МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

МИКОФЕНОЛАТА МОФЕТИЛ-ТЛ

МИНЗДРАВ РОССИИ
020922
СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер: ЛП-001706

Торговое наименование: МИКОФЕНОЛАТА МОФЕТИЛ-ТЛ

Международное непатентованное или группировочное наименование: микофенолата мофетил

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Действующее вещество: микофенолата мофетил – 500,00 мг;

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая тип 101, повидон-К90, кроскармеллоза натрия, магния стеарат;

Пленочная оболочка: Опадрай II 85F48105 белый [поливиниловый спирт, макрогол 4000, тальк, титана диоксид].

Описание

Таблетки круглые двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой белого цвета. Ядро таблетки белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессивное средство

Код АТХ: L04AA06

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Иммунодепрессант, ингибитор инозинмонофосфатдегидрогеназы (ИМФДГ).

Микофенолата мофетил (ММФ) представляет собой 2-морфолиноэтиловый эфир микофеноловой кислоты (МФК). МФК – мощный селективный неконкурентный и обратимый ингибитор 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 инозинмонофосфата 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, ортоклоном мышиных моноклональных антител (OKT3), циклоспорином и глюкокортикостероидами.

Профилактика отторжения трансплантатов

Взрослые

Безопасность и эффективность ММФ в комбинации с глюкокортикостероидами и циклоспорином оценивались у пациентов 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 с участием 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/сут снижал кумулятивную частоту гибели трансплантата и летальности за 12 месяцев после трансплантации почки, но в дозе 3 г/сут увеличивал частоту преждевременного выбывания из исследования по любой причине.

Дети

У детей после трансплантации почки во всех возрастных группах прием ММФ (порошок для приготовления суспензии) осуществлялся в дозах 600 мг/м^2 2 раза в сутки (до 1 г 2 раза в сутки).

Общая частота случаев гистологически доказанного отторжения к 6-му 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 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

Применение максимальных доз препарата в исследованиях канцерогенности у животных приводило к 2–3-кратному увеличению системной экспозиции (площадь под кривой «концентрация–время» (AUC) или максимальная концентрация – C_{max}) по сравнению с таковой у пациентов после трансплантации почки (получающих препарат в рекомендованной терапевтической дозе 2 г в сутки) и к 1,3–2-кратному увеличению по сравнению с системной экспозицией у пациентов после пересадки сердца (получающих препарат в рекомендованной терапевтической дозе 3 г в сутки). При этом 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 отмечались 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/сут, 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 (C_{max}) – примерно на 40% ниже, чем в позднем посттрансплантационном периоде (3–6 месяцев после пересадки).

Прием пищи не влияет на степень всасывания ММФ ($AUC_{МФК}$) при его применении по 1,5 г 2 раза в сутки у пациентов после трансплантации почки, однако C_{max} МФК при приеме препарата во время еды снижается на 40%.

При исследовании биоэквивалентности двух пероральных форм выпуска ММФ было показано, что 2 таблетки по 500 мг эквивалентны 4 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 почками, а 6% – через кишечник. Большая часть (около 87%) введенной дозы выводится почками в виде МФКГ. Незначительные количества препарата (<1% дозы) выводятся почками 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 глюкуронида с желчью. 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. Печеночно-кишечная рециркуляция мешает точному определению параметров диспозиции МФК, давая возможность определить лишь кажущиеся объемы. Примерные значения клиренса у здоровых добровольцев составляли 10,6 л/ч, при этом период полувыведения составлял 17 часов. У пациентов после трансплантации средние значения клиренса были выше (в пределах 11,9–34,9 л/ч), а средний период полувыведения короче (5–11 часов). При этом разница между пациентами после трансплантации почки, печени или сердца была небольшая. У отдельных пациентов данные параметры выведения различаются в зависимости от типа сопутствующей терапии другими иммуносупрессантами, времени после трансплантации, концентрации альбумина в плазме крови и функции почек. Указанные факторы объясняют снижение экспозиции при одновременном применении

препарата МИКОФЕНОЛАТА МОФЕТИЛ-ТЛ и циклоспорина (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»), а также тенденцию к увеличению концентрации МФК в плазме по прошествии времени после трансплантации по сравнению с концентрацией сразу после трансплантации (см. подразделы «Всасывание» и «Распределение» выше).

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Пациенты с почечной недостаточностью. 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 «Способ применения и дозы», подраздел «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 2 раза в сутки (максимально до 1 г 2 раза в сутки) $AUC_{МФК}$ сравнима с таковой у взрослых пациентов после пересадки почки,

получающих препарат в дозе 1 г 2 раза в сутки, в раннем и позднем посттрансплантационном периоде. Значения $AUC_{МФК}$ не различались между возрастными группами в раннем и позднем трансплантационном периоде.

Изменений фармакокинетики ММФ и его метаболитов у пациентов *пожилого возраста (≥65 лет)* по сравнению с пациентами более молодого возраста после трансплантации не обнаружено.

Показания к применению

В составе комбинированной терапии с циклоспорином и глюкокортикостероидами:

- Взрослые и дети с площадью поверхности тела >1,5 м^2 (примерный детский возраст – старше 14 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 индивидуальная чувствительность к ММФ, МФК и другим компонентам препарата.
- Дефицит гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы (редкие генетические заболевания, обусловленные наследственным дефицитом гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы – при синдромах Лёша–Найхана и Келли–Сигмиллера).
- Одновременный прием с азатиоприном (оба препарата угнетают костный мозг, их одновременный прием не изучался).
- Дети с площадью поверхности тела <1,5 м^2 (примерный детский возраст – до 14 лет).
- Беременность (применение ММФ противопоказано во время беременности вследствие его мутагенного и тератогенного потенциала).
- Женщины детородного возраста, не использующие высокоэффективные методы контрацепции.
- Женщины с репродуктивным потенциалом без предварительного проведения теста на беременность, чтобы исключить непреднамеренное применение препарата при беременности.
- Период грудного вскармливания.

