

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
31.10.2014 № 798
Реєстраційне посвідчення
№ UA/13978/01/01

ЗМІНИ ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
28.07.2016 № 787

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

АЛМІФОРТ
(ALMIFORT)

Склад:

діюча речовина: мусорphenolic acid;

1 капсула містить мофетилу мікофенолату 250 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, гідроксипропілцелюлоза, повідон, натрію кроскармелоза, тальк, магнію стеарат;

оболонка капсули: желатин, натрію лаурилсульфат, індигокармін (E 132), титану діоксид (E 171), заліза оксид червоний (E 172), заліза оксид жовтий (E 172), чорнила чорні містять шелак, заліза оксид чорний (E 172), калію гідроксид.

Лікарська форма. Капсули.

Фармакотерапевтична група.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Мофетилу мікофенолат – це 2-морфоліноетиловий ефір мікофенолової кислоти (МФК). 2-морфоліноетиловий ефір мікофенолової кислоти – потужний селективний неконкурентний і оборотний інгібітор інозинмонофосфатдегідрогенази (ІМФДГ), що пригнічує синтез гуанозинових нуклеотидів *de novo* без включення в ДНК. 2-морфоліноетиловий ефір мікофенолової кислоти здійснює більш виражену цитостатичну дію на лімфоцити, ніж на інші клітини, оскільки проліферація Т- і В-лімфоцитів дуже залежить від синтезу пуринів *de novo*, в той час як клітини інших типів можуть переходити на обхідні шляхи метаболізму.

Фармакокінетика. Після перорального прийому відбувається швидке і повне всмоктування і повний передсистемний метаболізм мофетилу мікофенолату з утворенням активного метаболіту мікофенолової кислоти (МФК). На основі супресії гострого відторгнення трансплантата нирки імуносупресивна активність препарату корелює з концентрацією мікофенолової кислоти. Біодоступність мофетилу мікофенолату при пероральному прийомі відповідно до величини АUC_{МФК} (площа під кривою «концентрація-час») становить у середньому 94 % від такої ж при його внутрішньовенному введенні. Прийом їжі не впливає на ступінь всмоктування мофетилу мікофенолату (АUC_{МФК}) при його призначенні по 1,5 г два рази на добу хворим після трансплантації нирки. Однак максимальна концентрація 2-морфоліноетилового ефіру мікофенолової кислоти при застосуванні препарату під час їжі

знижується на 40 %. Після перорального застосування концентрації мофетилу мікофенолату в плазмі крові не визначаються.

Розподіл.

Як правило, приблизно через 6-12 годин після прийому препарату спостерігається вторинне підвищення концентрації 2-морфоліноетилового ефіру мікофенолової кислоти у плазмі, що свідчить про печінково-кишкову рециркуляцію препарату. При одночасному застосуванні холестираміну АUC_{МФК} знижується приблизно на 40 %, що свідчить про переривання печінково-кишкової рециркуляції. У клінічно значимих концентраціях мікофенолова кислота на 97 % зв'язується з альбуміном плазми.

Метаболізм.

2-морфоліноетиловий ефір мікофенолової кислоти метаболізується в основному під дією глюкуронілтрансферази з утворенням фармакологічно неактивного фенольного глюкуроніду 2-морфоліноетилового ефіру мікофенолової кислоти. In vivo фенольний глюкуронід 2-морфоліноетилового ефіру мікофенолової кислоти перетворюється у вільний 2-морфоліноетиловий ефір мікофенолової кислоти у ході ентерогепатичної циркуляції.

Виведення.

Незначні кількості препарату (< 1 % дози) виводяться із сечею у вигляді 2-морфоліноетилового ефіру мікофенолової кислоти. Після перорального прийому радіоактивно міченого мофетилу мікофенолату 93 % отриманої дози виділяється із сечею, а 6 % – з калом. Значна частина (близько 87 %) введеної дози виводиться із сечею у вигляді глюкуроніду 2-морфоліноетилового ефіру мікофенолової кислоти. Концентрації 2-морфоліноетилового ефіру мікофенолової кислоти та глюкуроніду 2-морфоліноетилового ефіру мікофенолової кислоти, що визначаються клінічно, не видаляються шляхом гемодіалізу. Проте при вищих концентраціях глюкуроніду 2-морфоліноетилового ефіру мікофенолової кислоти (> 100 мкг/мл) деяка його частина може бути видалена. Секвестранти жовчних кислот типу холестираміну знижують АUC_{МФК}, перериваючи печінково-кишкову рециркуляцію.

У ранньому посттрансплантаційному періоді (до 40 днів після трансплантації нирок, серця або печінки) середні величини АUC_{МФК} були приблизно на 30 %, а максимальні концентрації – приблизно на 40 % нижчими, ніж у пізньому посттрансплантаційному періоді (3-6 місяців після трансплантації).

Фармакокінетика в особливих випадках.

Пацієнти з нирковою недостатністю.

У ході досліджень з разовим прийомом препарату у хворих з тяжкою нирковою недостатністю (швидкість клубочкової фільтрації < 25 мл/хв/1,73 м²) АUC_{МФК} була на 28-75 % більше, ніж у здорових добровольців та хворих із менш вираженими ураженнями нирок. Після прийому разової дози АUC_{МФК} у 3-6 разів більше у хворих з тяжкою нирковою недостатністю, що узгоджується з відомими даними про виведення глюкуроніду 2-морфоліноетилового ефіру мікофенолової кислоти печінкою. Досліджень багаторазового виведення мофетилу мікофенолату при тяжкій нирковій недостатності не проводили. Немає даних щодо пацієнтів з тяжкою хронічною нирковою недостатністю після трансплантації серця і печінки.

Затримка функції ниркового трансплантата.

