МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 001816-171016
СОГЛАСОВАНО

Инструкция

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Микофенолат Сандоз®

Внимательно прочитайте эту инструкцию перед тем, как начать прием/использование этого лекарства.

- *Сохраните инструкцию, она может потребоваться вновь.*
- *Если у Вас возникли вопросы, обратитесь к врачу.*
- *Это лекарство назначено лично Вам, и его не следует передавать другим лицам, поскольку оно может причинить им вред даже при наличии тех же симптомов, что и у Вас.*

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Микофенолат Сандоз®.

Международное непатентованное название: микофенолата мофетил.

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав:

1 таблетка содержит**:** *действующее вещество:* микофенолата мофетил 500 мг; *вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая 281 мг, кроскармеллоза натрия 30 мг, повидон 22 мг, магния стеарат 9 мг, тальк 18 мг; *пленочная оболочка:* опадрай фиолетовый 20B50135** 25 мг.

**состав опадрая фиолетового 20B50135: гипромеллоза 3cP - 35,0 %, гидроксипропилцеллюлоза - 30,0 %, титана диоксид - 19,3 %, макрогол-400 - 10,0 %, гипромеллоза 50 cP - 5,0 %, краситель железа оксид черный - 0,45 %, краситель железа оксид красный - 0,25 %.

Описание: овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой серого с розоватым оттенком цвета. На поперечном разрезе ядро таблетки белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессивное средство.

Код АТХ: L04AA06.

Фармакологические свойства

Иммунодепрессант, ингибитор инозинмонофосфатдегидрогеназы

Микофенолата мофетил (ММФ) является 2-морфолиноэтиловым эфиром микофеноловой кислоты (МФК). МФК - это мощный селективный неконкурентный и обратимый ингибитор инозинмонофосфатдегидрогеназы (ИМФДГ), который подавляет синтез гуанозиновых нуклеотидов do novo. Механизм, путем которого МФК подавляет ферментную активность ИМФДГ, по-видимому, связан с тем, что МФК структурно имитирует как кофактор никотинамиддинуклеотидфосфата, так и катализирующую молекулу воды. Это препятствует окислению ИМФ в ксантозо-5-монофосфат – важнейший этап биосинтеза гуанозиновых нуклеотидов do novo. МФК оказывает более выраженное цитостатическое действие на лимфоциты, чем на другие клетки, поскольку Пролиферация Т- и В-лимфоцитов критически зависит от синтеза пуринов *de novo*, в то время как клетки других типов могут переходить на обходные пути метаболизма.

Эффективность

В клинических исследованиях по профилактике отторжения после пересадки почки, сердца и печени ММФ применяли в комбинации со следующими препаратами: иммуноглобулином антитимоцитарным, ОКТ3 (ортоклон мышиных моноклональных антител), циклоспорином и глюкокортикостероидами.

Профилактика отторжения трансплантатов

Взрослые

Безопасность и эффективность ММФ в комбинации с глюкокортикостероидами и циклоспорином оценивалась у больных после трансплантации почки, сердца и печени.

Дети

Безопасность, фармакокинетика и эффективность ММФ в комбинации с

глюкокортикостероидами и циклоспорином у детей после трансплантации почки оценивались в исследовании при участии 100 детей в возрасте от 3 месяцев до 18 лет.

Трансплантация почки

Взрослые

В комбинации с глюкокортикостероидами и циклоспорином ММФ статистически достоверно снижал частоту развития неэффективности терапии в первые 6 месяцев после трансплантации и гистологически доказанного отторжения в ходе терапии, в дозе 2 г/сутки снижает кумулятивную частоту гибели трансплантата и летальности за 12 месяцев после трансплантации почки, но в дозе 3 г в сутки увеличивает частоту преждевременного выбывания из исследования по любой причине.

Дети

У детей после трансплантации почки во всех возрастных группах прием ММФ осуществлялся в дозах 600 мг/м^2 два раза в день (до 1 г два раза в день).

Общая частота случаев гистологически доказанного отторжения к 6 месяцу посттрансплантационного периода была сравнима со значениями данного показателя у взрослых и была сходной в различных возрастных группах. Суммарная частота гибели трансплантата (5%) и летальности (2%) за 12 месяцев после трансплантации была сравнима со значениями, наблюлавгими у взрослых, перенесших трансплантацию почки.

Трансплантация сердца

Отторжение

Различий в частоте гистологически доказанного отторжения, приведшего к нарушению гемодинамики, в группах ММФ и азатиоприна не было.

Выживаемость

По показателю летальности и повторных трансплантаций при пересадке сердца ММФ превосходит азатиоприн.

Трансплантация печени

ММФ в комбинации с глюкокортикостероидами и циклоспорином более эффективно, чем азатиоприн, предотвращал острое отторжение и обеспечивал такую же выживаемость, как азатиоприн.

Доклинические данные по безопасности

В дозах, в 2-3 раза превышающих терапевтические при пересадке почки и в 1,3-2 раза – по сравнению с таковыми у пациентов после пересадки сердца, ММФ не стимулировал образование опухолей и не влиял на фертильность самцов крыс.

Два теста не генотоксичность указали на то, что в дозах, оказывающих серьезный токсичный эффект, ММФ потенциально способен вызывать хромосомную нестабильность. В других тестах на генотоксичность наличие у препарата мутагенной активности не было выявлено.

В экспериментах по фертильности и репродуктивности самок крыс пероральный прием препарата вызывал пороки развития (в том числе анофтальмию, агнатию и гидроцефалию) в первом поколении потомства без какого-либо токсического действия на мать. В последующих поколениях потомства влияния на фертильность и репродуктивность не отмечалось.

В исследованиях тератогенности у крыс отмечалась резорбция плодов и врожденные пороки развития у потомства (включая анофтальмию, агнатию и гидроцефалию у крыс и пороки развития сердечно-сосудистой системы, почек, эктопия сердца и почек, диафрагмальные и пупочные грыжи у потомства кроликов) без признаков токсического действия на мать.

В токсикологических исследованиях ММФ на животных основные поражения локализовались в кроветворных и лимфоидных органах и возникали при таком уровне системной экспозиции препарата, который эквивалентен или меньше уровня экспозиции при приеме клинической дозы 2 г в сутки, рекомендованной больным после пересадки почки. Профиль неклинической токсичности ММФ совпадает с нежелательными явлениями, отмеченными в клинических исследованиях у человека, которые позволили получить данные по безопасности, более значимые для популяции пациентов

(*см. раздел «Побочное действие»*).

Фармакокинетика

Фармакокинетические характеристики ММФ изучались у пациентов, перенесших пересадку почки, сердца и печени. В целом у больных после пересадки почки и сердца фармакокинетический профиль МФК одинаков. В раннем посттрансплантационном периоде у пациентов, перенесших пересадку печени и получающих ММФ в дозе 1,5 г, концентрации МФК такие же, как у больных после пересадки почки, получающих ММФ в дозе 1 г.

