МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ЛП - 004231 - 050417
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

МИКОФЕНОЛАТА МОФЕТИЛ

Регистрационный номер

Торговое наименование

Микофенолата Мофетил

Международное непатентованное название или группировочное название

Микофенолата мофетил

Лекарственная форма

Капсулы

Состав

Одна капсула содержит:

действующее вещество: микофенолата мофетил 250,00 мг;

вспомогательные вещества: кроскармеллоза натрия – 2,00 мг, крахмал прежелатинизированный – 37.50 мг, повидон К-90 – 7.50 мг, магния стеарат – 3,00 мг;

Капсула (крышечка): титана диоксид - 2,4375 %, краситель индигокармин - 0,018 %, желатин – 82 ,96 % , вода - 14,50 %, натрия лаурилсульфат - 0,08 %; *капсула (корпус):* железа оксид красный – 0,36 %, железа оксид желтый – 0,60 %,титана диоксид – 2,4375 %, желатин – 82,02 %, вода – 14,50 %, натрия лаурилсульфат - 0,08 %

состав чернил: шеллак, дегидратированный спирт*, изопропиловый спирт*, бутиловый спирт*, пропиленгликоль*, концентрированный раствор аммиака*, железа оксид черный, гидроксид калия, вода очищенная*.

* вещества, которые удаляются в процессе нанесения чернил на капсулы и не присутствуют в готовой лекарственной форме

Описание

Твердые желатиновые капсулы № 1 с коричневым корпусом с надписью “266” черными чернилами и крышечкой голубого цвета.

Содержимое капсул – гранулированный порошок белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

ЕМЕА 95946

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004231-050417
СОГЛАСОВАНО

Иммунодепрессивное средство

Код АТХ

L04AA06

Фармакологические свойства

Иммунодепрессант, ингибитор инозинмонофосфатдегидрогеназы

Микофенолата мофетил (ММФ) представляет собой 2-морфолиноэтиловый эфир микофеноловой кислоты (МФК). МФК - мощный селективный неконкурентный и обратимый ингибитор инозинмонофосфатдегидрогеназы (ИМФДГ), который подавляет синтез гуанозиновых нуклеотидов de 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 de novo. МФК оказывает более выраженное цитостатическое действие на лимфоциты, чем на другие клетки, поскольку пролиферация Т- и В-лимфоцитов очень сильно 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 Микофенолата Мофетил применяли в комбинации со следующими препаратами: иммуноглобулином антитимоцитарным, ОКТ3 (ортоклон мышиных моноклональных антител), циклоспорином и глюкокортикостероидами.

Профилактика отторжения трансплантатов

Взрослые

Безопасность и эффективность препарата Микофенолата Мофетил в комбинации с глюкокортикостероидами и циклоспорином оценивались у больных после трансплантации почки, сердца и печени.

Дети

Безопасность, фармакокинетика и эффективность препарата Микофенолата Мофетил 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 Микофенолата Мофетил

95946

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-001231-050417
Одобрено

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 препарата Микофенолата Мофетил (порошок для приготовления суспензии) 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, наблюдавшимися у взрослых, перенесших трансплантацию почки.

Трансплантация сердца

Отторжение.

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

Выживаемость.

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

Трансплантация печени

Препарат Микофенолата Мофетил 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 таковым у пациентов после пересадки сердца, ММФ не стимулировал образование опухолей и не влиял на фертильность самцов крыс.

Два теста на генотоксичность указали на то, что в дозах, оказывающих серьезный токсический 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

[redacted] 9 59 46

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004231-050417
СОГЛАСОВАНО

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 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 – примерно на 40 % ниже, чем в позднем посттрансплантационном периоде (3-6 месяцев после пересадки). У пациентов, перенесших трансплантацию почки, значения AUC МФК после внутривенного введения препарата Микофенолата Мофетил в

Ел 9 59 46

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004231-050417
СОГЛАСОВАНО

дозе 1 г 2 раза в день в раннем посттрансплантационном периоде были сравнимы с таковыми при пероральном приеме (скорость внутривенного введения соответствовала рекомендованной для данной группы пациентов). У пациентов, перенесших трансплантацию печени, значения AUC МФК после внутривенного введения препарата Микофенолата Мофетил 1 г два раза в день с последующим пероральным приемом препарата в дозе 1,5 г два раза в день не отличались от таковых, наблюдавшихся у пациентов, перенесших трансплантацию почки и принимавших препарат в дозе 1 г два раза в день.

