

ПЕРЕКЛАД
українською мовою інструкції про застосування,
лікарського засобу
МІКОФЕНОЛОВА КИСЛОТА,
таблетки вкриті кишковорозчинною оболонкою,
по 180 мг у флаконах №120
(MYCOPHENOLIC ACID
DELAYED-RELEASE TABLETS, 180 MG)

затвердженою відповідно до нормативних вимог
Сполучених Штатів Америки

Складається з 27 арк.

АВТЕНТИЧНІСТЬ ПІДВЕРДЖУЮ

представник Заявника,
Директор ТОВ «КомМедФарм»
Терновий О.С.



1462

ОСНОВНІ ДАНІ ІНСТРУКЦІЇ ПРО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Ці показники не включають всю інформацію, необхідну для безпечного і ефективного застосування лікарського засобу **МІКОФЕНОЛОВА КИСЛОТА, ТАБЛЕТКИ, ВКРИТІ КИШКОВОРОЗЧИННОЮ ОБОЛОНКОЮ**. Див. повну інструкцію із застосування **МІКОФЕНОЛОВА КИСЛОТА, ТАБЛЕТКИ, ВКРИТІ КИШКОВОРОЗЧИННОЮ ОБОЛОНКОЮ**.

МІКОФЕНОЛОВА КИСЛОТА, таблетки, вкриті кишковорозчинною оболонкою (далі по тексті – «Мікофенолова кислота, таблетки»; або «таблетки Мікофенолова кислота»), для перорального застосування
Початкове затвердження в США: 2004 рік

ПОПЕРЕДЖЕННЯ: ЕМБРІОФЕТАЛЬНА ТОКСИЧНІСТЬ, ЗЛОЯКІСНІ НОВОУТВОРЕННЯ І СЕРЬОЗНІ ІНФЕКЦІЇ

Див. повну інструкцію про застосування для отримання додаткової інформації щодо особливих попереджень

- Застосування під час вагітності пов'язано з підвищеним ризиком втрати вагітності і вроджених вад розвитку. Жінкам репродуктивного віку необхідно проконсультуватися з лікарем з питань щодо попередження та планування вагітності (5.1, 8.1, 8.6).
- Підвищений ризик розвитку лімфому та інших злоякісних пухлин, зокрема шкіри, через імуносупресію (5.4).
- Підвищена сприйнятливості до бактеріальної, вірусної, грибкової та протозойної інфекцій, в тому числі до умовно-патогенних інфекцій (5.5, 5.6).
- Тільки лікарі, що мають досвід в проведенні імуносупресивної терапії і веденні хворих після трансплантації органів повинні призначати таблетки Мікофенолова кислота (5.3).

ОСТАННІ СУТТЄВІ ЗМІНИ

Особливі застереження та запобіжні заходи, ембріофетальна токсичність (5.1) жовтень 2015 року

ПОКАЗАННЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ

- Мікофенолова кислота, таблетки, вкриті кишковорозчинною оболонкою, являють собою антиметаболіт імуносупресанта, показаний для профілактики відторгнення органів у дорослих пацієнтів, які отримують нирки для пересадки, а також для пацієнтів дитячого віку від 5 років і старше, які перенесли трансплантацію нирки щонайменше 6 місяців тому (1.1).
- Лікарський засіб використовується в поєднанні з циклоспорином і кортикостероїдами (1.1).

Обмеження до застосування:

- Таблетки Мікофенолова кислота, не слід використовувати яка взаємозамінні із таблетками та/або капсулами мофетил мікофенолату (1.2).

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ

- У дорослих: 720 мг перорально двічі на день (загальна добова доза становить 1440 мг) на порожній шлунок, за 1 годину до прийому їжі або через 2 години після прийому їжі (2.1).
- У дітей: у віці 5 років і старше (які перенесли трансплантацію нирки щонайменше 6 місяців тому) 400 мг/м² перорально двічі на день (не більше 720 мг два рази на день) (2.2).
- Не можна подрібнювати, розжовувати або розрізати таблетку (2.3).

ДОЗУВАННЯ ТА КОНЦЕНТРАЦІЇ

Мікофенолова кислота випускається у таблетках, вкритих кишковорозчинною оболонкою по 180 мг та 360 мг (3).

ПРОТИПОКАЗАННЯ

Реакція гіперчутливості до мікофенолату натрію, мікофенолової кислоти, мофетилу мікофенолату або до будь-якої з допоміжних речовин, що є у складі лікарського засобу (4.1).

ОСОБЛИВІ ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ

- нововиявлені або реактивовані вірусні інфекції: розгляньте можливість зменшення імуносупресії (5.6).

- Порушення з боку крові, включаючи повну червоноклітинну аплазію (PRCA): показник нейтропенії або анемії; розглянути можливість переривання лікування або корекції дози (5.7).
- Серйозні розлади шлунково-кишкового тракту (шлунково-кишкові кровотечі, перфорація і виразки): слід з обережністю застосовувати у пацієнтів із захворюванням травної системи (5.8).
- Щеплення: уникати живих вакцин (5.9).
- У хворих зі спадковим дефіцитом гіпоксантин-гуанін-фосфорібозил-трансферази (ГТФТ): може викликати загострення симптомів захворювання; уникати застосування (5.10).

ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ

Найбільш поширеними побічними реакціями (≥ 20%) є: анемія, лейкопенія, запор, нудота, діарея, блювання, диспепсія, інфекції сечовивідних шляхів, генералізована цитомегаловірусна інфекція, безсоння та післяопераційний біль (6.2).

Щоб повідомити про ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ, зв'яжіться з «Апотекс Корп.» за номером 1-800-706-5575 або Управлінням з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США (FDA) за номером 1-800-FDA-1088 або www.fda.gov/medwatch.

ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ

- Антациди, що містять магній і гідроксид алюмінію: знижують концентрацію мікофенолової кислоти (МФК); одночасне застосування не рекомендується (7.1).
- Азатиоприн: конкуренція метаболізму пуринів; одночасне застосування не рекомендується (7.2).
- Холестирамін, секвестранти жовчних кислот, оральні форми активованого вугілля та інші ліки, які впливають на кишково-печінкову рециркуляцію: може знизити концентрацію МФК; одночасне застосування не рекомендується (7.3).
- Севеламер: може знизити концентрацію МФК; одночасне застосування не рекомендується (7.4).
- Циклоспорин: може знизити концентрацію МФК; проявляти обережність при переході від циклоспорину до інших препаратів або від інших препаратів до циклоспорину (7.5).
- Норфлуксазин і метронідазол: може знизити концентрацію МФК; одночасне застосування з обома препаратами не рекомендується (7.6).
- Рифампіцин: може знизити концентрацію МФК; одночасне застосування не рекомендується, можливе тільки якщо користь переважає ризик (7.7).
- Гормональні контрацептиви: слід застосовувати додаткові методи бар'єрної контрацепції (5.2, 7.8).
- Ацикловір, валацикловір, ганцикловір, валганцикловір та інші препарати, які піддаються канальцевій секретії нирок: може збільшити концентрацію глюкуроніду мікофенолової кислоти (ГМФК) та препаратів, що застосовують одночасно; необхідно контролювати показники аналізу крові (7.9).

ЗАСТОСУВАННЯ У ОСОБЛИВИХ ПОПУЛЯЦІЯХ

ПАЦІЄНТІВ

- Вагітність: може завдати шкоди плоду (5.1, 8.1).
- Годуючі матері: необхідно припинити прийом ліків або годування під час лікування МФК або протягом 6 тижнів після припинення терапії, беручи до уваги необхідність застосування препарату матір'ю (8.3).
- Жінкам репродуктивного віку необхідно надавати консультації з питань попередження та планування вагітності (5.2, 8.6).

Для додаткової інформації див. розділ 17 ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ПАЦІЄНТА та ІНФОРМАЦІЮ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ДЛЯ ПАЦІЄНТА

Дата останнього перегляду: серпень 2016 року

Директор
ТОВ "КомМедФарм"
Тернопіль О С



1463

ПОВНА ІНСТРУКЦІЯ ПРО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ: ЗМІСТ*, ПОПЕРЕДЖЕННЯ: ЕМБРІОФЕТАЛЬНА ТОКСИЧНІСТЬ, ЗЛОЯКІСНІ НОВОУТВОРЕННЯ І СЕРЙОЗНІ ІНФЕКЦІЇ

1.	ПОКАЗАННЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ	3
1.1	Профілактика відторгнення органу при трансплантації нирок	3
1.2	Обмеження до застосування	3
2.1	Дозування у дорослих пацієнтів з пересадкою нирки	3
2.2	Дозування у пацієнтів дитячого віку з пересадкою нирки	3
2.3	Метод застосування	3
3.	ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ ТА КОНЦЕНТРАЦІЇ	4
4.	ПРОТИПОКАЗАННЯ	4
4.1	Реакції гіперчутливості	4
5.	ОСОБЛИВІ ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ	4
5.1	Ембріофетальна токсичність	4
5.2	Вплив на вагітних, запобігання і планування вагітності	4
5.3	Управління імуносупресією	4
5.4	Лімфома та інші злоякісні пухлини	4
5.5	Серйозні інфекції	5
5.6	Нововиявлені або реактивовані вірусні інфекції	5
5.7	Дискразія крові, в тому числі повна червоноклітинна аплазія	5
5.8	Серйозні ускладнення шлунково-кишкового тракту	6
5.9	Щеплення	6
5.10	Рідкісні спадкові вади розвитку	6
6.	ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ	6
6.1	Клінічні дослідження	6
6.2	Досвід післярестраційного застосування	9
7.	ЛІКАРСЬКА ВЗАЄМОДІЯ	9
7.1	Антацидні засоби з магнієм і гідроксиди алюмінію	9
7.2	Азатиоприн	10
7.3	Холестирамин, секвеструюча жовчна кислота, пероральне активоване вугілля та інші ліки, які впливають на кишково-печінкову рециркуляцію	10
7.4	Севеламер	10
7.5	Циклоспорин	10
7.6	Норфлоксацин і метронідазол	10
7.7	Рифампіцин	10
7.8	Гормональні контрацептиви	10
7.9	Ацикловір (валацикловір), ганцикловір (валганцикловір) та інші препарати, які піддаються каналцевій секретії нирок	10
7.10	Ципрофлоксацин, амоксицилін плюс клавуланова кислота та інші ліки, які змінюють шлунково-кишкову флору	11
7.11	Пантопразол	11
8.	ЗАСТОСУВАННЯ У ОСОБЛИВИХ ПОПУЛЯЦІЇ	11
8.1	Вагітність	11
8.4	Застосування у пацієнтів дитячого віку	12
8.5	Застосування у пацієнтів похилого віку	12
8.6	Жінки репродуктивного віку	12
10.	ПЕРЕДОЗУВАННЯ	13
11.	ОПИС	14
12.	КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ	14
12.1	Механізм дії	14
12.3	Фармакокінетика	15
13.	ДОКЛІНІЧНА ТОКСИКОЛОГІЯ	19
13.1	Канцерогенез, мутагенез, зниження фертильності	19
16.	СПОСІБ ПОСТАВКИ/ ЗБЕРІГАННЯ І ПОВОДЖЕННЯ	20
17.	ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ПАЦІЄНТА	21

* Розділи або підрозділи, опущені з повної інструкції про застосування, не вказані

Директор
ТОВ "КомМедФарм"



ПОВНА ІНСТРУКЦІЯ ПРО ЗАСТОСУВАННЯ

ПОПЕРЕДЖЕННЯ: ЕМБРІОФЕТАЛЬНА ТОКСИЧНІСТЬ, ЗЛОЯКІСНІ НОВОУТВОРЕННЯ І СЕРЙОЗНІ ІНФЕКЦІЇ

- Застосування під час вагітності пов'язано з підвищеним ризиком втрати вагітності і вроджених вад розвитку. Жінкам репродуктивного віку необхідно надавати консультації з питань попередження та планування вагітності [див. *Особливі застереження та запобіжні заходи* (5.1), *Застосування у особливих популяціях* (8.1, 8.6)].
- Підвищений ризик розвитку лімфоми та інших злоякісних пухлин, зокрема шкіри, через імуносупресії [див. *Особливі застереження та запобіжні заходи*(5.4)].
- Підвищена сприйнятливість до бактеріальної, вірусної, грибкової та протозойної інфекцій, в тому числі умовно-патогенних інфекцій [див. *Особливі застереження та запобіжні заходи*(5.5, 5.6)].
- Тільки лікарі досвідчені в проведенні імуносупресивної терапії і веденні хворих після трансплантації органів повинні призначати мікофенолову кислоту [див. *Особливі застереження та запобіжні заходи*(5.3)].

1. ПОКАЗАННЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ

1.1 Профілактика відторгнення органу при трансплантації нирок

Мікофенолова кислота, таблетки, призначені для профілактики відторгнення органів у дорослих пацієнтів, яким проводять трансплантацію нирки.

