

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України

11.09.2020 № 2083

Реєстраційне посвідчення

№ UA/18173/02/02

№ UA/18173/02/02

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ЛІКОНОЛ
(LICONOL)

Склад:

діюча речовина: мусорфенолічна кислота (як натрієва сіль мусорфенолату);

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

1 таблетка 360 мг містить 384,70 мг натрію мікофенолату, що еквівалентно 360 мг мікофенолової кислоти;

допоміжні речовини: целюлоза мікрочастинчаста, натрію кроскармелоза, повідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, тальк, магнію стеарат; плівкова оболонка – метакрилатний сополімер (тип А), тальк (Е 553b), титану діоксид (Е 171), триетилцитрат, кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію бікарбонат (Е 500), заліза оксид жовтий (Е 172), натрію лаурилсульфат, індигодин (індигокармін) (Е 132) – плівкова оболонка Acryl-EZE Green для таблеток 180 мг або заліза оксид червоний (Е 172) – плівкова оболонка Acryl-EZE Pink для таблеток 360 мг.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою, кишковорозчинні.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 180 мг: лимонно-зеленого кольору, круглі, двоопуклі з гравіюванням «С1» на одній стороні, та без гравіювання з іншої сторони;

таблетки по 360 мг: рожевого до світло-рожевого кольору, овальні, двоопуклі з гравіюванням «С2» на одній стороні, та без гравіювання з іншої сторони.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні та імуномодулюючі засоби. Імунодепресанти. Селективні імуносупресивні засоби. Мікофенолова кислота. Код АТХ L04A A06.

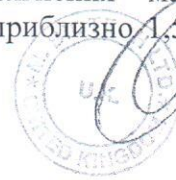
Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Мікофенолова кислота є потужним, селективним, неконкурентним і зворотним інгібітором інозинмонофосфатдегідрогенази і, отже, гальмує *de novo* шлях синтезу нуклеотидів гуанозину без включення в ДНК. Оскільки проліферація Т- і В-лімфоцитів дуже залежить від синтезу пуринів *de novo*, тоді як інші типи клітин можуть використовувати запасні шляхи, мікофенолова кислота має більш потужну цитостатичну дію на лімфоцити, ніж на інші клітини.

Фармакокінетика.

Абсорбція. Після перорального прийому мікофенолат натрію екстенсивно абсорбується. Внаслідок наявності кишковорозчинної оболонки час досягнення максимальної концентрації (T_{max}) мікофенолової кислоти в плазмі становить приблизно 1,5–2 години.



Близько 10 % усіх ранкових фармакокінетичних профілів показали затримку настання T_{max} , іноді до декількох годин, без жодного очікуваного впливу на добову експозицію мікофенолової кислоти.

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

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

Елімінація. Період напіввиведення мікофенолової кислоти становить близько 12 годин, а кліренс – 8,6 л/год.

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

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

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

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

Таблиця 1

Дорослі, тривале багаторазове	Доза	T_{max} * (год)	C_{max} (мкг/мл)	AUC ₀₋₁₂ (мкг·год/мл)
----------------------------------	------	----------------------	-----------------------	-------------------------------------

застосування 720 мг 2 р/добу (дослідження ERLB 301) n=48				
14 діб після трансплантації	720 мг	2	13,9 (8,6)	29,1 (10,4)
3 місяці після трансплантації	720 мг	2	24,6 (13,2)	50,7 (17,3)
6 місяців після трансплантації	720 мг	2	23,0 (10,1)	55,7 (14,6)

* медіанні значення

Таблиця 2

Дорослі, тривале багаторазове дозування 720 мг 2 р/добу 18 місяців після трансплантації (дослідження ERLB 302) n=18	Доза	T _{max} * (год)	C _{max} (мкг/мл)	AUC 0-12 (мкг × год/мл)
	720 мг	1,5	18,9 (7,9)	57,4 (15,0)

* медіанні значення

Таблиця 3

Діти 450 мг/м ² разова доза (дослідження ERL 0106) n=16	Доза	T _{max} * (год)	C _{max} (мкг/мл)	AUC 0-∞ (мкг × год/мл)
	450 мг/м ²	2,5	31,9 (18,2)	74,5 (28,3)

* медіанні значення

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

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

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

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

Пацієнти літнього віку.

