МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Супреста



Регистрационный номер:

Торговое наименование: Супреста

Международное непатентованное наименование (МНН): микофенолата мофетил

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав на одну таблетку:

активное вещество: микофенолата мофетил – 250 мг и 500 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая 127,25 мг и 254,5 мг; повидон (поливинилпирролидон 25000) 12,25 мг и 24,5 мг; карбоксиметилкрахмал натрия (примогель) 12,5 мг и 25 мг; магния стеарат 4 мг и 8 мг;

масса таблетки без оболочки: 406 мг и 812 мг;

состав оболочки: Опадрай II серый 14 мг и 28 мг [гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) 3,92 мг и 7,84 мг, титана диоксид 3,4916 мг и 6,9832 мг, лактозы моногидрат 5,04 мг и 10,08 мг, макрогол (полиэтиленгликоль 4000) 1,4 мг и 2,8 мг, индигокармин краситель (ФД&C голубой № 2) 0,0784 мг и 0,1568 мг, железа оксид черный 0,035 мг и 0,07 мг, железа оксид желтый 0,035 мг и 0,07 мг];

масса таблетки с оболочкой: 420 мг и 840 мг.

Описание: таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-серого цвета, продолговатые, двояковыпуклой формы без риски.

Фармакотерапевтическая группа: 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 ин-

гибитор 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 ММФ применяли в комбинации со следующими препаратами: иммуноглобулином антитимоцитарным, ОКТ3 (ортоклон мышиных моноклональных антител), циклоспорином и глюкокортикостероидами.

Профилактика отторжения трансплантатов

Взрослые

Безопасность и эффективность применения ММФ в комбинации с глюкокортикостероидами и циклоспорином оценивались 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 в форме порошка 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, применявших 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 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 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, эктопию 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 пациентам 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 пациентов 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 пациентов 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).

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

При исследовании биоэквивалентности двух пероральных форм выпуска ММФ было показано, что две таблетки по 500 мг эквивалентны четырем капсулам по 250 мг.

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 применении 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 (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 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 глюкуронила через желчь. Белок множественной лекарственной резистентности-1 также может принимать участие в переносе МФК, но его участие ограничено 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) $AUC_{МФК}$ была на 28-75 % больше, чем у здоровых добровольцев и пациентов с менее выраженным поражением почек. После приема разовой дозы $AUC_{МФКГ}$ 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 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.

Пациенты 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, 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 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 пациентов после аллогенной пересадки почки.

Взрослые:

- профилактика острого отторжения трансплантата у пациентов после аллогенной пересадки сердца;

- профилактика острого отторжения трансплантата у пациентов после аллогенной пересадки печени.

Противопоказания

- повышенная 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);
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- беременность (вследствие мутагенного и тератогенного потенциала ММФ);
- женщины детородного потенциала, не использующие высокоэффективные методы контрацепции;
- период грудного вскармливания.

С осторожностью

- заболевания желудочно-кишечного тракта в фазе обострения;
- одновременный прием ММФ с такролимусом, сиролимусом, с препаратами, влияющими на печеночно-кишечную рециркуляцию.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Применение препарата ММФ во время беременности противопоказано. При применении препарата у беременных самок крыс и кроликов отмечалось неблагоприятное влияние на плод (в том числе пороки развития); эти эффекты развивались при использовании доз, не обладавших токсическим действием на мать, и доз ниже рекомендованных для клинического применения. Клинических исследований у беременных женщин не проводилось. Однако, при пострегистрационном применении у детей пациенток, получавших лечение ММФ в комбинации с другими иммунодепрессантами во время беременности, были выявлены врожденные пороки развития, включая аномалии развития