Прием пищи не влияет на степень всасывания ММФ (AUC МФК) при его назначении по 1,5 г два раза в сутки больным после трансплантации почки. Однако максимальная концентрация МФК при приеме препарата во время еды снижается на 40%.

Распределение

Как правило, примерно через 6-12 часов после приема препарата наблюдается вторичное повышение концентрации МФК в плазме, 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.

Метаболизм

МФК метаболизируется, в основном, под действием глюкуронилтрансферазы с образованием фармакологически неактивного фенольного глюкуронида МФК (МФКГ). In vivo МФКГ превращается в свободную МФК в ходе печеночно-кишечной рециркуляции.

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 концентрациях МФКГ (>100 мкг/мл) некоторая его часть может быть удалена. Секвестранты желчных кислот типа колестирамина снижают AUC МФК, прерывая печеночно-кишечную рециркуляцию.

Биоэквивалентность

При исследовании биоэквивалентности двух пероральных форм выпуска ММФ было

95946

показано, что две таблетки по 500 мг эквивалентны четырем капсулам по 250 мг.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004231-050417
СОГЛАСОВАНО

Фармакокинетика в особых клинических случаях

В исследовании с разовым приемом препарата (в группе 6 испытуемых) у больных с *тяжелой хронической почечной недостаточностью* (скорость клубочковой фильтрации <25 мл/мин/1,73 м^2) AUC МФК была на 28-75% больше, чем у здоровых добровольцев и больных с менее выраженным поражением почек. После приема разовой дозы AUC МФКГ в 3-6 раз больше у больных 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 больных *с задержкой функции почечного трансплантата* после пересадки среднее значение AUC_{0-12} для МФК сравнимо с таковым у больных, 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 препарата Микофенолата Мофетил у этих пациентов нет (см. раздел «Дозирование в особых случаях»). Среднее значение AUC_{0-12} для МФКГ в плазме было в 2-3 раза больше, чем у пациентов, у которых трансплантат начинал функционировать после пересадки 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.

Больные с поражением печени. У добровольцев с алкогольным циррозом 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 преобладанием поражения желчевыводящих путей (например, первичный билиарный цирроз) изменения в фармакокинетике МФК и МФКГ нельзя исключить.

У пациентов детского возраста (≤18 лет), перенесших пересадку почки (в исследовании n=55, пациенты от 1 года до 18 лет), 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

95946

различались между возрастными группами в раннем и позднем трансплантационном периоде.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004231-050417
СОГЛАСОВАНО

У больных пожилого и старческого возраста (≥65 лет) фармакокинетика не изучалась.

Показания к применению

Препарат применяют в виде комбинированной терапии с циклоспорином и глюкокортикостероидами

Взрослые и дети с площадью поверхности тела >1,25 м^2 (примерный возраст старше 12 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 <1,25 м^2 (примерный детский возраст до 12 лет);
- беременность (применение микофенолата мофетила противопоказано во время беременности вследствие его мутагенного и тератогенного потенциала);
- женщины детородного возраста, не использующие высокоэффективные методы контрацепции;
- период грудного вскармливания;

Меры предосторожности при применении

Заболевания ЖКТ (в фазе обострения), одновременный прием ММФ с такролимусом, сиролимусом, с препаратами, влияющими на печеночно-кишечную рециркуляцию.

959 46

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004231-050417
СОГЛАСОВАНО

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 пороках 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 проводиться 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, перенесшим вазэктомию. Кроме того, женщинам-партнершам пациентов-мужчин рекомендуется использовать высокоэффективные методы контрацепции во время лечения и в течение 90 дней после приема последней дозы ММФ.