Всасывание

После перорального приема происходит быстрое и полное всасывание и полный пресистемный метаболизм ММФ с образованием активного метаболита - МФК. Биодоступность ММФ при пероральном приеме, в соответствии с величиной площади под кривой «концентрация - время» ($AUC_{МФК}$), составляет, в среднем, 94 % от таковой при его внутривенном введении. После перорального приема концентрации ММФ в плазме крови не определяются (ниже порога определения – 0,4 мкг/мл).

В раннем посттрансплантационном периоде (до 40 дней после пересадки почки, сердца или печени) средние величины $AUC_{МФК}$ были примерно на 30 % ниже, а максимальные концентрации (C_{max}) - примерно на 40 % ниже, чем в позднем посттрансплантационном периоде (3-6 месяцев после пересадки).

Прием пищи не влияет на степень всасывания ММФ ($AUC_{МФК}$) при его назначении по 1,5 г два раза в сутки пациентам после трансплантации почки. Однако C_{max} МФК при приеме препарата во время еды снижается на 40 %.

При исследовании биоэквивалентности двух пероральных форме ММФ было доказано, что две таблетки по 500 мг эквивалентны четырем капсулами по 250 мг.

Распределение

Как правило, примерно через 6-12 ч после приема препарата наблюдается

вторичное повышение концентрации МФК в плазме крови, что свидетельствует о печеночно-кишечной рециркуляции препарата. При одновременном назначении колестирамина $AUC_{МФК}$ снижается примерно на 40 %, что свидетельствует о прерывании печеночно-кишечной рециркуляции. В клинически значимых концентрациях МФК на 97 % связывается с альбумином плазмы крови.

Метаболизм

МФК метаболизируется, в основном, под действием глюкуронилтрансферазы (изоформа гена UGT1A9) с образованием фармакологически неактивного фенольного глюкуронида МФК (МФКГ). In vivo МФКГ обратно превращается в свободную МФК в ходе печеночно-кишечной рециркуляции с образованием ацилглюкуронида, который обладает фармакологической активностью и возможно является причиной некоторых побочных эффектов МФК (диарея, лейкопения).

Выведение

После перорального приема радиоактивно меченного ММФ 93 % полученной дозы выводится с мочой, а 6 % - с калом. Большая часть (около 87 %) введенной дозы выводится с мочой в виде МФКГ. Незначительные количества препарата (<1 % дозы) выводятся с мочой в виде МФК.

Клинически определяемые концентрации МФК и МФКГ не удаляются путем гемодиализа. Однако при более высоких плазменных концентрациях МФКГ (>100 мкг/мл) некоторая его часть может быть удалена. Секвестранты желчных кислот типа колестирамина снижают $AUC_{МФК}$, прерывая печеночно-кишечную рециркуляцию.

Распределение МФК зависит от нескольких транспортеров: транспортный полипептид органических анионов (ТПОА) и белок, ассоциированный с множественной лекарственной устойчивостью-2 (БАМЛУ-2). Изоформы ТПОА, БАМЛУ-2, а также белок резистентности рака молочной железы (БРРМ) являются транспортерами, ассоциированными с экскрецией глюкуронида через желчь. Белок множественной лекарственной

резистентности-1 может принимать участие в переносе МФК, но его участие ограниченно процессом всасывания. МФК и его метаболиты потенциально могут вступать в реакцию с транспортерами органических анионов в почках.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

В исследовании с разовым приемом препарата у пациентов *с тяжелой хронической почечной недостаточностью* (скорость клубочковой фильтрации <25 мл/мин/1,73 м^2) значение $AUC_{МФК}$ было на 28-75 % больше, чем у здоровых добровольцев и пациентов с менее выраженным поражением почек. После приема разовой дозы $AUC_{МФК}$ в 3-6 раз больше у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, чем у здоровых добровольцев и пациентов с умеренным поражением почек, что согласуется с данными о почечном выведении МФКГ.

Исследований по многократному введению ММФ при тяжелой хронической почечной недостаточности не проводилось.

У пациентов *с задержкой функции почечного трансплантата* после пересадки среднее значение AUC_{0-12} для МФК сравнимо с таковым у пациентов, у которых трансплантат начинал функционировать после пересадки без задержки. У пациентов с задержкой функции почечного трансплантата может наблюдаться транзиторное увеличение свободной фракции и концентрации МФК в плазме крови. Вероятно, необходимости в коррекции дозы ММФ у этих пациентов нет (*см. раздел «Дозирование в особых случаях»*). Среднее значение AUC_{0-12} для ФЙКГ в плазме было в 2-3 раза больше, чем у пациентов, у которых трансплантат начинал функционировать без задержки.

У пациентов с *первично нефункционирующим трансплантатом* после трансплантации почки наблюдалось увеличение концентрации МФКГ в плазме крови; кумуляция МФК, если и отмечалась, то в гораздо меньшей степени по сравнению с МФКГ.

Пациенты с поражением печени. У добровольцев с алкогольным поражением печени после перорального приема ММФ не выявлено

изменений в фармакокинетике МФК и МФКГ. Влияние печеночной патологии на этот процесс, вероятно, зависит от конкретного заболевания. В случае болезни печени с преимущественным повреждением желчевыводящих путей (например, билиарный цирроз) изменения в фармакокинетике МФК и МФКГ нельзя исключить.

У пациентов детского возраста (≤18 лет), перенесших пересадку почки, после перорального приема ММФ в дозе 600 мг/м^2 два раза в сутки (максимально до 1 г два раза в сутки) AUC для МФК сравнима с таковой у взрослых пациентов после пересадки почки, получающих препарат в дозе 1 г два раза в сутки, в раннем и позднем посттрансплантационном периоде. Значения AUC для МФК не различались между возрастными группами в раннем и позднем трансплантационном периоде.

У пациентов пожилого возраста (≥65 лет) фармакокинетика не изучалась.

Показания к применению

Препарат применяют в виде комбинированной терапии с циклоспорином и кортикостероидами.

Взрослые и дети с площадью поверхности тела > 1,5 м^2 (примерный детский возраст старше 14 лет):

– профилактика острого отторжения трансплантата у больных после аллогенной пересадки почки.

Взрослые

– профилактика острого отторжения трансплантата у больных после аллогенной пересадки сердца;
– профилактика острого отторжения трансплантата у больных после аллогенной пересадки печени.