наружного уха, челюстно-лицевой области, аномалии развития сердца и нервной системы (см. раздел «Побочное действие»). Выявлен повышенный риск самопроизвольного выкидыша в I триместре беременности. Пациентка, планирующая беременность, не должна принимать ММФ до тех пор, пока эффективны другие иммунодепрессивные препараты. Если пациентка принимает препарат при планировании беременности или при возникновении беременности, то она должна быть проинформирована о потенциальном вреде для плода. ММФ можно применять у беременных только в тех случаях, когда потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода. Терапию ММФ не следует начинать до тех пор, пока не получен отрицательный результат обследования на беременность при использовании метода анализа сыворотки или мочи с чувствительностью не менее 50 мМЕ/мл (не позднее 1 недели до начала терапии). 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 препаратом ММФ. При возникновении беременности в ходе терапии желательность сохранения беременности необходимо обсудить с врачом. У крыс ММФ выделяется с молоком. Выделяется ли ММФ с женским молоком, неизвестно. Поскольку с женским молоком экскретируются многие препараты, а также в связи с возможностью серьезных побочных реакций на ММФ у грудных детей, выбор между продолжением грудного вскармливания или приемом препарата делают с учетом важности лечения для матери.

Способ применения и дозы

Внутрь.

Взрослые

Профилактика отторжения трансплантата почки

Прием препарата необходимо начать в течение 72 часов после проведения операции трансплантации. Пациентам 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 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 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 пациентов с тяжелой хронической почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации менее 25 мл/мин/1,73 м^2) вне ближайшего посттрансплантационного периода 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 пациентам с задержкой функции почечного трансплантата не требуется (см. раздел «Фармакокинетика в особых клинических случаях»).

Пациентам, перенесшим пересадку почки и имеющим 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 пациентов 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 1,25-1,50 м^2 возможно применение таблеток по 750 мг два раза в сутки (суточная доза 1,5 г), при площади поверхности тела более 1,50 м^2 возможно применение таблеток по 1 г два раза в сутки (суточная доза 2 г);

- 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 «Побочное действие»). В контролируемых клинических исследованиях у пациентов, перенесших пересадку почки, сердца или печени и наблюдавшихся не менее 1 года, лимфопролиферативные заболевания или лимфомы развились у 0,4-1 % пациентов, получавших ММФ (в дозах 2 или 3 г в сутки) в комбинации с другими иммунодепрессантами. Рак кожи (исключая меланому) отмечался у 1,6-3,2 % пациентов, злокачественные новообразования других типов - у 0,7-2,1 % пациентов. 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 пациентов 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 пациентов, 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 пациентов 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 % пациентов, 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.

		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,	петехии, увеличение	экхимозы, увеличение

		Нежелательные явления после пересадки почки (n=991)*	**Нежелательные явления после пересадки сердца (n=289)****	**Нежелательные явления после пересадки печени (n=277)*****
		кровотечения	протромбинового и тромбопластинового времени, кровотечения	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, 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

		Нежелательные явления после пересадки почки (n=991)*	**Нежелательные явления после пересадки сердца (n=289)****	**Нежелательные явления после пересадки печени (n=277)*****
Нарушения со стороны органа зрения	≥10 %		амблиопия	
	3 - <10 %	амблиопия, катаракта, конъюнктивит	нарушения зрения, конъюнктивит, кровоизлияния в глаз	нарушения зрения, амблиопия, конъюнктивит
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, перикардиальный выпот	тахикардия
	3 - <10 %	стенокардия, мерцание предсердий, тахикардия, сердцебиение	стенокардия, аритмия (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	≥10 %	усиление кашля,	астма, усиление	усиление кашля,

		Нежелательные явления после пересадки почки (n=991)*	**Нежелательные явления после пересадки сердца (n=289)****	**Нежелательные явления после пересадки печени (n=277)*****
стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		одышка, пневмония, фарингит, бронхит	кашля, одышка, фарингит, плевральный выпот, пневмония, ринит, синусит	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
Нарушения 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
	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	≥10 %		повышение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ), аспартат-	билирубинемия, холангит, холестатическая желтуха, гепатит,