Мікофенолова кислота, таблетки, призначені для профілактики відторгнення органів у пацієнтів дитячого віку від 5 років і старше, які перенесли трансплантацію нирки щонайменше 6 місяців тому.

Мікофенолову кислоту, таблетки, слід використовувати в комбінації з циклоспорином і кортикостероїдами.

1.2 Обмеження до застосування

Таблетки Мікофенолова кислота, а також таблетки і капсули мофетил мікофенолату (ММФ) не слід використовувати як взаємозамінні без нагляду лікаря, так як швидкість абсорбції після введення цих двох препаратів не є еквівалентною.

2. СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ

2.1 Дозування у дорослих пацієнтів з пересадкою нирки

Рекомендована доза таблеток Мікофенолова кислота складає 720 мг, два рази на день (загальна добова доза – 1440 мг).

2.2 Дозування у пацієнтів дитячого віку з пересадкою нирки

Рекомендована доза мікофенолової кислоти в перерахунку на пацієнтів дитячого віку від 5 років і старше (які перенесли трансплантацію нирки щонайменше 6 місяців тому) становить 400 мг/м² площі поверхні тіла (ППТ) два рази на день (до максимальної дози 720 мг два рази на день).

2.3 Метод застосування

Таблетки Мікофенолова кислота, слід приймати на порожній шлунок, за 1 годину до прийому їжі або через 2 години після прийому їжі [див. *Клінічна фармакологія* (12.3)].

Таблетки Мікофенолова кислота, не слід подрібнювати, розжовувати або розрізати перед застосуванням. Таблетки слід ковтати цілими, щоб зберегти цілісність кишковорозчинної оболонки.

Пацієнтам дитячого віку з ППТ від 1,19 до 1,58 м² застосовують три таблетки Мікофенолової кислоти 180 мг або одну таблетку 180 мг та одну таблетку 360 мг два рази на день (добова доза складає 1080 мг). Для пацієнтів з ППТ > 1,58 м² доза може складати 4 таблетки по 180 мг Мікофенолової кислоти або дві таблетки по 360 мг Мікофенолової кислоти два рази на день

(добова доза складає 1440 мг). Немає даних для визначення точного дозування та режиму застосування таблеток Мікофенолова кислота у пацієнтів дитячого віку з ППТ < 1,19 м².

3. ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ ТА КОНЦЕНТРАЦІЇ

Мікофенолова кислота, таблетки, вкриті кишковорозчинною оболонкою, по 180 мг та 360 мг.

Таблиця 1: Опис таблеток Мікофенолова кислота

Дозування	Таблетки 180 мг	Таблетки 360 мг
Діюча речовина	мікофенолова кислота, як мікофенолат натрію	мікофенолова кислота, як мікофенолат натрію
Опис	світло-зелена кругла, злегка двоопукла таблетка зі скошеним краєм та з ентеросолюбільним покриттям	світло-рожева овальна, злегка двоопукла таблетка з ентеросолюбільним покриттям
Маркування	«МУС» над «180» на одній стороні, «АРО» на іншій	«АРО» на одній стороні, «МУС 360» на іншій

4. ПРОТИПОКАЗАННЯ

4.1 Реакції гіперчутливості

Таблетки Мікофенолова кислота протипоказані пацієнтам з підвищеною чутливістю до мікофенолату натрію, мікофенолової кислоти, мопетилу мікофенолату або до будь-якої з допоміжних речовин, що містяться у складі лікарського засобу. В клінічних випробуваннях та післяреєстраційних звітах спостерігалися такі реакції, як висип, свербіж, гіпотензія та біль в грудях [див. Побічні реакції (6)].

5. ОСОБЛИВІ ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ

5.1 Ембріофетальна токсичність

Застосування мікофенолової кислоти під час вагітності пов'язано з підвищеним ризиком переривання вагітності в першому триместрі і підвищеним ризиком вроджених вад розвитку, особливо зовнішнього вуха і інших лицьових аномалій, включаючи ущелину губи і піднебіння, а також аномалії дистальних кінцівок, серця, стравоходу і нирок [див. Застосування у особливих популяцій (8.1)].

5.2 Вплив на вагітних, запобігання і планування вагітності

Жінок репродуктивного віку необхідно проінформувати про підвищений ризик смерті плоду і вроджених вад розвитку під час першого триместру вагітності та проконсультувати з питань попередження та планування вагітності. Для рекомендованого методу визначення вагітності та контрацепції [див. Застосування у особливих популяцій (8.6)].

5.3 Управління імуносупресією

Тільки лікарі, досвідчені в застосуванні імуносупресивної терапії та веденні хворих після трансплантації органів, повинні призначати терапію таблетками Мікофенолова кислота. Пацієнтів, які отримують препарат, слід утримувати в приміщеннях, належно обладнаних і укомплектованих лабораторними та допоміжними медичними ресурсами. Лікарі, відповідальні за підтримуючу терапію, повинні мати повну інформацію, необхідну для подальшого спостереження пацієнта [див. Особливе попередження].

5.4 Лімфома та інші злоякісні пухлини

Пацієнти, які отримують імунодепресанти, включаючи таблетки Мікофенолова кислота, піддаються підвищеному ризику розвитку лімфом та інших злоякісних новоутворень, особливо шкіри [див. Побічні реакції (6)]. Ризик пов'язаний з інтенсивністю і тривалістю імуносупресії, а не із застосуванням будь-якого конкретного препарату.

Як зазвичай у пацієнтів з підвищеним ризиком розвитку раку шкіри, необхідно обмежити вплив сонячних променів та ультрафіолетового світла, носити захисний одяг і використовувати сонцезахисний крем з високим фактором захисту.

Директор
ТОВ "КомМедФарм"



Розвиток посттрансплантаційних лімфопроліферативних захворювань (ПТЛЗ) зареєстровано у пацієнтів з трансплантацією органів, які приймають імуносупресивні препарати. Більшість ПТЛЗ пов'язані з інфекціями вірусу Епштейна-Барр (EBV). Ризик розвитку ПТЛЗ з'являється частіше у серонегативних EBV пацієнтів, серед яких багато дітей.

5.5 Серйозні інфекції

Пацієнти, які отримують імуносупресивні препарати, включаючи таблетки Мікофенолова кислота, піддаються підвищеному ризику розвитку бактеріальних, вірусних, грибкових і протозойних інфекцій, а також нововиявлених або реактивованих вірусних інфекцій, включаючи опортуністичні інфекції [див. *Особливі застереження та запобіжні заходи(5.6)*]. Ці інфекції можуть призвести до серйозних, у тому числі смертельних випадків. Через небезпеку гіперсупресії імунної системи, яка може підвищити сприйнятливість до інфекції, поєднання терапії із застосуванням імуносупресивних препаратів слід застосовувати з обережністю.

5.6 Нововиявлені або реактивовані вірусні інфекції

Поліомавірус-асоційована нефропатія (ПВАН), інфекції, пов'язані з JC вірусом: прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія (ПМЛ), цитомегаловірус (ЦМВ), реактивація гепатиту В (HBV) або гепатиту С (HCV) зареєстровані у пацієнтів, які отримували імуносупресивні препарати, в тому числі похідні мікофенолової кислоти (МФК) – таблетки Мікофенолова кислота і ММФ. Зменшення імуносупресії слід розглядати для пацієнтів, у яких виникають ознаки нововиявлених або реактивованих вірусних інфекцій. Лікарі повинні також враховувати, що зниження імуносупресії представляє ризик для функціонування алотрансплантата.

ПВАН, особливо внаслідок ВК вірусної інфекції, пов'язана з серйозними наслідками, включаючи погіршення функції нирок і відторгнення трансплантата нирки. Контроль пацієнта може допомогти виявити пацієнтів з підвищеним ризиком розвитку ПВАН.

ПМЛ, що іноді є смертельною, зазвичай виявляють із геміпарезом, апатією, сплутаністю свідомості, когнітивною недостатністю і атаксією. Фактори ризику ПМЛ включають лікування за допомогою імуносупресивної терапії і порушеннями імунної функції. У пацієнтів з імуносупресією, лікарям необхідно зазначати ПМЛ в диференціальний діагноз, у пацієнтів, у яких зареєстровані неврологічні симптоми, консультації з неврологом слід розглядати як клінічно показані.

Ризик виникнення вірусемії ЦМВ та захворювання ЦМВ є найвищим серед серонегативних до ЦМВ реципієнтів під час пересадки, які отримують трансплантат від серопозитивного до ЦМВ донора. Терапевтичні підходи до обмеження ЦМВ інфекції необхідно застосовувати постійно. Контроль пацієнта може допомогти виявити пацієнтів з підвищеним ризиком розвитку захворювання ЦМВ [див. *Побічні реакції(6.1)*].

Вірусна реактивація зареєстрована у пацієнтів з HBV або HCV. Рекомендується проводити контроль інфікованих пацієнтів для визначення клінічних та лабораторних ознак активної HBV або HCV-інфекції.

5.7 Розлади з боку крові, в тому числі повна червоноклітинна аплазія

Випадки повної червоноклітинної аплазії (PRCA) зареєстрували у пацієнтів, які отримували лікування похідними МФК в комбінації з іншими імуносупресантами. Механізм для похідних МФК, індукованих PRCA, невідомий; відносний внесок інших імуносупресантів і їх комбінацій в режим імуносупресії також невідомий. Деякі випадки PRCA були оборотними при зниженні дози або припиненні терапії з похідними МФК. У пацієнтів, яким проведена трансплантація, однак, зниження імуносупресії може піддавати трансплантат ризику. Зміни в терапії із застосуванням мікофенолової кислоти у реципієнтів слід проводити тільки під належним контролем, щоб звести до мінімуму ризик відторгнення трансплантата.

Пацієнтів, які отримують мікофенолову кислоту, необхідно контролювати для виявлення розладів з боку крові (таких як, наприклад, нейтропенія або анемія). Розвиток нейтропенії може бути пов'язаний із застосуванням мікофенолової кислоти, супутніх препаратів, вірусними інфекціями або комбінаціями цих реакцій. Повний аналіз крові слід проводити щотижня протягом першого місяця, два рази на місяць протягом другого і третього місяця лікування, а потім щомісяця протягом першого року. Якщо в крові відбуваються патологічні зміни [розвивається нейтропенія

Директор
ТОВ "КомМедФарм"
Тернопільська обл.



1467

(АКН < 1,3 x 10³/мкл) або анемія], застосування мікофенолової кислоти слід перервати або зменшити дозу, провести відповідні дослідження, та відповідним чином контролювати стан пацієнта.

5.8 Серйозні ускладнення шлунково-кишкового тракту

Шлунково-кишкові кровотечі (потребують госпіталізації), кишкові перфорації, виразки шлунку і дванадцятипалої кишки зареєстровані у пацієнтів, які отримували лікування таблетками Мікофенолова кислота. Мікофенолова кислота, таблетки, слід з обережністю застосовувати пацієнтам з серйозним активним захворюванням травної системи.

5.9 Щеплення

Під час лікування таблетками Мікофенолова кислота, слід уникати використання живих ослаблених вакцин; до таких факторів можна віднести (але не обмежуватись ними) наступне: вакцини проти інтраназального грипу, кору, епідемічного паротиту, краснухи, пероральна поліомієлітна вакцина, БЦЖ, вакцини проти жовтої лихоманки, вітряної віспи та тифозна вакцина TY21a.

5.10 Рідкісні спадкові вади розвитку

Мікофенолова кислота є інгібітором інозин-монофосфат-дегідрогенази (інгібітор IMPDH). Застосування мікофенолової кислоти слід уникати у пацієнтів з рідкісною спадковою недостатністю гіпоксантин-гуанін-фосфорібозилтрансферази (HGPRT), такі як синдром Леша-Найхана і синдром Келлі-Сігмільера, тому що це може викликати загострення симптомів захворювання, що характеризується надвиробництвом і накопиченням сечової кислоти, що в свою чергу призводить до появи симптомів, пов'язаних з подагрою: гострий артрит, тофуси, нирковокам'яна хвороба або сечокам'яна хвороба і захворюваннях нирок, включаючи ниркову недостатність.

6. ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ

В інших розділах інформації про препарат представлені більш детальні дані про наступні побічні реакції.

- Ембріофетальна токсичність [див. *Особливе попередження, Особливі застереження та запобіжні заходи(5.1)*].
- Лімфоми та інші злоякісні пухлини [див. *Особливе попередження, Особливі застереження та запобіжні заходи(5.4)*].
- Серйозні інфекції [див. *Особливе попередження, Особливі застереження та запобіжні заходи(5.5)*].
- Нововиявлені або реактивовані вірусні інфекції [див. *Особливі застереження та запобіжні заходи(5.6)*].
- Розлади з боку крові, в тому числі повна червоноклітинна аплазія [див. *Особливі застереження та запобіжні заходи(5.7)*].
- Серйозні ускладнення шлунково-кишкового тракту [див. *Особливі застереження та запобіжні заходи(5.8)*].
- Рідкісні спадкові вади розвитку [див. *Особливі застереження та запобіжні заходи(5.10)*].