Противопоказания

– повышенная индивидуальная чувствительность к ММФ, МФК и другим компонентам препарата;
– дефицит гипоксантингуанинфосфорибозилтрансферазы (редкое генетическое заболевание, обусловленное наследственным дефицитом

гипоксантингуанинфосфорибозилтрансферазы – синдромы Леша-Найена и Келли-Зигмиллера);

- одновременный прием с азатиоприном (оба препарата угнетают костный мозг, их одновременный прием не изучался);
- дети с площадью поверхности тела <1,5 м^2 (примерный детский возраст до 14 лет) ;
- беременность (применение микофенолата мофетила противопоказано вовремя беременности вследствие его мутагенного и тератогенного потенциала);
- женщины детородного возраста, не использующие высокоэффективные методы контрацепции;
- период грудного вскармливания.

С осторожностью

Заболевания ЖКТ (в фазе обострения), одновременный прием ММФ с такролимусом, сиролимусом, с препаратами, влияющими на печеночно-кишечную рециркуляцию (см. раздел *«Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»*).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Применение ММФ противопоказано во время беременности и у женщин детородного потенциала, не использующих высокоэффективные методы контрацепции.

Перед началом терапии пациентов с репродуктивным потенциалом, как мужчин, так и женщин, необходимо проинформировать о повышенном риске смерти плода и врожденных пороков развития; следует провести консультацию о мерах предотвращения беременности и ее планировании.

Перед началом терапии ММФ у пациенток детородного потенциала должен быть получен отрицательный результат двух тестов на беременность при использовании метода анализа сыворотки или мочи с чувствительностью не менее 25 мМе/мл; второй тест должен быть проведен через 8-10 дней после первого теста и непосредственно до начала приема ММФ.

Повторные тесты на беременность должны приводиться во время стандартных визитов последующего наблюдения. Результаты всех тестов на беременность необходимо обсудить с пациенткой. Пациентки должны быть проинформированы, что в случае наступления беременности им необходимо незамедлительно проконсультироваться с лечащим врачом.

Вследствие мутагенного и тератогенного потенциала ММФ женщины детородного потенциала должны использовать два надежных метода контрацепции одновременно (поскольку потенциально возможно снижение концентрации гормонов при пероральном приеме контрацептивных препаратов на фоне терапии ММФ), включая по меньшей мере один высокоэффективный метод, до начала терапии, во время терапии и в течение шести недель после прекращения терапии ММФ, если воздержание от половой жизни невозможно. Ведущим активную половую жизнь мужчинам рекомендуется использовать презервативы во время лечения и в течение как минимум 90 дней после прекращения лечения.

Использовать презервативы должны как мужчины с нормальной репродуктивной функцией, так и мужчины после вазэктомии, поскольку риски, связанные с передачей семенной жидкости, также применимы к мужчинам, перенесших вазэктомию. Кроме того, женщинам-партнершам пациентов-мужчин рекомендуется использовать высокоэффективные методы контрацепции во время лечения и в течение 90 дней после приема последней доза ММФ.

При пострегистрационном исследовании у детей пациенток, получавших лечение ММФ в комбинации с другими иммуносупрессантами во время беременности, были выявлены врожденные пороки развития, включая множественные пороки развития.

Наиболее часто отмечались следующие пороки развития:

- пороки развития лица, такие как расщепленная губа, расщепленное небо, микрогнатия и гипертелоризм орбит;

- аномалии развития уха (например, аномалия формы или отсутствие внешнего/среднего уха) и глаза (например, колобома, микрофтальм);
- пороки развития пальцев (например, полидактилия, синдактилия, брахидактилия);
- аномалии сердца, такие как дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок;
- пороки развития (например, атрезия пищевода);
- пороки развития нервной системы, (такие как незаращение дужек позвонков);

В медицинской литературе сообщалось о пороках развития у 23-27 % живорожденных детей, подвергшихся воздействию ММФ во время внутриутробного развития. Для сравнения, риск пороков развития у живорожденных детей составляет приблизительно 2 % в общей популяции и приблизительно 4-5 % у пациентов, перенесших трансплантацию солидных органов, получающих лечение другими иммуносупрессантами помимо ММФ.

У пациенток, получающих ММФ, выявлен повышенный риск самопроизвольного выкидыша, в основном в I триместре беременности.

По данным медицинской литературы риск у пациентов, получавших ММФ, составил 45-49 % в сравнении с частотой 12-33 % у пациентов, получавших лечение другими иммуносупрессантами после трансплантации солидных органов.

Исследования на животных показали наличие репродуктивной токсичности.

ММФ противопоказан в период грудного вскармливания в связи с возможностью серьезных нежелательных реакций у детей, находящихся на грудном вскармливании.

У крыс ММФ выделяется с молоком. Выделяется ли ММФ с женским молоком, неизвестно.

Способ применения и дозы

Внутрь. Лечение микофенолата мофетилом должны начинать и проводить специалисты по трансплантации с соответствующей квалификацией.

Взрослые пациенты

Профилактика отторжения трансплантата почки

Прием препарата необходимо начать в течение 72 ч после проведения операции трансплантации. Пациентам с почечными трансплантатами рекомендуется прием по 1 г (2 таблетки по 500 мг) 2 раза в сутки (суточная доза 2 г - 4 таблетки по 500 мг). Хотя в клинических исследованиях было показано, что доза в 1,5 г два раза в сутки является безопасной и эффективной, ее преимущества в плане эффективности у пациентов после пересадки почки не установлены. У пациентов, получавших 2 г ММФ в сутки, профиль безопасности был в целом лучше, чем у получавших суточную дозу в 3 г.

Профилактика отторжения трансплантата сердца

Прием препарата необходимо начать в течение 5 дней после проведения операции трансплантации. Рекомендованный режим дозирования - по 1,5 г (3 таблетки по 500 мг) 2 раза в сутки (суточная доза 3 г - 6 таблеток по 500 мг).

Профилактика отторжения трансплантата печени

Прием препарата необходимо начать как можно раньше после проведения операции трансплантации (в зависимости от возможности пациента переносить препарат). Рекомендованный режим дозирования - по 1,5 г (3 таблетки по 500 мг) 2 раза в сутки (суточная доза 3 г - 6 таблеток по 500 мг).

Дозирование в особых случаях

При *нейтропении* (абсолютное число нейтрофилов <1300 в 1 мкл крови) необходимо прервать лечение ММФ или уменьшить его дозу и тщательно наблюдать пациента.

У пациентов *с тяжелой хронической почечной недостаточностью* (скорость клубочковой фильтрации менее 25 мл/мин/1,73 м^2) вне рамок ближайшего посттрансплантационного периода или после терапии по поводу острого или

рефрактерного отторжения следует избегать доз выше 1 г (2 таблетки по 500 мг) 2 раза в сутки. Данные по пациентам с тяжелой почечной недостаточностью, перенесшим пересадку сердца или печени, отсутствуют. Коррекции дозы пациентам с *задержкой функции почечного трансплантата* не требуется. Пациентам, перенесшим *пересадку почки* и имеющим *тяжелое поражение паренхимы печени*, коррекция дозы не требуется. Данные по пациентам с тяжелым поражением паренхимы печени, перенесшим пересадку сердца, отсутствуют.

