроксипропілметилцелюлоза 2910 Е5, поліетиленгліколь 8000, триетилцитрат (Citroflex 2), тальк, титану діоксид, заліза оксид жовтий, індигодин алюмінієвий лак 12-14 % (синій # 2) – для таблеток 180 мг або заліза оксид червоний – для таблеток 360 мг, сополімер метакрилової кислоти.

Лікарська форма. Таблетки з відстроченим вивільненням.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки 180 мг – світло-зелені, круглі, злегка двоопуклі зі скошеними краями таблетки, з відтиском «МҮС» над «180» з одного боку таблетки та «АРО» – з іншого;

таблетки 360 мг – світло-рожеві, овальні, двоопуклі таблетки з відтиском «МҮС 360» з одного боку таблетки та «АРО» – з іншого.

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

Код АТХ L04A A06.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Мікофенолова кислота є потужним, селективним, неконкурентим і зворотним інгібітором інозинмонофосфатдегідрогенази і, отже, гальмує *de novo* шлях синтезу нуклеотидів гуанозину без включення у 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.

Фармакокінетика.

Абсорбція. Після перорального прийому мікофенолат натрію екстенсивно абсорбується. Внаслідок наявності кишковорозчинної оболонки час досягнення максимальної концентрації (T_{max}) мікофенолової кислоти у плазмі крові 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 мікроемulsії, абсорбція мікофенолової кислоти у шлунково-кишковому тракті становила 93 %, а абсолютна біодоступність – 72 %. Фармакокінетичні параметри МФК були пропорційні до дози і мали лінійний характер при досліджуваних дозах 180-2160 мг. Системна експозиція (AUC) МФК, яка є найбільш значущим з фармакокінетичних параметрів, пов'язаних з ефективністю, при прийомі препарату натще порівняно з прийомом одноразової дози мікофенолової кислоти 720 мг разом з дуже жирною їжею (55 г жиру, 1000 калорій) не мала відмінностей. 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 на Мікомеду може призвести до перекриття абсорбції 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. Період напіввиведення мікофенолової кислоти становить близько 12 годин, а кліренс – 8,6 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 мікроемulsії у складі комбінованої імуносупресивної терапії, приблизно 28 % дози Мікомеди, застосованої внутрішньо, перетворювалося у ГМФК шляхом досистемного метаболізму. Період напіввиведення ГМФК довший, ніж МФК, і становить приблизно 16 години, 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 Мікомеди може бути виміряний другий пік концентрації МФК, що збігається з реабсорбцією декон'югованої МФК. Існує велика варіабельність у мінімальних рівнях мікофенолової кислоти, властивих препаратам мікофенолової кислоти, і високі мінімальні ранкові рівні ($C_0 > 10$ мкг/мл) спостерігаються приблизно у 2 % пацієнтів, які отримували Мікомеду. 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 мікроемulsії.

У нижченаведеній таблиці представлені середні значення фармакокінетичних параметрів МФК після прийому Мікомеди. У ранньому посттрансплантаційному періоді середні значення AUC і C_{max} МФК становили приблизно половину від значень, визначених через 6 місяців після трансплантації.

Середні значення фармакокінетичних параметрів МФК після перорального прийому Мікомеди пацієнтами з нирковим трансплантатом, які знаходяться на базовій імуносупресивній терапії циклоспорином у вигляді мікроемulsії



Дорослі, тривале багаторазове дозування 720 мг 2 р/добу (дослідження ERLB 301) n=48	Доза	T _{max} * (год)	C _{max} (мкг/мл)	AUC 0-12 (мкг х 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)
Дорослі, тривале багаторазове дозування 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 х год/мл)
	720 мг	1,5	18,9 (7,9)	57,4 (15,0)
Діти 450 мг/м ² разова доза (дослідження ERL 0106) n=16	Доза	T _{max} * (год)	C _{max} (мкг/мл)	AUC 0-∞ (мкг х год/мл)
	450 мг/м ²	2,5	31,9 (18,2)	74,5 (28,3)

* медіанні значення

Ниркова недостатність. Фармакокінетика МФК виявилася незмінною при будь-якій функції нирок (від нормальної до відсутньої). Навпаки, 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 підвищуватися 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 наявності ураження паренхіми на процеси глюкоронування 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 мікофенолової кислоти для лікування дітей та підлітків обмежений. У вищенаведеній таблиці приведені 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 Мікомеди 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.