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

95946

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004231-050417
СОГЛАСОВАНО

Наиболее часто отмечались следующие пороки развития:

- пороки развития лица, такие как расщепленная губа, расщепленное небо, микрогнатия и гипертелоризм глазниц;
- аномалии развития уха (например, аномалия формы или отсутствие наружного/среднего уха) и глаза (например, колобома, микрофтальм);
- пороки развития пальцев (например, полидактилия, синдактилия, брахидактилия);
- аномалии сердца, такие как дефект межпредсердной и межжелудочковой перегородок;
- пороки развития пищевода (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 иммунодепрессивными средствами помимо ММФ.

У пациенток, получавших 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 иммунодепрессивными средствами 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

Взрослые

Профилактика отторжения трансплантата почки

Прием препарата необходимо начать в течение 72 часов после проведения операции трансплантации. Больным с почечными трансплантатами рекомендуется прием по 1 г два раза в сутки (суточная доза 2 г). Хотя в клинических исследованиях было показано, что доза в 1.5 г два раза в сутки (суточная доза 3 г) также является безопасной и

ЕМЕ 959 46

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004231-050417
СОГЛАСОВАНО

эффективной, ее преимущества в плане эффективности у больных после пересадки почки не установлены. У больных, 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 2 раза в сутки (суточная доза 3 г).

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 2 раза в сутки (суточная доза 3 г).

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 (см. раздел «Особые указания»).

У больных с *тяжелой хронической* почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации менее 25 мл/мин/1.73 $м^2$) вне ближайшего посттрансплантационного периода или после терапии по поводу острого или рефрактерного отторжения следует избегать доз выше 1 г 2 раза в сутки. Данные по пациентам с тяжелой почечной недостаточностью, перенесшим пересадку сердца или печени, отсутствуют (см. раздел «Особые указания»). Коррекции дозы больным с *задержкой функции почечного трансплантата* не требуется (см. раздел «Фармакокинетика в особых клинических случаях»).

Больным, перенесшим пересадку почки и имеющих тяжелое *поражение паренхимы печени,* коррекция дозы не требуется (см. раздел «Фармакокинетика в особых клинических случаях»). Данные по пациентам с тяжелым поражением паренхимы печени, перенесшим пересадку сердца, отсутствуют.

У больных *пожилого и старческого возраста* (≥65 лет), перенесших пересадку почки, рекомендуемая доза равняется 1 г 2 раза в сутки, а после пересадки сердца или печени – 1,5 г 2 раза в сутки (см. раздел «Особые указания»).

Дети:

- *профилактика отторжения трансплантата почки:* у пациентов детского возраста старше 12 лет, перенесших трансплантацию почки, при площади поверхности тела 1.25 $м^2$-1.50 $м^2$ возможно применение капсул по 750 мг два раза в сутки (суточная доза 1,5 г), при площади поверхности более 1,50 $м^2$ возможно применение капсул по 1 г два

959 46

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004231-050417
СОГЛАСОВАНО

раза в сутки (суточная доза 2г)

- данные по безопасности и эффективности препарата у больных детского возраста *после пересадки сердца или печени* отсутствуют.

Передозировка

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

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

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 «Побочное действие»). В контролируемых клинических исследованиях у больных, перенесших пересадку почки, сердца или печени и наблюдавшихся не менее 1 года, лимфопролиферативные заболевания или лимфомы развились у 0,4-1 % больных, получавших ММФ (в дозах 2 или 3 г в сутки) в комбинации с другими

959 46

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004231-050417
СОГЛАСОВАНО

иммунодепрессантами. Рак кожи (исключая меланому) отмечался у 1,6-3,2% больных, злокачественные новообразования других типов – у 0,7-2,1% больных. Трехлетние данные по безопасности у пациентов после пересадки почки или сердца не выявили каких-либо неожиданных изменений в показателе заболеваемости злокачественных новообразований, по сравнению с годичными показателями. После пересадки печени больных наблюдали не менее 1 года, но меньше 3 лет.

Оппортунистические инфекции.