У пациентов *пожилого возраста* (≥65 лет), перенесших пересадку почки, рекомендуемая доза составляет 1 г (2 таблетки по 500 мг) 2 раза в сутки, а после пересадки сердца или печени - 1,5 г (3 таблетки по 500 мг) 2 раза в сутки.

Дети

Профилактика отторжения трансплантата почки

Пациентам детского возраста, перенесшим трансплантацию почки, при площади поверхности тела более 1,5 м^2 (примерный детский возраст старше 14 лет) возможно назначение таблеток по 1 г (2 таблетки по 500 мг) два раза в сутки (суточная доза 2 г - 4 таблетки по 500 мг);

Данные по безопасности и эффективности препарата у пациентов детского возраста ***после пересадки сердца или печени*** отсутствуют.

Побочное действие

Профиль побочных действий, связанных с применением иммунодепрессантов, часто трудно установить из-за наличия основного заболевания и одновременного применения многих других лекарственных средств.

Данные клинических исследований

Основными побочными реакциями, связанными с применением ММФ в комбинации с циклоспорином и глюкокортикостероидами для профилактики отторжения почечного, сердечного или печеночного трансплантата, являются диарея, лейкопения, сепсис и рвота; существуют также данные о повышении

частоты некоторых типов инфекций, например, оппортунистических (см. раздел *«Особые указания»*).

Злокачественные новообразования

Как и на фоне комбинированной иммуносупрессии вообще, так и при применении ММФ, как компонента иммуносупрессивной схемы, имеется повышенный риск развития лимфом и других злокачественных новообразований, особенно кожи (см. раздел «*Особые указания*»). В контролируемых клинических исследованиях у пациентов, перенесших трансплантацию почки, сердца или печени и наблюдавшихся не менее 1 года, развитие лимфопролиферативных заболеваний или лимфом наблюдалось у 0,4-1 % пациентов, получавших ММФ в дозах 2-3 г в сутки в комбинации с другими иммунодепрессантами. Развитие рака кожи, за исключением меланомы, отмечалось у 1,6-3,2 % пациентов, злокачественные новообразования других типов – у 0,7-2,1 % пациентов. Трехлетние данные по безопасности применения препарата у пациентов после пересадки почки или сердца не выявили каких-либо неожиданных изменений в частоте развития злокачественных новообразований по сравнению с годичными показателями. После пересадки печени пациентов наблюдали не менее 1 года, но меньше 3 лет.

Оппортунистические инфекции

Риск развития оппортунистических инфекций повышен у всех посттрансплантационных пациентов и возрастает с увеличением выраженности иммуносупрессии (см. раздел *«Особые указания»*). В контролируемых клинических исследованиях при применении ММФ в дозе 2-3 г в сутки в комбинации с другими иммунодепрессантами у пациентов, наблюдавшихся в течение 1 года после пересадки почки (применяемая доза – 2 г в сутки), сердца и печени, самыми частыми инфекциями были кандидоз кожи и слизистых оболочек, цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция, ЦМВ виремия/ЦМВ синдром (13,5%) и инфекция, вызванная вирусом простого герпеса. После пересадки почки сепсис, как правило, связанный с ЦМВ, чаще

возникал у пациентов, получавших ММФ, чем у пациентов контрольной группы. У пациентов, получавших ММФ в дозе 3 г в сутки, частота развития сепсиса была выше, чем у пациентов, получавших ММФ в дозе 2 г в сутки.

Дети в возрасте от 3 месяцев до 18 лет

Тип нежелательных реакций и частота их возникновения в клиническом исследовании при пероральном приеме 600 мг/м^2 ММФ 2 раза в сутки у детей в возрасте от 3 месяцев до 18 лет (N = 100) практически не отличалась от таковых у взрослых пациентов, получавших препарат в дозе 1 г 2 раза в сутки. Однако, такие побочные реакции как диарея, лейкопения, сепсис, инфекции, анемия встречались чаще (≥10 %) у детей, особенно в возрасте до 6 лет.

Пациенты старше 65 лет

При лечении ММФ в рамках комбинированной иммуносупрессивной терапии риск развития некоторых инфекций, включая тканевые инвазивные формы манифестной ЦМВ-инфекции, а также, возможно, желудочно-кишечных кровотечений и отека легких выше, чем у пациентов более молодого возраста (см. раздел *«Особые указания»*).

Нежелательные явления, отмеченные у ≥10 % и у 3-10 % пациентов, получавших ММФ в комбинации с циклоспорином и глюкокортикостероидами, были выявлены в контролируемых исследованиях по профилактике отторжения почечного трансплантата (3 исследования, данные по применению препарата в суточной дозе 2 и 3 мг), в контролируемом исследовании по пересадке сердца и в контролируемом исследовании по пересадке печени.

		Нежелательные явления после пересадки почки (n = 991)*	**Нежелательные явления после пересадки сердца (n = 289)****	**Нежелательные явления после пересадки печени (n = 277)*****
Инфекционные и паразитарные заболевания	3 -<10 %	инфекции, сепсис	инфекции, сепсис	инфекции, сепсис
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	≥10 %	анемия (в том числе гипохромная), лейкоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения	анемия (в том числе гипохромная), лейкоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения, экхимозы	анемия (в том числе гипохромная), лейкоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения
	3 - <10 %	экхимозы, полицитемия, кровотечения	петехии, увеличение протромбинового и тромбопластинового времени, кровотечения	экхимозы, увеличение протромбинового времени, панцитопения, кровотечения
Нарушения со стороны эндокринной системы	3 - <10 %	сахарный диабет, заболевание паращитовидных желез (повышение уровня паратиреоидного гормона)	сахарный диабет, синдром Кушинга, гипотиреоз	сахарный диабет
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	≥10 %		ацидоз (метаболический или респираторный), гиперволемия, увеличение массы тела	
	3 - <10 %	ацидоз (метаболический или респираторный), дегидратация,	алкалоз, дегидратация, подагра, гиповолемия, гипоксия,	ацидоз (метаболический или респираторный), дегидратация,

		гиперволемия, увеличение массы тела	респираторный ацидоз, жажда, гиперволемия	гиперволемия, гипоксия, гиповолемия, увеличениемассы тела, похудание
Нарушения со стороны нервной системы	≥10 %	головокружение, бессонница, тремор, головная боль	ажитация, тревога, спутанность сознания, депрессия, головокружение, гипертонус, бессонница, парестезии, сонливость, тремор, возбуждение, головная боль	тревога, спутанность сознания, депрессия, головокружение, бессонница, парестезии, тремор, головная боль
	3 - <10 %	тревога, депрессия, гипертонус, парестезии, сонливость	судороги, эмоциональная лабильность, галлюцинации, нейропатия, расстройства мышления, вертиго, нарушение вкуса	ажитация, судороги, делирий, сухость во рту, гипертонус, гипестезии, нейропатия, психоз, сонливость, расстройства мышления, бред, возбуждение
Нарушения со стороны органа зрения	≥10 %		амблиопия	
	3 - <10 %	амблиопия, катаракта, конъюнктивит	нарушения зрения, конъюнктивит, кровоизлияния в глаз	нарушения зрения, амблиопия, конъюнктивит
Нарушение со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения	3 - <10 %		глухота, боль в ухе, шум в ушах	глухота
Нарушения со стороны сердца	≥10 %		аритмия, брадикардия, сердечная недостаточность,	тахикардия