		Нежелательные явления после пересадки почки (n=991)*	**Нежелательные явления после пересадки сердца (n=289)****	**Нежелательные явления после пересадки печени (n=277)*****
путей			аминотрансферазы (АСТ), аланинами-нотрансферазы (АЛТ), билирубинемия	повышение активности печеночных ферментов (включая аспартатамино-трансферазу (АСТ), аланинами-трансферазу (АЛТ))
	3 - <10%	нарушения функции печени, повышение концентрации щелочной фосфатазы, гепатит, повышение активности печеночных ферментов (включая аспартамино-трансферазу (АСТ), аланинаминотра нсферазу (АЛТ))	нарушения функции печени, повышение концентрации щелочной фосфатазы, желтуха, повышение актив-ности печеночных ферментов (включая АСТ, (АЛТ))	желтуха
Нарушение 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, доброкачествен-ные новообразования кожи, грибковый дерматит, опоясывающий лишай, гирсутизм, рак кожи, зуд, гипертрофия кожи, в т.ч. актинический кератоз, повышенная	доброкачественные новообразования кожи, грибковый дерматит, геморрагии, рак кожи, зуд, гипертрофия кожи, повышенная потливость, кожные язвы, труднозаживающие раны, целлюлит	акне, грибковый дерматит, геморрагии, простой герпес, опоясывающий лишай, гирсутизм, доброкачественные новообразования кожи, кожные язвы, везикулопустулезная сыпь, целлюлит, отек мошонки, абсцессы

		Нежелательные явления после пересадки почки (n=991)*	**Нежелательные явления после пересадки сердца (n=289)****	**Нежелательные явления после пересадки печени (n=277)*****
		потливость, кожные язвы, сыпь		
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, мышечная слабость	боли в суставах, боли в шее	боли в суставах, судороги в ногах, боли в мышцах, 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,	кисты (в том числе лимфоцеле и гидроцеле), отеки лица, гриппоподоб-	кисты (в том числе лимфоцеле и гидроцеле), гриппоподобный син-

		Нежелательные явления после пересадки почки (n=991)*	**Нежелательные явления после пересадки сердца (n=289)****	**Нежелательные явления после пересадки печени (n=277)*****
		гриппоподобный синдром, недомогание, тазовая боль	ный синдром, недомогание, тазовая боль, бледность кожных покровов	дром, 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, гиперхолестеринемия, 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 щелочной фосфатазы, повышение активности ферментов (гаммаглутамилтранспептидазы, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ)) в сыворотке	повышение активности щелочной фосфатазы, гипокальциемия, гипохлоремия, гипогликемия, гипопротеинемия, гипофосфатемия	повышение активности щелочной фосфатазы, повышение активности ферментов (аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ)) в сыворотке крови, гиперхолестеринемия, гиперлипидемия, гиперфосфатемия, гипонатриемия

		Нежелательные явления после пересадки почки (n=991)*	Нежелательные явления после пересадки сердца (n=289)**	Нежелательные явления после пересадки печени (n=277)***
		крови, повышение концентрации креатинина сыворотки крови, гипер-кальциемия, гиперлипидемия, гипо-кальциемия, гипогликемия, гипопро-теинемия, гиперурикемия		

*(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 наружного уха, пороки развития челюстно-лицевой области, пороки развития сердца и нервной системы) у пациенток, принимавших ММФ во время беременности в комбинации с другими иммунодепрессантами. Зарегистрированы случаи

самопроизвольного выкидыша 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.

Передозировка

Ожидается, что передозировка ММФ вероятно приведет к чрезмерной иммуносупрессии (как следствие этого к повышению чувствительности к инфекциям) и угнетению костного мозга (см. раздел «Особые указания»). В случае развития нейтропении прием препарата ММФ 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 её экскрецию.

Взаимодействия с другими лекарственными средствам

Ацикловир

При одновременном применении ММФ и ацикловира наблюдались более высокие концентрации МФКГ и ацикловира в плазме, чем при применении 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 ММФ с антацидами (алюминия и магния гидроксид) и с ингибиторами протонного насоса (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 применения разовой дозы ММФ 1,5 г у здоровых добровольцев, 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 (см. раздел «Особые указания»).

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 или 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. Необходимо соблюдать осторожность при переходе с комбинированной терапии, включающей иммунодепрессанты, 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.

