ЛП-№(008336)-(РГ-RU) от 27.12.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.12.2024 № 28707
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

МИКОФЕНОЛАТА МОФЕТИЛ-ТЛ, 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: микофенолата мофетил.
Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 500 мг микофенолата мофетила.
Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

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

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат МИКОФЕНОЛАТА МОФЕТИЛ-ТЛ показан 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): для профилактики 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.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение лекарственным препаратом МИКОФЕНОЛАТА МОФЕТИЛ-ТЛ должны проводить только квалифицированные врачи-трансплантологи.

Режим дозирования

Взрослые

Профилактика отторжения трансплантата почки
Прием препарата необходимо начать в течение 72 часов после проведения операции трансплантации. Пациентам с почечными трансплантатами рекомендуется прием микофенолата мофетила (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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.12.2024 № 28707
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Профилактика отторжения трансплантата сердца
Прием препарата необходимо начать в течение 5 дней после проведения операции трансплантации. Рекомендуемый 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). Рекомендуемый режим дозирования – по 1,5 г 2 раза в сутки (суточная доза 3 г).

Особые группы пациентов

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 4.4).

Пациенты с нарушением функции почек
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 5.2). Данные по пациентам с тяжелой почечной недостаточностью, перенесшим пересадку сердца или печени, отсутствуют.

Пациенты с нарушением функции печени
Пациентам, перенесшим пересадку почки и имеющим тяжелое поражение паренхимы печени, коррекция дозы не рекомендуется (см. раздел 5.2). Данные по пациентам с тяжелым поражением паренхимы печени, перенесшим пересадку сердца, отсутствуют.

Пациенты с нейтропенией
При нейтропении (абсолютное число нейтрофилов <1300/мкл) необходимо прервать лечение ММФ или уменьшить его дозу и тщательно наблюдать пациента (см. раздел 4.4).

Дети

Профилактика отторжения трансплантата почки у детей
Прием препарата необходимо начать в течение 72 часов после проведения операции трансплантации. У пациентов детского возраста, перенесших трансплантацию почки, при площади поверхности тела (ППТ) более 1,5 м^2 возможно применение таблеток по 1 г два раза в сутки (суточная доза 2 г).

Способ применения

Внутрь.
Поскольку ММФ оказывает тератогенное действие, не следует разламывать таблетки препарата МИКОФЕНОЛАТА МОФЕТИЛ-ТЛ.
Также необходимо ознакомиться с инструкциями по медицинскому применению глюкокортикостероидов и циклоспорина, которые применяются вместе с препаратом МИКОФЕНОЛАТА МОФЕТИЛ-ТЛ.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.12.2024 № 28707
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к ММФ, микофеноловой кислоте (МФК) или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Дефицит гипоксантингуанинфосфорибозилтрансферазы (редкое генетическое заболевание, обусловленное наследственным дефицитом гипоксантингуанинфосфорибозилтрансферазы, – синдромы Леша–Найена и Келли–Зигмиллера).
- Одновременный прием с азатиоприном (оба препарата угнетают костный мозг, их одновременный прием не изучался).
- Дети с площадью поверхности тела <1,5 м^2 (примерный детский возраст – до 14 лет).
- Беременность (применение ММФ противопоказано во время беременности вследствие его мутагенного и тератогенного потенциала).
- Женщины с детородным потенциалом, не использующие высокоэффективные методы контрацепции.
- Женщины с детородным потенциалом без предварительного проведения теста на беременность, чтобы исключить непреднамеренное применение препарата при беременности.
- Период грудного вскармливания.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Препарат МИКОФЕНОЛАТА МОФЕТИЛ-ТЛ применяется с осторожностью при:
- серьезных заболеваниях желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в фазе обострения;
- переходе с комбинированной терапии, включающей иммунодепрессанты, обладающие влиянием на печеночно-кишечную рециркуляцию МФК, например циклоспорин, на терапию препаратами, лишенными данного эффекта, например такролимус, сиролимус и белатацепт, и наоборот;
- одновременном применении препаратов, оказывающих влияние на печеночно-кишечный цикл МФК, например колестирамин, севеламер, антибиотики, и глюкуронирование, например исавуконазол и телмисартан.

Особые указания

Злокачественные новообразования
Как и на фоне комбинированной иммунодепрессии вообще, так и при применении ММФ как компонента иммунодепрессивной схемы имеется повышенный риск развития лимфом и других злокачественных новообразований, особенно кожи (см. раздел 4.8). Этот риск, по-видимому, связан не с применением какого-либо препарата как такового, а с интенсивностью и продолжительностью иммунодепрессии. 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 иммунодепрессанты, включая препарат МИКОФЕНОЛАТА МОФЕТИЛ-ТЛ, существует повышенный риск развития оппортунистических инфекций (бактериальных, грибковых, вирусных и протозойных), инфекций с летальным исходом и сепсиса (см. раздел 4.8). Подобные случаи включают реактивацию латентной вирусной

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.12.2024 № 28707
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

инфекции, например гепатита B или C, или инфекции, вызванной полиомавирусами (нефропатия, ассоциированная с BK-вирусом, прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия (ПМЛ), ассоциированная с JC-вирусом). Сообщалось о случаях развития гепатита вследствие реактивации вирусов гепатита B или C у пациентов – носителей вирусов гепатита B или C, получавших иммунодепрессивную терапию. Данные инфекции часто связаны с высокой общей иммунодепрессивной нагрузкой и могут приводить к серьезным нарушениям или к летальному исходу, что следует учитывать при проведении дифференциальной диагностики пациентов с иммунодепрессией и ухудшением функции почек или неврологическими симптомами.