			перикардиальный выпот	
	3 - <10 %	стенокардия, мерцание предсердий, тахикардия, сердцебиение	стенокардия, аритмии (суправентрикулярные и желудочковые экстрасистолы, трепетание и мерцание предсердий, суправентрикулярные и желудочковые тахикардии), остановка сердца, застойная сердечная недостаточность, обмороки	мерцание предсердий, аритмии, брадикардия, обмороки
Нарушения со стороны сосудов	≥10 %	повышение артериального давления	понижение и повышение артериального давления	понижение и повышение артериального давления
	3 - <10 %	понижение артериального давления, ортостатическая гипотензия, тромбоз, вазодилатация	ортостатическая гипотензия, легочная гипертензия, вазоспазм, повышение венозного давления	артериальный тромбоз, вазодилатация
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	≥10 %	усиление кашля, одышка, фарингит, пневмония, бронхит	астма, усиление кашля, одышка, фарингит, плевральный выпот, пневмония, ринит, синусит	усиление кашля, одышка, фарингит, пневмония, плевральный выпот, синусит, ателектаз
	3 - <10 %	астма, плевральный выпот, отек легких, ринит, синусит	апноэ, ателектаз, бронхит, носовое кровотечение, кровохарканье, икота,	астма, бронхит, носовое кровотечение, гипервентиляция, пневмоторакс, отек

			новообразования, пневмоторакс, отек легких, усиление отделения мокроты, изменение голоса	легких, кандидоз дыхательных путей, ринит
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)	≥10 %	запор, диарея, диспепсия, тошнота и рвота, кандидоз слизистой оболочки полости рта, боли в животе	запор, диарея, диспепсия, метеоризм, тошнота и рвота, кандидоз слизистой оболочки полости рта, боли в животе	анорексия, запор, диарея, диспепсия, метеоризм, тошнота и рвота, кандидоз слизистой оболочки полости рта, грыжа, перитонит, асцит, боли в животе, вздутие живота
	3- < 10 %	анорексия, метеоризм, гастроэнтерит, желудочно-кишечное кровотечение, кандидоз ЖКТ, гингивит, гиперплазия десен, кишечная непроходимость, стоматит, эзофагит, потеря аппетита, гастрит, грыжа, вздутие живота,	анорексия, дисфагия, гастроэнтерит, гингивит, гиперплазия десен, мелена, стоматит, эзофагит, потеря аппетита, грыжа, вздутие живота,	дисфагия, гастрит, желудочно-кишечное кровотечение, кишечная непроходимость, мелена, изъязвление слизистой оболочки ротовой полости, эзофагит, поражение прямой кишки, язва желудка,
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	≥10 %		повышение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), билирубинемия	билирубинемия, холангит, холестатическая желтуха, гепатит, повышение активности печеночных ферментов (включая АСТ, АЛТ)

	3- < 10 %	нарушение функции печени, повышение концентрации щелочной фосфатазы (ЩФ), гепатит, повышение активности печеночных ферментов (включая АСТ, АЛТ)	нарушение функции печени, повышение концентрации щелочной фосфатазы (ЩФ), желтуха, повышение активности печеночных ферментов (включая АСТ, АЛТ)	желтуха
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	≥10 %	акне, простой герпес	акне, простой герпес, опоясывающий лишай, сыпь	сыпь, зуд, повышенная потливость, труднозаживающие раны
	3 - <10 %	выпадение волос, доброкачественные новообразования кожи, грибковый дерматит, опоясывающий лишай, гирсутизм, зуд, рак кожи, гипертрофия кожи (в т.ч. актинический кератоз), повышенная потливость, кожные язвы, сыпь	доброкачественные новообразования кожи, грибковый дерматит, геморрагии, зуд, рак кожи, гипертрофия кожи, повышенная потливость, кожные язвы, труднозаживающие раны, целлюлит	акне, грибковый дерматит, геморрагии, простой герпес, опоясывающий лишай, гирсутизм, доброкачественные новообразования кожи, кожные язвы, везикуло-буллезная сыпь, целлюлит, отек мошонки, абсцессы
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	≥10 %	боли в спине	судороги в ногах, боли в мышцах, мышечная слабость, боли в спине	боли в спине
	3 - <10 %	боли в суставах, судороги в ногах, боли в мышцах,	боли в суставах, боли в шее	боли в суставах, судороги в ногах, боли в мышцах,

		мышечная слабость		мышечная слабость, остеопороз
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	≥10 %	гематурия, некроз почечных канальцев, инфекции мочевыводящих путей	нарушение функции почек (снижение функции почек, повышение концентрации креатинина сыворотки крови), олигурия, инфекции мочевыводящих путей	нарушение функции почек (снижение функции почек, повышение концентрации креатинина сыворотки крови), олигурия, инфекции мочевыводящих путей
	3 - <10 %	альбуминурия, дизурия, гидронефроз, пиелонефрит, частое мочеиспускание	дизурия, гематурия, никтурия, почечная недостаточность, частое мочеиспускание, недержание и задержка мочи	острая почечная недостаточность, дизурия, гематурия, почечная недостаточность, частое мочеиспускание, недержание мочи
Нарушения со стороны половых органов, молочных желез	3 - <10 %	импотенция	импотенция	
Общие расстройства и нарушения в месте введения	≥10 %	астения, лихорадка, инфекции, боли в грудной клетке, отеки, сепсис	астения, лихорадка, озноб, инфекции, боли в грудной клетке, отеки, сепсис	астения, лихорадка, озноб, инфекции, боли в грудной клетке, отеки, сепсис
	3 - <10 %	кисты (в том числе лимфоцеле и гидроцеле), отеки лица, гриппоподобный синдром, недомогание, тазовая боль	кисты (в том числе лимфоцеле и гидроцеле), отеки лица, гриппоподобный синдром, недомогание, тазовая боль, бледность кожных покровов	кисты (в том числе лимфоцеле и гидроцеле), гриппоподобный синдром, недомогание, боли в шее