С осторожностью

- Заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в фазе обострения.
- Переход с комбинированной терапии, включающей иммуносупрессанты, обладающие влиянием на печеночно-кишечную рециркуляцию МФК, например, циклоспорин, на терапию препаратами, лишенными данного эффекта, например, такролимусом, сиролимусом и белатацептом, и наоборот.
- Одновременное применение препаратов, оказывающих влияние на печеночно-кишечный цикл МФК, например, колестирамина, севеламера, антибиотиков, и глюкуронирование, например, исавуконазола и телмисартана.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Применение препарата МИКОФЕНОЛАТА МОФЕТИЛ-ТЛ противопоказано у женщин с детородным потенциалом, не использующих высокоэффективные методы контрацепции.

Диагностика беременности

Перед началом терапии препаратом МИКОФЕНОЛАТА МОФЕТИЛ-ТЛ у пациенток с детородным потенциалом должны быть получены отрицательные результаты 2 тестов на беременность при использовании методов анализа сыворотки или мочи с чувствительностью не менее 25 мМЕ/мл для исключения непреднамеренного воздействия ММФ на эмбрион. Рекомендуется проведение второго теста через 8–10 дней после первого теста. В случае трансплантации от умерших доноров, если возможность проведения 2 отдельных тестов на беременность с интервалом 8–10 дней отсутствует (ввиду временных ограничений доступности трансплантата), первый тест на беременность должен быть проведен непосредственно перед началом терапии, а второй – через 8–10 дней после первого.

Повторные тесты на беременность должны проводиться в зависимости от клинических показаний (например, после сообщения о нарушении правил контрацепции). 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.

Контрацепция

Женщины

Применение препарата МИКОФЕНОЛАТА МОФЕТИЛ-ТЛ противопоказано у женщин с детородным потенциалом, не использующих высокоэффективные методы контрацепции. Перед началом терапии пациенток с репродуктивным потенциалом необходимо

проинформировать о повышенном риске смерти плода и врожденных пороках развития; следует провести консультацию о мерах предотвращения беременности и ее планировании. Женщины с детородным потенциалом должны использовать два надежных метода контрацепции одновременно, один из которых должен быть высокоэффективным, до начала терапии, во время терапии и в течение 6 недель после прекращения терапии препаратом МИКОФЕНОЛАТА МОФЕТИЛ-ТЛ, если воздержание от половой жизни невозможно.

Мужчины

Клинические данные о воздействии препарата МИКОФЕНОЛАТА МОФЕТИЛ-ТЛ на отцовский организм ограниченны и не содержат свидетельств о повышенном риске развития врожденных пороков или выкидыша вследствие приема ММФ отцом. МФК является мощным тератогеном. Неизвестно, присутствует ли МФК в сперме. Согласно расчетам, основанным на результатах исследований у животных, максимальное количество МФК, которое потенциально может быть передано женщине, настолько мало, что его влияние будет маловероятным. Исследования у животных показали генотоксичность ММФ в концентрациях, лишь немного превышающих терапевтические экспозиции у человека, поэтому риск генотоксического действия на сперматозоиды не может быть полностью исключен. Таким образом, рекомендуются следующие предупредительные меры: ведущим половую жизнь пациентам-мужчинам или половым партнершам пациентов-мужчин следует использовать надежные методы контрацепции во время лечения пациента-мужчины препаратом МИКОФЕНОЛАТА МОФЕТИЛ-ТЛ и в течение 90 дней после прекращения терапии. Пациентам-мужчинам с репродуктивным потенциалом должно быть известно о потенциальных рисках зачатия ребенка; их следует обсудить с квалифицированным медицинским специалистом.

Беременность

Применение препарата МИКОФЕНОЛАТА МОФЕТИЛ-ТЛ противопоказано во время беременности, так как он обладает мутагенным и тератогенным потенциалом. Препарат МИКОФЕНОЛАТА МОФЕТИЛ-ТЛ относится к группе тератогенных для человека препаратов и повышает риск спонтанных абортов (в основном в I триместре) и врожденных пороков развития при применении матерью во время беременности. Согласно данным литературы, риск спонтанных абортов у пациенток, получавших ММФ, составил 45–49%, в то время как у пациенток, получавших лечение другими иммуносупрессантами после трансплантации солидных органов, такой риск составляет 12–33%. Согласно опубликованным данным, у 23–27% живых новорожденных, которые подверглись воздействию ММФ в период внутриутробного развития, наблюдались врожденные пороки

развития (включая множественные пороки развития у отдельных детей). При этом риск пороков развития у живых новорожденных составляет приблизительно 2–3% в общей популяции и приблизительно 4–5% у пациентов, перенесших трансплантацию солидных органов, получающих лечение другими иммуносупрессантами (не ММФ). У детей пациенток, получавших лечение ММФ в комбинации с другими иммуносупрессантами во время беременности, при пострегистрационном применении наблюдались врожденные пороки развития, включая множественные пороки развития.

Наиболее часто отмечались следующие пороки развития:

- аномалии развития уха (например, аномалия формы или отсутствие наружного уха), атрезия наружного слухового прохода (среднего уха);
- пороки развития лица, такие как расщепленная губа, расщепленное небо, микрогнатия и гипертелоризм глазниц;
- аномалии развития глаза (например, колобома);
- аномалии сердца, такие как дефект межпредсердной и межжелудочковой перегородок;
- пороки развития пальцев (например, полидактилия, синдактилия);
- трахеоэзофагеальные пороки развития (например, атрезия пищевода);
- пороки развития нервной системы (такие как незаращение дужек позвонков);
- пороки развития почек.

Отдельные сообщения о следующих пороках развития:

- микрофтальм;
- врожденная киста сосудистого сплетения;
- агенез прозрачной перегородки;
- агенез обонятельного нерва.

Эти явления согласуются с данными исследований тератогенности у крыс и кроликов, в которых отмечались резорбция плодов и врожденные пороки развития; при этом токсическое действие на материнский организм отсутствовало.