Поскольку МФК оказывает определенный цитостатический эффект на Т- и В-лимфоциты, течение новой коронавирусной инфекции 2019 г. (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 ММФ в комбинации с другими иммунодепрессантами наблюдались случаи гипогаммаглобулинемии при рецидивирующих инфекциях. В некоторых из этих случаев переход с ММФ на альтернативный иммунодепрессант приводил к нормализации уровней иммуноглобулина класса G (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 следует рассмотреть возможность применения соответствующих клинических мер, 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 ММФ в комбинации с другими иммунодепрессантами. В некоторых из этих случаев переход с ММФ на другой иммунодепрессант 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 4.8). Рекомендуется обследовать пациентов со стойкими легочными симптомами, такими как кашель и одышка.

Система крови и иммунная система

За пациентами, получающими препарат МИКОФЕНОЛАТА МОФЕТИЛ-ТЛ, необходимо наблюдать на предмет развития нейтропении, которая может быть связана как с приемом препарата МИКОФЕНОЛАТА МОФЕТИЛ-ТЛ, так и с применением других лекарственных препаратов, вирусными инфекциями или сочетанием этих причин.

При лечении препаратом МИКОФЕНОЛАТА МОФЕТИЛ-ТЛ 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. При возникновении нейтропении (абсолютное число нейтрофилов $<1,3\times10^3$/мкл) необходимо прервать лечение ММФ или уменьшить дозу и тщательно наблюдать пациента.

Случаи развития парциальной красноклеточной аплазии (ПККА) наблюдались у пациентов, принимавших ММФ в комбинации с другими иммунодепрессивными препаратами. Механизм развития ПККА при применении ММФ неизвестен. В некоторых случаях ПККА может быть обратимой после снижения дозы ММФ или его отмены. Изменения терапии препаратом МИКОФЕНОЛАТА МОФЕТИЛ-ТЛ следует осуществлять только на фоне тщательного наблюдения за реципиентами трансплантата для минимизации риска его отторжения (см. раздел 4.8).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.12.2024 № 28707
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Пациенты, получающие ММФ, должны быть проинструктированы о необходимости сразу же сообщать врачу о любых признаках инфекции, неожиданном возникновении гематом, кровотечений или других признаках нарушения функции костного мозга.
Пациентов следует проинформировать, что в ходе лечения препаратом МИКОФЕНОЛАТА МОФЕТИЛ-ТЛ вакцинация может быть менее эффективной; необходимо избегать применения живых ослабленных вакцин (см. раздел 4.5). Важное значение может иметь вакцинация для профилактики гриппа. Врачи должны действовать в соответствии с национальными рекомендациями по проведению вакцинации против гриппа.

Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ)
Прием ММФ может сопровождаться более высокой частотой нежелательных явлений со стороны ЖКТ, включая нечастые случаи изъязвления слизистой оболочки ЖКТ, желудочно-кишечные кровотечения, перфорации ЖКТ. Необходимо соблюдать осторожность при применении препарата МИКОФЕНОЛАТА МОФЕТИЛ-ТЛ у пациентов с серьезными заболеваниями пищеварительного тракта в стадии обострения.
Препарат МИКОФЕНОЛАТА МОФЕТИЛ-ТЛ является ингибитором инозинмонофосфатдегидрогеназы (ИМФДГ), поэтому его не следует применять 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, такролимус, сиролимус и белатацепт), и наоборот. Данный переход может привести к изменению экспозиции МФК. Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении препаратов, оказывающих влияние на печеночно-кишечный цикл МФК (например, колестирамина, севеламера, антибиотиков), вследствие их способности понижать плазменную концентрацию и эффективность препарата МИКОФЕНОЛАТА МОФЕТИЛ-ТЛ (см. раздел 4.5). 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 иммунодепрессии у пациентов с высоким иммунологическим риском (например, риск отторжения трансплантата, терапия антибиотиками, добавление или отмена взаимодействующего препарата).
Препарат МИКОФЕНОЛАТА МОФЕТИЛ-ТЛ не рекомендуется применять одновременно с азатиоприном, поскольку оба препарата угнетают костный мозг, и их одновременный прием не изучался.
Соотношение «польза–риск» одновременного применения ММФ и сиролимуса не установлено (см. также раздел 4.5).

<u>Особые группы пациентов</u>

У пациентов пожилого возраста может возрастать риск нежелательных явлений, например, некоторых инфекций (включая тканевые инвазивные формы манифестной цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции), а также, возможно, желудочно-кишечных кровотечений и отека легких по сравнению с более молодыми пациентами (см. раздел 4.8).

Тератогенность
ММФ является мощным тератогеном для человека. Отмечались случаи спонтанных абортов (с частотой от 45% до 49%) и врожденных пороков развития (расчетная частота от

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.12.2024 № 28707
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 4.6 (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 4.6)

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 4.3) перед началом, во время лечения и в течение шести недель после прекращения терапии препаратом МИКОФЕНОЛАТА МОФЕТИЛ-ТЛ, если они не выбрали воздержание от половой жизни в качестве метода контрацепции.
Предпочтительно использовать два взаимодополняющих метода контрацепции одновременно для минимизации возможности неэффективной контрацепции и наступления незапланированной беременности.
Рекомендации по контрацепции для мужчин см. в разделе 4.6.

Дополнительные меры предосторожности

Пациентам не следует быть донорами крови в период лечения и как минимум в течение 6 недель после последнего приема ММФ.
Пациентам не следует быть донорами спермы в период лечения и как минимум в течение 90 дней после последнего приема ММФ.