У хворих із затримкою функції ниркового трансплантата після пересадки середнє значення АUC₀₋₁₂ для 2-морфоліноетилового ефіру мікофенолової кислоти порівнянне з таким у хворих, у яких трансплантат починав функціонувати після пересадки без затримки, а середнє значення АUC₀₋₁₂ для глюкуроніду 2-морфоліноетилового ефіру мікофенолової кислоти в плазмі було в 2–3 рази більше. Може спостерігатися транзиторне підвищення вільної фракції і концентрації мікофенолової кислоти в плазмі крові у пацієнтів із затримкою функції ниркового трансплантата. Корекція препарату у таких випадках не потрібна.

Пацієнти з печінковою недостатністю.

У добровольців з алкогольним цирозом печінки було виявлено, що ураження паренхіми печінки відносно не впливає на процес глюкуронідації мікофенолової кислоти. Вплив печінкової патології на процес залежить від конкретного захворювання. У випадку

захворювання печінки з переважанням ураження жовчних шляхів (наприклад, первинний міліарний цироз) ефект може бути іншим.

Діти віком від 2 до 18 років.

Фармакокінетичні параметри вивчалися у дітей після трансплантації нирки, які отримували мофетилу мікофенолат у дозі 600 мг/м² перорально 2 рази на добу. При застосуванні цієї дози АUC_{МФК} була подібною до такої у дорослих пацієнтів після трансплантації нирки, які отримували мікофенолову кислоту у дозі 1 г 2 рази на день в ранньому і пізньому посттрансплантаційному періодах. Величина АUC_{МФК} в різних вікових групах була порівняною в ранньому і пізньому посттрансплантаційному періодах.

Хворі літнього віку.

У хворих літнього віку (≥ 65 років) фармакокінетика не вивчалася.

Пероральні контрацептиви.

Мофетилу мікофенолат не впливає на фармакокінетику пероральних контрацептивів. При одночасному прийомі з комбінованими пероральними контрацептивами, що містять етинілестрадіол (0,02-0,04 мг) і левоноргестрел (0,05-0,2 мг), дезогестрел (0,15 мг) або гестоден (0,05-0,1 мг), препарат (1 г 2 рази на добу) не виявляє клінічно значимого впливу на рівень прогестерону, лютеїнізуючого гормону і фолікулоstimулюючого гормону. Таким чином, препарат не впливає на пригнічення овуляції під дією пероральних контрацептивів.

Клінічні характеристики.

Показання.

Профілактика гострого відторгнення органа та лікування рефрактерного до терапії відторгнення органа у хворих після алогенної трансплантації нирки. Профілактика гострого відторгнення органа та поліпшення виживаності трансплантата і виживаності пацієнтів після алогенного пересадження серця.

Профілактика гострого відторгнення органа у хворих після алогенного пересадження печінки. Препарат призначається у складі комбінованої терапії з циклоспорином і кортикостероїдами.

Протипоказання.

Гіперчутливість до мофетилу мікофенолату, мікофенолової кислоти та інших компонентів препарату.

Препарат Алміфорт протипоказано жінкам, які годують груддю (див. розділі «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Інформацію щодо застосування препарату під час вагітності і вимоги щодо застосування контрацептивів див. у розділі «Застосування у період вагітності або годування груддю».

Особливі заходи безпеки.

Оскільки мофетилу мікофенолат у ході експериментів на тваринах виявив тератогенну дію, препарат не слід відкривати або розламувати. Необхідно уникати вдихання порошку, що міститься в капсулах або його прямого потрапляння на шкіру або слизові оболонки. Якщо це відбулося, потрібно ретельно промити уражену ділянку водою з милом, а очі – лише водою. Невикористаний препарат слід утилізувати згідно з місцевими вимогами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дослідження взаємодії проводилися лише у дорослих.

Ацикловір. При застосуванні мофетилу мікофенолату разом з ацикловіром спостерігалися більш високі концентрації глюкуроніду 2-морфолінового ефіру мікофенолової кислоти (МФК) та ацикловіру в плазмі, ніж при призначенні кожного препарату окремо. Зміни у фармакокінетиці фенольного глюкуроніду мікофенолової кислоти (збільшення на 8% для фенольного глюкуроніду мікофенолової кислоти) були мінімальними і не вважалися клінічно значимими. Оскільки плазмові концентрації фенольного глюкуроніду мікофенолової кислоти, як і ацикловіру, підвищуються при нирковій недостатності, є ймовірність, що мофетилу

мікофенолат і ацикловір або його проліки, такі як валацикловір, конкурують за каналцеву секрецію і ще більше підвищують концентрації обох лікарських засобів.

Антациди та інгібітори протонного насоса. При сумісному застосуванні препарату Алміфорт разом з антацидами (алюмінію і магнію гідроксид) і з інгібіторами протонного насосу, у тому числі з лансопразолом і пантопразолом, спостерігалось зниження експозиції мікофенолової кислоти. Не спостерігалось значної різниці у частоті відторгнення трансплантата у пацієнтів, які отримували Алміфорт і інгібітори протонного насоса, та у пацієнтів, які отримували Алміфорт і не отримували інгібітори протонного насоса. Цей результат дозволяє екстраполювати ці дані на всі антациди, оскільки зниження експозиції при одночасному застосуванні препарату Алміфорт з магнію і алюмінію гідроксидами було суттєво меншим, ніж при одночасному застосуванні препарату Алміфорт з інгібіторами протонного насоса.

Холестирамін. Після застосування разової дози 1,5 г мофетилу мікофенолату здоровим добровольцям, які попередньо застосовували по 4 г холестираміну 3 рази на добу протягом 4 днів, спостерігалось зменшення AUC_{МФК} на 40 % (див. розділи «Особливості застосування», «Фармакокінетика»). Необхідно бути обережним при **одночасному призначенні** мофетилу мікофенолату і холестираміну у зв'язку з вірогідністю зниження ефективності препарату Алміфорт.

Лікарські засоби, що впливають на печінково-кишкову циркуляцію.