6.1 Клінічні дослідження

Внаслідок того, що клінічні дослідження проводяться в різних умовах, оцінку побічних реакцій в клінічних дослідженнях препарату не можна прямо порівнювати з оцінкою в клінічних випробуваннях іншого препарату і вони можуть не відображати фактичної оцінки.

Приведені нижче дані ґрунтуються на двох рандомізованих порівняльних, контрольованих по активному препарату, подвійних сліпих з подвійною імітацією дослідженнях в області профілактики гострого відторгнення у *de novo* та стабільних пацієнтів після трансплантації нирки.

У дослідженні *de novo* пацієнтам проводили терапію таблетками Мікофенолова кислота 1,44 г на день (N = 213) або ММФ 2 г на день (N = 210) протягом 48 годин після трансплантації протягом 12 місяців в поєднанні з циклоспорином, ПЕРЕГЛЯНУТО ФАРМАКОПЕСЮ США, і кортикостероїдами. Сорок один відсоток пацієнтів також отримували терапію антитілами в якості індукційної терапії. У конверсійному дослідженні, пацієнти після трансплантації нирки,

Директор
ТОВ "КомМедФарм"
Тернопіль, О.С.



1468

принаймні через 6 місяців після трансплантації, які отримували ММФ 2 г на добу в комбінації з циклоспорином, ПЕРЕГЛЯНУТО ФАРМАКОПЕСЮ США, з або без кортикостероїдів, за два тижні до вступу в дослідження, рандомізували в групу застосування мікофенолової кислоти 1,44 г на день (N = 159) або ММФ 2 г на день (N = 163) протягом 12 місяців.

Середній вік пацієнтів в обох дослідженнях складав 47 років і 48 років (*de novo* дослідження і конверсійне дослідження, відповідно), в межах від 22 до 75 років. Приблизно 66% пацієнтів були чоловічої статі; 82% були білими, 12% – чорношкірі, і 6% інших рас. Близько 40% пацієнтів були зі Сполучених Штатів, 60% – з інших країн.

У дослідженні *de novo* загальна частота припинення лікування внаслідок виникнення побічних реакцій становила 18% (39/213) і 17% (35/210) в групах застосування мікофенолової кислоти або ММФ, відповідно. Найбільш поширеними побічними реакціями, які ведуть до припинення терапії в групі застосування мікофенолової кислоти були відторгнення трансплантата (2%), діарея (2%), блювота (1%), ниркова недостатність (1%), цитомегаловірусна інфекція (ЦМВ інфекція) (1%) і лейкопенія (1%). Загальний рівень захворюваності серед пацієнтів, для яких здійснювали зниження дози принаймні один раз протягом періоду дослідження з 0 до 12 місяця, склав 59% і 60% в групах застосування таблеток мікофенолової кислоти або ММФ, відповідно. Найбільш частими причинами для зниження дози в групі застосування мікофенолової кислоти були побічні реакції (44%), зниження дози відповідно до директив протоколу (17%), помилки дозування (11%) і відсутні дані (2%).

Найбільш поширеними побічними реакціями ($\geq 20\%$), пов'язаними із застосуванням таблеток Мікофенолова кислота, були анемія, лейкопенія, запор, нудота, діарея, блювання, диспепсія, інфекції сечовивідних шляхів, цитомегаловірусні інфекції, безсоння і післяопераційний біль.

Побічні реакції, які повідомлялись у $\geq 10\%$ пацієнтів в дослідженні *de novo*, представлені в таблиці 2 нижче.

Таблиця 2: побічні реакції (%), які повідомлялись у $\geq 10\%$ *de novo* пацієнтів після трансплантації нирок в обох групах лікування

Системно-органний клас	дослідження <i>de novo</i> після трансплантації нирки	
	Мікофенолова кислота, таблетки 1,44 грама на день (n = 213) (%)	Мікофенолату мофетил (ММФ) 2 грами на день (n = 210) (%)
Порушення з боку крові та лімфатичної системи		
Анемія	22	22
Лейкопенія	19	21
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту		
Запор	38	40
Нудота	29	27
Діарея	24	25
Бльовота	23	20
Диспепсія	23	19
Біль у верхній частині живота	14	14
Метеоризм	10	13
Загальні розлади і порушення в місці введення		
Набряк	17	18
Набряк нижніх кінцівок	16	17
Пірексія	13	19
Дослідження		
Підвищення рівня креатиніну в крові	15	10
Інфекційні та паразитарні захворювання		
Інфекції сечовивідних шляхів	29	33
Цитомегаловірусні інфекції	20	18
Порушення з боку обміну речовин і харчування		
Гіпокальцемія	11	15

Директор
ТОВ "КомМедФарм"



1469

Гіперурикемія	13	13
Гіперліпідемія	12	10
Гіпокаліємія	13	9
Гіпофосфатемія	11	9
Порушення з боку опорно-рухового апарату, сполучної тканини і кісток		
Біль у спині	12	6
Артралгія	7	11
Порушення з боку нервової системи		
Безсоння	24	24
Тремор	12	14
Головний біль	13	11
Порушення з боку судин		
Гіпертонія	18	18

**Дослідження не розроблене для порівняння побічних реакцій мікофенолової кислоти в цій таблиці.

У таблиці 3 наведені зведені дані частоти розвитку опортуністичних інфекцій у *de novo* пацієнтів після трансплантації.

Таблиця 3: Вірусні або грибові інфекції (%) Повідомлення від 0 до 12 місяців

дослідження <i>de novo</i> після трансплантації нирки		
	Мікофенолова кислота, таблетки 1,44 грама на день (n = 213) (%)	Мікофенолату мофетил (ММФ) 2 грами на день (n = 210) (%)
Будь-який цитомегаловірус	22	21
- Цитомегаловірусна хвороба	5	4
Простий герпес	8	6
Оперізуючий герпес	5	4
Будь-яка грибова інфекція	11	12
- Кандида NOS	6	6
- Кандида біла	2	4

Розвиток лімфоми зареєстрували у 2 пацієнтів *de novo* дослідження (1%), (у 1 діагностували через 9 днів після початку лікування), а також у 2 пацієнтів конверсійного дослідження (1%), які отримували таблетки Мікофенолова кислота з іншими імуносупресантами протягом 12 місяців контрольованих клінічних досліджень.

Немеланоцитарний рак шкіри зареєстрували у 1% пацієнтів *de novo* дослідження та 12% пацієнтів конверсійного дослідження. Інші типи злоякісних новоутворень відзначали у 1% пацієнтів *de novo* дослідження та 1% пацієнтів конверсійного дослідження [див. *Особливі застереження та запобіжні заходи*(5.4)].

Побічні реакції у <10% пацієнтів *de novo* або конверсійного дослідження, які отримували таблетки Мікофенолова кислота в комбінації з циклоспорином і кортикостероїдами, наведені в таблиці 4.

Таблиця 4: побічні реакції у <10% пацієнтів *de novo* або конверсійного дослідження, у пацієнтів, які отримували таблетки Мікофенолова кислота, в комбінації з циклоспорином* і кортикостероїдами

Порушення з боку крові та лімфатичної системи	Лімфокіста, тромбоцитопенія
Порушення з боку серця	Тахікардія
Порушення з боку органу зору	Нечіткість зору
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	Біль в животі, здуття живота, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, гіперплазія ясен
Загальні розлади і порушення в місці введення	Втома, периферичні набряки
Інфекційні та паразитарні захворювання	Назофарингіт, вірус простого герпесу, інфекції верхніх дихальних шляхів, кандидоз порожнини рота, оперізуючий лишай, синусит, грип, рана інфекція, інфекція імплантата, пневмонія, сепсис
Лабораторні дослідження	Зниження рівня гемоглобіну, функціональна проба

Директор
ТОВ "КомМедФарм"



Порушення з боку обміну речовин і харчування	печінки Гіперхолестеринемія, гіперкаліємія, гіпомагніємія, цукровий діабет, гіперглікемія
Порушення з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини	Артралгія, біль у кінцівці, периферичні набряки, м'язові судоми, міалгія
Порушення з боку нервової системи	Запаморочення (за винятком вертиго)
Порушення психіки	Занепокоєння
Порушення з боку нирок і сечовивідних шляхів	Некроз ниркових канальців, ниркова недостатність, гематурія, розтягнення сечовивідних шляхів
Порушення з боку органів дихання, грудної клітки та середостіння	Кашель, задишка, задишка при фізичному навантаженні
Порушення з боку шкіри і підшкірної клітковини	Акне, свербіж, висип
Порушення з боку судин	Загострена гіпертонія, гіпотонія
* ПЕРЕГЛЯНУТО ФАРМАКОПЕЄЮ США	

Наступні додаткові побічні реакції були пов'язані з впливом мікофенолової кислоти (МФК) під час застосування у вигляді натрієвої солі, або у вигляді складного ефіру мофетілу:

Порушення з боку шлунково-кишкового тракту: перфорація кишечника, шлунково-кишкові кровотечі, виразки шлунка та дванадцятипалої кишки [див. *Особливі застереження та запобіжні заходи(5.8)*], коліти (у тому числі ЦМВ коліти), панкреатит, езофагіт і непрохідність.

Інфекції: серйозні, іноді загрозливі для життя інфекції, включаючи менінгіт, інфекційний ендокардит, туберкульоз і атипову мікобактеріальну інфекцію [див. *Особливі застереження та запобіжні заходи(5.5)*].

Порушення з боку органів дихання: інтерстиціальні захворювання легенів, в тому числі зі смертельними наслідками фіброзу легенів.

6.2 Досвід післяреєстраційного застосування

Наступні побічні реакції зареєстрували в ході використання після реєстрації мікофенолової кислоти або інших похідних МФК. Внаслідок того, що ці реакції добровільно надходять від популяції невизначеного розміру, не завжди можна достовірно оцінити їх частоту або встановити причинно-наслідковий зв'язок із впливом препарату.

- Вроджені вади розвитку вуха, обличчя, порок розвитку серця і нервової системи, а також збільшення числа випадків втрати вагітності в першому триместрі зареєстровано після впливу ММФ під час вагітності [див. *Особливе попередження, Особливі застереження та запобіжні заходи(5.1)*].
- Інфекції [див. *Особливі застереження та запобіжні заходи (5.5, 5.6)*]
 - Випадки прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії (ПМЛ), іноді зі смертельним результатом.
 - Поліомавірус-асоційована нефропатія (ПВАН), особливо через ВК-вірусну інфекцію, пов'язана з серйозними наслідками для пацієнта, включаючи погіршення функції нирок і відторгнення трансплантата нирки.
 - Вірусна реактивація у пацієнтів, інфікованих HBV або HCV.
- Випадки повної червоноклітинної аплазії (PRCA) зареєстрували у пацієнтів, які отримували лікування похідними МФК в комбінації з іншими імуносупресантами [див. *Особливі застереження та запобіжні заходи (5.7)*].

Наступні побічні реакції зареєстрували в ході використання після дозволу на застосування мікофенолової кислоти: агранулоцитоз, астенія, остеомієліт, лімфаденопатія, лімфопенія, задишка, сухість у роті, гастрит, перитоніт, анорексія, алопеція, набряк легенів, саркома Капоші.

7. ЛІКАРСЬКА ВЗАЄМОДІЯ

7.1 Антацидні засоби з магнієм і гідроксиди алюмінію

Одночасне застосування мікофенолової кислоти і антацидних засобів знижувало концентрацію мікофенолової кислоти (МФК) у плазмі. Одночасне застосування таблеток Мікофенолова кислота і антацидних засобів не рекомендується [див. *Клінічна фармакологія (12.3)*].

Директор
ТОВ "КомМедФарм"
Терновий ОС



7.2 Азатіопрін

З огляду на те, що азатіопрін і ММФ пригнічують метаболізм пуринів, одночасне застосування таблеток Мікофенолова кислота або ММФ і азатіоприну не рекомендується.

7.3 Холестирамин, секвестранти жовчних кислот, пероральне активоване вугілля та інші ліки, які впливають на кишково-печінкову рециркуляцію

Лікарські засоби, які порушують кишково-печінкову рециркуляцію, при одночасному застосуванні з ММФ можуть знизити концентрацію МФК в плазмі. Тому не рекомендується одночасне застосування мікофенолової кислоти з холестирамином або іншими препаратами, які можуть перешкодити кишково-печінковій рециркуляції або препаратами, які можуть пов'язувати жовчні кислоти, наприклад, секвестранти жовчних кислот або пероральне активоване вугілля, через можливість зниження ефективності таблеток Мікофенолова кислота [див. *Клінічна фармакологія* (12.3)].