Вспомогательные вещества

Препарат МИКОФЕНОЛАТА МОФЕТИЛ-ТЛ содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) в одной таблетке, покрытой пленочной оболочкой, т.е. практически не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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 фенольного глюкуронида МФК (МФКГ) на 8%, 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,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.12.2024 № 28707
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

что может приводить к дальнейшему повышению концентраций 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) (лансопразол и пантопразол) 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 площади под фармакокинетической кривой «плазменная концентрация–время» МФК ($AUC_{МФК}$) на 40% (см. разделы 4.4 и 5.2). Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении из-за возможности снижения эффективности препарата МИКОФЕНОЛАТА МОФЕТИЛ-ТЛ.

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 4.4). Напротив, при переходе пациентов с терапии циклоспорином на терапию иммунодепрессантами, 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.12.2024 № 28707
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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. раздел 4.4) 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 препарата МИКОФЕНОЛАТА МОФЕТИЛ-ТЛ не нужно. В случае применения препарата МИКОФЕНОЛАТА МОФЕТИЛ-ТЛ и ганцикловира (или его пролекарства, например валганцикловира) за пациентами с почечной недостаточностью следует тщательно наблюдать; также необходимо следовать рекомендациям по коррекции дозы ганцикловира.

Пероральные контрацептивы

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.12.2024 № 28707
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 4.4).

Живые ослабленные вакцины

Не должны вводиться пациентам в состоянии иммунодепрессии. Антителообразование в ответ на другие вакцины может быть снижено (см. раздел 4.4).

Возможные взаимодействия

При одновременном применении пробенецида и ММФ у обезьян 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.

Дети

Исследования взаимодействий проведены только у взрослых.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.12.2024 № 28707
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Женщины
При приеме препарата МИКОФЕНОЛАТА МОФЕТИЛ-ТЛ следует избегать наступления беременности.
Таким образом, пациенткам с детородным потенциалом необходимо использовать как минимум один надежный метод контрацепции (см. раздел 4.3) до начала терапии, во время терапии и в течение шести недель после прекращения терапии препаратом МИКОФЕНОЛАТА МОФЕТИЛ-ТЛ, если они не выбрали воздержание от половой жизни в качестве метода контрацепции. Предпочтительно использовать два дополняющих друг друга метода контрацепции одновременно.

Мужчины
Клинические данные о воздействии ММФ 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 как минимум 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, за исключением случаев отсутствия подходящей альтернативной терапии для профилактики отторжения трансплантата. Не следует начинать лечение до получения отрицательного результата теста на беременность, чтобы исключить непреднамеренное применение препарата во время беременности.
Перед началом терапии пациенток с детородным потенциалом необходимо проинформировать о повышенном риске спонтанных абортов и врожденных пороков развития и направить на консультацию по поводу предотвращения и планирования 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 двух 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.12.2024 № 28707
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

всех тестов на беременность необходимо обсудить с пациенткой. Пациентки должны быть проинформированы, что в случае наступления беременности им необходимо незамедлительно проконсультироваться с лечащим врачом.

Микофенолата мофетил представляет собой вещество, оказывающее мощное тератогенное воздействие на человека, повышающее риск спонтанных абортов и возникновения врожденных пороков развития при его применении во время беременности:

- Частота спонтанных абортов у пациенток, получавших ММФ, составил 45–49%, в то время как у пациенток, получавших лечение другими иммунодепрессантами 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 (по сравнению с частотой пороков развития у живых новорожденных 2–3% в общей популяции и приблизительно 4–5% у пациентов, перенесших трансплантацию солидных органов, получающих лечение другими иммунодепрессантами (не ММФ)).

У детей пациенток, получавших лечение ММФ в комбинации с другими иммунодепрессантами 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 нёбо, 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.

Исследования на животных показали репродуктивную токсичность (см. раздел 5.3).

Лактация

Было показано, что у лактирующих крыс ММФ выделяется с молоком. Неизвестно, выделяется ли ММФ с грудным молоком у женщин. Препарат МИКОФЕНОЛАТА МОФЕТИЛ-ТЛ противопоказан в период грудного вскармливания в связи с риском развития серьезных нежелательных реакций на ММФ у детей, находящихся на грудном вскармливании (см. раздел 4.3).

Фертильность

ММФ не оказывал воздействия на фертильность самцов крысы при пероральном введении в дозах до 20 мг/кг/сут. Системная экспозиция при такой дозе в 2–3 раза превышала клиническую экспозицию, наблюдаемую при приеме препарата в рекомендованной клинической дозе 2 г/сут у пациентов после трансплантации почки, и в 1,3–2 раза превышала клиническую экспозицию, наблюдаемую при приеме препарата в

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.12.2024 № 28707
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

рекомендованной клинической дозе 3 г/сут у пациентов после трансплантации сердца. В исследованиях фертильности и репродуктивности самок крыс пероральное введение препарата в дозе 4,5 мг/кг/сут вызывало пороки развития (в том числе анофтальмию, агнатию и гидроцефалию) в первом поколении потомства без какого-либо токсического действия на мать. Системная экспозиция при такой дозе приблизительно в 0,5 раза превышала клиническую экспозицию, наблюдаемую при приеме препарата в рекомендованной клинической дозе 2 г/сут у пациентов после трансплантации почки, и приблизительно в 0,3 раза превышала клиническую экспозицию, наблюдаемую при приеме препарата в рекомендованной клинической дозе 3 г/сут у пациентов после трансплантации сердца. В последующих поколениях потомства влияния на фертильность или репродуктивность самок не отмечалось.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с 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.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Среди наиболее частых и/или серьезных нежелательных реакций, связанных с применением ММФ в комбинации с циклоспорином и глюкокортикостероидами, были диарея (до 52,6%), лейкопения (до 45,8%), бактериальные инфекции (до 39,9%) и рвота (до 39,1%). Также существуют данные о повышении частоты развития некоторых типов инфекций (см. раздел 4.4).