Мікомеда у комбінації з циклоспорином (у вигляді мікроемульсії) і кортикостероїдами показана для профілактики гострої реакції відторгнення трансплантата у пацієнтів з аlogenними нирковими трансплантатами.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до мікофенолату натрію, мофетилу мікофенолату, лактози, галактози або будь-яких інших компонентів препарату.

Період вагітності.

Період годування груддю та вік жінки, яка потенційно може народжувати і яка не застосовує високоефективні методи контрацепції.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Ацикловір та ганцикловір.

Потенціал для міелосупресії у пацієнтів, які отримували як мікофеноловоу кислоту, так і ацикловір або ганцикловір, не був вивчений. Підвищення рівня глюкуроніду мікофенолової кислоти (ГМФК) та ацикловіру/ганцикловіру можна очікувати, якщо застосовувати одночасно ацикловір/ганцикловір і Мікомеду, можливо, як наслідок конкуренції за канальцевий шлях секреції.

Зміни у фармакокінетиці ГМФК навряд чи мають клінічне значення для пацієнтів з нормальною функцією нирок. При порушенні ниркової функції існує можливість збільшення у плазмі крові концентрації ГМФК і ацикловіру/ганцикловіру; слід дотримуватися рекомендацій щодо дози ацикловіру/ганцикловіру і ретельно спостерігати за станом пацієнтів.

Гастропротективні засоби.

Антациди, що містять магній і алюміній.

Було продемонстровано, що одночасне застосування мікофенолової кислоти та одноразової дози антацидів, що містять магній і алюміній, призводить до зменшення на 37 % АУС МФК і на 25 % максимальної концентрації МФК. Антациди, що містять магній і алюміній, можна застосовувати періодично для лікування поодиноких диспепсій. Проте постійне, щоденне застосування антацидів, що містять магній і алюміній, з Мікомедою не рекомендується через можливість зниження експозиції мікофенолової кислоти і зниження ефективності.

Інгібітори протонної помпи.

У здорових добровольців одночасне застосування мікофенолової кислоти 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.

Оральні контрацептиви.

Дослідження взаємодії між МФК і оральними контрацептивами вказують на відсутність взаємодії. Враховуючи метаболічний профіль мікофенолової кислоти, взаємодії Мікомеди та оральних контрацептивів не очікуються.

Холестирамін і лікарські засоби, що зв'язують жовчні кислоти.

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



Циклоспорин. При дослідженні пацієнтів зі стабільним нирковим трансплантатом на тлі стабільних концентрацій мікофенолової кислоти фармакокінетика циклоспорину не змінюється. При одночасному застосуванні з мофетилу мікофенолатом, циклоспорин, як відомо, зменшує експозицію мікофенолової кислоти. При одночасному застосуванні з Мікомедою 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 проводили в комбінації з циклоспорином, ця взаємодія не змінює рекомендованої дози Мікомеди. У разі переривання або відміни циклоспорину доза Мікомеди повинна бути переглянута залежно від схеми імуносупресивної терапії.

Такролімус.

У ході перехресного дослідження кальциневрину у пацієнтів зі стабільним нирковим трансплантатом постійний рівень фармакокінетики мікофенолової кислоти вимірювався як під час лікування циклоспорином, так і такролімусом. Середнє значення AUC МФК було вище на 19 % (90 % ДІ: -3, +47), тоді як AUC ГМФК (90 % ДІ: 16, 42) була нижче приблизно на 30 % під час лікування такролімусом порівняно з терапією циклоспорином. Крім того, варіабельність AUC мікофенолової кислоти в одного пацієнта подвоювалася при переході з циклоспорину на такролімус. Лікарі повинні звертати увагу на збільшення як AUC, так і варіабельності, а корекцію дозування Мікомеди потрібно визначати за клінічною ситуацією. При переході від одного інгібітору кальциневрину до іншого слід проводити ретельний клінічний моніторинг.

Живі атенуйовані вакцини.

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

Особливості застосування.