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

Клінічні характеристики.

Показання.

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

Протипоказання.

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

Період вагітності, слід застосовувати альтернативне лікування для запобігання відторгненню трансплантата.

Період годування груддю.

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

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Ацикловір та ганцикловір.

Потенціал для міслосупресії у пацієнтів, які отримували як Ліконол, так і ацикловір або ганцикловір, не був вивчений. Підвищення рівня глюкуроніду мікофенолової кислоти (ГМФК) і ацикловіру/ганцикловіру можна очікувати, коли застосовують одночасно ацикловір/ганцикловір і Ліконол, можливо, як наслідок конкуренції за каналцевий шлях секреції.

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

Гастропротективні засоби.

Антациди, що містять магній і алюміній.

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

Інгібітори протонної помпи.

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

Пероральні контрацептиви.

Дослідження взаємодії між МФК і пероральними контрацептивами вказують на відсутність взаємодії. З огляду на метаболічний профіль мікофенолової кислоти, взаємодії Ліконолу і пероральних контрацептивів не очікуються.

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

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



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

Такролімус.

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

Живі атенуйовані вакцини.

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

Особливості застосування.

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

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

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

Повідомлялося про гіпогаммаглобулінемію у зв'язку з рецидивуючими інфекціями у пацієнтів, які отримували Ліконол у комбінації з іншими імунодепресантами. У деяких з цих випадків перехід з похідних мікофенолової кислоти (МФК) на альтернативний імунодепресант призводив до повернення рівнів IgG у сироватці до норми. У пацієнтів, які приймають Ліконол та у яких розвиваються рецидивуючі інфекції, необхідно виміряти сироваткові імуноглобуліни. У разі стійкої, клінічно значимої гіпогаммаглобулінемії

необхідно брати до уваги відповідні клінічні дії з урахуванням сильного цитостатичного впливу мікофенолової кислоти на Т- і В-лімфоцити.

Повідомлялося про бронхоектатичну хворобу у пацієнтів, які отримували Ліконол у поєднанні з іншими імунодепресантами. У деяких з цих випадків перехід з похідних МФК на інший імунодепресант сприяв покращенню симптомів дихання. Ризик бронхоектазії може бути пов'язаний з гіпогаммаглобулінемією або безпосереднім впливом на легені. Також були повідомлення про інтерстиціальні захворювання легенів. Пацієнтам, у яких розвинулись стійкі легеневі симптоми, такі як кашель та задишка, рекомендується обстеження за будь-якими ознаками інтерстиціального захворювання легенів.

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

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

У пацієнтів, які приймають Ліконол, слід регулярно контролювати розлади з боку крові (наприклад нейтропенію або анемію), які можуть бути пов'язані власне з МФК, супутньою терапією, вірусними інфекціями або певною комбінацією цих причин. Пацієнтам, які приймають Ліконол, потрібно проводити розгорнутий аналіз крові щотижня протягом першого місяця, двічі на місяць протягом другого і третього місяця лікування, потім щомісяця протягом першого року. При розвитку дискразії крові (нейтропенії з абсолютним числом нейтрофілів $<1,5 \times 10^3$ /мкл або анемії) доцільно перервати або припинити терапію Ліконолом.

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

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

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


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

Ліконол застосовували в комбінації з кортикостероїдами і циклоспорином.

Існує обмежений досвід одночасного застосування препарату з індукційною терапією, а саме з антилімфоцитарним глобуліном або базиліксимабом. Ефективність та безпека застосування Ліконолу з іншими імунодепресантами (наприклад такролімусом) не були вивчені.

Ліконол містить лактозу. Пацієнти з рідкісними спадковими проблемами непереносимості галактози, лактазною недостатністю Лаппа або глюкозо-галактозною мальабсорбцією не повинні приймати цей препарат.