Период грудного вскармливания

Выделяется ли препарат МИКОФЕНОЛАТА МОФЕТИЛ-ТЛ с женским грудным молоком, неизвестно. Препарат МИКОФЕНОЛАТА МОФЕТИЛ-ТЛ противопоказан в период грудного вскармливания в связи с возможностью серьезных нежелательных реакций у детей, находящихся на грудном вскармливании. Согласно данным исследований, у крыс ММФ выделяется с молоком. Значимость данной информации для человека неизвестна.

Способ применения и дозы

Внутрь.

Применение препарата следует начинать и проводить специалистам по трансплантологии, имеющим соответствующую квалификацию.

Также см. инструкции по медицинскому применению глюкокортикостероидов и циклоспорина, которые применяются в комбинации с ММФ.

Профилактика отторжения трансплантата почки

Прием препарата необходимо начать в течение 72 часов после проведения операции трансплантации. Пациентам с почечными трансплантатами рекомендуется прием ММФ по 1 г 2 раза в сутки (суточная доза 2 г). Хотя в клинических исследованиях было показано, что доза 1,5 г 2 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 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

Пациенты с нейтропенией

При нейтропении (абсолютное число нейтрофилов <1300/мкл) необходимо прервать лечение ММФ или уменьшить его дозу и тщательно наблюдать пациента (см. раздел «Особые указания»).

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов, перенесших пересадку почки, с тяжелой хронической почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации <25 мл/мин/1,73 м^2) вне ближайшего посттрансплантационного периода следует избегать доз выше 1 г 2 раза в сутки.

Коррекция дозы пациентам с задержкой функции почечного трансплантата не рекомендуется, однако таким пациентам необходимо тщательное наблюдение (см. раздел «Фармакологические свойства»). Данные по пациентам с тяжелой почечной недостаточностью, перенесшим пересадку сердца или печени, отсутствуют.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Пациентам, перенесшим пересадку почки и имеющим тяжелое поражение паренхимы печени, коррекция дозы не рекомендуется (см. раздел «Фармакологические свойства»). Данные по пациентам с тяжелым поражением паренхимы печени, перенесшим пересадку сердца, отсутствуют.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста (65 лет и старше), перенесших пересадку почки, рекомендуемая доза ММФ составляет 1 г 2 раза в сутки, а после пересадки сердца или печени – 1,5 г 2 раза в сутки (см. раздел «Особые указания»).

Пациенты детского возраста

Профилактика отторжения трансплантата почки: у пациентов детского возраста, перенесших трансплантацию почки, при площади поверхности тела более 1,5 $м^2$ возможно применение таблеток по 1 г 2 раза в сутки (суточная доза 2 г). Данные по безопасности и эффективности препарата у детей после пересадки сердца и печени отсутствуют.

Побочное действие

Резюме профиля безопасности

Всего 1557 пациентов получали ММФ для профилактики острого отторжения трансплантата в рамках 5 клинических исследований. Из них 991 пациент принимал участие в 3 исследованиях после пересадки почки, 227 пациентов – в 1 исследовании после пересадки печени и 289 пациентов – в 1 исследовании после пересадки сердца. Азатиоприн был препаратом сравнения в исследованиях после пересадки сердца и печени, а также в 2 исследованиях после пересадки почки; в 1 исследовании после пересадки почки пациенты в группе сравнения получали плацебо. Во всех группах клинических исследований пациенты получали циклоспорин и глюкокортикостероиды.

Типы нежелательных реакций, наблюдавшихся при пострегистрационном применении ММФ, были схожи с таковыми, наблюдавшимися в ходе контролируемых клинических исследований у пациентов с почечными, сердечными и печеночными трансплантатами.

Наиболее частыми и/или серьезными нежелательными реакциями, связанными с применением ММФ в комбинации с циклоспорином и глюкокортикостероидами, были диарея, лейкопения, сепсис и рвота. Также есть данные о повышении частоты развития некоторых типов инфекций (см. раздел «Особые указания»).

Перечень нежелательных реакций

Нежелательные реакции, наблюдавшиеся в ходе клинических исследований и пострегистрационного применения ММФ (см. табл. 1), сгруппированы по классам систем органов медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности (MedDRA) в

соответствии с наблюдавшейся частотой. Для описания частоты развития нежелательных реакций используется следующая классификация: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); редко (≥1/10 000, <1/1000); очень редко (<1/10 000).

Ввиду значительных различий между наблюдавшимися частотами возникновения определенных нежелательных реакций в зависимости от показаний в таблице 1 частоты нежелательных реакций представлены отдельно для пациентов с почечными, сердечными и печеночными трансплантатами.

Таблица 1. Перечень нежелательных реакций, которые наблюдались у пациентов, получающих ММФ, в клинических исследованиях и при пострегистрационном применении

Нежелательная реакция (MedDRA)/класс систем органов	**Почечный трансплантат (n=991)**	**Печеночный трансплантат (n=277)**	**Сердечный трансплантат (n=289)**
	частота	**частота**	**частота**
Инфекционные и паразитарные заболевания			
Бактериальные инфекции	Очень часто	Очень часто	Очень часто
Грибковые инфекции	Часто	Очень часто	Очень часто
Протозойные инфекции	Нечасто	Нечасто	Нечасто
Вирусные инфекции	Очень часто	Очень часто	Очень часто
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)			
Доброкачественные новообразования кожи	Часто	Часто	Часто
Лимфома	Нечасто	Нечасто	Нечасто
Лимфопролиферативные заболевания	Нечасто	Нечасто	Нечасто
Новообразование	Часто	Часто	Часто
Рак кожи	Часто	Нечасто	Часто
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы			
Анемия	Очень часто	Очень часто	Очень часто
Парциальная красноклеточная аплазия (ПККА)	Нечасто	Нечасто	Нечасто
Нарушение функции красного мозга	Нечасто	Нечасто	Нечасто
Экхимоз	Часто	Часто	Очень часто
Лейкоцитоз	Часто	Очень часто	Очень часто
Лейкопения	Очень часто	Очень часто	Очень часто
Панцитопения	Часто	Часто	Нечасто
Псевдолимфома	Нечасто	Нечасто	Часто
Тромбоцитопения	Часто	Очень часто	Очень часто
Нарушения со стороны обмена веществ и питания			
Ацидоз	Часто	Часто	Очень часто
Гиперхолестеринемия	Очень часто	Часто	Очень часто
Гипергликемия	Часто	Очень часто	Очень часто
Гиперкалиемия	Часто	Очень часто	Очень часто
Гиперлипидемия	Часто	Часто	Очень часто
Гипокальциемия	Часто	Очень часто	Часто