7.4 Севеламер

Одночасне застосування Севеламеру і ММФ може знизити концентрацію МФК в плазмі крові. Севеламер та інші речовини, що пов'язують фосфат і не містять кальцій, не слід застосовувати одночасно з таблетками Мікофенолова кислота [див. *Клінічна фармакологія* (12.3)].

7.5 Циклоспорин

Циклоспорин пригнічує кишково-печінкову рециркуляцію МФК, і в разі одночасного застосування мікофенолової кислоти з циклоспорином, концентрація МФК в плазмі може знизитись. Клініцисти повинні знати, що також можлива зміна концентрації МФК у плазмі після переходу від циклоспорину до інших імуносупресантів або від інших імуносупресивних препаратів до циклоспорину у пацієнтів, які одночасно отримують лікування таблетками Мікофенолова кислота [див. *Клінічна фармакологія* (12.3)].

7.6 Норфлоксацин і метронідазол

Концентрація МФК в плазмі крові може знизитись в разі одночасного застосування ММФ з норфлоксацином і метронідазолом. Таким чином, таблетки Мікофенолова кислота, не рекомендується застосовувати у комбінації з норфлоксацином і метронідазолом. Незважаючи на те, що вплив на концентрацію МФК в плазмі, в разі одночасного чи окремого застосування мікофенолової кислоти з норфлоксацином або метронідазолом, відсутній [див. *Клінічна фармакологія* (12.3)].

7.7 Рифампіцин

Одночасне застосування ММФ і рифампіцину може знизити концентрацію МФК в плазмі. Тому таблетки Мікофенолова кислота, не рекомендується застосовувати у комбінації з рифампіцином. Застосування у такій комбінації можливе тільки у випадку, коли користь переважає ризик [див. *Клінічна фармакологія* (12.3)].

7.8 Гормональні контрацептиви

У дослідженні взаємодії з препаратами, середня площа під фармакокінетичною кривою (AUC) левоноргестрелу знизилась на 15% при одночасному застосуванні з ММФ. Хоча Мікофенолова кислота, таблетки, можуть не мати ніякого впливу на пригнічуючу овуляцію дію оральних контрацептивів, рекомендується з обережністю одночасно застосовувати таблетки Мікофенолова кислота, з гормональними контрацептивами (наприклад, пероральні протизаплідні засоби, трансдермальний пластр, вагінальне кільце, розчин для ін'єкцій і імплант), а також слід використовувати додаткові методи бар'єрної контрацепції [див. *Особливі застереження та запобіжні заходи* (5.2), *Застосування у особливих популяцій* (8.6) і *Клінічна фармакологія* (12.3)].

7.9 Ацикловір (валацикловір), ганцикловір (валганцикловір) та інші препарати, які піддаються каналцевої секреції нирок

Одночасне застосування ММФ і ацикловіру або ганцикловіру може підвищувати концентрацію глюкуроніду мікофенолової кислоти (ГМФК) і ацикловіру/валацикловіру/ганцикловіру/валганцикловіру в плазмі крові, тому що їх спільне застосування конкурує у каналцевої секреції.

Директор
ТОВ "КомМедФарм"



Концентрація ацикловіру/ валацикловіру/ ганцикловіру/ валганцикловіру і ГМФК також підвищиться у разі ниркової недостатності.

Одночасне застосування ацикловіру/ валацикловіру/ ганцикловіру/ валганцикловіру можливе з мікофеноловою кислотою. Проте, в період лікування, лікарям необхідно контролювати показники аналізу крові [див. *Клінічна фармакологія* (12.3)].

7.10 Ципрофлоксацин, амоксицилін плюс клавуланова кислота та інші ліки, які змінюють шлунково-кишкову флору

Препарати, які змінюють шлунково-кишкову флору, наприклад, ципрофлоксацин або амоксицилін плюс клавуланова кислота, можуть взаємодіяти з ММФ, порушуючи печінкову рециркуляцію. Втручання гідролізу ГМФК може привести до зменшення кількості МФК, доступної для абсорбції при одночасному застосуванні таблеток Мікофенолова кислота з ципрофлоксацином або амоксициліном плюс клавуланова кислота. Клінічна значущість цієї взаємодії незрозуміла. Однак, в разі одночасного застосування цих препаратів з таблетками Мікофенолова кислота, жодного коригування дози не потрібно [див. *Клінічна фармакологія* (12.3)].

7.11 Пантопразол

Застосування пантопразолу в дозі 40 мг двічі на день протягом 4 днів здоровим добровольцям не змінило фармакокінетику одноразової дози таблеток Мікофенолова кислота. [див. *Клінічна фармакологія* (12.3)].

8. ЗАСТОСУВАННЯ У ОСОБЛИВИХ ПОПУЛЯЦІЙ

8.1 Вагітність

Вагітність категорії D [див. *Особливі застереження та запобіжні заходи* (5.1)]

Жінок, які застосовують мікофенолову кислоту під час вагітності і тих, хто завагітнів протягом 6 тижнів після припинення терапії, медичний працівник має зареєструвати вагітність в реєстрі вагітних, які застосовують мікофенолат (1-800-617-8191). Медичний працівник має настійно рекомендувати пацієнту зареєструватись у реєстрі вагітних. Інформація, що міститься в реєстрі, допоможе Співтовариству охорони здоров'я краще зрозуміти наслідки застосування мікофенолату під час вагітності.

Сумарний ризик

Після перорального або внутрішньовенного (IV) введення ММФ метаболізується до мікофенолової кислоти (МФК), діючу речовину таблеток Мікофенолова кислота і активної форми препарату. Використання ММФ під час вагітності пов'язано з підвищеним ризиком переривання вагітності в першому триместрі і підвищеним ризиком вроджених вад розвитку, особливо зовнішнього вуха і інших лицевих аномалій, включаючи ущелину губи і піднебіння, а також аномалії дистальних кінцівок, серця, стравоходу, нирок і нервової системи. У дослідженнях на тваринах, вроджені вади розвитку і втрата вагітності відбувались, коли вагітні щури та кролі отримували мікофенолову кислоту в дозі, кратній аналогічній або меншій за клінічну дозу.

Ризики і переваги застосування таблеток Мікофенолова кислота слід обговорити з пацієнтом. При необхідності, розглянути альтернативні імуносупресанти з меншим потенціалом ембріофетальної токсичності. У певних ситуаціях пацієнт і її практикуючий лікар може прийняти рішення про те, що користь для матері переважає ризики для плода. Якщо цей препарат використовується під час вагітності, або якщо пацієнтка вагітніє, приймаючи цей препарат, її слід ознайомити з потенційною небезпекою для плода.

Дані

Клінічні дані

У Національному реєстрі вагітностей після трансплантації (NTPR) представлені дані 33 вагітностей, які зазнали впливу ММФ у 24 пацієнтів після трансплантації: 15 викиднів (45%) і 18 живонароджених немовлят. У чотирьох із цих 18 дітей були структурні вади розвитку (22%). У післяреєстраційних даних (зібраних в період з 1995 по 2007 рік) на підставі 77 жінок, які зазнали системного впливу ММФ під час вагітності, у 25 зареєстровані мимовільні викидні, а у 14 – вади розвитку немовляти або плода. Шість з 14 потомків з вадами розвитку мали аномалії вуха.

Директор
ТОВ "КомМедФарм"
Тернопільська обл.



Оскільки ці післяреєстраційні дані повідомляли добровільно, не завжди можна достовірно оцінити частоту виникнення певних небажаних наслідків. Ці вади розвитку схожі з результатами дослідження репродуктивної токсикології на тваринах. Для порівняння, вихідна частота розвитку вроджених аномалій у Сполучених Штатах складає близько 3%, а також дані NTPR демонструють частоту 4% до 5% серед дітей, народжених від пацієнтів після трансплантації органів з використанням інших імуносупресантів. Відповідні якісні або кількісні відмінності тератогенного потенціалу мікофенолату натрію і ММФ відсутні.

Дані, отримані в ході досліджень на тваринах

У дослідженні тератогенності мікофенолату натрію у щурів, в дозі 1 мг на кг, спостерігалися вади розвитку у потомства, в тому числі анофтальмія, екзенцефалія і пупкова грижа. Системний вплив при цій дозі становить 0,05 раз клінічного впливу при дозі 1440 мг на добу мікофенолової кислоти. У дослідженні тератогенності у кролів, фетальні резорбції і вади розвитку відбулися в дозах, рівних або більше 80 мг на кг на день, тоді як токсична дія на організм матері була відсутньою (що перевищує рекомендовану клінічну дозу на підставі площі поверхні тіла у 1,1 рази).

8.3 Годуючі матері

Не відомо, чи виділяється МФК в материнське молоко. Зважаючи, що багато препаратів виділяються в материнське молоко і через можливість розвитку важких побічних реакцій у грудних дітей від таблеток Мікофенолова кислота, слід прийняти рішення про припинення годування або прийому препарату, беручи до уваги необхідність прийому препарату для матері.

8.4 Застосування у пацієнтів дитячого віку

Безпека і ефективність таблеток Мікофенолова кислота встановлена у пацієнтів дитячого віку від 5 до 16 років, які перенесли трансплантацію нирки та розпочали терапію мікофеноловою кислотою принаймні через 6 місяців після трансплантації. Застосування таблеток Мікофенолова кислота, в цій віковій групі підтверджується доказами відповідних і строго контрольованих досліджень в аналогічній популяції дорослих пацієнтів після трансплантації нирки з додатковими фармакокінетичними даними пацієнтів дитячого віку після трансплантації нирки [див. *Список застосування та дози* (2.2, 2.3), *Клінічна фармакологія* (12.3)]. Немає даних для визначення точного дозування та режиму застосування таблеток Мікофенолова кислота у пацієнтів дитячого віку з ППТ < 1,19 м². Безпека і ефективність таблеток Мікофенолова кислота, для *de novo* пацієнтів дитячого віку після трансплантації нирки та для пацієнтів дитячого віку до 5 років після трансплантації нирки не встановлені.

8.5 Застосування у пацієнтів похилого віку

Клінічні дослідження таблеток Мікофенолова кислота не включають достатньої кількості пацієнтів у віці 65 років і старше, щоб визначити чи відрізняється їх реакція на препарат від пацієнтів молодшого віку. З 372 пацієнтів, які отримували таблетки Мікофенолова кислота, в клінічних випробуваннях, 6% (N = 21) були у віці 65 років і старше і 0,3% (N = 1) – 75 років і старше. Інші клінічні дослідження не виявили відмінності у відповідях літніх і молодих пацієнтів. В цілому, необхідно приділяти особливу увагу підбору дози для літнього пацієнта через частіші випадки зниження функції печінки, нирок або серця, а також супутніх захворювань або іншої лікарської терапії.

8.6 Жінки репродуктивного віку

Вплив на вагітних, запобігання і планування вагітності

Жінок репродуктивного віку необхідно проінформувати про підвищений ризик смерті плоду і вроджених вад розвитку під час першого триместру вагітності та проконсультувати з питань попередження та планування вагітності.

Жінки репродуктивного віку включають дівчат, які вступили в період статевого дозрівання і всіх жінок, які мають матку і не пройшли через менопаузу. Менопауза – це завершення періоду менструації і фертильності. Менопаузу має клінічно підтвердити медичний працівник пацієнта. Деякі стандартні діагностичні критерії включають 1) 12 місяців мимовільної аменореї (НЕ аменорея, викликана медичним станом або терапією), або 2) післяопераційний з двосторонньою оваріектомією.

Директор
ТОВ "КомМедФарм"
Терновий О.С.



Визначення вагітності

Щоб запобігти незаплановану впливу під час вагітності, жінки репродуктивного віку повинні пройти серологічний тест на вагітність або тест сечі на вагітність з чутливістю не менше 25 мМО/мл безпосередньо перед початком застосування таблеток Мікофенолова кислота. Інший тест на вагітність з такою ж чутливістю слід робити через 8-10 днів. Повторні тести на вагітність слід провести під час наступних планових відвідувань. Результати всіх тестів на вагітність слід обговорити з пацієнтом.

У разі позитивного тесту на вагітність, жінок слід проконсультувати про певні ситуації, коли переваги лікування за допомогою мікофенолату для матері може переважити ризик для плоду.

Контрацепція

Жінок репродуктивного віку, які приймають Мікофенолову кислоту, таблетки, слід проконсультувати про методи контрацепції та застосування обраного методу (див. таблицю 5 для інформації про належні методи контрацепції). Пацієнти повинні використовувати належні методи запобігання вагітності протягом усього періоду терапії із застосуванням таблеток Мікофенолова кислота, і протягом 6 тижнів після.

Пацієнти повинні знати, що таблетки Мікофенолова кислота знижують вміст гормонів оральних контрацептивів в крові і теоретично можуть знизити їх ефективність [див. *Інформація для пацієнта* (17), *Лікарська взаємодія* (7.8)].