Лабораторные и инструментальные показатели	≥10 %	гиперхолестеринемия, гипергликемия, гиперкалиемия, гипокалиемия, гипофосфатемия	гипербилирубинемия, повышение остаточного азота, повышение концентрации креатинина, повышение активности фенрментов (ЛДГ, АСТ, АЛТ) в сыворотке крови, гиперхолистеринемия, гипергликемия, гиперкалиемия, гиперлипидемия, гиперурикемия, гипокалиемия, гипомагниемия, гипонатриемия	гипербилирубинемия, повышение остаточного азота, повышение концентрации креатинина, гипергликемия, гиперкалиемия, гипокалиемия, гипокальциемия, гипогликемия, гипомагниемия, гипофосфатемия, гипопротеинемия
	3 - <10 %	повышение активности ЩФ, повышение активности ферментов (гаммаглутамилтранспептидазы, ЛДГ, АСТ, АЛТ) в сыворотке крови, повышение концентрации креатинина сыворотки крови, гиперкальциемия, гиперлипидемия, гипокальциемия, гипогликемия, гипопротеинемия, гиперурикемия	повышение активности ЩФ, гипокальциемия, гипохлоремия, гипогликемия, гипопротеинемия, гипофосфатемия	повышение активности ЩФ, повышение активности ферментов (гаммаглутамилтранспептидазы, ЛДГ, АСТ, АЛТ) в сыворотке крови, гиперхолитеринемия, гиперлипидемия, гиперфосфатемия, гипонатриемия

*(всего n = 1483), **(всего n = 578), ***(всего n = 564)

В трех контролируемых исследованиях по профилактике отторжения почечного трансплантата профиль безопасности ММФ в суточной дозе 2 г

был несколько лучше, чем в суточной дозе 3 г.

Пострегистрационное применение препарата

Инфекции: отдельные случаи тяжелых, угрожающих жизни инфекций (менингита, инфекционного эндокардита), повышение частоты некоторых инфекций типа туберкулеза и атипичных микобактериальных инфекций.

Случаи прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ), иногда фатальные, наблюдались у пациентов, принимавших ММФ. В сообщениях об этих случаях имеется информация о наличии у пациентов дополнительных факторов риска развития ПМЛ, включающих иммуносупрессивную терапию и ухудшение состояния иммунитета.

У пациентов, принимавших ММФ, наблюдались случаи развития нефропатии, ассоциированной с ВК-вирусом (ВК virus-associated nephropathy). Данная инфекция может приводить к серьезным последствиям, иногда к гибели трансплантата почки.

Со стороны крови и иммунной системы: случаи развития парциальной красноклеточной аплазии (ПККА) и гипогаммаглобулинемии наблюдались у пациентов, принимавших ММФ в комбинации с другими иммуносупрессивными препаратами.

Аномалии развития: зарегистрированы случаи аномалий развития плода (включая пороки развития уха) у пациенток, принимавших ММФ во время беременности в комбинации с другими иммунодепрессантами.

Беременность, послеродовые и перинатальные: у пациенток, получавших ММФ, зарегистрированы случаи самопроизвольного выкидыша, в основном в I триместре беременности.

Со стороны органов пищеварения: колит (иногда цитомегаловирусной этиологии), панкреатит, отдельные случаи атрофии кишечных ворсинок.

Другие нежелательные реакции, наблюдавшиеся при пострегистрационном применении ММФ, не отличаются от нежелательных реакций, зарегистрированных в клинических исследованиях ММФ.

Передозировка

Данные о передозировке ММФ были получены в клинических исследованиях и при пострегистрационном применении. В большинстве случаев данных о нежелательных явлениях не зарегистрировано. При передозировке нежелательных явлений дополнительно к вышеописанным не выявлено.

Ожидается, что передозировка ММФ вероятно приведет к чрезмерной иммуносупрессии (как следствие этого, к повышению чувствительности к инфекциям) и угнетению костного мозга. В случае развития нейтропении прием ММФ должен быть прекращен, или снижена доза препарата. МФК нельзя удалить из организма методом гемодиализа. Однако, при высоких концентрациях МФКГ в плазме крови (>100 мкг/мл) небольшие его количества все-таки выводятся. Препараты, связывающие желчные кислоты, например, колестирамин, могут способствовать устранению МФК из организма, увеличивая его экскрецию.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами изучалось только у взрослых пациентов.

Ацикловир

При одновременном применении ММФ и ацикловира наблюдались более высокие концентрации МФКГ и ацикловира в плазме крови, чем при назначении каждого препарата отдельно. Поскольку плазменные концентрации МФКГ, как и ацикловира, повышаются при почечной недостаточности, есть вероятность, что эти два препарата конкурируют в отношении канальцевой секреции, что может приводить к дальнейшему повышению концентрации обоих лекарственных средств.

Антациды и ингибиторы протонного насоса (ИПН).

При одновременном применении ММФ и антацидов (алюминия и магния гидроксид) или ИПН (лансопразол и пантопразол) наблюдалось снижение концентрации МФК. Однако значительная разница между частотами отторжения трансплантата у пациентов, принимающих ММФ одновременно

с препаратами ИПН и без таковых, отсутствовала. Данное заключение теоретически распространяется и на антациды, так как при их приеме одновременно с ММФ концентрация МФК снижается в гораздо меньшей степени, чем при одновременном приеме ММФ с ИПН.

Колестирамин

После назначения разовой дозы ММФ 1,5 г здоровым добровольцам, предварительно принимавшим по 4 г колестирамина 3 раза в сутки на протяжении 4 дней, наблюдалось уменьшение AUC МФК на 40 %. Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении ММФ и препаратов, влияющих на печеночно-кишечную рециркуляцию.

Циклоспорин

ММФ не влияет на фармакокинетику циклоспорина. Однако циклоспорин влияет на печеночно-кишечную рециркуляцию МФК, что может привести к увеличению $AUC_{МФК}$ примерно на 30 % при прекращении приема циклоспорина у пациентов после трансплантации почек, получающих ММФ и циклоспорин (по сравнению с пациентами, получающими сиролимус и белатацепт с аналогичными дозами ММФ).

Напротив, при переходе пациентов с терапии циклоспорином на терапию иммуносупрессантами, не влияющими на печеночно-кишечную рециркуляцию МФК, следует ожидать изменение экспозиции МФК.

Телмисартан

Одновременный прием телмисартана с ММФ приводит к снижению концентрации МФК примерно на 30 %. Телмисартан изменяет выведение МФК, усиливая экспрессию гамма рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами (PRAR gamma), что в свою очередь приводит к увеличиению экпрессии и активности UGT1A9. Достоверных различий в фармакинентике лекарственного взаимодействия при сравнении частот отторжения трансплантата и других осложнений между пациентами, принимавшими ММФ и телмисартан, и пациентами, принимавшими только ММФ (без телмисартана), не наблюдалось

Ганцикловир

По результатам исследования с однократным пероральным приемом рекомендованных доз ММФ и внутривенным введением ганцикловира, с учетом известного влияния почечной недостаточности на фармакокинетику ММФ и ганцикловира, можно предположить, что одновременное применение этих двух препаратов приведет к повышению концентраций МФКГ и ганцикловира. Существенного изменения фармакокинетики МФК не ожидается, поэтому корректировать дозу ММФ не нужно.