Нежелательная реакция (MedDRA)/класс систем органов	Почечный трансплантат (n=991)	Печеночный трансплантат (n=277)	Сердечный трансплантат (n=289)
	частота	частота	частота
Гипокалиемия	Часто	Очень часто	Очень часто
Гипомагниемия	Часто	Очень часто	Очень часто
Гипофосфатемия	Очень часто	Очень часто	Часто
Гиперурикемия	Часто	Часто	Очень часто
Подагра	Часто	Часто	Очень часто
Снижение массы тела	Часто	Часто	Часто
Нарушения психики			
Спутанность сознания	Часто	Очень часто	Очень часто
Депрессия	Часто	Очень часто	Очень часто
Бессонница	Часто	Очень часто	Очень часто
Ажитация	Нечасто	Часто	Очень часто
Тревожность	Часто	Очень часто	Очень часто
Патологическое мышление	Нечасто	Часто	Часто
Нарушения со стороны нервной системы			
Головокружение	Часто	Очень часто	Очень часто
Головная боль	Очень часто	Очень часто	Очень часто
Гипертонус	Часто	Часто	Очень часто
Парестезия	Часто	Очень часто	Очень часто
Сонливость	Часто	Часто	Очень часто
Тремор	Часто	Очень часто	Очень часто
Судороги	Часто	Часто	Часто
Дисгевзия	Нечасто	Нечасто	Часто
Нарушения со стороны сердца			
Тахикардия	Часто	Очень часто	Очень часто
Нарушения со стороны сосудов			
Артериальная гипертензия	Очень часто	Очень часто	Очень часто
Артериальная гипотензия	Часто	Очень часто	Очень часто
Лимфоцеле	Нечасто	Нечасто	Нечасто
Венозный тромбоз	Часто	Часто	Часто
Вазодилатация	Часто	Часто	Очень часто
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения			
Бронхоэктаз	Нечасто	Нечасто	Нечасто
Кашель	Очень часто	Очень часто	Очень часто
Одышка	Очень часто	Очень часто	Очень часто
Интерстициальное заболевание легких	Нечасто	Очень редко	Очень редко
Плевральный выпот	Часто	Очень часто	Очень часто
Легочный фиброз	Очень редко	Нечасто	Нечасто
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта			
Вздутие живота	Часто	Очень часто	Часто
Боль в животе	Очень часто	Очень часто	Очень часто
Колит	Часто	Часто	Часто
Запор	Очень часто	Очень часто	Очень часто
Снижение аппетита	Часто	Очень часто	Очень часто
Диарея	Очень часто	Очень часто	Очень часто
Диспепсия	Очень часто	Очень часто	Очень часто
Эзофагит	Часто	Часто	Часто
Отрыжка	Нечасто	Нечасто	Часто
Метеоризм	Часто	Очень часто	Очень часто
Гастрит	Часто	Часто	Часто

Нежелательная реакция (MedDRA)/класс систем органов	Почечный трансплантат (n=991)	Печеночный трансплантат (n=277)	Сердечный трансплантат (n=289)
	частота	частота	частота
Желудочно-кишечное кровотечение	Часто	Часто	Часто
Желудочно-кишечная язва	Часто	Часто	Часто
Гиперплазия десен	Часто	Часто	Часто
Кишечная непроходимость	Часто	Часто	Часто
Язвы ротовой полости	Часто	Часто	Часто
Тошнота	Очень часто	Очень часто	Очень часто
Панкреатит	Нечасто	Часто	Нечасто
Стоматит	Часто	Часто	Часто
Рвота	Очень часто	Очень часто	Очень часто
Нарушения со стороны иммунной системы			
Гиперчувствительность	Нечасто	Часто	Часто
Гипогаммаглобулинемия	Нечасто	Очень редко	Очень редко
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей			
Увеличение активности щелочной фосфатазы в крови	Часто	Часто	Часто
Увеличение активности лактатдегидрогеназы в крови	Часто	Нечасто	Очень часто
Увеличение активности «печеночных» ферментов	Часто	Очень часто	Очень часто
Гепатит	Часто	Очень часто	Нечасто
Гипербилирубинемия	Часто	Очень часто	Очень часто
Желтуха	Нечасто	Часто	Часто
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей			
Акне	Часто	Часто	Очень часто
Алопеция	Часто	Часто	Часто
Сыпь	Часто	Очень часто	Очень часто
Гипертрофия кожи	Часто	Часто	Очень часто
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани			
Артралгия	Часто	Часто	Очень часто
Мышечная слабость	Часто	Часто	Очень часто
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей			
Увеличение уровня креатинина в крови	Часто	Очень часто	Очень часто
Увеличение уровня мочевины в крови	Нечасто	Очень часто	Очень часто
Гематурия	Очень часто	Часто	Часто
Нарушение функции почек	Часто	Очень часто	Очень часто
Общие расстройства и нарушения в месте введения			
Астения	Очень часто	Очень часто	Очень часто
Озноб	Часто	Очень часто	Очень часто
Отек	Очень часто	Очень часто	Очень часто
Грыжа	Часто	Очень часто	Очень часто
Недомогание	Часто	Часто	Часто
Боль	Часто	Очень часто	Очень часто
Пирексия	Очень часто	Очень часто	Очень часто
Впервые возникший острый воспалительный синдром,	Нечасто	Нечасто	Нечасто

Нежелательная реакция (MedDRA)/класс систем органов	Почечный трансплантат (n=991)	Печеночный трансплантат (n=277)	Сердечный трансплантат (n=289)
	частота	частота	частота
связанный с ингибиторами синтеза пуринов			

Примечание: 991 (2 г/3 г ММФ один раз в сутки), 289 (3 г ММФ один раз в сутки) и 277 (2 г ММФ внутривенно/3 г ММФ внутрь один раз в сутки) пациентов получали терапию в рамках исследований III фазы для предотвращения отторжения почечного, сердечного и печеночного трансплантата соответственно.