Таблиця 5: Належні методи контрацепції для жінок репродуктивного віку

Виберіть один з наступних методів попередження вагітності:

Варіант 1 Внутрішньоматкові засоби (ВМЗ)
Методи для застосування у одного з партнерів Трубна стерилізація
Вазектомія у партнера пацієнтки

АБО

Варіант 2	Гормональні методи вибрати 1	Бар'єрні методи вибрати 1
Вибрати один гормональний метод АБО один бар'єрний метод	Естроген і прогестерон Оральні контрацептиви Трансдермальний пластр АБО Вагінальне кільце	Діафрагма зі спермицидом Шийковий ковпачок зі спермицидом Протизаплідна губка Чоловічий презерватив Жіночий презерватив
АБО	Тільки прогестерон Ін'єкція	

АБО

Варіант 3	Бар'єрні методи вибрати 1	Бар'єрні методи вибрати 1
Вибрати один бар'єрний метод з кожного стовпчика (необхідно вибрати два методи)	Діафрагма зі спермицидом Шийковий ковпачок зі спермицидом АБО Протизаплідна губка	Чоловічий презерватив Жіночий презерватив

Планування вагітності

Пацієнтам, які планують вагітність, слід застосувати альтернативні імуносупресанти з меншим потенціалом ембріофетальної токсичності. Ризики і переваги застосування таблеток Мікофенолова кислота слід обговорити з пацієнтом.

10. ПЕРЕДОЗУВАННЯ

Ознаки та симптоми

Зареєстровані окремі повідомлення про навмисні або випадкові передозування таблеток Мікофенолова кислота, однак необхідно брати до уваги той факт, що не всі пацієнти відчували пов'язані з цим побічні реакції.

Директор
ТОВ "КомМедФарм"
Терновий ОС



У тих випадках передозування, в яких повідомлялися побічні реакції, реакції потрапляють у відповідний профіль безпеки класу. Відповідно передозування мікофенолової кислоти могло призвести до гіперсупресії імунної системи і може збільшити сприйнятливість до інфекції, включаючи опортуністичні інфекції, смертельні інфекції і сепсис. У випадку розвитку розладів з боку крові (наприклад, нейтропенія з абсолютною кількістю нейтрофілів $< 1,5 \times 10^3/\text{мкл}$ або анемія) може бути доцільним перервати або припинити застосування.

Можливі ознаки і симптоми гострого передозування можуть включати гематологічні порушення: лейкопенія і нейтропенія, шлунково-кишкові симптоми: біль у животі, діарея, нудота і блювота, а також диспепсію.

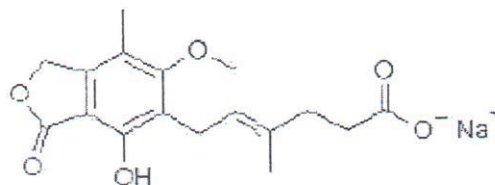
Лікування та методика ведення пацієнтів

У всіх випадках передозування слід застосовувати загальні підтримуючі заходи та симптоматичне лікування. Хоча діаліз можуть використовувати для видалення неактивного метаболіту глюкуроніду мікофенолової кислоти (ГМФК), не слід очікувати, що він видалить клінічно значиму кількість діючої речовини, мікофенолову кислоту, через 98% зв'язок мікофенолової кислоти з білками плазми крові. Шляхом втручання в печінково-кишкову рециркуляцію мікофенолової кислоти, активоване вугілля або секвестранти жовчних кислот, наприклад, холестирамін, можуть зменшити системний вплив мікофенолової кислоти.

11. ОПИС

Мікофенолова кислота, таблетки вкриті кишковорозчинною оболонкою, Фарм. США, є ентросолубільною формою мікофенолату натрію, який виступає діючою речовиною мікофенолової кислоти (МФК). Мікофенолова кислота являє собою імуносупресивний засіб. Як і натрієва сіль, МФК хімічно позначається як (Е)-6-(4-гідрокси-6-метокси-7-метил-3-оксо-1,3-дігідроізобензофуран-5-іл)-4-метилгекс-4-єноєва кислота натрієвої солі.

Її молекулярна формула $C_{17}H_{19}O_6Na$. Молекулярна маса 342,32, а структурна формула



Мікофенолова кислота, як натрієва сіль – кристалічний порошок від білого до сірого-білого кольору і добре розчинний у водному середовищі при фізіологічному рН і практично не розчинний в 0,1 N соляній кислоті.

Мікофенолова кислота доступна для перорального застосування у формі таблеток вкритих кишковорозчинною оболонкою, що містять 180 мг або 360 мг мікофенолової кислоти. Допоміжні речовини включають метилцеллюлозу, лаурилсульфат натрію, стеаринову кислоту, колоїдний діоксид кремнію, гіпромелозу і поліетиленгліколь. Кишковорозчинна оболонка таблетки складається з оксиду заліза жовтого, триетилцитрату, тальку, діоксиду титану (180 мг і 360 мг), жовтого алюмінієвого лаку індиготину (180 мг), метакрилової кислоти, етилакрилату дисперсійних сополімерів і оксиду заліза червоного (360 мг).

12. КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ

12.1 Механізм дії

Мікофенолова кислота (МФК), імуносупресант, є неконкурентим і оборотним інгібітором інозин-монофосфат-дегідрогенази (IMPDH), і, отже, пригнічує *de novo* шлях синтезу гуанозин нуклеотидів без включення в ДНК. Т- і В-лімфоцити для їх проліферації критично залежать від *de novo* синтезу пуринів, в той час як інші типи клітин можуть використовувати реутілізаційний шлях. МФК здійснює цитостатичний вплив на лімфоцити.

Директор
ТОВ "КомМедФарм"



Виявилось, що мікофенолат натрію запобігає виникненню гострого відторгнення нирок у піддослідних щурів після трансплантації і алотрансплантації серця. Мікофенолат натрію також зменшує утворення антитіл у мишей.

12.3 Фармакокінетика

Таблетки Мікофенолова кислота демонструють лінійну і дозопропорційну фармакокінетику щодо діапазону доз (від 360 до 2160 мг), який оцінювали. Абсолютна біодоступність таблеток Мікофенолова кислота у стабільних пацієнтів після трансплантації нирок, які отримують циклоспорин, склала 72%. МФК значно зв'язується з білками (> 98% зв'язується з альбуміном). Домінуючим метаболітом МФК є глюкуронід мікофенолової кислоти (ГМФК), який є фармакологічно неактивним. Другорядним метаболітом є АцГМФК – ацил глюкуронід ГМФК – також формується, а його фармакологічну активність можна порівняти з активністю МФК. ГМФК піддається виведенню через нирки. Фракція ГМФК також піддається жовчовиділенню, а потім деконьюгації кишковою флорою і подальшій реабсорбції як МФК. Середній період напіввиведення МФК і ГМФК коливався від 8 до 16 годин, а також 13-17 годин, відповідно.

Абсорбція

Дослідження *in vitro* показали, що Мікофенолова кислота, таблетки вкриті кишковорозчинною оболонкою, не вивільняє МФК в кислому середовищі (рН <5), як у шлунку, але добре розчиняється в нейтральних умовах рН, як у кишечнику. Пероральне застосування мікофенолової кислоти окремо від їжі у декількох фармакокінетичних дослідженнях, проведених серед пацієнтів після трансплантації нирок, де застосовували лікарську форму з кишковорозчинною оболонкою, середня затримка (T_{lag}) підвищення рівня концентрації МФК в діапазоні від 0,25 до 1,25 год, а середній час досягнення максимальної концентрації (T_{max}) МФК коливався від 1,5 до 2,75 години. Для порівняння, після введення МФК, медіана T_{max} була в діапазоні від 0,5 до 1,0 годин. У стабільних пацієнтів після трансплантації нирок, які отримують циклоспорин, ПЕРЕГЛЯНУТО ФАРМ. США, на основі показників імуносупресії, шлунково-кишкове всмоктування і абсолютна біодоступність МФК після застосування кишковорозчинних таблеток мікофенолової кислоти становила 93% і 72%, відповідно. Фармакокінетика таблеток Мікофенолова кислота є дозопропорційною в діапазоні доз від 360 до 2160 мг.

Розподіл

Середній (\pm СВ) обсяг розподілу в рівноважному стані і фази виведення МФК становить 54 (\pm 25) л і 112 (\pm 48) л, відповідно. МФК значно зв'язується з білками альбуміну, > 98%. Показник зв'язування з білками глюкуронід мікофенолової кислоти (ГМФК) становить 82%. Концентрація вільної МФК може підвищитися в умовах зниженого рівня зв'язування з білками (уремія, печінкова недостатність і гіпоальбумінемія).

Метаболізм

МФК метаболізується головним чином за допомогою глюкуронілтрансферази до глюкуронідованих метаболітів. Фенольний глюкуронід МФК, глюкуронід мікофенолової кислоти (ГМФК), є переважаючим метаболітом МФК і не проявляє фармакологічної активності. Ацил глюкуронід є другорядним метаболітом і має схожу з МФК фармакологічну дію. У стабільних пацієнтів після трансплантації нирок, які отримують циклоспорин, ПЕРЕГЛЯНУТО ФАРМ. США, на основі показників імуносупресії, приблизно 28% пероральної дози таблетки Мікофенолова кислота перетворилась у ГМФК шляхом пресистемного метаболізму. Співвідношення АUC МФК:ГМФК:ацил глюкуронід становить приблизно 1:24:0,28 в рівноважному стані. Середній кліренс МФК склав 140 (\pm 30) мл/хв.

Виведення

Більшість вжитої дози МФК виводиться з сечею в основному як ГМФК (> 60%) і приблизно на 3% у вигляді незміненої МФК після введення мікофенолової кислоти стабільним пацієнтам після трансплантації нирки. Середній нирковий кліренс ГМФК склав 15,5 (\pm 5,9) мл/хв. ГМФК також виділяються у жовч і доступний для деконьюгації кишковою флорою. МФК, утворена в результаті деконьюгації, може піддатися реабсорбції і утворенні другого піку МФК приблизно через 6-8 годин після застосування дози мікофенолової кислоти. Середній період напіввиведення МФК і ГМФК коливався від 8 до 16 годин і 13-17 годин, відповідно.

Вплив їжі

У порівнянні із застосуванням натщесерце, ефект від прийому 720 мг мікофенолової кислоти, у формі таблеток вкритих кишковорозчинною оболонкою, з їжею із високим вмістом жиру (55 г жиру, 1000 калорій) на системний вплив (AUC) МФК відсутній. Проте, спостерігалось зниження максимальної концентрації (C_{max}) на 33%, затримка в T_{lag} в 3,5 години (діапазон від -6 до 18 годин), а також затримка T_{max} МФК в 5 годин (діапазон, від -9 до 20 годин). Для того, щоб уникнути мінливості поглинання МФК між дозами, таблетки Мікофенолова кислота, слід приймати на порожній шлунок [див. *Спосіб застосування та дози* (2.3)].

Фармакокінетика у пацієнтів з пересадкою нирки

Середні фармакокінетичні параметри МФК після застосування мікофенолової кислоти у пацієнтів після трансплантації нирок, які отримують циклоспорин, ПЕРЕГЛЯНУТО ФАРМ. США, на основі показників імуносупресії, наведені в таблиці 6. Фармакокінетика одноразового прийому мікофенолової кислоти прогнозує фармакокінетику багаторазової дози. Проте, в ранній період після трансплантації середні параметри AUC і C_{max} МФК становили приблизно половину від отриманих через 6 місяців після трансплантації.

Після еквімолярної дози мікофенолової кислоти 720 мг два рази на день і ММФ 1000 мг двічі на день (739 мг в якості МФК) в перехресних дослідженнях одно- і багаторазової дози, середній системний вплив МФК (AUC) був однаковим.

Таблиця 6: Середні \pm СВ фармакокінетичні параметри МФК після перорального застосування таблеток Мікофенолова кислота у пацієнтів після трансплантації нирок, які отримують циклоспорин, ПЕРЕГЛЯНУТО ФАРМ. США, на основі показників імуносупресії

Пацієнт	Доза Мікофенолової кислоти, таблеток	N	Доза (мг)	T_{max} * (год)	C_{max} (мкг/мл)	AUC _{0-12 год} (мкг*год/мл)
Дорослий	Одноразова	24	720	2 (0,8 – 8)	26,1 \pm 12,0	66,5 \pm 22,6**
Дитячого віку***	Одноразова	10	450/м ²	2,5 (1,5 – 24)	36,3 \pm 20,9	74,3 \pm 22,5**
Дорослий	Багаторазова x 6 днів, двічі на день	10	720	2 (1,5 – 3,0)	37,0 \pm 13,3	67,9 \pm 20,3
Дорослий	Багаторазова x 28 днів, двічі на день	36	720	2,5 (1,5 – 8)	31,2 \pm 18,1	71,2 \pm 26,3
Дорослий	Постійно, багаторазова доза, двічі на день					
	2 тижні після трансплантації	12	720	1,8 (1,0 – 5,3)	15,0 \pm 10,7	28,6 \pm 11,5
	3 місяці після трансплантації	12	720	2 (0,5 – 2,5)	26,2 \pm 12,7	52,3 \pm 17,4
	6 місяців після трансплантації	12	720	2 (0 – 3)	24,1 \pm 9,6	57,2 \pm 15,3
Дорослий	Постійно, багаторазова доза, двічі на день	18	720	1,5 (0 – 6)	18,9 \pm 7,9	57,4 \pm 15,0

*медіана (діапазон), **AUC_{inf}, ***віковий діапазон від 5 до 16 років

Особливі популяції

Ниркова недостатність

Фармакокінетичних досліджень у осіб з порушенням функції нирок із застосуванням таблеток Мікофенолова кислота не проводилося. Однак, ґрунтуючись на дослідженнях ниркової недостатності із застосуванням ММФ, не очікується, що вплив МФК значно зросте в діапазоні від нормальної функції нирок до важкого її порушення після застосування мікофенолової кислоти.