Табличное резюме 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 нежелательных реакций используется следующая классификация: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, но <1/10); нечасто (≥1/1000, но <1/100); редко (≥1/10 000, но <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**	**Печеночный трансплантат**	**Сердечный трансплантат**
	частота	**частота**	**частота**
Инфекции и инвазии			
Бактериальные инфекции	Очень часто	Очень часто	Очень часто

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.12.2024 № 28707
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Нежелательная реакция (MedDRA) Класс систем органов	**Почечный трансплантат**	**Печеночный трансплантат**	**Сердечный трансплантат**
	частота	**частота**	**частота**
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)			
Доброкачественное новообразование кожи	Часто	Часто	Часто
Лимфома	Нечасто	Нечасто	Нечасто
Лимфопролиферативное заболевание	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 иммунной системы			
Гиперчувствительность	Нечасто	Часто	Часто
Гипогаммаглобулинемия	Нечасто	Очень редко	Очень редко
Нарушения метаболизма 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
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
Психические нарушения			
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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.12.2024 № 28707
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Нежелательная реакция (MedDRA) Класс систем органов	**Почечный трансплантат**	**Печеночный трансплантат**	**Сердечный трансплантат**
	частота	**частота**	**частота**
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
Желудочно-кишечные нарушения			
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
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 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.12.2024 № 28707
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Нежелательная реакция (MedDRA) Класс систем органов	**Почечный трансплантат**	**Печеночный трансплантат**	**Сердечный трансплантат**
	частота	**частота**	**частота**
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 мышечной, скелетной 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 нарушения и реакции 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, связанный с ингибиторами синтеза пуринов	Нечасто	Нечасто	Нечасто

Описание отдельных нежелательных реакций

Злокачественные новообразования
У пациентов, которые получают комбинированную иммунодепрессивную терапию, в том числе ММФ, отмечается повышенный риск развития лимфом и других злокачественных новообразований, особенно новообразований кожи (см. раздел 4.4). 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 иммунодепрессанты, 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 иммунодепрессии (см. раздел 4.4). 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 иммунодепрессантами после пересадки почки, сердца и печени, наиболее часто встречались оппортунистические инфекции, вызванные *Candida mucocutaneous*, ЦМВ-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.12.2024 № 28707
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 иммунодепрессанты, 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 4.4). Отмечались агранулоцитоз и нейтропения; таким образом, пациенты, получающие ММФ, должны находиться под регулярным наблюдением (см. раздел 4.4). 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 4.4).
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 иммунодепрессией (как, например, у пациентов, получающих ММФ).

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта
Наиболее серьезными нарушениями со стороны ЖКТ 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 ЖКТ были диарея, тошнота, рвота. Эндоскопическое обследование пациентов с диареей, вызванной приемом ММФ, выявило отдельные случаи атрофии кишечных ворсинок (см. раздел 4.4).

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 4.6).

Врожденные нарушения
В пострегистрационном периоде зарегистрированы случаи врожденных пороков развития у детей пациенток, принимавших ММФ во время беременности в комбинации с другими иммунодепрессантами (см. раздел 4.6).

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения
У пациентов, получавших лечение ММФ в комбинации с другими иммунодепрессантами, зарегистрированы отдельные сообщения об интерстициальном заболевании легких и легочном фиброзе; некоторые из этих случаев были с летальным исходом. Кроме того, отмечались случаи развития бронхоэктаза у детей и взрослых.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.12.2024 № 28707
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Нарушения со стороны иммунной системы
У пациентов, получавших ММФ в комбинации с другими иммунодепрессантами, 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 пожилого возраста
Пациенты пожилого возраста (65 лет и старше) могут в целом быть подвержены большему риску развития нежелательных реакций из-за иммунодепрессии.
У пациентов пожилого возраста, получающих препарат МИКОФЕНОЛАТА МОФЕТИЛ-ТЛ в рамках комбинированной иммунодепрессивной 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 4.4).

Пациенты детского возраста (от 3 месяцев до 18 лет)
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 3 месяцев до 18 лет (n=100) с почечным трансплантатом в целом не отличались от таковых у взрослых пациентов, получавших препарат в дозе 1 г 2 раза в сутки. Однако такие нежелательные реакции, связанные с лечением, как диарея, лейкопения, сепсис, инфекции и анемия, отмечались у ≥10% пациентов детского возраста и чаще встречались у детей, особенно в возрасте до 6 лет, по сравнению со взрослыми пациентами.
В открытом исследовании у детей с трансплантатом печени и в доступных медицинских литературных источниках у детей с трансплантатом печени и сердца тип нежелательных реакций и частота их возникновения были сопоставимы с таковыми у детей и взрослых с почечным трансплантатом.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза–риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация
Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.12.2024 № 28707
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1
Телефон: +7 (800) 550-99-03
Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru
https://www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. 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.

Симптомы

Ожидается, что передозировка ММФ, вероятно, приведет к чрезмерной иммунодепрессии (и как следствие этого – к повышению чувствительности к инфекциям) и угнетению костного мозга (см. раздел 4.4).

Лечение

В случае развития нейтропении прием препарата МИКОФЕНОЛАТА МОФЕТИЛ-ТЛ должен быть прекращен или должна быть снижена доза препарата (см. раздел 4.4). 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 (см. раздел 5.2).

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессанты; селективные иммунодепрессанты.
Код АТХ: L04AA06.