Описание отдельных нежелательных реакций

Злокачественные новообразования

У пациентов, которые получают комбинированную иммуносупрессивную терапию, в том числе ММФ, отмечается повышенный риск развития лимфом и других злокачественных новообразований, особенно новообразований кожи (см. раздел «Особые указания»). Трехлетние данные по безопасности у пациентов после пересадки почки и сердца не выявили каких-либо неожиданных изменений в показателе заболеваемости злокачественными новообразованиями по сравнению с годичными показателями. После пересадки печени пациентов наблюдали в течение 1–3 лет.

Инфекции

У всех пациентов, получающих иммуносупрессанты, риск бактериальных, вирусных и грибковых инфекций (некоторые из которых могут привести к летальному исходу), включая оппортунистические инфекции и латентную вирусную реактивацию, повышен. Риск возрастает с увеличением степени иммуносупрессии (см. раздел «Особые указания»). Наиболее серьезными инфекциями были сепсис, перитонит, менингит, эндокардит, туберкулез и атипичная микобактериальная инфекция. В контролируемых клинических исследованиях у пациентов, получающих ММФ (2 г или 3 г один раз в сутки) в комбинации с другими иммуносупрессантами после пересадки почки, сердца и печени, наиболее часто встречались оппортунистические инфекции, вызванные *Candida mucocutaneous*, цитомегаловирусная (ЦМВ) виремия/ЦМВ-синдром и простой герпес (Herpes simplex). Пациентов наблюдали как минимум в течение 1 года после пересадки. Доля пациентов с ЦМВ-виремией/синдромом составила 13,5%.

У пациентов, получавших иммуносупрессанты, в том числе ММФ, отмечались случаи нефропатии, ассоциированной с ВК-вирусом, а также прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ), ассоциированной с JC-вирусом.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Цитопении, включая лейкопению, анемию, тромбоцитопению и панцитопению, являются установленным риском, связанным с применением ММФ, и могут привести или способствовать возникновению инфекций и кровотечений (см. раздел «Особые указания»). Отмечались агранулоцитоз и нейтропения; таким образом, пациенты, получающие ММФ, должны находиться под регулярным наблюдением (см. раздел «Особые указания»). Также сообщалось о развитии апластической анемии и нарушении функции костного мозга у пациентов, получавших терапию ММФ, некоторые из этих случаев были с летальным исходом.

У пациентов, получавших лечение ММФ, отмечались случаи парциальной красноклеточной аплазии (ПККА) (см. раздел «Особые указания»).

Наблюдались отдельные случаи патологической морфологии нейтрофилов (включая приобретенную аномалию Пельгера–Хьюэта), не сопровождавшиеся нарушением функции нейтрофилов. Данные изменения могут свидетельствовать о сдвиге степени зрелости нейтрофилов влево в анализах крови, что может быть ошибочно расценено как признаки инфекции у пациентов с иммуносупрессией (как, например, у пациентов, получающих ММФ).

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Наиболее серьезными нарушениями со стороны желудочно-кишечного тракта были язвы и кровотечения, которые являются установленными рисками при применении ММФ. В опорных клинических исследованиях часто наблюдались язвы ротовой полости, желудка, кишечника, эзофагеальные и дуоденальные язвы, во многих случаях осложнявшиеся кровотечениями; наблюдались кровавая рвота, мелена и геморрагические формы гастрита и колита. Наиболее частыми нарушениями со стороны желудочно-кишечного тракта были диарея, тошнота, рвота. Эндоскопическое обследование пациентов с диареей, вызванной приемом ММФ, выявило отдельные случаи атрофии кишечных ворсинок (см. раздел «Особые указания»).

Гиперчувствительность

Отмечались реакции гиперчувствительности, включая ангионевротический отек и анафилактические реакции.

Влияние на течение беременности, послеродовые и перинатальные состояния

У пациенток, получавших ММФ, зарегистрированы случаи самопроизвольного выкидыша, в основном в I триместре беременности (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

Врожденные нарушения

В пострегистрационном периоде зарегистрированы случаи врожденных пороков развития у детей пациенток, принимавших ММФ во время беременности в комбинации с другими иммуносупрессантами.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

У пациентов, получавших лечение ММФ в комбинации с другими иммуносупрессантами, зарегистрированы отдельные сообщения об интерстициальном заболевании легких и легочном фиброзе; некоторые из этих случаев были с летальным исходом. Кроме того, отмечались случаи бронхоэктаза у детей и взрослых.

Нарушения со стороны иммунной системы

У пациентов, получавших ММФ в комбинации с другими иммуносупрессантами, отмечалась гипогаммаглобулинемия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

В опорных клинических исследованиях очень часто наблюдались отеки, включая периферические отеки, отеки лица и мошонки. Также очень часто отмечались случаи скелетно-мышечной боли, а именно миалгия, боли в шее и спине. Кроме того, в ходе пострегистрационного применения был описан впервые возникший острый воспалительный синдром, связанный с ингибиторами синтеза пуринов. Данный синдром описывался как парадоксальная провоспалительная реакция, вызванная ММФ и другими ингибиторами синтеза пуринов. Указанная реакция характеризуется лихорадкой, артралгиями, артритом, мышечной болью и повышением уровня воспалительных маркеров. Согласно обобщенным литературным отчетам, после прекращения применения препарата отмечается быстрое улучшение состояния.