На відміну від цього, вплив ГМФК помітно зросте із зменшенням ниркової функції; вплив ГМФК приблизно в 8 разів вище в умовах анурії. Хоча діаліз можуть використовувати для видалення неактивного метаболіту ГМФК, не слід очікувати, що він видалить клінічно значиму кількість діючої речовини, МФК. Це в значній мірі пов'язано зі значним зв'язуванням МФК з білками плазми крові.

Печінкова недостатність

Фармакокінетичних досліджень у осіб з порушенням функції печінки із застосуванням таблеток Мікофенолова кислота не проводилося. У дослідженні одноразової дози (ММФ 1000 мг), в якому

приймали участь 18 добровольців з алкогольним цирозом і 6 здорових добровольців, печінкові процеси глюкуронізації МФК виявилися відносно стійкими до впливу паренхіматозного захворювання печінки при порівнянні в рамках даного дослідження фармакокінетичних параметрів здорових добровольців і пацієнтів з алкогольним цирозом печінки. Проте, слід зазначити, що з невідомих причин, у здорових добровольців в цьому дослідженні АUC була близько 50% нижче в порівнянні з показниками здорових добровольців в інших дослідженнях, в результаті чого важко порівнювати дані добровольців з алкогольним цирозом печінки і здорових добровольців. Вплив печінкових захворювань на цей процес, ймовірно, залежатиме від конкретного захворювання. Хвороби печінки, наприклад, первинний біліарний цироз печінки, з іншою етіологією можуть впливати по-різному.

Пацієнти дитячого віку

Доступні обмежені дані застосування таблеток Мікофенолова кислота, в дозі 450 мг/м² площі поверхні тіла у дітей. Середні фармакокінетичні параметри МФК для стабільних пацієнтів дитячого віку після трансплантації нирок від 5 до 16 років, які отримують циклоспорин, ПЕРЕГЛЯНУТО ФАРМ. США, наведені в таблиці 6. У тій же дозі, застосованій на підставі площі поверхні тіла, відповідні середні параметри C_{max} і АUC МФК у дітей були вище на 33% і 18%, ніж у дорослих. Клінічні наслідки збільшення впливу МФК невідомі [див. Спосіб застосування та дози (2.2, 2.3)].

Стать

Значні гендерні відмінності параметрів фармакокінетики застосування таблеток Мікофенолова кислота, відсутні.

Пацієнти похилого віку

Фармакокінетику у літніх людей офіційно не досліджували.

Етнічна приналежність

Після застосування одноразової дози таблеток Мікофенолова кислота 720 мг 18 японським і 18 кавказьким здоровим учасникам дослідження встановили, що вплив (АUC_{inf}) МФК і ГМФК на 15% і 22% нижче у японських учасників в порівнянні з кавказькими. Параметри пікової концентрації (C_{max}) ГМФК були схожі між двома популяціями, проте, у японських учасників показники C_{max} МФК були на 9,6% вище. Ці результати не передбачають будь-яких клінічно значущих відмінностей.

Лікарська взаємодія

Антацидні засоби з магнієм і гідроксиди алюмінію

Абсорбція одноразової дози таблеток Мікофенолова кислота, знизилась при введенні 12 стабільним пацієнтам після трансплантації нирки, які також приймають антацидні засоби, що містять магній-алюміній (30 мл): середні параметри C_{max} і АUC_(від 0 до t) МФК склали на 25% і 37% нижче, відповідно, ніж коли таблетки Мікофенолова кислота застосовували окремо натщесерце [див. Лікарська взаємодія (7.1)].

Пантопразол

У дослідженні з участю 12 здорових добровольців фармакокінетика МФК була схожою, коли застосовували одноразову дозу таблеток Мікофенолова кислота 720 мг окремо і після супутнього прийому таблеток Мікофенолова кислота, і пантопразолу, який вводили в дозі 40 мг двічі на день протягом 4 днів [див. Лікарська взаємодія(7.11)].

Наступні дослідження лікарської взаємодії провели після введення ММФ

Холестирамин

Після перорального застосування дноразової дози 1,5 г ММФ 12 здоровим добровольцям, які раніше отримували 4 гхолестираміну три рази на день протягом 4 днів, АUC ФК знизилася приблизно на 40%. Це зниження пов'язане з перериванням кишково-печінкової рециркуляції, яка може виникнути через зв'язування рециркулюючої МФК з холестирамином у кишечнику [див. Лікарська взаємодія(7.3)].

Севеламер

Одночасне застосування Севеламеру і ММФ стабільним дорослим пацієнтам і пацієнтам дитячого віку після трансплантації нирки знизило середні параметри C_{\max} і $AUC_{(від\ 0\ до\ 12\ годин)}$ МФК на 36% і 26%, відповідно [див. Лікарська взаємодія (7.4)].

Циклоспорин

Фармакокінетика (дози від 275 до 415 мг/добу) циклоспорину (Sandimmune®) не залежала від одно- і багаторазової дози 1,5 г ММФ двічі на день 10 стабільним пацієнтам після трансплантації нирки. Середні значення (\pm СВ) $AUC_{(від\ 0\ до\ 12\ годин)}$ і C_{\max} циклоспорину після 14 днів багаторазових доз ММФ склали 3290 (\pm 822) нг*год/мл і 753 (\pm 161) нг/мл, відповідно, в порівнянні з 3245 (\pm 1088) нг*год/мл і 700 (\pm 246) нг/мл, відповідно, за 1 тиждень до введення ММФ.

В цілому 73 *de novo* реципієнтів алотрансплантату нирки в ході терапії ММФ отримували або відносно низьку дозу циклоспорину і припиняли участь через 6 місяців після трансплантації (від 50 до 100 нг/мл до 3 місяців після трансплантації з наступним повним припиненням участі через 6 місяців після трансплантації) або стандартну дозу циклоспорину (від 150 до 300 нг/мл відносно вихідного рівня до 4 місяця після трансплантації і від 100 до 200 нг/мл після цього). На 12 місяць після трансплантації середній показник МФК $AUC_{(від\ 0\ до\ 12\ годин)}$ в групі циклоспорину з припиненням участі склав приблизно на 40% вище, ніж у групі стандартної дози циклоспорину.

Циклоспорин інгібує білок переносник, асоційований з множинною лікарською стійкістю-2 (MRP-2) у жовчовивідних шляхах, запобігаючи тим самим виведенню ГМФК з організму в жовчі, що призвело б до кишково-печінкової рециркуляції МФК [див. Лікарська взаємодія (7.5)].

Норфлуксацин і метронідазол

Після введення одноразової дози ММФ (1 г) 11 здоровим добровольцям на 4 день 5-денного курсу комбінації норфлуксацина і метронідазолу середнє значення $AUC_{(від\ 0\ до\ 48\ годин)}$ МФК знизилось на 33% в порівнянні із застосуванням ММФ окремо ($p < 0,05$). Істотного впливу на середнє значення $AUC_{(від\ 0\ до\ 48\ годин)}$ МФК, коли ММФ вводять одночасно з норфлуксацином або метронідазолом окремо, зареєстровано не було. Середнім значенням (\pm СВ) $AUC_{(від\ 0\ до\ 48\ годин)}$ МФК після одночасного застосування ММФ з норфлуксацином або метронідазолом окремо було 48,3 (\pm 24) мкг*год/мл і 42,7 (\pm 23) мкг*год/мл, відповідно, в порівнянні з 56,2 (\pm 24) мкг*год/мл після введення ММФ окремо [див. Лікарська взаємодія(7.6)].

Рифампіцин

У одного пацієнта з пересадкою серце-легені, який отримував терапію ММФ (1 г двічі на день), зареєстровано зниження впливу МФК $AUC_{(від\ 0\ до\ 12\ годин)}$ на 67% при одночасному введенні ММФ і 600 мг рифампіцину щодня.

У 8 пацієнтів після трансплантації нирки в умовах стабільної терапії ММФ (1 г двічі на день), застосування 300 мг рифампіцину двічі на день призвело до зниження МФК $AUC_{(від\ 0\ до\ 12\ годин)}$ на 17,5% за рахунок пригнічення рифампіцином кишково-печінкової рециркуляції ГМФК. Одночасне застосування рифампіцину також призвело до збільшення $AUC_{(від\ 0\ до\ 12\ годин)}$ ГМФК на 22,4% [див. Лікарська взаємодія(7.7)].

Оральні контрацептиви

У дослідженні взаємодії препаратів, середні параметри AUC етинілестрадіолу і норетіндрону були подібні в разі одночасного застосування ММФ в порівнянні з введенням оральних контрацептивів окремо [див. Лікарська взаємодія (7.8)].

Ацикловір

Одночасне введення ММФ (1 грам) і ацикловіру (800 мг) 12 здоровим добровольцям не призвело до істотних змін в AUC і C_{\max} МФК. Проте, середнє значення $AUC_{(від\ 0\ до\ 24\ годин)}$ ГМФК і ацикловіру в плазмі збільшилось на 10% і 18%, відповідно. Оскільки концентрація ГМФК в плазмі підвищується при наявності ниркової недостатності, як і концентрації ацикловіру, існує потенційна можливість для мікофенолату і ацикловіру або його пролікам (наприклад, валацикловір) конкурувати за каналцеву секрецію, що в подальшому призведе до збільшення концентрації обох препаратів [див. Лікарська взаємодія(7.9)].

Директор
ТОВ "КомМедФарм"
Терновий О.С.



Ганцикловір

Після одноразового застосування дози 12 стабільним пацієнтам після трансплантації нирки, фармакокінетичної взаємодії між ММФ (1,5 г) і внутрішньовенним розчином ганцикловіру (5 мг на кг) не спостерігалось. Середні параметри (\pm СВ) AUC і C_{\max} (n=10) ганцикловіру склали 54,3 (\pm 19,0) мкг•год/мл і 11,5 (\pm 1,8) мкг/мл, відповідно, після одночасного введення двох препаратів, в порівнянні з 51,0 (\pm 17,0) мкг•год/мл і 10,6 (\pm 2,0) мкг/мл, відповідно, після внутрішньовенного введення ганцикловіру окремо. Середні значення (\pm СВ) AUC і C_{\max} (n=12) МФК після одночасного введення склали 80,9 (\pm 21,6) мкг•год/мл і 27,8 (\pm 13,9) мкг/мл, відповідно, порівняно зі значеннями 80,3 (\pm 16,4) мкг•год/мл і 30,9 (\pm 11,2) мкг/мл, відповідно, після введення ММФ окремо.

Оскільки концентрація ГМФК в плазмі підвищується при наявності ниркової недостатності, так само як і концентрація ганцикловіру, обидва препарати будуть конкурувати за канальцеву секрецію і, таким чином, може призвести до подальшого збільшення концентрації обох препаратів. Стан пацієнтів з порушенням функції нирок, яким одночасно застосовують ММФ і ганцикловір або його проліки (наприклад, валганцикловір), слід ретельно контролювати [див. Лікарська взаємодія (7.9)].

Ципрофлоксацин і амоксицилін плюс клавуланова кислота

В цілому 64 пацієнтів після трансплантації нирки, які отримували ММФ і ципрофлоксацин 500 мг перорально двічі на день або амоксицилін плюс клавуланова кислота 375 мг тричі на день протягом 7 або не менше 14 днів. Зниження середньої залишкової концентрації МФК (перед застосуванням препарату) приблизно на 50% від вихідного рівня (тільки ММФ) спостерігалось протягом 3 днів після початку застосування ципрофлоксацину перорального або амоксициліну плюс клавуланова кислота. Зниження середньої залишкової концентрації МФК відбувалось протягом 14 днів терапії антибіотиками і припинялось протягом 3 днів після припинення прийому антибіотиків. Гіпотетичним механізмом цієї взаємодії є викликане застосуванням антибіотику зниження рівня кишкових організмів, які містять глюкоурнідазу, що призводить до зниження кишково-печінкової рециркуляції МФК. Зміна рівня залишкової концентрації не може точно відображати зміни в рівні загального впливу МФК. Таким чином, клінічне значення цих спостережень залишається невстановленим [див. Лікарська взаємодія (7.10)].