Механизм действия

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 (ИМФ) в ксантозо-5-монофосфат – важнейший этап биосинтеза гуанозиновых нуклеотидов *de novo*. Были идентифицированы две изоформы ИМФДГ: изоформа I типа, которая присутствует в большинстве известных клеток (включая покоящиеся лимфоциты человека), и изоформа II типа, которая интенсивно и преимущественно экспрессируется в активированных В-лимфоцитах и Т-лимфоцитах человека. Изоформа II типа приблизительно в пять раз более чувствительна к ингибированию МФК по сравнению с изоформой I типа.
МФК оказывает более выраженное цитостатическое действие на лимфоциты, чем на другие клетки, поскольку пролиферация Т- и В-лимфоцитов очень сильно зависит от синтеза

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.12.2024 № 28707
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

пуринов *de novo*, в то время как клетки других типов могут переходить на обходные пути метаболизма.
В дополнение к ингибированию ИМФДГ и в результате угнетения лимфоцитов МФК также оказывает влияние на контрольные точки клетки, которые программируют метаболизм лимфоцитов. С использованием $CD4^+$ Т-клеток было показано, что МФК сдвигает транскрипцию лимфоцитов со стадии пролиферации до катаболических процессов, которые относятся к метаболизму и выживанию, что приводит к анергии Т-клеток и, соответственно, делает невозможным клеточный ответ на специфический антиген.

Клиническая эффективность и безопасность

В клинических исследованиях ММФ применяли в комбинации со следующими препаратами для предотвращения отторжения почки, сердца и печени после трансплантации: антитимоцитарный глобулин, циклоспорин и глюкокортикостероиды.
До лечения ММФ пациенты могли также получать антилимфоцитарный глобулин. ММФ также применяли в клинических исследованиях в комбинации с даклизумабом и такролимусом.

Взрослые
Безопасность и эффективность ММФ в комбинации с глюкокортикостероидами и циклоспорином для профилактики отторжения после трансплантации оценивали у пациентов с трансплантатом почки в трех многоцентровых рандомизированных двойных слепых исследованиях, у пациентов с трансплантатом сердца в одном многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании и у пациентов с трансплантатом печени в одном многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании.

Дети
Безопасность, фармакокинетику и эффективность ММФ в комбинации с глюкокортикостероидами и циклоспорином для предотвращения отторжения трансплантата почки у пациентов детского возраста оценивали в открытом многоцентровом исследовании с участием 100 пациентов (в возрасте от 3 месяцев до 18 лет).

Трансплантация почки

Взрослые
В трех исследованиях сравнивали два уровня доз при приеме ММФ (1 г два раза в сутки и 1,5 г два раза в сутки) с азатиоприном (2 исследования) или плацебо (1 исследование) при применении в комбинации с циклоспорином и глюкокортикостероидами для предотвращения острого отторжения трансплантата. Первичной конечной точкой по эффективности была доля пациентов в каждой группе лечения, у которых наблюдалась неэффективность лечения в течение первых 6 месяцев после трансплантации (определяемая как подтвержденное биопсией острое отторжение трансплантата при лечении или летальный исход, гибель трансплантата или досрочное прекращение участия в исследовании по любой причине без предварительно подтвержденного биопсией отторжения). ММФ изучали в следующих трех схемах лечения: (1) индукция антитимоцитарным глобулином/ММФ или азатиоприн/циклоспорин/глюкокортикостероиды, (2) ММФ или азатиоприн/циклоспорин/глюкокортикостероиды и (3) ММФ или плацебо/циклоспорин/глюкокортикостероиды.
ММФ в комбинации с глюкокортикостероидами и циклоспорином снижал (статистически значимо на уровне <0,05) частоту неэффективности лечения в течение первых 6 месяцев после трансплантации. В следующих таблицах представлены результаты данных

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.12.2024 № 28707
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

исследований. За пациентами, преждевременно прекратившими лечение, наблюдали на предмет случаев летального исхода или гибели трансплантата, и кумулятивная частота гибели трансплантата и летального исхода резюмировалась отдельно. За пациентами, преждевременно прекратившими лечение, не наблюдали на предмет возникновения острого отторжения после прекращения участия в исследовании. Большее число пациентов, получавших ММФ, прекратили лечение (без предшествующего подтвержденного биопсией отторжения, летального исхода или гибели трансплантата), чем в контрольных группах, самая высокая частота была в группе пациентов, получавших ММФ в дозе 3 г/сут. Таким образом, частота острого отторжения может быть занижена, особенно в группе пациентов, получавших ММФ в дозе 3 г/сут.

Таблица 2. Исследования после трансплантации почки. Частота неэффективности лечения (подтвержденное биопсией отторжение или досрочное прекращение лечения по любой причине)

Исследование в США* (n=499)	**ММФ 2 г/сут (n=167)**	**ММФ 3 г/сут (n=166)**	**Азатиоприн от 1 до 2 мг/кг/сут (n=166)**
Все случаи неэффективности лечения	31,1%	31,3%	47,6%
Досрочное прекращение лечения без предшествующего острого отторжения**	9,6%	12,7%	6,0%
Подтвержденное биопсией отторжение во время лечения	19,8%	17,5%	38,0%

* Индукция антитимоцитарным глобулином/ММФ или азатиоприн/циклоспорин/глюкокортикостероиды.
** Не включает летальные исходы и случаи гибели трансплантата в качестве причины досрочного прекращения лечения.