Особые группы пациентов

Пациенты детского возраста

Тип нежелательных реакций и частота их возникновения в клиническом исследовании при пероральном приеме ММФ в дозе 600 мг/м^2 2 раза в сутки у детей в возрасте от 2 до 18 лет (n=92) практически не отличались от таковых у взрослых пациентов, получавших препарат в дозе 1 г 2 раза в сутки. Однако такие побочные реакции, связанные с лечением, как диарея, лейкопения, сепсис, инфекции, анемия, чаще встречались у детей, особенно в возрасте до 6 лет, по сравнению со взрослыми пациентами.

Пациенты пожилого возраста

Пациенты пожилого возраста (65 лет и старше) могут в целом быть подвержены большему риску развития нежелательных реакций из-за иммуносупрессии.

У пациентов пожилого возраста, получающих препарат МИКОФЕНОЛАТА МОФЕТИЛ-ТЛ в рамках комбинированной иммуносупрессивной терапии, риск некоторых инфекций

(включая тканевые инвазивные формы манифестной ЦМВ-инфекции), а также, возможно, желудочно-кишечных кровотечений и отека легких может быть выше, чем у пациентов более молодого возраста (см. раздел «Особые указания»).

Передозировка

Данные о передозировке ММФ были получены в клинических исследованиях и при пострегистрационном применении. В большинстве случаев данных о нежелательных явлениях не зарегистрировано. Если при передозировке наблюдались нежелательные явления, они совпадали с известным профилем безопасности препарата.

Ожидается, что передозировка ММФ, вероятно, приведет к чрезмерной иммуносупрессии (и как следствие этого – к повышению чувствительности к инфекциям) и угнетению костного мозга (см. раздел «Особые указания»). В случае развития нейтропении прием препарата МИКОФЕНОЛАТА МОФЕТИЛ-ТЛ должен быть прекращен или должна быть 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 ее экскрецию.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Ацикловир

При одновременном применении ММФ и ацикловира наблюдались более высокие концентрации ацикловира в плазме, чем при применении только ацикловира. Изменения показателей фармакокинетики (а именно повышение концентрации МФКГ на 8%) МФКГ (фенольный глюкуронид МФК) были минимальными и не считаются клинически значимыми. Поскольку плазменные концентрации МФКГ, как и ацикловира, повышаются при почечной недостаточности, есть вероятность, что ММФ и ацикловир (или его пролекарства, например, валацикловир) конкурируют в отношении канальцевой секреции, что может приводить к дальнейшему повышению концентрации обоих лекарственных средств.

Антациды и ингибиторы протонного насоса

При совместном применении препарата МИКОФЕНОЛАТА МОФЕТИЛ-ТЛ с антацидами (алюминия и магния гидроксидом) и с ингибиторами протонного насоса (ИПН) (лансопразолом и пантопразолом) наблюдалось снижение концентрации МФК. Однако значительная разница между частотами отторжения трансплантата у пациентов,

принимающих препарат МИКОФЕНОЛАТА МОФЕТИЛ-ТЛ одновременно с ИПН и без таковых, отсутствовала. Данное заключение теоретически распространяется и на все антациды, так как при приеме магния и алюминия гидроксида одновременно с препаратом МИКОФЕНОЛАТА МОФЕТИЛ-ТЛ концентрация МФК снижается в гораздо меньшей степени, чем при одновременном приеме препарата МИКОФЕНОЛАТА МОФЕТИЛ-ТЛ с ИПН.

Лекарственные препараты, которые влияют на печеночно-кишечную рециркуляцию (например, колестирамин, циклоспорин, антибиотики)

Следует соблюдать осторожность при применении лекарственных препаратов, которые влияют на печеночно-кишечную рециркуляцию, в силу их потенциала снижать эффективность препарата МИКОФЕНОЛАТА МОФЕТИЛ-ТЛ.

Колестирамин

После применения разовой дозы ММФ 1,5 г у здоровых добровольцев, предварительно принимавших 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, из-за возможности снижения эффективности препарата МИКОФЕНОЛАТА МОФЕТИЛ-ТЛ (см. раздел «Особые указания»).

Циклоспорин

ММФ не влияет на фармакокинетику циклоспорина. Однако при прекращении одновременного применения циклоспорина следует ожидать увеличения $AUC_{МФК}$ – 30%. Циклоспорин влияет на печеночно-кишечную рециркуляцию МФК, что может привести к снижению экспозиции МФК примерно на 30–50% у пациентов после трансплантации почек, получающих препарат МИКОФЕНОЛАТА МОФЕТИЛ-ТЛ и циклоспорин (по сравнению с пациентами, получающими сиролимус или белатацепт с аналогичными дозами препарата МИКОФЕНОЛАТА МОФЕТИЛ-ТЛ (см. раздел «Особые указания»)). Напротив, при переходе пациентов с терапии циклоспорином на терапию иммуносупрессантами, не влияющими на печеночно-кишечную рециркуляцию МФК, следует ожидать изменения экспозиции МФК.

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 или 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 приблизительно на 50%. При продолжении антибактериальной терапии данный эффект снижается, а после прекращения терапии исчезает в течение нескольких дней. Изменение минимальной концентрации может неадекватно отражать изменение суммарной экспозиции МФК.

Таким образом, изменения дозы ММФ обычно не требуется при отсутствии клинических признаков дисфункции трансплантата. Однако в ходе комбинированной терапии и в течение нескольких дней после завершения приема антибиотиков пациентам необходим тщательный клинический мониторинг.

Норфлоксацин и метронидазол

У здоровых добровольцев значимого взаимодействия при одновременном применении ММФ отдельно с норфлоксацином или метронидазолом не наблюдалось. После однократного применения ММФ в комбинации с норфлоксацином и метронидазолом экспозиция МФК снижалась приблизительно на 30%.

Триметоприм/сульфаметоксазол

Влияния на биодоступность МФК не отмечалось.

Лекарственные препараты, влияющие на глюкуронирование (исавуконазол и телмисартан)

При одновременном применении с препаратами, влияющими на глюкуронирование МФК, ее экспозиция может изменяться.

Таким образом, при одновременном применении препарата МИКОФЕНОЛАТА МОФЕТИЛ-ТЛ с препаратами, влияющими на глюкуронирование, следует соблюдать осторожность.