Если ММФ и ганцикловир (или его пролекарства, например, валганцикловир) назначают пациентам с почечной недостаточностью, необходимо тщательно наблюдать пациентов.

Пероральные контрацептивы

ММФ не влияет на фармакокинетику пероральных контрацептивов. При одновременном приеме с комбинированными пероральными контрацептивами, содержащими этинилэстрадиол (0,02-0,04 мг) и левоноргестрел (0,05-0,2 мг), дезогестрел (0,15 мг) или гестоден (0,05-0,1 мг), ММФ (1 г 2 раза в сутки) не оказывает клинически значимого воздействия на концентрации прогестерона, лютеинизирующего гормона и фолликулостимулирующего гормона. Таким образом, ММФ не оказывает влияния на подавление овуляции под действием пероральных контрацептивов. Однако во время приема ММФ дополнительно к пероральным контрацептивам необходимо использовать и другие методы контрацепции.

Триметоприм/сульфаметоксазол

При комбинированной приеме с триметопримом/сульфаметоксазолом влияние на системную экспозицию МФК (AUC, C_{max}) не отмечалось.

Норфлоксацин и метронидазол

Применение норфлоксацина в комбинации с метронидазолом снижает AUC_{0-48} МФК на 30 % после однократного приема ММФ. При отдельном

применении этих антибиотиков такое влияние на системную экспозицию МФК отсутствует.

Такролимус

При одновременном применении не выявлено влияния на AUC и C_{max} МФК у пациентов после пересадки печени и почек. У пациентов после трансплантации почек назначение ММФ не влияло на концентрацию такролимуса. У пациентов со стабильным печеночным трансплантатом значение AUC такролимуса после многократного приема ММФ в дозе 1,5 г 2 раза в сутки возрастало примерно на 20 %.

Сиролимус

У пациентов после трансплантации почек одновременный примем ММФ и циклоспорина приводил к уменьшению экспозиции МФК на 30-50 % по сравнению с пациентами, получавшими комбинацию сиролимуса и ММФ.

Рифампицин

После коррекции дозы отмечено уменьшение экспозиции МФК на 70 % (AUC_{0-12}) у пациентов после одномоментной трансплантации сердца и легких, рекомендуется контроль экспозиции МФК и коррекция дозы ММФ для поддержания клинического эффекта при совместном применении.

Ципрофлоксацин и амоксициллин в комбинации с клавулановой кислотой

У пациентов после трансплантации почек в дни непосредственно после перорального приема ципрофлоксацина или амоксициллина в комбинации с клавулановой кислотой наблюдается снижение минимальной концентрации МФК на 50 %. При продолжении антибактериальной терапии данный эффект снижается, а после прекращения терапии исчезает. Клиническое значение этого явления неизвестно, поскольку изменение минимальной концентрации может неадекватно отражать изменение суммарной экспозиции МФК. По этой причине корректировка дозы ММФ в случае отсутствия клинических проявлений задержки функции трансплантата не требуется. Однако, необходимо тщательное наблюдение за пациентом во время сопутствующей терапии и вскоре после окончания лечения антибиотиками.

Лекарственные средства, препятствующие печеночно-кишечной рециркуляции

Следует применять с осторожностью применять по причине потенциального снижения ими эффективности микофенолата мофетила.

Севеламер

Одновременное применение севеламера и МФК у взрослых и детей снижало C_{max} и AUC_{0-12} для МФК на 30 % и 25 %, соответственно. Севеламер и другие фосфатсвязывающие препараты, не содержащие кальций, должны назначаться через 2 ч после приема ММФ, чтобы уменьшить влияние на всасывание МФК.

Другие взаимодействия

При одновременном применении *пробенецида* и ММФ обезьянами отмечалось увеличение AUC МФКГ в плазме крови. Таким образом, другие лекарственные средства, подвергающиеся канальцевой секреции, могут конкурировать с МФКГ, что приводит к увеличению плазменной концентрации МФКГ или другого препарата, который также подвергается канальцевой секреции.

Живые ослабленные вакцины

Не должны вводиться пациентам в состоянии иммунодепрессии. Антителообразование в ответ на другие вакцины может быть снижено.

Особые указания

Новообразования

Пациенты, получающие иммуносупрессивные препараты, в том числе комбинированную терапию с ММФ, входят в группу повышенного риска возникновения лимфом и других злокачественных новообразований, особенно рака кожи. По всей видимости, этот риск связан не с применением какого-либо конкретного препарата, а с интенсивностью и продолжительностью терапии.

Есть общие рекомендации по минимизации риска возникновения рака кожи: необходимо ограничить воздействие солнечных и ультрафиолетовых лучей с

помощью соответствующей закрытой одежды и использования солнцезащитных кремов с высоким значением защитного фактора.

Инфекции

Пациенты, принимающие ММФ, должны быть проинформированы о необходимости срочно сообщать врачу о любых признаках инфекции, кровотечения, неожиданном появлении гематом или других признаках угнетения костного мозга.

Чрезмерное подавление иммунной системы может также повысить чувствительность к инфекциям, в том числе оппортунистическим, сепсису и другим инфекциям с летальным исходом.

Случаи развития ПМЛ, ассоциированные с JC-вирусом (JC virus), иногда летальные, наблюдались у пациентов, принимавших ММФ. В сообщениях об этих случаях имеется информация о наличии у пациентов дополнительных факторов риска развития ПМЛ, включающих иммуносупрессивную терапию и ухудшение состояния иммунитета. У пациентов с иммуносупрессией при наличии неврологических симптомов следует провести дифференциальную диагностику ПМЛ и рекомендовать консультацию невролога.

У пациентов, принимающих ММФ, возможна реактивация латентной вирусной инфекции, такой как гепатит В или С.

Трансплантация почки

У пациентов, перенесших трансплантацию почки и принимавших ММФ, наблюдались случаи развития нефропатии, ассоциированной с ВК-вирусом. Данная инфекция может приводить к серьезным последствиям, иногда к гибели трансплантата почки. Следует проводить мониторинг состояния пациентов, принимающих ММФ, для выявления пациентов с риском развития нефропатии, ассоциированной с ВК-вирусом. При развитии симптомов нефропатии, ассоциированной с ВК-вирусом, необходимо рассмотреть вопрос о коррекции дозы иммуносупрессивной терапии.

ПККА

У пациентов, принимавших ММФ в комбинации с другими

иммуносупрессивными препаратами, отмечались случаи развития ПККА. В некоторых случаях ПККА была обратимой после снижения дозы ММФ или отмены. Однако у пациентов, перенесших трансплантацию, снижение дозы иммунодепрессантов может поставить под угрозу трансплантат, поэтому изменение лечения таких пациентов должно осуществляться под пристальным контролем.