Риск оппортунистических инфекций повышен у всех посттрансплантационных пациентов и возрастает с увеличением степени иммуносупрессии (см. раздел «Особые указания»). В контролируемых клинических исследованиях при применении ММФ (2 или 3 г в сутки) в комбинации с другими иммунодепрессантами у больных, наблюдавшихся в течение 1 года после пересадки почки (на дозе 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, частота случаев сепсиса была выше, чем у пациентов, получавших ММФ в дозе 2 г.

Дети (3 месяца – 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 отличались 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.

У *больных пожилого и старческого возраста* (≥65 лет) при лечении ММФ в рамках комбинированной иммуносупрессивной терапии риск некоторых инфекций (включая тканевые инвазивные формы манифестной цитомегаловирусной 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% больных, получавших ММФ в комбинации с циклоспорином и глюкокортикостероидами в контролируемых исследованиях по профилактике отторжения почечного трансплантата (3 исследования, данные по суточной дозе 2 и 3 мг), в контролируемом исследовании по пересадке сердца и в контролируемом исследовании по пересадке печени.

95946

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004231-050417
СОГЛАСОВАНО

		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, тром - боцитопения	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, заболевания 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	

959 46

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004231-050417
СОГЛАСОВАНО

	3-<10%	ацидоз (метаболический или респираторный), дегидратация, гиперволемия, увеличение массы тела	алкалоз, дегидратация, подагра, гиповолемия, гипоксия, респираторный ацидоз, жажда, похудание, гиперволемия	ацидоз (метаболический или респираторный), дегидратация, гиперволемия, гипоксия, гиповолемия, увеличение массы 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, головокружение	ажитация, судороги, делирий, сухость во рту, гипертонус, гипестезии, нейропатия, психоз, сонливость, расстройства мышления, бред, возбуждение
Нарушение со стороны органа зрения	≥10%		амблиопия	
	3-<10%	амблиопия, катаракта, конъюктивит	нарушение зрения, конъюктивит, кровоизлияния в глаз	нарушения зрения, амблиопия, конъюктивит

959 46

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004231-050417
СОГЛАСОВАНО

Нарушения 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, парикардиальный выпот	тахикардия
	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

9 59 46

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004231-050417
СОГЛАСОВАНО

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, новообразования, пневмоторакс, отек легких, усиление отделения мокроты, изменение голоса	астма, бронхит, носовое кровотечение, гипервентиляция, пневмоторакс, отек легких, кандидоз дыхательных путей, ринит
Нарушение со стороны желудочно-кишечного тракта	≥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

95946

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004231-050417
СОГЛАСОВАНО

	3-<10%	анорексия, метеоризм, гастроэнтерит, желудочно-кишечное кровотечение, кандидоз желудочно-кишечного тракта, 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	биллирубинемия, холангит, холестатическая желтуха, гепатит, повышение активности печеночных ферментов (включая аспартаатаминотрансферазу (АСТ), аланинаминотрансферазу (АЛТ))
	3-<10%	нарушение функции печени, повышение концентрации щелочной фосфотазы, гепатит, повышение активности печеночных ферментов	нарушение функции печени, повышение концентрации щелочной фосфатазы, желтуха, повышение активности печеночных ферментов (включая	желтуха

95946

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП - 004231 - 050417
СОГЛАСОВАНО

		(включая аспартаатамино-трансферазу (АСТ), аланинаминотранс-феразу (АЛТ))	аспартаатамино-трансферазу (АСТ), аланинаминотранс-феразу (АЛТ))	
Нарушение со стороны кожи и подкожных тканей	≥10%	акне, простой герпес	акне, простой герпес, опоясывающий лишай, сыпь	сыпь, зуд, повышенная пот-ливость, трудно-заживающие раны
	3-<10%	выпадение волос, доброкачественные новообразования кожи, грибковый дерматит, опоясывающий лишай, гирсутизм , зуд , рак кожи, гипертрофия кожи (в т.ч. актинический кератоз), повышен-ная 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
Нарушение со стороны скелетно-мышечной и соединитель-ной 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, мышечная слабость	боли в суставах, боли в шее	боли в суставах, судороги в ногах, боли в мышцах, мышечная слабость, остеопороз