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



Ліконол – інгібітор інозинмонофосфатдегідрогенази, тому, теоретично цей препарат не слід застосовувати пацієнтам з рідкісною спадковою недостатністю гіпоксантин-гуанін-фосфорибозил-трансферази, наприклад із синдромом Леша – Найхана і Келлі – Сигмілера. Терапію Ліконолом не слід розпочинати доти, доки не буде отриманий негативний тест на вагітність. Ефективну контрацепцію потрібно використовувати до початку терапії Ліконолом, під час лікування і протягом шести тижнів після припинення терапії.

Додаткові заходи безпеки

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Мікофенолат – це потужний людський тератоген.

Існують обмежені дані про застосування Ліконолу вагітним жінкам. Проте вроджені вади розвитку (приблизно 23–27%), зокрема:

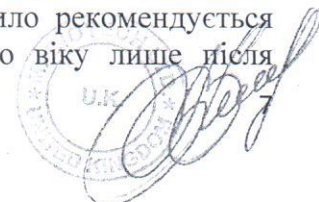
- дефекти зовнішнього вуха (наприклад аномально утворене або відсутнє зовнішнє/середнє вухо, атрезія зовнішнього слухового каналу);
- вроджені хвороби серця, такі як дефіцит передсердь та шлуночків);
- лицьові вади розвитку, такі як вовча паша, заяча губа, мікрогнатія, гіпертелоризм орбіт;
- аномалії ока (наприклад колобома);
- дефекти розвитку кінцівок, неправильні форми пальців (наприклад полідактилія, синдактилія);
- трахеостравохідні аномалії (наприклад атрезія стравоходу), уроджена грижа діафрагми;
- вади розвитку нервової системи, такі як spina bifida;
- ниркові аномалії;
- мікрофтальзм;
- вроджена кіста сперматозоїда;
- агенезія прозорої перегородки;
- агенезія нюхового нерва,

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

У медичній літературі ризик виникнення впливу мікофенолату мофетилу оцінюється в межах від 45 до 49% порівняно з показником від 12 до 33% для реципієнтів трансплантатів твердих органів, які отримують інші імуносупресанти. Оскільки мофетилу мікофенолат перетворюється в мікофенолову кислоту після перорального або внутрішньовенного застосування, вищезазначені ризики слід враховувати і для препарату Ліконол. Дослідження на тваринах показали репродуктивну токсичність.

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

Застосування препарату Ліконол в період вагітності протипоказане, прийом препарату можливий лише за умови надійної контрацепції. Як загальне правило рекомендується починати застосування препарату Ліконол жінкам репродуктивного віку лише після



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

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

Годування груддю

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

Фертильність

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

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

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

Спосіб застосування та дози.

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

Рекомендована доза становить 720 мг (4 таблетки по 180 мг або 2 таблетки по 360 мг) двічі на добу (добова доза – 1440 мг). Ця доза натрію мікофенолату відповідає 1 г мофетилу мікофенолату двічі на добу (добова доза – 2 г) за показником вмісту мікофенолової кислоти. *De novo* пацієнтам прийом Ліконолу слід розпочати протягом 72 годин після трансплантації.



Ліконол застосовують незалежно від прийому їжі. Пацієнти можуть обрати будь-який варіант застосування, але повинні завжди дотримуватися обраного варіанту. Для того щоб зберегти цілісність кишковорозчинного покриття, таблетки Ліконолу не слід подрібнювати.

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

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

Пацієнти літнього віку.

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

Застосування препарату пацієнтам з порушенням функції нирок.

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

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

Застосування препарату пацієнтам з порушенням функції печінки.

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

Лікування під час реакції відторгнення трансплантата.

Реакція відторгнення трансплантата не призводить до змін фармакокінетики мікофенолової кислоти (МФК), корекція дози або припинення прийому Ліконолу не потрібна.

Діти.

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

Передозування.