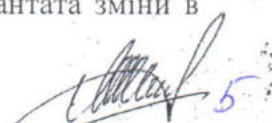
Пацієнти, які отримують комбіновану імуносупресивну терапію, включаючи Мікомеду, мають підвищений ризик розвитку лімфом та інших злоякісних утворень, особливо шкіри. Скоріше за все, цей ризик пов'язаний з інтенсивністю і тривалістю імуносупресивної терапії, ніж із застосуванням певної специфічної речовини. Щоб зменшити ризик виникнення раку шкіри, необхідно обмежити вплив сонячного світла і УФ-випромінювання шляхом захисту шкіри одягом і використання сонцезахисного крему з високим ступенем захисту.

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

Пацієнти, які отримують імунодепресанти, в тому числі Мікомеду, 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 або летальних наслідків. Зазначену обставину 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, які застосовують імуносупресори, включаючи похідні мікофенолової кислоти (МФК) та мофетил мікофенолату. Моніторинг інфікованих пацієнтів щодо клінічних та лабораторних ознак активності HBV або HCV рекомендується.

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 Мікомедою слід проводити при відповідному контролі за реципієнтами з трансплантатом.

У пацієнтів, які приймають Мікомеду, 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 мікофенолову кислоту, 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 абсолютною кількістю нейтрофілів $<1,5 \times 10^3/\text{мкл}$ або анемії) доцільно перервати або припинити терапію Мікомедою.

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.

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 Мікомеду пацієнтам з існуючим тяжким захворюванням травної системи.

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

Мікофенолова кислота (у вигляді натрієвої солі) і мофетилу мікофенолат не слід взаємозамінити з огляду на їх різні фармакокінетичні профілі.

Мікофенолову кислоту застосовували в комбінації з кортикостероїдами і циклоспорином. Існує обмежений досвід одночасного застосування препарату з індукційною терапією, а саме – з антилімфоцитарним глобуліном або базиліксимабом. Ефективність та безпека застосування мікофенолової кислоти з іншими імунодепресантами (наприклад такролімусом) не були вивчені.

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

Мікомедою – 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.

Терапію Мікомедою не слід розпочинати поки не буде отриманий негативний тест на вагітність. Ефективну контрацепцію потрібно використовувати до початку терапії Мікомедою, під час лікування і протягом 6 тижнів після припинення терапії.

Були повідомлення про гіпогаммаглобулінемію у зв'язку з рецидивуючими інфекціями у пацієнтів, які отримували натрію мікофенолат у поєднанні з іншими імунодепресантами. У деяких із цих випадків переведення похідних МФК на альтернативний імунодепресант призвело до того, що рівні IgG у сироватці крові повернулися до норми. Пацієнти, які приймають натрію мікофенолат та у яких розвиваються рецидивуючі інфекції, повинні виміряти сироваткові імуноглобуліни. У випадках стійкої, клінічно значущої гіпогаммаглобулінемії необхідно враховувати відповідні клінічні дії з урахуванням сильного цитостатичного ефекту мікофенолової кислоти на Т- і В-лімфоцити.

Були повідомлення про бронхоектаз у пацієнтів, які отримували натрію мікофенолат у поєднанні з іншими імунодепресантами. У деяких із цих випадків перехід похідних МФК на інший імуносупресант призвів до поліпшення респіраторних симптомів. Ризик бронхоектазу може бути пов'язаний з гіпогаммаглобулінемією або безпосереднім впливом на легені. Були також окремі повідомлення про інтерстиціальні захворювання легенів. Рекомендується, щоб пацієнтів, які розвивають стійкі легеневі симптоми, такі як кашель і задишка, досліджували на предмет будь-яких ознак прояву інтерстиційного захворювання легенів.



Пацієнтам слід проінформувати лікаря, якщо вони приймають рифампіцин перед початком терапії МФК.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Мікомеда протипоказана у період вагітності.

Існують обмежені дані про застосування мікофенолової кислоти вагітним жінкам. Проте вроджені вади розвитку, включаючи дефекти зовнішнього вуха, вовча паща, заяча губа, уроджена грижа діафрагми, дефекти розвитку кінцівок, серця, стравоходу та нирок були зареєстровані у дітей, народжених хворими, які лікувалися мікофенолатом у період вагітності. Випадки спонтанного абортів були зареєстровані у пацієнтів, які зазнали впливу сполук мікофенолової кислоти. Дослідження на тваринах показали репродуктивну токсичність.