Необхідно дотримуватися обережності при одночасному прийомі мофетилу мікофенолату з препаратами, що впливають на печінково-кишкову циркуляцію, оскільки вони можуть зменшити ефективність мофетилу мікофенолату.

Циклоспорин А. Мофетилу мікофенолат не впливає на фармакокінетику циклоспорину А. Якщо одночасне застосування циклоспорину припинено, може очікуватися збільшення площі під кривою залежності концентрації від часу приблизно на 30%. Циклоспорин А впливає на печінково-кишкову рециркуляцію, що призводить до зниження експозиції мікофенолової кислоти на 30-50% у пацієнтів з трансплантацією нирок, які отримували лікування препаратом Алміфорт і циклоспорином А, у порівнянні з пацієнтами, які отримували сіролімус або белатасепт і подібні дози препарату Алміфорт (див. розділи «Особливості застосування»). І навпаки, зміни експозиції мікофенолової кислоти слід очікувати при переведенні пацієнтів з циклоспорину А на один з імуносупресантів, який не впливає на печінково-кишкову циркуляцію.

Телмісартан. Одночасне застосування телмісартану і препарату Алміфорт призводило до зниження концентрації мікофенолової кислоти приблизно на 30%. Телмісартан змінює виведення мікофенолової кислоти шляхом посилення експресії рецептора, активованого проліфератором пероксисом, гамма (PPAR gamma), що, у свою чергу, призводить до посилення експресії та активності ізоформи 1A1 уридин-ди-фосфат-глюкоронілтрансферази (UGT1A9). При порівнянні частоти відторгнення трансплантата або профілю побічних реакцій у пацієнтів, які отримували Алміфорт з чи без одночасного застосування телмісартану, не спостерігалось клінічних наслідків фармакокінетичної взаємодії між зазначеними лікарськими засобами.

Азатіопрін: одночасне призначення із Селлсептом не рекомендується, тому що їхній сумісний прийом не вивчався.

Ганцикловір. За результатами дослідження з разовим пероральним прийомом рекомендованих доз мофетилу мікофенолату і внутрішньовенним введенням ганцикловіру, з урахуванням відомого впливу ниркової недостатності на фармакокінетику препарату Алміфорт (див. розділ «Спосіб застосування та дози») і ганцикловіру, можна припустити, що одночасне застосування цих препаратів (що конкурують за механізми каналцевої секреції) спричинить підвищення концентрацій фенольного глюкуроніду мікофенолової кислоти і ганцикловіру. Істотної зміни фармакокінетики 2-морфоліноетилового ефіру мікофенолової кислоти не очікується, тому коригувати дозу мофетилу мікофенолату не потрібно. Якщо Алміфорт і ганцикловір або його проліки, наприклад, валганцикловір, призначають одночасно хворим із

нирковою недостатністю, необхідно дотримуватися рекомендованого для ганцикловіру режиму дозування і ретельно спостерігати за хворими.

Пероральні контрацептиви. Алміфорт не впливає на фармакокінетику і фармакодинаміку пероральних контрацептивів при одночасному застосуванні (див. розділ «Фармакокінетика»).

Рифампіцин. У пацієнтів, які не приймають циклоспорин, одночасне застосування препарату Алміфорт і рифампіцину супроводжувалося зниженням експозиції мікофенолової кислоти на 18-70 % (AUC_{0-12 годин}). Рекомендується контроль за експозицією мікофенолової кислоти та корекція дози препарату Алміфорт для підтримання клінічного ефекту при сумісному застосуванні.

Сіролімус. У пацієнтів після трансплантації нирки одночасне застосування препарату і циклоспорину А супроводжувалося зниженням експозиції мікофенолової кислоти на 30-50 % порівняно з пацієнтами, які отримували комбінацію сіролімуса і мофетилу мікофенолату в подібних дозах.

Севеламер. Зниження C_{макс} і AUC₀₋₁₂ мікофенолової кислоти на 30 % та 25 % відповідно спостерігалось при одночасному застосуванні препарату Алміфорт з севеламером без будь-яких клінічних наслідків (тобто без відторгнення трансплантата). Однак з метою зведення до мінімуму впливу севеламеру на всмоктування мікофенолової кислоти рекомендується приймати Алміфорт щонайменше за 1 годину до або через 3 години після прийому севеламеру. Немає даних щодо застосування препарату Алміфорт із іншими фосфат-зв'язуючими речовинами крім севеламеру

Триметоприм/сульфаметоксазол. Не спостерігалось впливу на біодоступність мікофенолової кислоти.

Норфлоксацин, метронідазол. У здорових добровольців не спостерігалось значимої взаємодії при одночасному призначенні препарату Алміфорт з одним із зазначених антибактеріальних препаратів. Однак, одночасне застосування мофетилу мікофенолату в комбінації з норфлоксацином та метронідазолом знижує AUC₀₋₄₈ мікофенолової кислоти приблизно на 30 % після одноразового застосування мофетилу мікофенолату.

Взаємодія мофетилу мікофенолату з ципрофлоксацином та амоксациліном з клавулоновою кислотою. Протягом декількох днів відразу після перорального застосування ципрофлоксацину чи амоксациліну з клавулоновою кислотою у пацієнтів з пересадкою нирки спостерігалось зниження предозової (мінімальної) концентрації мікофенолової кислоти приблизно на 50 %. Із продовженням антибіотикотерапії даний ефект мав тенденцію до зменшення та зникав після припинення лікування антибіотиками. Зміни предозового рівня мікофенолової кислоти не можуть точно свідчити про зміни загальної експозиції мікофенолової кислоти. Тому зміна дози препарату Алміфорт зазвичай не є необхідною з огляду на відсутність клінічних даних щодо дисфункції трансплантата. Однак необхідний ретельний клінічний моніторинг під час комбінованого лікування і відразу після закінчення антибіотикотерапії.