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

Побічні реакції, що розвиваються, відповідають відомому профілю безпеки даного класу сполук. При передозуванні препарату Ліконол можливе надлишкове пригнічення імунної системи, внаслідок чого зростає чутливість до інфекцій, в тому числі опортуністичних інфекцій, інфекційних захворювань із летальним наслідком та сепсису. У разі дискразії крові (наприклад нейтропенії із абсолютним вмістом нейтрофілів $< 1,5 \times 10^3 / \text{мкл}$ або анемії) доцільним є тимчасове припинення або відміна терапії препаратом Ліконол.

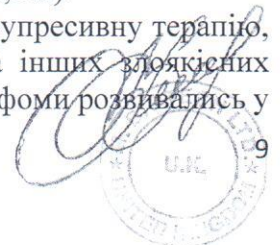
Хоча діаліз може використовуватися для виведення інактивного метаболіту ГМФК, однак він не в змозі видаляти клінічно значущу кількість активного компонента МФК. Це в основному пов'язано з дуже високим ступенем зв'язування МФК з білками плазми – 97 %. Речовини, що посилюють екскрецію жовчних кислот, наприклад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

Побічні реакції.

Нижчезазначені побічні реакції виявлено у ході двох контрольованих клінічних досліджень застосування препарату Ліконол або мофетилу мікофенолату (рандомізація 1 : 1) в комбінації із циклоспорином у формі мікроемульсії та кортикостероїдів, в яких брали участь 423 раніше не лікованих пацієнти та 322 пацієнти, які отримували підтримуючу терапію раніше (> 6 місяців після трансплантації).

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

Злоякісні новоутворення. Пацієнти, які отримують комбіновану імуносупресивну терапію, включаючи Ліконол, мають підвищений ризик розвитку лімфом та інших злоякісних утворень, особливо шкіри. Лімфопроліферативні захворювання або лімфоми розвивались у



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

Опортуністичні інфекції.

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

Пацієнти літнього віку.

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

Інші побічні реакції на препарат.

Нижче наведений перелік побічних реакцій, можливо або ймовірно пов'язаних з Ліконолом, про які повідомляли під час контрольованих клінічних досліджень у хворих після трансплантації нирки, яким Ліконол вводили разом з мікроемulsionсю циклоспорину і кортикостероїдами у дозі 1440 мг/добу протягом 12 місяців. Побічні реакції згруповані відповідно до класів систем органів MedDRA.

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

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

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

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


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

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

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

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

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



10

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Примітка: хворі з трансплантатом нирки приймали 1440 мг Ліконолу щодня протягом періоду до одного року. Аналогічний профіль був відзначений у *de novo* пацієнтів і у пацієнтів на підтримуючому лікуванні після трансплантації, хоча відзначена тенденція нижчої частоти у пацієнтів на підтримуючому лікуванні.

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

Нижчезазначені побічні ефекти пов'язані з похідними МФК як ефекти даного класу препаратів.

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

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

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

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

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

Поодинокі випадки аномальної морфології нейтрофілів, у тому числі набута аномалія Пелгера – Х'юста, спостерігалися у пацієнтів, які отримували похідні мікофенолової кислоти. Ці зміни не пов'язані з порушенням функції нейтрофілів. Ці зміни можуть свідчити про «зрушення вліво» в зрілості нейтрофілів у гематологічних дослідженнях, що

можуть бути помилково інтерпретовані як ознака інфекції у хворих з імуносупресією, які отримують Ліконол.

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

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

Термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі 25 °С. Дозволений діапазон від 15 °С до 30 °С. Дивись в USP контрольована кімнатна температурна.

Упаковка. По 120 таблеток у флаконі.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Конкорд Біотек Лімітед

Місцезнаходження.

Юніт - II, 297-298/2Р, Вальтера, Та. Дхолка, Ахмедабад, Гуджарат 382225, Індія

Заявник.

М.БІОТЕК ЛТД

М.ВІОТЕСН LTD

Місцезнаходження заявника.

Гледстоун Хауз, 77-79 Хай Стріт, Егам ТВ20 9ГИ, Суррей, Велика Британія
Gladstone House, 77-79 High Street, Egham TW20 9HY, Surrey, United Kingdom

Дата останнього перегляду.