Исавуконазол

При одновременном применении с исавуконазолом $AUC_{0-\infty}$ МФК увеличивалась на 35%.

Телмисартан

Одновременное применение телмисартана 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; также необходимо следовать рекомендациям по коррекции дозы ганцикловира.

Пероральные контрацептивы

При совместном применении ММФ и пероральных контрацептивов фармакокинетика и фармакодинамика последних не изменялись.

Рифампицин

У пациентов, которые не принимали циклоспорин, одновременный прием ММФ и рифампицина приводил к уменьшению экспозиции МФК на 18–70% ($AUC_{0–12}$). Рекомендуется контроль экспозиции МФК и коррекция дозы препарата МИКОФЕНОЛАТА МОФЕТИЛ-ТЛ для поддержания клинического эффекта при совместном применении.

Севеламер

Одновременное применение севеламера и МФК у взрослых и детей снижало C_{max} и $AUC_{0–12}$ МФК на 30 и 25% соответственно без каких-либо клинических последствий (например, отторжение трансплантата). Тем не менее, рекомендуется принимать препарат МИКОФЕНОЛАТА МОФЕТИЛ-ТЛ как минимум за 1 час до или через 3 часа после приема севеламера для минимизации воздействия на всасывание МФК. Данные в отношении применения препарата МИКОФЕНОЛАТА МОФЕТИЛ-ТЛ совместно с препаратами, отличными от севеламера и связывающими фосфаты, отсутствуют.

Такролимус

У пациентов после пересадки печени, начавших терапию ММФ и такролимусом, не отмечалось значимого воздействия на AUC и C_{max} МФК (активного метаболита препарата МИКОФЕНОЛАТА МОФЕТИЛ-ТЛ). Напротив, у пациентов с печеночным трансплантатом после многократного приема ММФ в дозе 1,5 г 2 раза в сутки AUC такролимуса возрастала примерно на 20%. У пациентов после трансплантации почек

применение ММФ, по-видимому, не влияло на концентрацию такролимуса (см. раздел «Особые указания»).

Живые ослабленные вакцины

Не должны вводиться пациентам в состоянии иммунодепрессии. Антителообразование в ответ на другие вакцины может быть снижено (см. раздел «Особые указания»).

Пациенты детского возраста

Исследования взаимодействий проводились только у взрослых пациентов.

Возможные 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.

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

У пациентов, получающих иммуносупрессанты, включая препарат МИКОФЕНОЛАТА МОФЕТИЛ-ТЛ, существует повышенный риск развития оппортунистических инфекций (бактериальных, грибковых, вирусных и протозойных), инфекций с летальным исходом и сепсиса (см. раздел «Побочное действие»). Подобные случаи включают реактивацию латентной вирусной инфекции, например, гепатита В или С, или инфекции, вызванной полиомавирусами (нефропатия, ассоциированная с ВК-вирусом, ПМЛ, ассоциированная с JC-вирусом). Сообщалось о случаях развития гепатита вследствие реактивации вирусов гепатита В или С у пациентов – носителей вирусов гепатита В или С, получавших иммуносупрессивную терапию. Данные инфекции часто связаны с высокой общей иммуносупрессивной нагрузкой и могут приводить к серьезным нарушениям или к

летальному исходу, что следует учитывать при проведении дифференциальной диагностики пациентов с иммуносупрессией и ухудшением функции почек или неврологическими симптомами.

Препарат МИКОФЕНОЛАТА МОФЕТИЛ-ТЛ оказывает цитостатический эффект на Т- и В-лимфоциты, таким образом, течение COVID-19 может быть более тяжелым. У пациентов с клинически значимым COVID-19 в индивидуальном порядке следует рассмотреть снижение дозы или прекращение терапии препаратом МИКОФЕНОЛАТА МОФЕТИЛ-ТЛ, принимая во внимание риск отторжения у пациентов, перенесших трансплантацию. Необходим тщательный мониторинг риска отторжения.

При применении препарата МИКОФЕНОЛАТА МОФЕТИЛ-ТЛ в комбинации с другими иммуносупрессантами наблюдались случаи гипогаммаглобулинемии при рецидивирующих инфекциях. В некоторых из этих случаев переход с препарата МИКОФЕНОЛАТА МОФЕТИЛ-ТЛ на альтернативный иммуносупрессант приводил к нормализации уровней IgG в сыворотке крови.

У пациентов с рецидивирующими инфекциями, получающих препарат МИКОФЕНОЛАТА МОФЕТИЛ-ТЛ, следует измерять уровень иммуноглобулинов в сыворотке крови. При устойчивой, клинически значимой гипогаммаглобулинемии необходимо применять соответствующие клинические меры с учетом возможных цитостатических эффектов, которые МФК оказывает на Т- и В-лимфоциты.

Доступны опубликованные данные о развитии бронхоэктазов у взрослых и детей, которые получали препарат МИКОФЕНОЛАТА МОФЕТИЛ-ТЛ в комбинации с другими иммуносупрессантами. В некоторых из этих случаев переход с препарата МИКОФЕНОЛАТА МОФЕТИЛ-ТЛ на другой иммуносупрессант приводил к снижению выраженности симптомов со стороны дыхательной системы. Риск развития бронхоэктазов может быть связан с гипогаммаглобулинемией или с прямым воздействием на легкие. Также получены отдельные сообщения об интерстициальном заболевании легких и легочном фиброзе, некоторые из которых были с летальным исходом (см. раздел «Побочное действие»). Рекомендуется обследовать пациентов со стойкими легочными симптомами, такими как кашель и одышка.

Система крови и иммунная система

Случаи развития ПККА наблюдались у пациентов, принимавших МИКОФЕНОЛАТА МОФЕТИЛ-ТЛ в комбинации с другими иммуносупрессивными препаратами. Механизм развития ПККА при применении препарата МИКОФЕНОЛАТА МОФЕТИЛ-ТЛ неизвестен, равно как и вклад других иммуносупрессантов и их комбинаций. В некоторых случаях ПККА была обратимой после снижения дозы препарата МИКОФЕНОЛАТА

МОФЕТИЛ-ТЛ или его 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, неожиданного возникновения гематом, кровотечений или других признаках нарушения функции костного мозга.