Такролімус. При одночасному застосуванні такролімусу і препарату Алміфорт не виявлено значимого впливу на AUC та C_{макс} мікофенолової кислоти у пацієнтів після пересадки печінки та нирок. У хворих зі стабільним печінковим трансплантатом AUC такролімусу після багаторазового застосування мофетилу мікофенолату у дозі 1,5 г двічі на добу зростала приблизно на 20 %. Однак, у пацієнтів після трансплантації нирок прийом мофетилу мікофенолату не впливав на концентрацію такролімусу (див. розділ «Особливості застосування»).

Інші взаємодії. Одночасне застосування пробенециду і мофетилу мікофенолату у мавп супроводжувалося збільшенням AUC фенольного глюкуроніду мікофенолової кислоти в плазмі крові у 3 рази. Таким чином, інші лікарські засоби, які піддаються канальцевій секреції у нирках, можуть конкурувати з фенольним глюкуронідом мікофенолової кислоти, що призводить до збільшення концентрації фенольного глюкуроніду мікофенолової кислоти або іншого препарату в плазмі крові, який також піддається канальцевій секреції.

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

Особливості застосування.

Як і на тлі комбінованої імуносупресії взагалі, при призначенні мофетилу мікофенолату як компонента імуносупресивної схеми існує підвищений ризик розвитку лімфом та інших злоякісних новоутворень, особливо шкіри (див. розділ «Побічні реакції»). Цей ризик пов'язаний не із застосуванням будь-якого препарату як такого, а з інтенсивністю і тривалістю імуносупресії.

Як і всім хворим із підвищеним ризиком раку шкіри, пацієнтам, які приймають Алміфорт, слід обмежити вплив сонячних і ультрафіолетових променів носінням відповідного закритого одягу і використанням сонцезахисних кремів з високим значенням захисного фактора.

Хворих, які застосовують мофетилу мікофенолат, потрібно проінформувати про необхідність відразу ж повідомляти лікаря про будь-які ознаки інфекції, кровоточивості, кровотеч або інших ознак пригнічення кісткового мозку.

У пацієнтів, які отримують імуносупресивну терапію, у тому числі Алміфорт, спостерігається підвищений ризик виникнення опортуністичних інфекцій (бактеріальних, грибкових, вірусних і протозойних), інфекцій із летальним наслідком та сепсису (див. розділ «Побічні реакції»). До таких інфекцій належать реактивація латентних вірусних інфекцій, таких як реактивація гепатиту В чи реактивація гепатиту С, та інфекцій, викликаних поліомавірусами (ВК вірусасоційована нефропатія, прогресивна мультифокальна лейкоенцефалопатія, асоційована з вірусом JC). У пацієнтів-носіїв, які отримували імуносупресивну терапію, повідомлялося про випадки реактивації гепатиту В або гепатиту С. Ці інфекції часто пов'язані із високим загальним імуносупресивним навантаженням і можуть призвести до серйозних чи летальних станів, що лікар має взяти до уваги при диференційній діагностиці щодо пацієнтів з імуносупресією з порушеною функцією нирок чи неврологічними симптомами.

Повідомлялося про випадки гіпогаммаглобулінемії у зв'язку з рецидивуючими інфекціями у пацієнтів, які отримують препарат Алміфорт у комбінації з іншими імуносупресантами. У деяких з цих випадків переведення пацієнтів з лікування препаратом Алміфорт на терапію альтернативним імуносупресантом супроводжувалося поверненням рівня IgG у сироватці крові до рівня норми. У пацієнтів, які отримують терапію препаратом Алміфорт, у яких розвинулись рецидивуючі інфекції, слід визначити рівень імуноглобулінів в сироватці крові. У разі стійкої, клінічно значимої гіпогаммаглобулінемії слід розглянути питання про відповідні клінічні заходи, беручи до уваги потенційні цитостатичні ефекти мікофенолової кислоти на T і B лімфоцити.

Існують опубліковані повідомлення про бронхоектази у дорослих і дітей, які отримували Алміфорт у комбінації з іншими імуносупресантами. У деяких з цих випадків переведення пацієнтів з лікування препаратом Алміфорт на терапію іншим імуносупресантом призводило до позитивної динаміки респіраторних симптомів. Ризик бронхоектазів може бути пов'язаний із гіпогаммаглобулінемією або із безпосереднім впливом на легені. Також є окремі повідомлення про інтерстиційне захворювання легень і фіброз легень, деякі з них були летальними (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнтам, у яких розвинулися стійкі легеневі симптоми, такі як кашель і задишка, рекомендується пройти обстеження.

Пацієнтів, які отримують Алміфорт, слід моніторувати на предмет нейтропенії, яка може бути пов'язана власне з терапією препаратом Алміфорт, супутнім застосуванням інших лікарських засобів, із вірусними інфекціями або з поєднанням цих факторів. При лікуванні препаратом Алміфорт необхідно визначати розгорнуту формулу крові протягом першого місяця – щотижнево, протягом другого і третього місяців лікування – два рази на місяць, а далі протягом першого року – щомісячно. При розвитку нейтропенії (абсолютна кількість нейтрофілів < 1300 в 1 мкл) необхідно перервати або припинити лікування препаратом Алміфорт.

Було повідомлено про випадки істинної еритроцитарної аплазії у пацієнтів, які отримували лікування препаратом Алміфорт у комбінації з іншими імуносупресантами. Механізм виникнення істинної еритроцитарної аплазії при застосуванні мофетилу мікофенолату невідомий. Істинна еритроцитарна аплазія може бути оборотною при зменшенні дози або припиненні лікування препаратом Алміфорт. Зміни в лікуванні препаратом Алміфорт слід проводити лише при відповідному спостереженні пацієнтів після трансплантації з метою мінімізації ризику відторгнення трансплантата (див. розділ «Побічні реакції»).

Пацієнтів слід проінформувати про те, що під час лікування препаратом Алміфорт вакцинація може бути менш ефективною і необхідно уникати застосування живих ослаблених вакцин (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Лікарям слід керуватися національними рекомендаціями щодо вакцинації проти грипу.