13. ДОКЛІНІЧНА ТОКСИКОЛОГІЯ

13.1 Канцерогенез, мутагенез, зниження фертильності

У рамках 104-тижневого дослідження канцерогенності перорального застосування препарату у щурів, було встановлено, що мікофенолат натрію не володіє пухлиноутворюючою здатністю в добових дозах до 9 мг на кг, найвища досліджена доза. Ця доза привела до збільшення системного впливу в 0,6-1,2 рази (на основі AUC плазми), що спостерігається у пацієнтів після трансплантації нирок у рекомендованій дозі 1440 мг на добу. Аналогічні результати спостерігалися в паралельному дослідженні на щурах із застосуванням ММФ. У рамках 104-тижневого дослідження канцерогенності перорального застосування препарату у мишей, ММФ не володіє пухлиноутворюючою здатністю в добовій дозі, що досягає 180 мг на кг (що перевищує рекомендовану терапевтичну дозу мікофенолату натрію на підставі площі поверхні тіла в 0,6 разів).

Генотоксичний потенціал мікофенолату натрію визначали на підставі п'яти досліджень. Мікофенолат натрію демонстрував генотоксичність в дослідженні лімфоми/ тимідинкінази мишей, тесті мікроядер в V79 клітинах китайського хом'ячка, а також in vivo мікроядерному тесті мишей. Мікофенолат натрію не демонстрував генотоксичної дії в результаті аналізу бактеріальних мутацій (*Salmonella typhimurium* TA 1 535, 97a, 98, 100, і 102) або аналізу хромосомних аберацій в лімфоцитах людини.

Мікофенолату мофетіл демонстрував подібну генотоксичну активність. Генотоксична активність мікофенолової кислоти (МФК), ймовірно, викликана виснаженням нуклеотидного пулу, необхідного для синтезу ДНК як результату фармакодинамічного механізму дії МФК (інгібування синтезу нуклеотидів).

Директор
ТОВ "КомМедФарм"
Терновий О.С.



Мікофенолат натрію не впливає на чоловічу фертильність у пацієнтів при щоденному пероральному застосуванні доз до 18 мг на кг, а також не виявлено жодного впливу на сім'яники або сперматогенез при щоденному пероральному застосуванні доз 20 мг на кг маси тіла протягом 13 тижнів (приблизно в 2 рази більше системного впливу МФК при рекомендованій терапевтичній дозі). Ніякого впливу на фертильність самок при добовій дозі 20 мг на кг (приблизно в 3 рази більше системного впливу МФК при рекомендованій терапевтичній дозі) виявлено не було.

16. СПОСІБ ПОСТАВКИ/ЗБЕРІГАННЯ І ПОВОДЖЕННЯ

Мікофенолова кислота, таблетки вкриті кишковорозчинною оболонкою, Фарм. США поставляються як:

Таблетки 180 мг: світло-зелені круглі, злегка двоопуклі зі скошеним краєм, вкриті кишковорозчинною оболонкою. Маркування «МУС» над «180» на одній стороні, «АРО» на іншій, містить 180 мг мікофенолової кислоти (МФК) у формі мікофенолату натрію.

Флакон 30	NDC 60505-2965-3
Флакон 60	NDC 60505-2965-6
Флакон 90	NDC 60505-2965-9
Флакон 100	NDC 60505-2965-1
Флакон 120	NDC 60505-2965-7
Флакон 500	NDC 60505-2965-5
Флакон 1000	NDC 60505-2965-8
Блістер 100	NDC 60505-2965-0

Таблетки 360 мг: світло-рожеві овальні двоопуклі таблетки, вкриті кишковорозчинною оболонкою. Маркування «АРО» на одній стороні, «МУС 360» на іншій, містить 360 мг мікофенолової кислоти (МФК) у формі мікофенолату натрію.

Флакон 30	NDC 60505-2966-3
Флакон 60	NDC 60505-2966-6
Флакон 90	NDC 60505-2966-9
Флакон 100	NDC 60505-2966-1
Флакон 120	NDC 60505-2966-7
Флакон 500	NDC 60505-2966-5
Флакон 1000	NDC 60505-2966-8
Блістер 100	NDC 60505-2966-0

Зберігання

Зберігати при температурі 25°C (77°F); дозволене відхилення температури від 15°C до 30°C (від 59°F до 86°F) [див. Контроль кімнатної температури відповідно до вимог Фарм. США]. Захищати від вологи. Розподілений в герметичний контейнер (відповідно до вимог Фарм. США).

Поводження

Зберігати в недоступному для дітей місці. Таблетки Мікофенолова кислота, Фарм. США, не слід подрібнювати або розрізати, щоб зберегти цілісність кишковорозчинної оболонки [див. *Спосіб застосування та дози* (2.3)].

Тератогенний вплив спостерігався із застосуванням мікофенолату натрію [див. *Особливі застереження та запобіжні заходи* (5.1)]. Якщо з якої-небудь причини таблетки мікофенолової кислоти необхідно подрібнити, слід уникати вдихання порошку або безпосереднього контакту порошку зі шкірою або слизовими оболонками.

Директор
ТОВ "КомМедФарм"
Тернопільська обл.



1432

17. ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ПАЦІЄНТА

Див. затверджену FDA інформацію про препарат для пацієнта (інформація про лікарський засіб для пацієнта)

Ембріофетальна токсичність

- Інформувати вагітних жінок і жінок репродуктивного віку, що застосування таблеток Мікофенолова кислота під час вагітності пов'язане з підвищеним ризиком втрати вагітності і вроджених вад розвитку [див. *Застосування у особливих популяцій* (8.1)].
- У разі позитивного тесту на вагітність, обговорити з пацієнткою ризики і користь застосування мікофенолової кислоти. Рекомендувати їй зареєструватись у реєстрі вагітних. (1-800-617-8191). [див. *Застосування у особливих популяцій* (8.1)].

Вплив на вагітних, запобігання і планування вагітності

- Обговорити методи виявлення, попередження і планування вагітності з жінками репродуктивного віку [див. *Жінки репродуктивного віку* (8.6)].
- Інформування жінок репродуктивного віку про необхідність використання належних методів попередження вагітності протягом всього періоду терапії із застосуванням таблеток Мікофенолова кислота, і протягом 6 тижнів після, тільки якщо пацієнт не обирає уникання гетеросексуальних статевих актів повністю (абстиненцію) [див. *Особливі застереження та запобіжні заходи* (5.2) і *Жінки репродуктивного віку*(8.6)].
- Обговорити з пацієнтками, які планують вагітність, необхідність застосувати альтернативних імуносупресантів з меншим потенціалом ембріофетальної токсичності. Ризики і переваги застосування Мікофенолової кислоти, таблеток, також слід обговорити з пацієнткою [див. *Жінки репродуктивного віку*(8.6)].

Годуючі матері

Необхідно повідомляти пацієнток про те, що вони не повинні годувати груддю під час терапії із застосуванням таблеток Мікофенолова кислота [див. *Годуючі матері* (8.3)].

Розвиток лімфоми та інших злоякісних пухлин

- Інформувати пацієнтів, які отримують імуносупресивну терапію, що вони знаходяться в групі підвищеного ризику розвитку лімфом та інших злоякісних новоутворень.
- Рекомендувати пацієнтам обмежити вплив сонячного і ультрафіолетового (УФ) світла, носити захисний одяг і використовувати сонцезахисний крем з високим фактором захисту.

Підвищений ризик розвитку інфекції

Інформувати пацієнтів, які отримують імуносупресивну терапію, що вони піддаються підвищеному ризику розвитку різних інфекцій, в тому числі умовно-патогенних, а також про необхідність повідомлення свого лікаря в разі виникнення симптомів інфекції [див. *Особливі застереження та запобіжні заходи* (5.5, 5.6)].

Розлади з боку крові

Інформувати пацієнтів, що вони знаходяться в групі підвищеного ризику розвитку розладів з боку крові (наприклад, нейтропенія або анемія) а також в необхідності повідомлення свого лікаря у разі виникнення симптомів інфекції, несподіваних синців, кровотечі або інших проявів пригнічення функції кісткового мозку [див. *Особливі застереження та запобіжні заходи* (5.7)].

Порушення з боку шлунково-кишкового тракту

Інформувати пацієнтів, що застосування таблеток Мікофенолова кислота, може викликати порушення з боку шлунково-кишкового тракту, включаючи кровотечу, кишкові перфорації, а також виразки шлунка або дванадцятипалої кишки. Рекомендувати пацієнту звернутися до свого лікаря в разі виникнення симптомів шлунково-кишкової кровотечі, раптового або постійного болю в животі [див. *Особливі застереження та запобіжні заходи*(5.8)].

Директор
ТОВ "КомМедФарм"
Терновий О.С.



Щеплення

Необхідно інформувати пацієнтів, що застосування таблеток Мікофенолова кислота може перешкодити або змінювати звичайну реакцію на щеплення і що слід уникати застосування живих вакцин [див. *Особливі застереження та запобіжні заходи*(5.9)].

Інструкції застосування

Мікофенолову кислоту, таблетки, слід ковтати цілими, не подрібнювати, не розжовувати та не розрізати їх. Рекомендується приймати таблетки Мікофенолова кислота, натщесерце, за 1 годину до прийому їжі або через 2 години після прийому їжі.

Лікарська взаємодія

Пацієнтам слід рекомендувати повідомляти свого лікаря про прийом інших препаратів одночасно з таблетками Мікофенолова кислота. Одночасне застосування будь-якого з наступних препаратів з таблетками Мікофенолова кислота може привести до клінічно значущих побічних реакцій:

Антацидні засоби з магнієм і гідроксиди алюмінію

Азатиоприн

Холестирамин

Гормональні контрацептиви (наприклад, пероральні протизаплідні засоби, трансдермальний пластир, вагінальне кільце, розчин для ін'єкцій і імплант)

«АПТЕКС ІНК.»

МІКОФЕНОЛОВА КИСЛОТА, ТАБЛЕТКИ ВКРИТІ КИШКОВОРОЗЧИННОЮ ОБОЛОНКОЮ, ФАРМ. США

180 мг і 360 мг

Виробник
«Апотекс Інк.»
Торонто, Онтаріо
Канада M9L 1T9

Вироблено для
«Апотекс Корп.»
Вестон, Флоріда
США 33326

Переглянуто: серпень 2016 року

Версія: 12

Директор
ТОВ "КомМедФарм"



1484

ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ДЛЯ ПАЦІЄНТА

Мікофенолова кислота, таблетки вкриті кишковорозчинною оболонкою, Фарм. США

(my-co-fen-o-lic acid)

Перед першим застосуванням, а також перед кожним наступним повторним прийомом таблеток Мікофенолова кислота, уважно прочитайте цю інформацію про лікарський засіб для пацієнта. Там може міститися нова інформація. Наведена інформація про лікарський засіб не замінює консультацію з вашим лікарем про ваш стан здоров'я або лікування. Якщо у Вас виникли питання щодо застосування таблеток Мікофенолова кислота, зверніться до свого лікаря.

Яку найбільш важливу інформацію мені слід знати про таблетки Мікофенолова кислота?

Мікофенолова кислота, таблетки, можуть викликати серйозні побічні реакції, які включають:

- **Підвищений ризик втрати вагітності (викидень) і більш високий ризик вроджених вад розвитку.** Застосування таблеток Мікофенолова кислота під час вагітності пов'язано з підвищеним ризиком переривання вагітності в перші 3 місяці (перший триместр) і підвищеним ризиком вроджених вад розвитку.

Якщо Ви жінка, яка може завагітніти:

- Ваш лікар повинен поговорити з вами про належні методи контрацепції (консультація з питань контрацепції) при застосуванні таблеток Мікофенолова кислота.
- Ви повинні пройти тест на вагітність безпосередньо перед початком застосування таблеток Мікофенолова кислота і ще один через 8-10 днів після початку терапії. Тести на вагітність має проводити Ваш лікар в ході наступних планових відвідувань. Обговоріть результати тестів зі своїм лікарем.
- Вам слід використовувати належний метод попередження вагітності протягом всього періоду терапії із застосуванням таблеток Мікофенолова кислота, і протягом 6 тижнів після, тільки якщо Ви не обираєте повну відмову від статевих контактів з чоловіком (абстиненція). Таблетки Мікофенолова кислота, знижують рівень гормонів пероральних протизаплідних засобів в крові. Пероральні протизаплідні засоби можуть не діяти, поки Ви приймаєте таблетки Мікофенолова кислота, і Ви можете завагітніти. Якщо Ви вирішили приймати пероральні протизаплідні засоби під час застосування таблеток Мікофенолова кислота, Вам слід також використовувати інший метод запобігання вагітності. Поговоріть зі своїм лікарем про інші методи контрацепції, які можна використовувати під час застосування таблеток Мікофенолова кислота.