Враховуючи вищезазначене, застосування препарату Мікомеда у період вагітності протипоказане, прийом препарату можливий лише за умови надійного методу контрацепції. В якості загального правила рекомендується починати застосування препарату Мікомеда у терапії жінок, здатних до народження дитини, лише після отримання негативного результату тесту на вагітність (визначення вмісту бета-хоріонічного гонадотропіну людини в сироватці крові або в сечі, із чутливістю принаймні 50 мМО/мл), за тиждень до початку терапії. Ефективні методи контрацепції слід застосовувати до початку, у період та протягом 6 тижнів після завершення терапії із застосуванням препарату Мікомеда, 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 застосовувати два методи контрацепції. Пацієнтку слід інструктувати про необхідність негайно повідомляти свого лікаря про підозру на вагітність. У випадку вагітності при отриманні лікування пацієнтці слід обговорити з лікарем питання можливості збереження вагітності.

Статеві активні чоловіки рекомендовано використовувати презервативи у період терапії та протягом 13 тижнів після отримання останньої дози препарату Мікомеда. Крім того, їх партнеркам рекомендовано застосовувати надійні методи контрацепції у період отримання партнером лікування, та протягом 13 тижнів після отримання ним останньої дози препарату Мікомеда.

Годування груддю

Невідомо, чи проникає мікофенолова кислота у грудне молоко жінки. Через можливість серйозних побічних реакцій на мікофенолову кислоту у немовлят, які знаходяться на грудному годуванні, препарат Мікомеда протипоказаний для застосування жінкам, які годують груддю. Слід припинити грудне годування на період отримання лікування препаратом Мікомеда та протягом 6 місяців після завершення терапії.

Фертильність

Не існує специфічних досліджень щодо оцінки впливу мікофенолової кислоти на фертильність у людей. У дослідженнях серед щурів чоловічої та жіночої статі не було ефекту 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 та іншими механізмами відсутні. Механізм дії Мікомеда, профіль фармакодинаміки та зареєстровані побічні ефекти вказують на малу вірогідність такого впливу.

Спосіб застосування та дози.

Лікування Мікомедою повинні розпочинати та проводити лише кваліфіковані спеціалісти з 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) у показниках вмісту мікофенолової кислоти.

У *de novo* пацієнтів прийом Мікомеди слід розпочати протягом 72 годин після трансплантації.

Лікарський засіб Мікомеда слід приймати натще, за 1 годину до прийому їжі або через 2 години після прийому їжі.

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

Коли ділення таблеток Мікомеди неможливо уникнути, слід запобігти вдихання порошку або прямого контакту порошку зі шкірою або слизовою оболонкою.

Пацієнти літнього віку.

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

Застосування препарату пацієнтам з порушенням функції нирок.

Для пацієнтів із затримкою функції ниркового трансплантата після операції корекція доз не потрібна.

Пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації <25 мл/хв × 1,73 м²) потрібно ретельно обстежити, і добова доза Мікомеди для них не повинна перевищувати 1440 мг.

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), корекція дози або припинення прийому Мікомеди не потрібні.

Діти.

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

Передозування.

Повідомлялося про випадки навмисного або випадкового передозування мікофеноловою кислотою, однак не у всіх пацієнтів виникали побічні реакції.

У тих випадках, коли побічні реакції виникали, прояв реакцій знижувався в межах відомого профілю безпеки класу. Відповідно при передозуванні препарату Мікомеда можливе надлишкове пригнічення імунної системи, внаслідок чого зростає чутливість до інфекцій, у тому числі опортуністичних інфекцій, інфекційних захворювань із летальним результатом та сепсису. У випадку дискразії крові (наприклад, нейтропенії з абсолютним вмістом нейтрофілів < 1,5 × 10²³/мкл або анемії) доцільним є тимчасово припинити або відмінити терапію із застосуванням препарату Мікомеда.

Хоча діаліз можна використовувати 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.

Нижчезазначені побічні реакції виявлено у ході двох контрольованих клінічних дослідженнях результатів застосування мікофенолової кислоти або мікофенолату



мофетилу (рандомізація 1 : 1) в комбінації із циклоспорином, у формі мікроемulsії, та кортикостероїдів, проведених із включенням 423 пацієнтів *de novo* (які не отримували терапію раніше) та 322 пацієнтів, які отримували підтримуючу терапію раніше (> 6 місяців після трансплантації).