Так як застосування препарату Алміфорт асоціювалося з підвищеним ризиком побічних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту, включаючи нечасті випадки з виразкування шлунково-кишкового тракту, шлунково-кишкові кровотечі, перфорації шлунково-кишкового тракту, препарат Алміфорт слід застосовувати з обережністю пацієнтам із активними серйозними захворюваннями шлунково-кишкового тракту.

Алміфорт є інгібітором інозинмонофосфатдегідрогенази. Виходячи з теоретичних міркувань слід уникати застосування препарату Алміфорт пацієнтам із рідкісним генетично обумовленим спадковим дефіцитом гіпоксантингуанінфосфорибозилтрансферази (такими як синдроми Леша-Найєна і Келлі-Зигмільєра).

Не рекомендується призначати препарат Алміфорт одночасно з азатіоприном, так як їх одночасне застосування не вивчалось.

Необхідно дотримуватися обережності при переведенні комбінованої терапії з режимів лікування, що містять імуносупресанти, які впливають на печінково-кишкову рециркуляцію мікофенолової кислоти, наприклад, циклоспорин на інші препарати, які не мають такого впливу, наприклад, сіролімус, белатасепт, або навпаки, оскільки це може призвести до змін в експозиції мікофенолової кислоти. Лікарські засоби інших класів, які впливають на печінково-кишкову циркуляцію мікофенолової кислоти, такі як холестирамін, слід застосовувати з обережністю у зв'язку з їх потенційною можливістю зменшувати рівень у плазмі крові та ефективність препарату Алміфорт (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Терапію препаратом Алміфорт не слід починати доти, доки не отримано негативного результату обстеження на вагітність. До початку терапії Алміфортом, у ході лікування і протягом 6 тижнів після його закінчення обов'язковим є використання ефективних методів контрацепції (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Пацієнтку потрібно проінформувати про необхідність негайної консультації з лікарем, якщо вагітність все ж таки настала.

Не рекомендується застосовувати Алміфорт під час вагітності, і пацієнтка, яка планує завагітніти, не повинна застосовувати Алміфорт доти, доки ефективні інші імуносупресивні препарати. Вагітним Алміфорт може бути застосований лише у виняткових випадках, коли потенційна користь для матері перевищує можливий ризик для плода. Існують обмежені дані застосування препарату Алміфорт у вагітних. Повідомлено про випадки вроджених вад

розвитку, включаючи аномалії розвитку вуха, у т.ч. аномально сформоване або відсутнє зовнішнє або середнє вухо, у дітей, народжених від пацієнток, які отримували Алміфорт під час вагітності у комбінації з іншими імуносупресантами. Повідомлено про випадки спонтанного викидня у пацієнток, які отримували Алміфорт. У ході досліджень на тваринах спостерігалася репродуктивна токсичність.

Годування груддю

Невідомо, чи проникає мофетилу мікофенолат у грудне молоко людини. З огляду на ймовірність виникнення серйозних побічних реакцій у дітей, які знаходяться на грудному вигодовуванні, препарат Алміфорт протипоказаний при годуванні груддю (див. розділ «Протипоказання»).

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

Дослідження впливу на швидкість реакції при керуванні транспортними засобами та роботу з машинами і складними механізмами не проводились. Профіль фармакодинаміки і повідомлених побічних реакцій свідчить про те, що такий вплив мало ймовірний.

Спосіб застосування та дози.

Лікування препаратом Алміфорт повинен призначати і контролювати спеціаліст з трансплантації з відповідною кваліфікацією.

Профілактика відторгнення нирки

Дорослі. Прийом препарату необхідно починати протягом 72 годин після проведення трансплантації. Хворим із нирковими трансплантатами рекомендується прийом по 1 г двічі на добу (добова доза 2 г).

Діти віком від 2 до 18 років. Рекомендована доза мофетилу мікофенолату становить 600 мг/м² перорально двічі на добу (до максимальної добової дози 2 г). Алміфорт, капсули слід призначати лише пацієнтам з площею поверхні тіла не менше 1,25 м². Пацієнтам з площею поверхні тіла від 1,25 до 1,5 м² Алміфорт, капсули можна призначати у дозі 750 мг 2 рази на добу (добова доза – 1,5 г). Пацієнтам з площею поверхні тіла більше 1,5 м² капсули можливо призначати у дозі 1 г 2 рази на добу (добова доза – 2 г). Оскільки деякі побічні реакції виникають частіше у дітей, ніж у дорослих, може виникнути потреба у тимчасовому зниженні дози або припиненні лікування препаратом. При цьому слід враховувати важливі клінічні фактори, у тому числі тяжкість реакції.

Діти віком до 2 років. Існують обмежені дані щодо безпеки та ефективності препарату для дітей віком до 2 років. У зв'язку з цим наявних даних недостатньо для рекомендацій щодо дозування і тому застосування препарату Алміфорт дітям віком до 2 років не рекомендується.

Лікування рефрактерного відторгнення нирки.

Як для початкового лікування рефрактерного до терапії іншими імуносупресорами гострого клітинно-опосередкованого відторгнення, так і для підтримуючої терапії хворим рекомендується добова доза в 3 г (1,5 г 2 рази на добу). Алміфорт повинен призначатися одночасно зі стандартною терапією циклоспорином і кортикостероїдами.

Профілактика відторгнення серця

Дорослі. Прийом препарату необхідно починати протягом 5 днів після проведення трансплантації. Хворим з трансплантатом серця рекомендується прийом по 1,5 г 2 рази на добу (добова доза – 3 г).

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

Профілактика відторгнення печінки

Дорослі. Після трансплантації печінки першу дозу препарату слід приймати якомога швидше. Рекомендований режим дозування – по 1,5 г 2 рази на добу (добова доза – 3 г).