95946

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004231-050417
СОГЛАСОВАНО

Нарушение со стороны почек и мочевыводящих путей	≥10%	гематурия, некроз почечных каналь-цев, инфекции мочевыводящих путей	нарушение функции почек (снижение функции почек, повышение концен-трации креатинина сыворотки крови), олигурия, инфекции мочевыводящих путей	нарушение функци почек (снижение функции почек, повышение концен-трации креатинина сыворотки крови), олигурия, инфекции мочевыводящих путей
	3-<10%	альбуминурия, дизурия, гидроне-фроз, пиелонефрит, частое мочеиспус-кание	дизурия, гематурия, никтурия, почечная недостаточность, частое моче-испускание, неде-ржание и задержка мочи	острая почечная недостаточность, дизурия, гематурия, почечная не-достаточность, частое моче-испускание, неде-ржание мочи
Нарушения со стороны поло-вых органов, молочных же-лез	3-<10%	импотенция	импотенция	
Общие рас-стройства 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

9 59 46

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004231-050417
СОГЛАСОВАНО

	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 данные	≥10%	гиперхолестеринемия, гипергликемия, гиперкалиемия, гипокалиемия, гипофосфатемия	гипербилирубинемия, повышение остаточного азота, повышение концентрации креатинина, повышение активности ферментов (лактатдегидрогеназы (ЛДГ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (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

95946

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004231-050417
СОГЛАСОВАНО

	3-<10%	повышение активности щелочной фосфотазы, повышение активности ферментов (гаммаглутамилтранспептидазы, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ)) в сыворотке крови, повышение концентрации креатинина сыворотки крови, гиперкальциемия, гиперлипидемия, гипокальциемия, гипогликемия, гипопротеинемия, гиперурикемия	повышение активности щелочной фосфотазы, гипокальциемия, гипохлоремия, гипогликемия, гипопротеинемия, гипофосфатемия	повышение активности щелочной фосфотазы, повышение активности ферментов (аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ)) в сыворотке крови, гиперхолистеринемия, 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

95946

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004231-050417
СОГЛАСОВАНО

фатальные, наблюдались у пациентов, принимавших Микофенолата Мофетил. 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 Микофенолата Мофетил, наблюдались случаи развития нефропатии, ассоциированной с ВК-вирусом (BK 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 Микофенолата Мофетил в комбинации с другими иммуносупрессивными препаратами.

Аномалии развития: в пострегистрационном периоде зарегистрированы случаи врожденных пороков развития у детей пациенток, принимавших Микофенолата Мофетил во время беременности в комбинации с другими иммунодепрессантами.

Беременность, послеродовые и перинатальные состояния: у пациенток, получавших микофенолата мофетил, 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 препарата, не отличаются от нежелательных реакций, зарегистрированных в контролируемых клинических исследованиях.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Ацикловир. При одновременном применении ММФ и ацикловира наблюдались более высокие концентрации МФКГ и ацикловира в плазме, 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 совместном применении препарата Микофенолата Мофетил с антацидами (алюминия и магния гидроксид) и с ингибиторами протонного насоса (лансопразол и пантопразол) наблюдалось снижение концентрации МФК. Однако значительная разница между частотами отторжения трансплантанта у пациентов, принимающих препарат

95946

МИНЗДРАВ РОССИИ

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

Циклоспорин.

ММФ не влияет на фармакокинетику циклоспорина. Однако циклоспорин влияет на печеночно-кишечную рециркуляцию микофеноловой кислоты (МФК), что может привести к увеличению $AUC_{МФК}$ примерно на 30% при прекращении приема циклоспорина у пациентов после трансплантации почек, получающих микофенолата мофетил и циклоспорин (по сравнению с пациентами, получающими сиролимус или белатацепт с аналогичными дозами препарата микофенолата мофетил). Напротив, при переходе пациентов с терапии циклоспорином на терапию иммуносупрессантами, не влияющими на печеночно-кишечную рециркуляцию МФК, следует ожидать изменение экспозиции МФК.