При лечении ММФ необходимо определять развернутую формулу крови в течение первого месяца еженедельно, в течение второго и третьего месяцев лечения – 2 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 «Способ применения и дозы», подраздел «Дозирование в особых случаях»). При возникновении нейтропении (абсолютное число нейтрофилов $<1,3\times10^3$/мкл) необходимо прервать лечение ММФ или уменьшить дозу, при этом проводя тщательное наблюдение за этими пациентами.

Донорство крови

Пациентам не следует быть донорами крови в период лечения и как минимум в течение 6 недель после последнего приема препарата МИКОФЕНОЛАТА МОФЕТИЛ-ТЛ.

Вакцинация

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 ИМФЛДГ, поэтому, с теоретической точки зрения, не следует применять его у пациентов с редким генетически обусловленным наследственным дефицитом гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы (при синдромах Лёша–Найхана и Келли–Сигмиллера).

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, такролимус, сиролимус и белатацепт), и наоборот. Данный переход может привести к изменению экспозиции МФК (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Терапевтический лекарственный мониторинг МФК может быть целесообразным при переходе с одного препарата комбинированной терапии на другой (например, с циклоспорина на такролимус или наоборот) или для обеспечения надлежащей иммуносупрессии у пациентов с высоким иммунологическим риском (например, риск отторжения трансплантата, терапия антибиотиками, добавление или отмена взаимодействующего препарата).

Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении препаратов, оказывающих влияние на печеночно-кишечный цикл МФК (например, колестирамин, севеламер, антибиотики), вследствие их способности понижать плазменную концентрацию и эффективность препарата МИКОФЕНОЛАТА МОФЕТИЛ-ТЛ (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Препарат МИКОФЕНОЛАТА МОФЕТИЛ-ТЛ следует принимать как минимум за 1 час до или через 3 часа после приема севеламера для минимизации воздействия на всасывание МФК.

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

Тератогенность

ММФ является мощным тератогеном для человека. Отмечались случаи спонтанных абортов (с частотой от 45 до 49%) и врожденных пороков развития (расчетная частота от 23 до 27%) при применении ММФ во время беременности. Таким образом, применение препарата МИКОФЕНОЛАТА МОФЕТИЛ-ТЛ противопоказано при беременности, за исключением случаев, когда приемлемая альтернатива для предотвращения отторжения трансплантата отсутствует. Пациенток с детородным потенциалом следует проинформировать о рисках и необходимости следовать рекомендациям, представленным в разделе «Применение при беременности и в период грудного вскармливания» (например, методы контрацепции, тестирование на беременность), перед началом, во время лечения и после прекращения терапии препаратом МИКОФЕНОЛАТА МОФЕТИЛ-ТЛ.

Лечащему врачу следует убедиться, что женщина, принимающая ММФ, понимает риск нанесения вреда ребенку, необходимость в эффективной контрацепции, а также необходимость незамедлительной консультации с лечащим врачом, если вероятно наступление беременности.

Контрацепция (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»)

Поскольку надежные клинические данные указывают на высокий риск абортов и врожденных пороков развития при применении ММФ во время беременности, следует прилагать все усилия для того, чтобы избежать наступления беременности во время лечения. Таким образом, женщины с детородным потенциалом должны использовать как минимум один надежный метод контрацепции (см. раздел «Противопоказания») перед началом, во время лечения и в течение 6 недель после прекращения терапии препаратом МИКОФЕНОЛАТА МОФЕТИЛ-ТЛ, если воздержание от половой жизни невозможно.

Предпочтительно использовать два взаимодополняющих метода контрацепции одновременно для минимизации возможности неэффективной контрацепции и наступления незапланированной беременности.

Рекомендации по контрацепции для мужчин см. в разделе «Применение при беременности и в период грудного вскармливания».

Особые группы пациентов

Беременность и период грудного вскармливания

Препарат МИКОФЕНОЛАТА МОФЕТИЛ-ТЛ противопоказан во время беременности и в период грудного вскармливания.

Донорство спермы

Донорство спермы не разрешено в период лечения и в течение 90 дней после последнего приема препарата МИКОФЕНОЛАТА МОФЕТИЛ-ТЛ.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста (>65 лет) может возрастать риск нежелательных явлений, например, некоторых инфекций (включая тканевые инвазивные формы манифестной цитомегаловирусной инфекции), а также, возможно, желудочно-кишечных кровотечений и отека легких по сравнению с более молодыми пациентами (см. раздел «Побочное действие»).

Обращение с препаратом

Поскольку ММФ оказывает тератогенное действие, не следует разламывать таблетки препарата МИКОФЕНОЛАТА МОФЕТИЛ-ТЛ.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

ММФ оказывает умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами.

Препарат МИКОФЕНОЛАТА МОФЕТИЛ-ТЛ может вызывать сонливость, спутанность сознания, головокружение, тремор или артериальную гипертензию. Таким образом,

пациентам рекомендуется соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами, механизмами.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг.

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 50, 100 или 150 таблеток в банку полимерную (из полиэтилена или полипропилена) для лекарственных средств, укупоренную навинчиваемой крышкой полимерной (из полиэтилена или полипропилена).

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

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения/организация, принимающая претензии от потребителей

ООО «Технология лекарств», Российская Федерация

141400, Московская обл., г. Химки, ул. Рабочая, д. 2а, стр. 31, пом. 21

Телефон: +7 (495) 225-62-00

Факс: +7 (495) 225-62-65

E-mail: info@drugsformulation.ru

Производитель

АО «ОРТАТ», Российская Федерация

Костромская обл., Сусанинский район, с. Северное, мкр. Харитоново

Телефон/факс: +7 (4942) 65-08-06

E-mail: pharm@ortat.ru

Руководитель отдела регистрации
ООО «Технология лекарств»



Е.К. Кулаева