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

Спеціальні рекомендації щодо дозування.

Пацієнти літнього віку.

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

Пацієнти з нирковою недостатністю.

Хворим з тяжкою хронічною нирковою недостатністю (швидкість клубочкової фільтрації менше 25 мл/хв/1,73 м²) не в найближчому посттрансплантаційному періоді або у стані після терапії з приводу гострого або рефрактерного відторгнення слід уникати доз, що перевищують 1 г 2 рази на добу. За такими пацієнтами необхідно ретельно спостерігати.

Корекція дози хворим із затримкою функції ниркового трансплантата після операції не потрібна (див. розділ «Фармакокінетика»). Немає даних щодо пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю, які перенесли пересадку серця або печінки.

Пацієнти з печінковою недостатністю.

Хворим після трансплантації нирки, які мають тяжке ураження паренхіми печінки, корекція дози не потрібна. Даних щодо пацієнтів з тяжким ураженням паренхіми печінки, які перенесли трансплантацію серця, немає.

Лікування протягом епізодів відторгнення.

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

Пацієнти з нейтропенією.

При нейтропенії (абсолютне число нейтрофілів < 1300 в 1 мкл крові) необхідно припинити лікування препаратом або зменшити його дозу і ретельно спостерігати за станом пацієнта.

Діти. Даних з безпеки та ефективності застосування препарату дітям після трансплантації печінки та після трансплантації серця немає. Існують обмежені дані щодо безпеки та ефективності застосування препарату дітям віком до 2 років після трансплантації нирки.

Поводження з препаратом

Оскільки мофетилу мікофенолат в експерименті на щурах і кролях виявив тератогенну дію, капсули Алміфорту не слід відкривати або розламувати. Необхідно уникати вдихання порошку, що міститься в капсулах Алміфорту, або його прямого потрапляння на шкіру або слизові оболонки. Якщо це відбулося, потрібно ретельно промити уражену ділянку водою з милом, а око - просто водою.

Передозування.

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

Очікується, що передозування мофетилу мікофенолату може призвести до надмірного пригнічення імунної системи і підвищеної чутливості до інфекцій та пригнічення кісткового мозку (див. розділ «Особливості застосування»). У випадку розвитку нейтропенії застосування препарату Алміфорт слід припинити або знизити дозу препарату (див. розділ «Особливості застосування»).

Мофетилу мікофенолат або глюкуронід 2-морфолінового ефіру мікофенолової кислоти не можна видалити з організму методом гемодіалізу. Препарати, що зв'язують жовчні кислоти,

наприклад холестирамін, можуть сприяти виведенню мікофенолової кислоти з організму, зменшуючи його кишково-печінкову рециркуляцію (див. розділ «Фармакокінетика»).

Побічні реакції.

Основними побічними реакціями, пов'язаними із застосуванням препарату Алміфорт у комбінації з циклоспорином і кортикостероїдами, є діарея, лейкопенія, сепсис і блювання; існують також дані про підвищення частоти деяких типів інфекцій (див. розділ «Особливості застосування»).

Злоякісні новоутворення.

У пацієнтів, які отримують комбіновану імуносупресивну терапію, у тому числі мофетилу мікофенолат, підвищений ризик виникнення лімфом та інших злоякісних новоутворень, зокрема шкіри (див. розділ «Особливості застосування»). Лімфопроліферативні захворювання або лімфоми розвилися у 0,6 % пацієнтів, які отримували лікування препаратом Алміфорт (у дозі 2 або 3 г на добу) у комбінації з іншими імунодепресантами в контрольованих клінічних дослідженнях у пацієнтів після трансплантації нирки (у дозі 2 г), а також після трансплантації серця і печінки, за якими проводили спостереження не менше одного року. Карцинома шкіри (за винятком меланоми) спостерігалася у 3,6 % хворих, злоякісні новоутворення інших типів – у 1,1 % хворих. Трирічні дані з безпеки стосовно пацієнтів після пересадки нирки або серця не містять інформації про будь-які неочікувані зміни частоти злоякісних новоутворень порівняно з показниками за рік. Після пересадки печінки за хворими спостерігали не менше 1 року, але менше 3 років.

Опортуністичні інфекції

Ризик опортуністичних інфекцій був підвищений у всіх пацієнтів і зростав зі збільшенням сумарної дози імунодепресантів (див. розділ «Особливості застосування»). При призначенні мофетилу мікофенолату (2 чи 3 г на добу) в комбінації з іншими імунодепресантами хворим, за якими проводили спостереження протягом року після пересадки нирки (у дозі 2 г), серця та печінки, найчастішими інфекціями були кандидоз шкіри і слизових оболонок, цитомегаловірусна віремія/цитомегаловірусний синдром (13,5 %), інфекція, спричинена вірусом простого герпесу.

Діти віком від 2 до 18 років

Тип і частота побічних реакцій в клінічному дослідженні, в якому брали участь діти віком від 2 до 18 років та отримували мофетилу мікофенолат у дозі 600 мг/м² перорально 2 рази на добу, в цілому були подібними до тих, що спостерігалися у дорослих, які отримували мофетилу мікофенолат у дозі 1 г 2 рази на добу. Однак, при порівнянні з дорослими у дітей частіше спостерігалися наступні побічні явища, пов'язані з лікуванням, зокрема у дітей віком до 6 років: діарея, сепсис, лейкопенія, анемія та інфекції.

Пацієнти літнього віку (≥ 65 років).

У пацієнтів літнього віку в цілому може бути підвищений ризик побічних реакцій у зв'язку з імуносупресією. У хворих літнього віку при лікуванні препаратом Алміфорт у складі комбінованої терапії ризик деяких інфекцій (включаючи тканинні інвазивні форми маніфестної цитомегаловірусної інфекції), а також можливо шлунково-кишкових кровотеч і набряку легень може бути вищий, ніж у пацієнтів молодшого віку (див. розділ «Особливості застосування»).