Телмисартан. Одновременное применение с препаратом Микофенолата Мофетилом приводит к уменьшению концентрации МФК примерно на 30%. Телмисартан оказывает влияние на выведение МФК путем увеличения экспрессии гамма рецептора, активируемого пероксисомными пролифераторами, что в свою очередь увеличивает экспрессию и активность гена UGT1A19. Не было выявлено клинических проявлений лекарственного взаимодействия при сравнении частоты отторжения трансплантата и профилей нежелательных явлений у пациентов, получающих микофенолата мофетил с или без сопутствующей терапии телмисартаном.

Ганцикловир. По результатам исследования с однократным пероральным приемом рекомендованных доз ММФ и внутривенным введением ганцикловира с учетом известного влияния почечной недостаточности на фармакокинетику ММФ (см. разделы «Фармакокинетика в особых клинических случаях» и «Особые указания») и ганцикловира, можно предположить, что одновременное применение этих двух препаратов (конкурирующих в процессе канальцевой секреции) 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 больным с почечной недостаточностью, необходимо тщательно наблюдать больных.

Пероральные контрацептивы. ММФ не влияет на фармакокинетику пероральных контрацептивов. В исследовании при участии 18 женщин с псориазом при

95946

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004231 - 050417
СОГЛАСОВАНО

одновременном приеме на протяжении 3 менструальных циклов препарата Микофенолата Мофетил (1 г 2 раза в сутки) 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), не было выявлено клинически значимого воздействия препарата Микофенолата Мофетил на концентрации прогестерона, лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). Таким образом, Микофенолата Мофетил не оказывает влияния на подавление овуляции под действием пероральных контрацептивов.

Однако, во время приема препарата Микофенолата Мофетил дополнительно к пероральным контрацептивам необходимо использовать и другие методы контрацепции (см. раздел «Беременность и период кормления грудью»).

Триметоприм/сульфаметоксазол, норфлоксацин, метронидазол. Не влияют на системную экспозицию МФК при назначении с одним из антибактериальных препаратов. Но одновременное применение препарата Микофенолата Мофетил в комбинации с норфлоксацином и метронидазолом снижает AUC_{0-48} МФК на 30% после однократного приема препарата Микофенолата Мофетил.

Такролимус. При одновременном применении не выявлено влияния на AUC и максимальную концентрацию (C_{max}) МФК у пациентов после пересадки печени и почек. У пациентов после трансплантации почек назначение препарата Микофенолата Мофетил не влияло на концентрацию такролимуса. У больных со стабильным печеночным трансплантатом AUC такролимуса после многократного приема ММФ в дозе 1.5 г 2 раза в сутки возрастала примерно на 20%.

Сиролимус. У пациентов после трансплантации почек одновременный прием препарата Микофенолата Мофетил и циклоспорина приводил к уменьшению экспозиции МФК на 30-50 % по сравнению с пациентами, получающими комбинацию сиролимуса и препарата Микофенолата Мофетил.

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 препарата Микофенолата Мофетил для поддержания клинического эффекта при совместном назначении.

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 54%. При продолжении антибактериальной терапии данный эффект снижается, а после прекращения терапии

95946

МИНЗДРАВ РОССИИ
СОГЛАСОВАНО

исчезает. Клиническое значение этого явления не известно, поскольку изменение минимальной концентрации может неадекватно отражать изменение суммарной экспозиции МФК.

Другие взаимодействия. При одновременном применении пробенецида и ММФ обезьянам отмечалось увеличение AUC МФКГ в плазме в 3 раза. Таким образом, другие лекарственные средства, подвергающиеся канальцевой секреции, могут конкурировать с МФКГ, что приводит к увеличению концентрации МФКГ или другого препарата в плазме, который также подвергается канальцевой секреции.