Телмисартан

Одновременное применение с ММФ 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 UGT1A9. Не было выявлено клинических проявлений лекарственного взаимодействия при сравнении частоты отторжения трансплантата и профилей нежелательных явлений у пациентов, получающих ММФ 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) применяют у пациентов с почечной недостаточностью, необходимо тщательно наблюдать пациентов.

Пероральные контрацептивы

ММФ не влияет на фармакокинетику пероральных контрацептивов. В исследовании при участии 18 женщин с псориазом при одновременном приеме на протяжении 3 менструальных циклов ММФ (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 ММФ на концентрации прогестерона, лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). 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 (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

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 применение ММФ не влияло на концентрацию такролимуса. У пациентов 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 ММФ и циклоспорина приводил к уменьшению экспозиции МФК на 30-50 % по сравнению с пациентами, получающими 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.

Антибиотики, приводящие к гибели бактерий, продуцирующих β-глюкуронидазу в кишечнике (например, антибиотики из группы аминогликозидов, цефалоспоринов, фторхинолонов и пенициллинов), могут нарушать печеночно-кишечную рециркуляцию

МФКГ/МФК, что в свою очередь может привести к снижению системной экспозиции МФК.

Доступна информация о следующих антибиотиках.

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

Норфлоксацин и метронидазол

Применение норфлоксацина в комбинации с метронидазолом снижает AUC_{0-48} МФК на 30 % после однократного приема ММФ. При отдельном применении одного из этих антибиотиков такое влияние на системную экспозицию МФК отсутствует.

Триметоприм/сульфаметоксазол

При комбинированном применении с триметоприм/сульфаметоксазолом влияние на системную экспозицию МФК (AUC, C_{max}) не отмечалось.

Другие взаимодействия

При одновременном применении пробенецида и ММФ обезьянами 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 применяться через 2 часа после приема ММФ, 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 применении 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 пациентов 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 пациентов - носителей вирусов гепатита В или С, получавших иммуносупрессивную терапию. Случаи развития ПМЛ, ассоциированные с JC-вирусом, 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 с иммуносупрессией при наличии неврологических симптомов следует провести дифференциальную диагностику ПМЛ и рекомендовать консультации невролога. У пациентов, перенесших трансплантацию почки и 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. 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 снижении иммуносупрессии.

Система крови и иммунная система

Случаи развития ПККА наблюдались у пациентов, принимавших ММФ в комбинации с другими иммунодепрессивными препаратами. Механизм развития ПККА при применении ММФ не известен, равно как и вклад других иммунодепрессантов и их комбинации. В

некоторых случаях ПККА была обратимой после снижения дозы препарата ММФ 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, кровотечений 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 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 у пациентов 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 иммунодепрессанты, 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 препарата ММФ. 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

При применении ММФ отмечались случаи врожденных пороков развития. У пациентов 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 пациентам 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 пациентам, перенесшим пересадку сердца или печени и имеющим тяжелую почечную недостаточность, отсутствуют. У пациентов 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 разламывать таблетки препарата.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, 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

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 250 мг и 500 мг.

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 4, 50, 100 таблеток в банку из полимерных материалов с винтовой горловиной и крышкой навинчиваемой из полипропилена и полиэтилена низкого давления.

По 300 или 500 таблеток в контейнеры, снабженные крышкой, из полиэтилена низкого давления или из полиэтилена высокого давления. Каждый контейнер снабжают инструкцией по применению.

Каждую банку или 1, 3, 5, 10, 15, 30 или 50 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Срок годности

3 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускается по рецепту.

Производитель

АО «ВЕРОФАРМ»

Юридический адрес: Россия, 107023, г. Москва, Барабанный пер., д. 3.

Адрес производства и принятия претензий: Россия, 308013, г. Белгород, ул. Рабочая, д. 14.

Тел.: (4722) 21-32-26; факс: (4722) 21-34-71.

Начальник Управления по клиническим
исследованиям и регуляторной деятельности
АО «ВЕРОФАРМ» Г.А. Кузнецова