Розлади, пов'язані з імуносупресією: тяжкі інфекції, що загрожують життю, в тому числі менінгіт, ендокардит, туберкульоз, атипова мікобактеріальна інфекція. У пацієнтів, які отримують імуносупресивні препарати, у тому числі мофетилу мікофенолат, були випадки ВК вірусасоційованої нефропатії, а також випадки JC-вірусасоційованої прогресивної мультифокальної лейкоенцефалопатії. Ця інфекція може асоціюватися із тяжкими наслідками, що іноді призводять до втрати ниркового трансплантата. Агранулоцитоз і нейтропенія. Повідомлялося про випадки апластичної анемії і пригнічення кісткового мозку, інколи з летальним наслідком.

Інші побічні реакції.

Нижче наведені побічні реакції, які вірогідно або можливо були пов'язані із застосуванням препарату Алміфорт, були повідомлені у $\geq 1/10$ і у $\geq 1/100$ і $< 1/10$ пацієнтів, які отримували лікування препаратом Алміфорт у комбінації з циклоспорином та кортикостероїдами в контрольованих клінічних дослідженнях після трансплантації нирки (при застосуванні препарату у дозі 2 г), серця та печінки.

Для визначення частоти побічних реакцій використовують такі категорії: дуже поширені ($\geq 1/10$), поширені ($\geq 1/100$ і $< 1/10$), непоширені ($\geq 1/1000$ і $< 1/100$), рідко поширені ($\geq 1/10000$ і $< 1/1000$), дуже рідко поширені ($< 1/10000$), частота невідома (не може бути розрахована з відомих даних). В кожній частотній групі побічні реакції наведені у порядку зменшення серйозності.

Інфекції та інвазії: дуже поширені - сепсис, кандидоз шлунково-кишкового тракту, інфекції сечових шляхів, інфекція, спричинена вірусом простого герпесу, інфекція, спричинена вірусом оперізувального герпесу; поширені - пневмонія, грип, інфекція дихальних шляхів, кандидоз дихальних шляхів, інфекції травного тракту, кандидоз, гастроентерит, інфекція, бронхіт, фарингіт, синусит, грибкава інфекція шкіри, кандидоз шкіри, вагінальний кандидоз, риніт.

Доброякісні та злоякісні новоутворення (включаючи кістки та поліпи): поширені - рак шкіри, доброякісне новоутворення шкіри.

З боку системи крові та лімфатичної системи: дуже поширені - лейкопенія, тромбоцитопенія, анемія (в тому числі гіпохромна анемія), екхімози; поширені - панцитопенія, лейкоцитоз, поліцитемія, петехії, збільшення протромбінового і тромбопластинового часу.

Були зареєстровані випадки червоноклітинної аплазії у пацієнтів, які отримували лікування мофетил мікофенолату у комбінації з іншими імуносупресантами. Окремі випадки порушення морфології нейтрофілів, у тому числі аномалія Pelger-Huet. Ці зміни не асоціювалися з порушенням функції нейтрофілів і можуть свідчити про зсув вліво показника зрілості нейтрофілів при дослідженні крові, що може помилково сприйматися як ознака інфекції у пацієнтів з імуносупресією, які, наприклад, отримують лікування мофетил мікофенолатом.

Порушення обміну речовин, метаболізму: дуже поширені - білірубінемія; підвищення рівня креатиніну, гіперволемія, гіпонатріємія, збільшення маси тіла, підвищення азоту сечовини крові, порушення загоєння ран, гіпопротеїнемія; поширені - ацидоз (метаболічний або респіраторний), гіперкаліємія, гіпоглікемія, гіпокаліємія, гіперглікемія, гіпомагніємія, гіпокальціємія, гіперхолестеринемія, гіперліпідемія, гіпофосфатемія, гіперурикемія, подагра, анорексія, дегідратація, гіповолемія, гіпоксія, спрага, зменшення маси тіла, алкалоз.

Психічні розлади: поширені - збудження, сплутаність свідомості, депресія, тривога, порушення мислення, безсоння.

З боку нервової системи: дуже поширені - психомоторне збудження; поширені - судоми, гіпертонус, тремор, сонливість, міастенічний синдром, запаморочення, головний біль, парестезії, порушення смаку, емоційна лабільність, галюцинації, нейропатія, делірій, сухість у роті, психоз.

З боку серцево-судинної системи: дуже поширені - аритмія, брадикардія, серцева недостатність, перикардіальний випіт; поширені - тахікардія, стенокардія, аритмії (суправентрикулярні і шлуночкові екстрасистоли, мерехтіння і тріпотіння передсердь, суправентрикулярні і шлуночкові тахікардії), зупинка серця, застійна серцева недостатність.

Судинні розлади: поширені - артеріальна гіпотензія (у тому числі ортостатична), артеріальна гіпертензія, вазодилатація, тромбоз, легенева гіпертензія, втрата свідомості, вазоспазм, підвищення венозного тиску, артеріальний тромбоз.

З боку дихальної системи: дуже поширені – посилення кашлю, фарингіт, пневмонія, бронхіт; бронхіальна астма, риніт, синусит; ателектаз; поширені – плевральний випіт, задишка, кашель, набряк легень, апное, носові кровотечі, кровохаркання, новоутворення, пневмоторакс, посилення виділення мокротиння, зміна голосу, гіпервентиляція, кандидоз дихальних шляхів, гикавка.

Були окремі випадки інтерстиціального захворювання легень і фіброзу легень, інколи з летальним наслідком, у пацієнтів, які отримували мофетилу мікофенолат у комбінації з іншими імуносупресивними засобами.

Зміни з боку шкіри: свербіж, підвищена пітливість, гіпертрофія шкіри, висипання, акне, алопеція, грибовий дерматит, гірсутизм, гіпертрофія шкіри, шкірні виразки, крововиливи, везикулобульозні висипання.