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

Злоякісні новоутворення. Пацієнти, які отримують комбіновану імуносупресивну терапію, включаючи Мікомеду, мають підвищений ризик розвитку лімфом та інших злоякісних утворень, особливо шкіри. Лімфопроліферативні захворювання або лімфоми розвивались у двох *de novo* (0,9 %) пацієнтів і у двох пацієнтів на підтримуючій терапії (1,3 %), які приймали мікофенолову кислоту протягом до 1 року; немеланомні карциноми шкіри виникали у 0,9 % *de novo* пацієнтів і 1,8 % пацієнтів на підтримуючій терапії, які приймали мікофенолову кислоту протягом до 1 року; інші види злоякісних захворювань 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 мікофенолову кислоту з іншими імунодепресантами в ході контрольованих клінічних досліджень пацієнтів з нирковими трансплантатами 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.

Пацієнти літнього віку.

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

Інші побічні реакції на препарат.

Нижче наведений перелік побічних реакцій, можливо або ймовірно пов'язаних із застосуванням мікофенолової кислоти, про які повідомляли під час контрольованих клінічних досліджень у хворих після трансплантації нирки, яким мікофенолову кислоту вводили разом з мікроемulsією циклоспоринолу і кортикостероїдами у дозі 1440 мг/добу протягом 12 місяців. Побічні реакції згруповані відповідно до системи класів 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 ($< 1/10000$).

З боку серцевої діяльності: нечасто – тахікардія; вентрикулярна екстрасистолія*.

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

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

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

З боку органів зору: нечасто – кон'юнктивіт*, нечіткість зору*.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: часто – кашель, задишка, задишка при фізичному навантаженні; нечасто – інтерстиційне захворювання легенів, включаючи летальний пульмонарний фіброз, легенева гіперемія*, важке дихання*, набряк легенів.

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*, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба*, гіпертрофічний гінгівіт*, панкреатит, закупорка навколоушної залози*, пептична виразка*, перитоніт*.



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

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

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

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

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

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

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

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

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 в одного пацієнта (з 372).

Примітка: пацієнти з трансплантатом нирки приймали 1440 мг мікофенолової кислоти щодня протягом 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 є побічною реакцією на препарат.

Нижчезазначені побічні ефекти пов'язані з похідними МФК як клас-ефекти.

З боку шлунково-кишкового тракту: коліти, ЦМВ-гастрит, перфорація стінки кишечника, виразки шлунка та дванадцятипалої кишки.


Інфекції та інвазії: серйозні, іноді загрозливі для життя інфекції, включаючи менінгіт, інфекційний ендокардит, туберкульоз і атипову мікобактеріальну інфекцію. Нефропатія, пов'язана з поліомавірусом (ПВАН), особливо внаслідок ВК-вірусної інфекції. Повідомлялося про випадки прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії (ПМЛ), асоційованої з JC вірусами, у пацієнтів, які лікувалися імунодепресантами, включаючи мікофенолову кислоту.

З боку крові і лімфатичної системи: агранулоцитоз, нейтропенія, панцитопенія. Повідомлялося про випадки повної червоноклітинної аплазії (ПЧКА) у пацієнтів, які отримували похідні МФК.

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

Термін придатності.

2 роки.

10


Умови зберігання. Зберігати при температурі 25 °С (допустимий температурний режим від 15 °С до 30 °С) у щільно закритому флаконі у захищеному від вологи місці. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Для того щоб зберегти цілісність кишковорозчинного покриття, таблетки Мікомеда не слід подрібнювати, розжовувати або розрізати (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Коли ділення таблеток Мікомеда неможливо уникнути, слід запобігти вдихання порошку або прямого контакту порошку зі шкірою або слизовою оболонкою.

Під час застосування натрію мікофенолату було відмічено тератогенний вплив (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Упаковка. По 120 таблеток у флаконі.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Апотекс Інк./Apotex Inc.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Головний офіс, 150 Сігнет Драйв, Торонто, Онтаріо, М9Л 1Т9, Канада/Head Office, 150 Signet Drive, Toronto, ON, M9L 1T9, Canada.


Заявник.

Альмеда Фармасьютікалс АГ.

Місцезнаходження заявника.

Даммштрассе, 19, СН-6300, Цуг, Швейцарія.

Дата останнього перегляду.

Текст узгоджено 20.07.2018р.  Терновська О.Є.