Исследование в Европе/Канаде/Австралии* (n=503)	**ММФ 2 г/сут (n=173)**	**ММФ 3 г/сут (n=164)**	**Азатиоприн от 100 до 150 мг/сут (n=166)**
Все случаи неэффективности лечения	38,2%	34,8%	50,0%
Досрочное прекращение лечения без предшествующего острого отторжения**	13,9%	15,2%	10,2%
Подтвержденное биопсией отторжение во время лечения	19,7%	15,9%	35,5%

* ММФ или азатиоприн/циклоспорин/глюкокортикостероиды.
** Не включает летальные исходы и случаи гибели трансплантата в качестве причины досрочного прекращения лечения.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.12.2024 № 28707
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Исследование в Европе* (n=491)	**ММФ 2 г/сут (n=165)**	**ММФ 3 г/сут (n=160)**	**Плацебо (n=166)**
Все случаи неэффективности лечения	30,3%	38,8%	56,0%
Досрочное прекращение лечения без предшествующего острого отторжения**	11,5%	22,5%	7,2%
Подтвержденное биопсией отторжение во время лечения	17,0%	13,8%	46,4%

* ММФ или плацебо/циклоспорин/глюкокортикостероиды.
** Не включает летальные исходы и случаи гибели трансплантата в качестве причины досрочного прекращения лечения.

Совокупная частота случаев гибели трансплантата в течение 12 месяцев и летальных исходов у пациентов представлена ниже. Не было установлено каких-либо преимуществ ММФ в отношении гибели трансплантата и летальных исходов у пациентов. В числовом отношении у пациентов, получавших ММФ в дозе 2 г/сут и 3 г/сут, клинический исход был лучше, чем в контрольной группе во всех трех исследованиях; у пациентов, получавших ММФ в дозе 2 г/сут, наблюдался лучший исход, чем у пациентов, получавших ММФ в дозе 3 г/сут, в двух из трех исследований. Было обнаружено, что пациенты во всех группах лечения, прекратившие лечение досрочно, имели неблагоприятный исход в отношении гибели трансплантата и летального исхода через 1 год.

Таблица 3. Исследования после трансплантации почки. Совокупная частота возникновения комбинации гибели трансплантата и летального исхода у пациентов через 12 месяцев

Исследование	**ММФ 2 г/сут**	**ММФ 3 г/сут**	**Контрольная группа (азатиоприн или плацебо)**
США	8,5%	11,5%	12,2%
Европа/Канада/Австралия	11,7%	11,0%	13,6%
Европа	8,5%	10,0%	11,5%

Трансплантация сердца

Сравнительное многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование в параллельных группах было проведено у первичных реципиентов трансплантата сердца. Общее число пациентов, набранных в исследование, составило 650 человек; 72 из них никогда не получали исследуемый препарат и 578 получали исследуемый препарат. Пациенты получали ММФ 1,5 г два раза в сутки (n=289) или азатиоприн от 1,5 до 3 мг/кг/сут (n=289) в комбинации с циклоспорином и глюкокортикостероидами в качестве поддерживающей иммунодепрессивной терапии.
Двумя первичными конечными точками эффективности были: (1) доля пациентов, у которых после трансплантации было по крайней мере одно подтвержденное эндомиокардиальной биопсией отторжение с нарушением гемодинамики, или которым был повторно пересажен орган, или которые умерли в течение первых 6 месяцев, и (2) доля пациентов, умерших или перенесших трансплантацию в течение первых 12 месяцев после первой трансплантации. Пациентов, преждевременно прекративших лечение, наблюдали в

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.12.2024 № 28707
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

отношении возникновения отторжения аллогенного трансплантата в течение 6 месяцев и в отношении летального исхода в течение 1 года.
Не установлено различий между ММФ и азатиоприном в отношении подтвержденного биопсией отторжения с нарушением гемодинамики, как указано в таблице 4 ниже.

Таблица 4. Отторжение трансплантата сердца. Отторжение трансплантата через 6 месяцев

	Все пациенты		**Пациенты, получавшие лечение**	
	Азатиоприн (n=323)	**ММФ (n=327)**	**Азатиоприн (n=289)**	**ММФ (n=289)**
Подтвержденное биопсией отторжение с нарушением гемодинамики*	121 (38%)	120 (37%)	100 (35%)	92 (32%)

* Нарушения гемодинамики возникали при соблюдении любого из следующих критериев: давление заклинивания легочных капилляров >20 мм или увеличение на 25%; сердечный индекс <2,0 л/мин/м^2 или снижение на 25%; фракция выброса <30%; насыщение кислородом легочной артерии <60% или снижение на 25%; наличие нового галопа S3; фракция укорочения <20% или снижение на 25%; инотропная поддержка, необходимая для контроля клинического состояния.

У включенных в исследование пациентов не было выявлено статистически значимых различий между пациентами, рандомизированными в группу ММФ, и пациентами, рандомизированными в группу азатиоприна, в отношении летального исхода и повторной трансплантации. У пациентов, получавших исследуемый препарат, нижняя граница 97,5% доверительного интервала разницы между летальным исходом и повторной трансплантацией составила 0,9 через 1 год, что указывает на то, что ММФ превосходил азатиоприн у данных пациентов, как указано в таблице 5 ниже.

Таблица 5. Выживаемость после пересадки сердца. Летальный исход или повторная трансплантация через 1 год

	Все пациенты		**Пациенты, получавшие лечение**	
	Азатиоприн (n=323)	**ММФ (n=327)**	**Азатиоприн (n=289)**	**ММФ (n=289)**
Летальный исход или повторная трансплантация	49 (15,2%)	42 (12,8%)	33 (11,4%)	18 (6,2%)
Взвешенное различие между схемами лечения	2,6%		5,3%	
Нижняя граница 97,5% одностороннего доверительного интервала	–2,5%		+0,9%	

Трансплантация печени

Сравнительное многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование в параллельных группах у первичных реципиентов печени было проведено в 16 центрах в США, 2 центрах в Канаде, 4 центрах в Европе и 1 центре в Австралии. Общее число пациентов, набранных в исследование, составило 565, из них 564 получали исследуемый препарат. Пациенты получали ММФ 1 г два раза в сутки внутривенно в течение 14 дней,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.12.2024 № 28707
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