З боку травного тракту: дуже поширені - блювання, абдомінальний біль, діарея, нудота, диспепсія, анорексія; поширені - шлунково-кишкова кровотеча, перитоніт, кишкова непрохідність, коліт (у тому числі цитомегаловірусний коліт), виразка шлунка, виразка дванадцятипалої кишки, гастрит, езофагіт, стоматит, запор, диспепсія, метеоризм, відрижка, дисфагія, гінгівіт, гіперплазія ясен, гастроентерит, мелена, ураження прямої кишки, виразки у роті, атрофія кишкових ворсин.

З боку гепатобіліарної системи: дуже поширені – холангіт; поширені - гепатит, жовтяниця (у тому числі холестатична), гіпербілірубінемія, панкреатит.

Розлади з боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини: дуже поширені – судоми в ногах, біль у м'язах, м'язова слабкість; поширені – артралгія, остеопороз.

З боку сечовидільної системи: дуже поширені - гематурія, некроз ниркових каналців, інфекції сечовивідних шляхів, олігурія; поширені – порушення функції нирок, альбумінурія, дизурія, гідронефроз, імпотенція, пієлонефрит, часте сечовипускання, гематурія, ніктурія, ниркова недостатність, нетримання і затримка сечі; гостра ниркова недостатність, набряк мошонки.

Загальні розлади: дуже поширені – грижі, перитоніт, асцит; поширені – набряк, гарячка, озноб, болі (у тому числі абдомінальні болі, болі в спині, болі в грудній клітці), нездужання, астения, кісти (у тому числі лімфоцеле і гідроцеле), набряки обличчя, грипоподібний синдром, кровотечі, біль у ділянці таза, целюліт, біль у шиї, блідість шкірних покривів, абсцес.

Лабораторні показники: поширені – підвищення рівня печінкових ферментів, підвищення рівня креатиніну в крові, підвищення рівня лактатдегідрогенази в крові, підвищення рівня сечовини в крові, підвищення рівня лужної фосфатази в крові, зниження маси тіла.

З боку органів чуття: дуже поширені – амбліопія; поширені - катаракта, кон'юнктивіт, порушення зору, глухота, біль у вухах, крововилив в око, вестибулярні запаморочення.

З боку ендокринної системи: поширені – цукровий діабет, захворювання паращитовидних залоз, синдром Кушинга, гіпотиреоз.

Реакції гіперчутливості: були повідомлення про реакції гіперчутливості, в тому числі про ангіоневротичний набряк і анафілактичну реакцію.

Шлунково-кишкові розлади: гіперплазія ясен ($\geq 1/100$ і $< 1/10$), коліт, у тому числі цитомегаловірусний коліт ($\geq 1/100$ і $< 1/10$), панкреатит ($\geq 1/100$ і $< 1/10$), атрофія кишкових ворсин.

Розлади, пов'язані з імуносупресією: серйозні інфекції, що загрожують життю, в тому числі менінгіт, ендокардит, туберкульоз, атипова мікобактеріальна інфекція. У пацієнтів, які отримують імуносупресивні препарати, в тому числі препарат Алміфорт, були випадки ВК вірусасоційованої нефропатії, а також випадки JC-вірусасоційованої прогресивної мультифокальної лейкоенцефалопатії. Повідомлялося про агранулоцитоз ($\geq 1/1000$ і $< 1/100$) і нейтропенію. Тому рекомендується регулярний моніторинг стану пацієнтів, які отримують препарат Алміфорт (див. розділ «Особливості застосування»). У пацієнтів, які отримували лікування препаратом Алміфорт, повідомлялося про випадки апластичної анемії і пригнічення кісткового мозку, деякі з них були з летальним наслідком.

Порушення з боку системи крові та лімфатичної системи: були зареєстровані випадки істинної еритроцитарної аплазії у пацієнтів, які отримували лікування препаратом Алміфорт (див. розділ «Особливості застосування»). У пацієнтів, які отримували лікування препаратом Алміфорт, повідомлялося про окремі випадки порушення морфології нейтрофілів, у тому числі аномалія Pelger-Huet. Ці зміни не асоціювалися з порушенням функції нейтрофілів і можуть свідчити про зсув вліво показника зрілості нейтрофілів при дослідженні крові, що

може помилково сприйматися як ознака інфекції у пацієнтів з імуносупресією, таких як, наприклад, отримують лікування препаратом Алміфорт.

Реакції гіперчутливості: були повідомлення про реакції гіперчутливості, в тому числі про ангіоневротичний набряк і анафілактичну реакцію.

Вроджені вади розвитку: див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю».

Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: повідомлялося про окремі випадки інтерстиціального захворювання легень і фіброзу легень, інколи з летальним наслідком, у пацієнтів, які отримували препарат Алміфорт у комбінації з іншими імуносупресивними засобами. Також повідомлялося про бронхоектази у дітей і дорослих (частота невідома).

Розлади імунної системи: у пацієнтів, які отримували препарат Алміфорт у комбінації з іншими імуносупресивними засобами, повідомлялося про гіпогаммаглобулінемію (частота невідома).

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: тверді, желатинові капсули, розміру «1», голубого/персикового кольору, с позначкою «ММФ» на кришечці та «250» на корпусі капсули, що містять порошок від білого до майже білого кольору

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 капсул, у блістері з полівінілхлоридної плівки та фольги алюмінієвої. По 10 блістерів у пачці з картону разом з інструкцією.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Інтас Фармасьютікалс Лімітед, Індія/ Intas Pharmaceuticals Limited, India

Місцезнаходження.

Плот № 457 та 458, Саркхей – Бавла Хайвей, Матода, Сананд, Ахмадабад, Гуджарат, ІН – 382210, Індія

Plot № 457-458, Sarkhej- Bavla Highway, Matoda, Sanand, Ahmedabad, Gujarat ІН – 382210, India

Дата останнього перегляду. 28.07.2016