Якщо Ви плануєте завагітніти, поговоріть з Вашим лікарем. Ваш лікар визначить можливість застосування ліків, які можуть запобігти втрати вагітності.

- **Якщо ви завагітніли під час застосування таблеток Мікофенолової кислоти, не припиняйте прийом лікарського засобу.** Відразу зателефонуйте своєму лікарю. У певних ситуаціях, Ви і Ваш лікар можете вирішити, що прийом таблеток Мікофенолова кислота є більш важливим для Вашого здоров'я, ніж можливі ризики для Вашої майбутньої дитини.
- Ви і Ваш лікар повинні зареєструвати Вашу вагітність у
 - реєстрі вагітних, які застосовують мікофенолат (1-800-617-8191)

Метою даного реєстру є збір інформації про здоров'я Вашої дитини.

- **Підвищений ризик розвитку серйозних інфекцій.** Прийом таблеток Мікофенолова кислота, послаблює імунну систему організму і впливає на Вашу здатність боротися з інфекціями. В ході прийому таблеток Мікофенолова кислота можуть виникнути серйозні інфекції, що можуть привести до смерті. Ці серйозні інфекції можуть включати:
 - **Вірусні інфекції.** Деякі віруси можуть жити в Вашому організмі і викликати активні інфекції, коли імунна система слабка. Вірусні інфекції, які можуть виникнути в ході застосування таблеток Мікофенолова кислота, включають:
 - оперізуючий герпес, інші інфекції герпесу і цитомегаловірус (ЦМВ). ЦМВ може привести до серйозних інфекцій тканин і крові.

Директор
ТОВ "КомМедФарм"
Тернопіль



1435

- Вірус ВК (BK polyomavirus). Вірус ВК може вплинути на роботу нирок і привести до відторгнення пересаженої нирки.
- Гепатит В і С. Віруси гепатиту можуть вплинути на роботу печінки. Проконсультуйтеся зі своїм лікарем, яким чином вірус гепатиту може вплинути на Вас.
- **Інфекція мозку – прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія (ПМЛ).** У деяких пацієнтів застосування таблеток Мікофенолова кислота може викликати інфекцію мозку, що може призвести до смерті. Ви знаходитесь в зоні ризику розвитку цієї інфекції мозку, тому що Ваша імунна система ослаблена. Вам слід одразу ж повідомити свого лікаря, якщо у Вас є які-небудь з наступних симптомів:
 - слабкість в одній стороні тіла;
 - для Вас стали неважливими речі, які раніше були важливими (апатія);
 - у Вас сплутаність свідомості або проблеми мислення;
 - Ви не можете контролювати свої м'язи.
- **Грибкові інфекції.** Застосування таблеток Мікофенолова кислота може викликати розвиток дріжджових та інших видів грибкових інфекцій і викликати серйозні інфекції тканин і крові. Див. «Які можливі небажані дії застосування таблеток Мікофенолова кислота?»

Зателефонуйте своєму лікарю відразу ж, якщо у Вас є які-небудь з цих ознак і симптомів інфекції:

- температура 100,5°F (38° C) або вище;
- симптоми застуди – нежить або біль у горлі;
- симптоми грипу – розлад шлунка, біль в шлунку, блювота або діарея;
- біль у вухах або головний біль;
- біль під час сечовипускання або у Вас часті позиви до сечовипускання;
- білі плями в роті або горлі;
- несподівані синці або кровотеча;
- порізи, подряпини або надрізи – червоні, теплі і сочяться гній.
- **Підвищений ризик розвитку деяких видів раку.** У пацієнтів, які приймають таблетки Мікофенолова кислота, підвищений ризик розвитку лімфоми і інших видів раку, особливо раку шкіри. Повідомте свого лікаря, якщо у Вас:
 - незрозуміла лихоманка, в тому, що не проходить, втрата ваги, або лімфаденопатія;
 - коричневі або чорні ураження шкіри з нерівними межами, або одна частина ураження не схожа на інші;
 - зміна розміру або кольору родимки;
 - нові ураження шкіри або припухлості;
 - будь-які інші зміни Вашого здоров'я.

Дивіться розділ «Які можливі побічні реакції застосування таблеток Мікофенолова кислота?» для інформації про інші серйозні побічні реакції.

Що собою являє лікарський засіб Мікофенолова кислота, таблетки вкриті кишковорозчинною оболонкою?

Таблетки Мікофенолова кислота – рецептурний препарат для запобігання відторгнення (препарат профілактики кризу відторгнення) у людей, які отримали персадку нирки. Відторгнення – реакція організму людини коли імунна система сприймає новий орган як «чужий» і вражає його.

Таблетки Мікофенолова кислота використовують з іншими ліками, що містять циклоспорин (Сандимун®, Генграф® і Неорал®) і кортикостероїди.

Таблетки Мікофенолова кислота також використовують для запобігання відторгнення у дітей від 5 років або старше, чий стан є стабільним після персадки нирки. Не відомо, чи безпечні і ефективні таблетки Мікофенолова кислота у дітей віком до 5 років. Дія таблеток Мікофенолова кислота у дітей, яким тільки зробили операцію з персадки нирки, невідома.

Директор
ТОВ "КомМедФарм"



- Вірус ВК (ВК polyomavirus). Вірус ВК може вплинути на роботу нирок і привести до відторгнення пересащеної нирки.
 - Гепатит В і С. Віруси гепатиту можуть вплинути на роботу печінки. Проконсультуйтеся зі своїм лікарем, яким чином вірус гепатиту може вплинути на Вас.
- **Інфекція мозку – прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія (ПМЛ).** У деяких пацієнтів застосування таблеток Мікофенолова кислота може викликати інфекцію мозку, що може призвести до смерті. Ви знаходитесь в зоні ризику розвитку цієї інфекції мозку, тому що Ваша імунна система ослаблена. Вам слід одразу ж повідомити свого лікаря, якщо у Вас є які-небудь з наступних симптомів:
- слабкість в одній стороні тіла;
 - для Вас стали неважливими речі, які раніше були важливими (апатія);
 - у Вас сплутаність свідомості або проблеми мислення;
 - Ви не можете контролювати свої м'язи.
- **Грибкові інфекції.** Застосування таблеток Мікофенолова кислота може викликати розвиток дріжджових та інших видів грибкових інфекцій і викликати серйозні інфекції тканин і крові. Див. «Які можливі небажані дії застосування таблеток Мікофенолова кислота?»

Зателефонуйте своєму лікарю відразу ж, якщо у Вас є які-небудь з цих ознак і симптомів інфекції:

- температура 100,5°F (38° С) або вище;
 - симптоми застуди – нежить або біль у горлі;
 - симптоми грипу – розлад шлунка, біль в шлунку, блювота або діарея;
 - біль у вухах або головний біль;
 - біль під час сечовипускання або у Вас часті позиви до сечовипускання;
 - білі плями в роті або горлі;
 - несподівані синці або кровотеча;
 - порізи, подряпини або надрізи – червоні, теплі і сочяться гній.
- **Підвищений ризик розвитку деяких видів раку.** У пацієнтів, які приймають таблетки Мікофенолова кислота, підвищений ризик розвитку лімфоми і інших видів раку, особливо раку шкіри. Повідомте свого лікаря, якщо у Вас:
 - незрозуміла лихоманка, втома, що не проходить, втрата ваги, або лімфаденопатія;
 - коричневі або чорні ураження шкіри з нерівними межами, або одна частина ураження не схожа на інші;
 - зміна розміру або кольору родимки;
 - нові ураження шкіри або припухлості;
 - будь-які інші зміни Вашого здоров'я.

Дивіться розділ «Які можливі побічні реакції застосування таблеток Мікофенолова кислота?» для інформації про інші серйозні побічні реакції.

Що собою являє лікарський засіб Мікофенолова кислота, таблетки вкриті кишковоровозчинною оболонкою?

Таблетки Мікофенолова кислота – рецептурний препарат для запобігання відторгнення (препарат профілактики кризу відторгнення) у людей, які отримали пересадку нирки. Відторгнення – реакція організму людини коли імунна система сприймає новий орган як «чужий» і вражає його.

Таблетки Мікофенолова кислота використовують з іншими ліками, що містять циклоспорин (Сандимун®, Генграф® і Неорал®) і кортикостероїди.

Таблетки Мікофенолова кислота також використовують для запобігання відторгнення у дітей від 5 років або старше, чий стан є стабільним після пересадки нирки. Не відомо, чи безпечні і ефективні таблетки Мікофенолова кислота у дітей віком до 5 років. Дія таблеток Мікофенолова кислота у дітей, яким тільки зробили операцію з пересадки нирки, невідома.

Кому не слід приймати таблетки Мікофенолова кислота?

Не приймайте таблетки Мікофенолова кислота, якщо у Вас алергія на мікофенолову кислоту, мікофенолат натрію, мофетил мікофенолат або будь-яку субстанцію у складі таблеток мікофенолової кислоти, кишковорозчинних. В кінці цієї інформації для пацієнта наведений повний перелік речовин, що входять до складу таблеток Мікофенолова кислота.

Що я повинен повідомити лікарю перед початком застосування таблеток Мікофенолова кислота?

Розкажіть лікарю про всі Ваші захворювання, в тому числі, якщо у Вас:

- **будь-які проблеми з травленням, наприклад, виразка;**
- **плануєте щеплення.** Вам не слід отримувати живі вакцини, під час терапії із застосуванням таблеток Мікофенолова кислота. Деякі вакцини можуть втрачати ефективність під час терапії із застосуванням таблеток Мікофенолова кислота.
- **синдром Леша-Найхана і синдром Келлі-Сігмільера або інша рідкісна спадкова недостатність гіпоксантин-гуанін-фосфорібозілтрансферази (HGPRT).** Вам не слід приймати таблетки Мікофенолова кислота, якщо у Вас один з цих розладів.
- **вагітність або плануєте завагітніти.** Див. розділ «Яку найбільш важливу інформацію мені слід знати про таблетки Мікофенолова кислота?»
- **грудне годування або плануєте грудне годування.** Невідомо, чи виділяється мікофенолова кислота в грудне молоко. Ви і Ваш лікар будете вирішувати чи приймати таблетки Мікофенолова кислота або годувати груддю.

Розкажіть лікарю про всі ліки, які Ви приймаєте, включаючи рецептурні та ліки, що продаються без рецепту, вітаміни і рослинні добавки.

Деякі ліки можуть впливати на механізм відстроченого вивільнення діючої речовини таблеток Мікофенолова кислота, а самі таблетки Мікофенолова кислота можуть вплинути на механізм дії деяких інших ліків. Зверніть особливу увагу та повідомте лікаря, якщо Ви приймаєте:

- **протизапідні таблетки (оральні контрацептиви).** Див. розділ «Яку найбільш важливу інформацію мені слід знати про таблетки Мікофенолова кислота?»;
- **антацидні засоби, що містять алюміній або магній.** Таблетки Мікофенолова кислота та антацидні засоби не слід приймати одночасно;
- **ацикловір (Зовіракс®), ганцикловір (Цитовен® внутрішньовенний, Вальцит®)**
- **азатіоприн (Азасан®, Імуран®);**
 - **холестирамін (Квестран®Light, Квестран®, ЛохолестLight, Prevalite®)**

Вам слід знати які ліки Ви приймаєте. Майте список Ваших ліків при собі, щоб показати своєму лікарю і фармацевту, коли будете отримувати новий препарат. Не слід приймати нові ліки, не порадившись з лікарем.

Як слід приймати таблетки Мікофенолова кислота?

- Приймайте таблетки Мікофенолова кислота відповідно до призначення. Ваш лікар повідомить скільки таблеток Мікофенолова кислота слід приймати.
- Не припиняйте прийом та не змінюйте дозування таблеток Мікофенолова кислота, не порадившись з лікарем.
- Приймайте таблетки Мікофенолова кислота натщесерце, або за 1 годину до чи через 2 години після їжі.
- Ковтайте таблетку Мікофенолова кислота цілою. Таблетку Мікофенолова кислота, не можна подрібнювати, розжовувати або розрізати. Покриття таблеток Мікофенолова кислота дозволить їм пройти через Ваш шлунок і розчинитись у кишківнику.
 - **Якщо ви забули прийняти таблетку Мікофенолова кислота,** прийміть її одразу, як тільки згадаєте, а наступну дозу приймайте в звичайний час. Якщо вже майже час наступної дози, не приймайте пропущену дозу. Не приймайте дві дози одночасно. Зателефонуйте своєму лікарю або фармацевту, якщо Ви не впевнені, що робити.
 - **Якщо Ви прийняли дозу таблеток Мікофенолова кислота, більшу від призначеної,** одразу зверніться до лікаря.

Директор
ТОВ "КомМедФарм"
Терновий О.С.