затем ММФ 1,5 г два раза в сутки перорально или азатиоприн 1–2 мг/кг/сут внутривенно, а затем азатиоприн 1–2 мг/кг/сут перорально в комбинации с циклоспорином и глюкокортикостероидами в качестве поддерживающей иммунодепрессивной терапии.
Двумя первичными конечными точками были: (1) доля пациентов, у которых в течение первых 6 месяцев после трансплантации возник один или несколько эпизодов подтвержденного биопсией и пролеченного отторжения или летальный исход/повторная трансплантация, и (2) доля пациентов, у которых произошла гибель трансплантата (летальный исход/повторная трансплантация) в течение первых 12 месяцев после трансплантации. За пациентами, преждевременно прекратившими лечение, наблюдали на предмет возникновения отторжения аллогенного трансплантата и гибели трансплантата (летальный исход/повторная трансплантация) в течение 1 года.
В первичном анализе (в популяции всех пациентов, прошедших рандомизацию) ММФ в комбинации с глюкокортикостероидами и циклоспорином превосходил азатиоприн по показателю предотвращения острого отторжения (p=0,025) и был эквивалентен азатиоприну по показателю выживаемости.

Таблица 6. Результаты после пересадки печени. Отторжение трансплантата через 6 месяцев/летальный исход или повторная трансплантация через 1 год

	Азатиоприн (n=287)	**ММФ (n=278)**
Подтвержденное биопсией, пролеченное отторжение через 6 месяцев	137 (47,7%)	107 (38,5%)
Летальный исход или повторная трансплантация через 1 год	42 (14,6%)	41 (14,7%)

Пациенты детского возраста (от 3 месяцев до 18 лет)

Трансплантация почки
Было проведено открытое исследование безопасности, переносимости и эффективности ММФ при длительном пероральном применении у 33 детей, реципиентов аллогенных трансплантатов почки. Каждый пациент был стратифицирован в одну из трех возрастных групп (от 3 месяцев до <6 лет, от 6 лет до <12 лет и от 12 до 18 лет) и получал один из трех уровней доз (15 мг/кг, 23 мг/кг или 30 мг/кг два раза в сутки). Исходы в течение 1–2 лет контролировали до тех пор, пока исследование не было закончено досрочно, поскольку стало возможным предоставить более конкретные рекомендации по дозированию. Двадцать шесть из этих пациентов затем завершили дополнительное клиническое исследование, в котором они могли продолжить получать препарат в дозе 23 мг/кг два раза в сутки – в общей сложности около трех лет лечения ММФ (общая продолжительность обоих исследований). В рамках данных исследований было установлено, что доза, которая, по прогнозам, должна была обеспечить показатели площади под кривой «концентрация–время» $(AUC)_{0–12}$ МФК, наиболее близкие к целевой экспозиции 27,2 ч×мкг/мл, составляла 600 мг/м^2 и что дозы, определенные на основании расчетной ППТ, снижали коэффициент вариации приблизительно на 10%. Следовательно, дозирование на основании ППТ предпочтительнее, чем дозирование на основании массы тела.
Также было проведено открытое исследование безопасности, фармакокинетики и эффективности ММФ в лекарственной форме «порошок для приготовления раствора для приема внутрь» в комбинации с циклоспорином и глюкокортикостероидами для предотвращения отторжения аллогенного трансплантата почки у 100 пациентов детского возраста (от 3 месяцев до 18 лет) в исследовательских центрах США (9), Европы (5) и

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.12.2024 № 28707
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Австралии (1). ММФ применяли в дозе 600 мг/м^2 два раза в сутки (до 1 г два раза в сутки) во всех возрастных группах.
Первичной конечной точкой по эффективности была доля пациентов, у которых развилось острое отторжение в первые 6 месяцев после трансплантации. Частота подтвержденного биопсией отторжения была сходной во всех возрастных группах (от 3 месяцев до <6 лет, от 6 лет до <12 лет, от 12 лет до 18 лет). Общий уровень подтвержденного биопсией отторжения через 6 месяцев был сопоставим с таковым у взрослых пациентов. Частота возникновения комбинации гибели трансплантата (5%) и летального исхода у пациента (2%) через 12 месяцев после трансплантации была сопоставима таковой, наблюдаемой у взрослых пациентов с трансплантатом почки.

5.2. Фармакокинетические свойства

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. Ключевые характеристики всасывания и распределения МФК, наблюдаемые у взрослых пациентов с трансплантатом, также отмечались у пациентов детского возраста с высоким сходством среди различных типов трансплантатов. Взаимосвязь концентрация–ответ (ингибирование ИМФДГ) не зависела от возраста.

Абсорбция

После перорального приема происходит быстрое и полное всасывание и полный пресистемный метаболизм ММФ с образованием активного метаболита – МФК. Средняя 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 два 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 (4 г три раза в сутки) $AUC_{МФК}$ снижается примерно на 40%, что свидетельствует о прерывании печеночно-кишечной рециркуляции.
В клинически значимых концентрациях МФК на 97% связывается с альбумином плазмы.

Биотрансформация

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.12.2024 № 28707
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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).

Элиминация

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 иммунодепрессантами, 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 4.5), а также тенденцию к увеличению концентрации МФК в плазме по прошествии времени после трансплантации по сравнению с концентрацией сразу после трансплантации (см. подразделы «Абсорбция» и «Распределение» выше).

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность
В исследовании с разовым пероральным приемом препарата (6 пациентов в группе) у пациентов с тяжелой хронической почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации <25 мл/мин/1,73 м^2) среднее значение $AUC_{МФК}$ в плазме было 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 нарушением функции почек легкой степени тяжести, что согласуется с данными о почечном выведении МФКГ.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.12.2024 № 28707
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 препарата МИКОФЕНОЛАТА МОФЕТИЛ-ТЛ у этих пациентов нет (см. раздел 4.2). 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.