Генетические заболевания

Поскольку ММФ является ингибитором ИМФДГ, то, с точки зрения теории, его не следует назначать пациентам с редким генетически обусловленным наследственным дефицитом гипоксантингуанинфосфорибозилтрансферазы (синдромы Леши-Найхана и Келли-Зигмиллера).

Вакцинация

Пациентов необходимо информировать, что во время лечения ММФ вакцинация может быть менее эффективна, и необходимо избегать применения живых ослабленных вакцин. В случае необходимости противогриппозной вакцинации следует руководствоваться национальными рекомендациями.

Заболевания ЖКТ

Поскольку применение препарата может быть ассоциировано с повышенным риском нежелательных явлений со стороны ЖКТ (изъязвление слизистой оболочки ЖКТ, желудочно-кишечные кровотечения, перфорации ЖКТ) ММФ должен назначаться с осторожностью пациентам с заболеваниями ЖКТ в стадии обострения.

Особые взаимодействия

ММФ не рекомендуется назначать одновременно с азатиоприном, поскольку оба препарата угнетают костный мозг, их одновременный прием не изучался. Необходимо соблюдать осторожность при переходе с комбинированной терапии, включающей иммуносупрессанты, обладающие влиянием на печеночно-кишечную рециркуляцию МФК (например, циклоспорин), на терапию препаратами, лишенными данного эффекта (например, сиролимус и

белатацепт) и наоборот. Данный переход может привести к изменению экспозиции МФК. Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении препаратов других классов, оказывающих влияние на печеночно-кишечную рециркуляцию МФК (например, колестирамин) вследствие их способности понижать плазменную концентрацию и эффективность ММФ.

Отношение риска и пользы одновременного применения ММФ и такролимуса или сиролимуса не установлено.

Нарушение функции почек

У пациентов с тяжелой хронической почечной недостаточностью следует избегать назначения доз более 1 г 2 раза в сутки. Коррекция дозы ММФ пациентам с задержкой функции почечного трансплантата не требуется, однако необходим тщательный контроль. О пациентах, перенесших пересадку сердца или печени, или имеющих тяжелую почечную недостаточность, данные отсутствуют.

Лабораторный контроль

Пациентов, получающих ММФ, необходимо контролировать в отношении появления нейтропении, которая может быть, как следствием применения самого ММФ, так и сопутствующих лекарственных средств, вирусных инфекций или какой-либо комбинации причин. Пациентам, принимающим ММФ, необходимо проводить полный анализ крови еженедельно в течение первого месяца, дважды в месяц в течение второго и третьего месяцев лечения, затем ежемесячно до конца первого года лечения. При развитии нейтропении (абсолютное число нейтрофилов <1300/мкл) необходимо прервать лечение ММФ или уменьшить дозу при тщательном наблюдении.

У пациентов пожилого возраста риск возникновения нежелательных явлений может быть выше, чем у более молодых пациентов.

Гипогаммаглобулинемия

Имеются сообщения о развитии гипогаммаглобулинемии, приводящей к развитию рецидивирующих инфекций у пациентов, получающих ММФ в

комбинации с другими иммуносупрессантами. В некоторых случаях замена ММФ на альтернативный препарат приводила к нормализации плазменной концентрации IgG. У пациентов с рецидивирующими инфекциями следует оценивать плазменную концентрацию IgG. Тактику ведения пациентов с клинически значимой гипогаммаглобулинемией следует выбирать с учетом выраженного цитостатического эффекта, оказываемого ММФ на Т- и В-лимфоциты.

Бронхоэктазия

Сообщалось о случаях развития бронхоэктазов у взрослых и детей, получающих лечение препаратом в комбинации с другими иммуносупрессантами. Иногда замена ММФ на альтернативный препарат приводила к облегчению симптомов со стороны дыхательной системы. Риск развития бронхоэктазов может быть связан как с гипогаммаглобулинемией, так и с непосредственным влиянием на легочную ткань. Также имеются сообщения о случаях развития интерстициального заболевания легких и легочного фиброза, иногда летального. Рекомендуется проводить тщательное обследование пациентов с персистирующими симптомами со стороны дыхательной системы, такими как кашель и одышка.

Пожилые пациенты

При лечении ММФ в рамках комбинированной иммуносупрессивной терапии риск развития некоторых инфекций, включая тканевые инвазивные формы манифестной ЦМВ-инфекции, а также, возможно, желудочно-кишечных кровотечений и отека легких выше у пациентов пожилого возраста, чем у пациентов более молодого возраста.

Контрацепция

При применении препарата Микофенолат Сандоз® отмечались случаи врожденных пороков развития.

До начала терапии ММФ, в ходе лечения и в течение 6 недель после окончания терапии обязательно использование надежных методов контрацепции, даже если в анамнезе у женщины имеется бесплодие (за

исключением перенесенной гистерэктомии). Если воздержание от половой жизни невозможно, необходимо использовать два надежных метода контрацепции одновременно, поскольку потенциально возможно снижение концентрации гормонов при пероральном приеме контрацептивных препаратов на фоне терапии ММФ.

Сексуально активным мужчинам рекомендуется использовать презервативы в течение лечения и 90 дней после окончания терапии.

Презервативы необходимо использовать и способным к репродукции мужчинам, и мужчинам, перенесшим вазэктомию, так как существует риск выделения ММФ с семенной жидкостью. Так же рекомендуется использование надежных методов контрацепции сексуальными партнерами пациентов, получающих терапию ММФ, в течение лечения, а также в течение 90 дней после окончания терапии.

Другие меры предосторожности

Пациентам запрещено быть донорами крови в период терапии, а также в течение 6 недель после прекращения приема ММФ. Мужчины не должны быть донорами спермы в период терапии, а также в течение 90 дней после прекращения приема ММФ.

Обращение с препаратом

Поскольку ММФ в эксперименте на крысах и кроликах проявил тератогенное действие, не следует разламывать таблетки препарата Микофенолат Сандоз®.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

В период лечения ММФ необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг.

По 10 таблеток в ПВХ/Al блистер. По 5 или 10 блистеров помещают в

картонную пачку вместе с инструкцией по медицинскому применению.

Срок годности

2 года.

Не использовать препарат после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

Владелец РУ: Сандоз д.д., Веровшкова 57, 1000 Любляна, Словения;

Произведено: Сандоз Прайвит Лимитед, Уч. № 8 А/2 и 8-В, Промышленная зона Ти-Ти-Си, Калве Блок, Вилледж Дигхе, Нави Мумбаи-400 708, Индия.

Претензии потребителей направлять в ЗАО «Сандоз»:

125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 72, корп. 3;

телефон: (495) 660-75-09; факс: (495) 660-75-10.

Руководитель группы поддержания
зарегистрированных продуктов
ЗАО «Сандоз» Никинен С.В.