Севеламер. Одновременное применение севеламера и МФК у взрослых и детей снижало C_{max} и AUC_{0-12} МФК на 30% и 25%, соответственно. Севеламер и другие фосфатсвязывающие препараты, не содержащие кальций, должны назначаться через 2 часа после приема препарата Микофенолата Мофетил, чтобы уменьшить влияние на всасывание МФК. *Живые ослабленные вакцины.* Не должны вводиться пациентам в состоянии иммунодепрессии. Антителообразование в ответ на другие вакцины может быть снижено (см. раздел «Особые указания»).

Особые указания

Новообразования

Как и на фоне комбинированной иммуносупрессии вообще, так и при назначении ММФ, как компонента иммуносупрессивной схемы, имеется повышенный риск развития лимфом и других злокачественных новообразований, особенно кожи (см. раздел «Побочное действие»). Этот риск, по-видимому, связан не с применением какого-либо препарата как такового, а с интенсивностью и продолжительностью иммуносупрессии.

Как и у всех больных с повышенным риском рака кожи, следует ограничить воздействие солнечных и ультрафиолетовых лучей ношением соответствующей закрытой одежды и использованием солнцезащитных кремов с высоким значением защитного фактора.

Инфекции

Чрезмерное подавление иммунной системы может также повысить восприимчивость к инфекциям, в том числе оппортунистическим, сепсису и другим инфекциям с летальным исходом (см. раздел «Побочное действие»). Подобные случаи включают реактивацию латентной вирусной инфекции, например, гепатита В или С, или инфекции, вызванной полиомавирусами. Сообщалось о случаях развития гепатита вследствие реактивации вирусов гепатита В или С у больных-носителей вирусов гепатита В или С, получавших иммуносупрессивную терапию. Случаи развития ПМЛ, ассоциированные с JC-вирусом, иногда фатальные, наблюдались у пациентов, принимавших Микофенолата Мофетил. В сообщениях об этих случаях имеется информация о наличии у пациентов

95946

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004231-050417

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 консультации невролога.

У пациентов, перенесших трансплантацию почки и принимавших Микофенолата Мофетил, наблюдались случаи развития нефропатии, ассоциированной с ВК-вирусом (BK virus- associated nephropathy). Данная инфекция может приводить к серьезным последствиям, иногда к гибели трансплантата почки. Следует проводить мониторинг состояния пациентов, принимающих ММФ, для выявления больных с риском развития нефропатии, ассоциированной с ВК-вирусом. При развитии симптомов нефропатии, ассоциированной с ВК-вирусом, необходимо рассмотреть вопрос о снижении иммуносупрессии.

Система крови и иммунная система

Случаи развития ПККА наблюдались у пациентов, принимавших Микофенолата Мофетил в комбинации с другими иммуносупрессивными препаратами. Механизм развития ПККА при применении препарата Микофенолата Мофетил не известен, равно как и вклад других иммуносупрессантов и их комбинации. В некоторых случаях ПККА была обратимой после снижения дозы препарата Микофенолата Мофетил или отмены. Однако, у пациентов, перенесших трансплантацию, снижение иммуносупрессии может поставить под угрозу трансплантат.

Пациенты, получающие ММФ, должны быть проинформированы о необходимости сразу же сообщать врачу о любых признаках инфекции, кровоточивости, кровотечении или других признаках угнетения костного мозга.

При лечении ММФ необходимо определять развернутую формулу крови в течение первого месяца еженедельно, в течение второго и третьего месяцев лечения – два раза в месяц, а затем на протяжении первого года – ежемесячно. Особое внимание следует обратить на возможность развития нейтропении. Нейтропения может быть связана как с приемом ММФ, так и с применением других лекарственных препаратов, вирусными инфекциями или сочетанием этих причин (см. раздел «Дозирование в особых случаях»). При возникновении нейтропении (абсолютное число нейтрофилов $<1,3x10^3$/мкл) необходимо прервать лечение ММФ или уменьшить дозу, при этом проводя тщательное наблюдение за этими пациентами.

В ходе лечения ММФ вакцинация может быть менее эффективной; необходимо избегать применения живых ослабленных вакцин (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Можно проводить противогриппозную вакцинацию в

95946

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004231-050417
СОГЛАСОВАНО

соответствии с национальными рекомендациями.