Печеночная недостаточность
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.

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

Дети

У 55 пациентов детского возраста (1–18 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.
Было проведено сравнение показателей $AUC_{МФК}$, нормализованных по дозе (600 мг/м^2), у 12 детей с трансплантатом почки в возрасте младше 6 лет через 9 месяцев после трансплантации с таковыми у 7 детей с трансплантатом печени [медиана возраста 17 месяцев (диапазон 10–60 месяцев)] через 6 и более месяцев после трансплантации. На основании данного сравнения было показано, что при применении препарата в одинаковой дозе показатели AUC были в среднем на 23% ниже у детей с трансплантатом печени, чем у детей с трансплантатом почки. Это согласуется с необходимостью в более высокой дозе у взрослых с трансплантатом печени по сравнению со взрослыми с трансплантатом почки для достижения одинаковой экспозиции.
У взрослых пациентов с трансплантатами, получающих ММФ в одинаковой дозе, отмечались сходные показатели экспозиции МФК после пересадки почки и сердца. В соответствии с установленным сходством в экспозиции МФК у детей с трансплантатом почки и у взрослых с трансплантатом почки при приеме препарата в одобренной дозе может быть показано, что экспозиция МФК при приеме препарата в рекомендованной дозе будет сопоставима у детей с трансплантатом сердца и у взрослых с трансплантатом сердца.

5.3. Данные доклинической безопасности

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.12.2024 № 28707
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

В экспериментальных моделях ММФ не проявлял канцерогенного действия. Применение максимальных доз препарата в исследованиях канцерогенности у животных приводило к приблизительно 2–3-кратному увеличению системной экспозиции (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).
Два теста на генотоксичность (исследование лимфомы у мышей *in vitro* и микроядерный тест в костном мозге мышей *in vivo*) показали, что ММФ может вызывать хромосомные аберрации. Эти эффекты могут быть связаны с фармакодинамическим механизмом действия, т.е. с подавлением синтеза нуклеотидов в чувствительных клетках. В других тестах, проведенных *in vitro* для выявления генных мутаций, не было продемонстрировано генотоксической активности.
В исследованиях тератогенности у крыс и кроликов отмечалась резорбция плодов и врожденные пороки развития у потомства у крыс, получавших препарат в дозе 6 мг/кг/сут (включая анофтальмию, агнатию и гидроцефалию), и у кроликов, получавших препарат в дозе 90 мг/кг/сут (включая пороки развития сердечно-сосудистой системы и почек, такие как эктопия сердца и почек, а также диафрагмальная и пупочная грыжа), без признаков токсического действия на мать. Системная экспозиция при таких уровнях приблизительно в <0,5 раза превышает клиническую экспозицию, наблюдаемую при приеме препарата в рекомендованной клинической дозе 2 г/сут у пациентов после трансплантации почек, или равна ей и приблизительно в 0,3 раза превышала клиническую экспозицию, наблюдаемую при приеме препарата в рекомендованной клинической дозе 3 г/сут у пациентов после трансплантации сердца (см. раздел 4.6).
В токсикологических исследованиях ММФ, проведенных на крысах, мышах, собаках и обезьянах, основные поражения локализовались в кроветворных и лимфоидных органах и возникали при таком уровне системной экспозиции препарата, который эквивалентен или меньше уровня клинической экспозиции при приеме дозы 2 г/сут, рекомендованной пациентам после пересадки почки. Реакции со стороны ЖКТ наблюдались у собак при уровнях системной экспозиции, эквивалентных или меньших по сравнению с клинической экспозицией при приеме препарата в рекомендованной дозе. Реакции со стороны ЖКТ и почек, соответствующие обезвоживанию, также наблюдались у обезьян при введении препарата в наиболее высокой дозе (уровни системной экспозиции эквивалентны или выше уровней клинической экспозиции). Профиль доклинической токсичности ММФ совпадает с нежелательными явлениями, отмечавшимися в клинических исследованиях у человека, которые позволили получить данные по безопасности, более значимые для популяции пациентов (см. раздел 4.8).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Вспомогательные вещества:

Целлюлоза микрокристаллическая тип 101
Повидон К90
Кроскармеллоза натрия
Магния стеарат

Пленочная оболочка:

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.12.2024 № 28707
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Поливиниловый спирт
Макрогол 3350
Тальк
Титана диоксид

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

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).
На банку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей или самоклеящуюся этикетку.
Каждую банку, 5, 10 или 15 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона коробочного или импортного.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Меры предосторожности, принимаемые перед применением препарата или при работе с ним

Поскольку ММФ оказывает тератогенное действие, не следует нарушать целостность или открывать капсулы препарата МИКОФЕНОЛАТА МОФЕТИЛ-ТЛ. Необходимо избегать вдыхания порошка, содержащегося в капсулах препарата МИКОФЕНОЛАТА МОФЕТИЛ-ТЛ, или его прямого попадания на кожу или слизистые оболочки. Если это произошло, нужно тщательно промыть данный участок водой с мылом, а глаза – просто водой.

Утилизация

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация
ООО «Технология лекарств»
141400, Московская обл., г. Химки, ул. Рабочая, д. 2а, стр. 31, пом. 21

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.12.2024 № 28707
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Телефон: +7 (495) 225-62-00
Факс: +7 (495) 225-62-65
Электронная почта: info@drugsformulation.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация
ООО «Технология лекарств»
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
Электронная почта: info@drugsformulation.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата МИКОФЕНОЛАТА МОФЕТИЛ-ТЛ доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети Интернет: http://eec.eaeunion.org/.