Желудочно-кишечный тракт

Прием ММФ может сопровождаться побочными реакциями со стороны желудочно-кишечного тракта (изъязвление слизистой оболочки ЖКТ, желудочно-кишечные кровотечения, перфорации ЖКТ), необходимо соблюдать осторожность при применении ММФ больным с заболеваниями пищеварительного тракта в стадии обострения.

ММФ является ингибитором ИМФДГ, поэтому с теоретической точки зрения, не следует применять его у пациентов с редким генетически обусловленным наследственным дефицитом гипоксантингуанинфосфорибозилтрансферазы (синдромы Леша-Найена и Келли-Зигмиллера).

Взаимодействие

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, оказывающих влияние на печеночно-кишечный цикл МФК, (например, колестирамин, антибиотики) вследствие их способности понижать плазменную концентрацию и эффективность препарата Микофенолата мофетил.

Отношение риска и пользы одновременного применения ММФ и такролимуса или сиролимуса не установлено. ММФ не рекомендуется применять одновременно с азатиоприном, поскольку оба препарата угнетают костный мозг, и их одновременный прием не изучался.

Особые группы пациентов

Препарат Микофенолата мофетил противопоказан во время беременности и в период грудного вскармливания.

У больных с тяжелой хронической почечной недостаточностью следует избегать применения доз более 1 г 2 раза в сутки (см. разделы «Фармакокинетика в особых клинических случаях» и «Дозирование в особых случаях»).

Коррекция дозы больным с задержкой функции почечного трансплантата не требуется, однако их нужно тщательно наблюдать (см. разделы «Фармакокинетика в особых клинических случаях» и «Дозирование в особых случаях»). Данные по больным, перенесшим пересадку сердца или печени и имеющим тяжелую почечную

95946

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004231-050417
СОГЛАСОВАНО

недостаточность, отсутствуют.

У больных старческого возраста риск нежелательных явлений может быть выше, чем у более молодых пациентов (см. раздел «Побочное действие»).

Обращение с препаратом

Поскольку ММФ в эксперименте на крысах и кроликах проявил тератогенное действие, не следует нарушать целостность капсул препарата Микофенолата мофетил. Необходимо избегать вдыхания порошка, содержащегося в капсулах препарата Микофенолата мофетил, или его прямого попадания на кожу или слизистые оболочки. Если это произошло, нужно тщательно промыть данный участок водой с мылом, а глаза –просто водой.

Влияние на способность к вождению транспортных средств и работу с машинами и механизмами

При управлении транспортными средствами, работе с машинами и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, необходимо учитывать, что препарат может вызывать головокружение и другие побочные эффекты, которые могут влиять на концентрацию внимания и быстроту психомоторных реакций.

При появлении описанных нежелательных явлений следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

Форма выпуска

Капсулы 250 мг

По 10 капсул в блистер ПВДХ, покрытый пленкой ПВХ.

1 блистер вместе с инструкцией по применению в пачку картонную.

Срок годности

2 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

В защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска из аптек

Отпускается по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

Алкем Лабораториз Лтд., Индия

Алкем Хауз, Сенапати Бапат Марг, Лоуэр Пэрэл, Мумбаи-400013, Индия

Адрес места производства

95946

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004231-050417
СОГЛАСОВАНО

Алкем Лабораториз Лтд., Индия

Деревня Тана, Бадди, г. Налагарх, округ Солан,Индия.

Village Thana, Baddi, Teh. Nalagarh, Distt. Solan [H.P.], India

Претензии потребителей направлять по адресу:

Ленинский проспект д 148, офис 169, тел: 8(495)434-40-51

Уполномоченный представитель

Алкем Лабораториз Лтд. Ч. Дасгупта

ALKEM LABORATORIES LIMITED
ALKEM
MUMBAI, INDIA

МЗ РФ
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ
ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ
ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
0 0 0 0 0 0 0 0 0 4
ФГБУ НЦЭСМП

95946