ЛП-№(006231)-(РГ-RU) от 16.07.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.07.2024 № 14211
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Микофенолата мофетил, 250 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Микофенолата мофетил, 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: микофенолата мофетил.

Микофенолата мофетил, 250 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 250 мг микофенолата мофетила.

Микофенолата мофетил, 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 500 мг микофенолата мофетила.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета. На поперечном разрезе видно ядро почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Микофенолата мофетил применяют в виде комбинированной терапии с циклоспорином и глюкокортикостероидами.

Взрослые и дети с площадью поверхности тела > 1,25 м^2 (примерный детский возраст старше 12 лет) для дозировки 250 мг и взрослые и дети с площадью поверхности тела > 1,5 м^2 (примерный детский возраст старше 14 лет) для дозировки 500 мг:

- 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.07.2024 № 14211
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

трансплантации печени.

4.2. Режим дозирования и способ применения

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 по 1 г два раза в сутки (суточная доза 2 г). Хотя в клинических исследованиях было показано, что доза в 1,5 г два раза в сутки (суточная доза 3 г) также является безопасной и эффективной, ее преимущества в плане эффективности у пациентов после пересадки почки не установлены. У пациентов, получавших 2 г микофенолата мофетила (ММФ) в сутки, профиль безопасности был в целом лучше, чем у получавших суточную дозу в 3 г.

Профилактика отторжения трансплантата сердца

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

Профилактика отторжения трансплантата печени

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

Особые группы пациентов

Пациенты с нейтропенией

У пациентов с нейтропенией (абсолютное число нейтрофилов < $1,3x10^3$/мкл) необходимо прервать лечение ММФ или уменьшить его дозу и тщательно наблюдать пациента (см. раздел 4.4).

Пациенты с почечной недостаточностью

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

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.07.2024 № 14211
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

сердца или печени, отсутствуют.

Пациенты с печеночной недостаточностью

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 пожилого возраста

У пациентов пожилого и старческого возраста (≥ 65 лет), перенесших пересадку почки, рекомендуемая доза равняется 1 г 2 раза в сутки, а после пересадки сердца или печени - 1,5 г 2 раза в сутки (см. раздел 4.4).

Дети

Прием препарата необходимо начать в течение 72 часов после проведения операции трансплантации.

Профилактика отторжения трансплантата почки для дозировки 250 мг

У пациентов детского возраста, перенесших трансплантацию почки, при площади поверхности более 1,25 м^2 до 1,5 м^2 возможно применение дозы 750 мг два раза в сутки (суточная доза 1,5 г).

Профилактика отторжения трансплантата почки для дозировки 500 мг

У пациентов детского возраста, перенесших трансплантацию почки, при площади поверхности более 1,5 м^2 возможно применение дозы 1 г два раза в сутки (суточная доза 2 г).

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

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

Способ применения

Внутрь.

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

Поскольку ММФ оказывает тератогенное действие, не следует разламывать таблетки препарата Микофенолата мофетил.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к ММФ, микофеноловой кислоте (МФК) или к любому из

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.07.2024 № 14211
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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 < 1,25 м^2 (примерный детский возраст до 12 лет) для препарата в дозировке 250 мг.
- Дети с площадью поверхности тела < 1,5 м^2 (примерный детский возраст до 14 лет) для препарата в дозировке 500 мг.
- Беременность (применение ММФ противопоказано во время беременности вследствие его мутагенного и тератогенного потенциала).
- Женщины детородного потенциала, не использующие высокоэффективные методы контрацепции.
- Женщины детородного потенциала 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

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 ММФ, существует повышенный риск развития оппортунистических инфекций (бактериальных, грибковых, вирусных и протозойных), инфекций с летальным исходом и сепсиса (см. раздел 4.8). Подобные случаи

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.07.2024 № 14211
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

включают реактивацию латентной вирусной инфекции, например, гепатита В или С, или инфекции, вызванной полиомавирусами (нефропатия, ассоциированная с ВК-вирусом, прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (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 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 COVID-19 может быть более тяжелым. У пациентов с клинически значимым COVID-19 в индивидуальном порядке следует рассмотреть снижение дозы или прекращение терапии ММФ, 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 IgG в сыворотке крови.

У пациентов с рецидивирующими инфекциями, получающих ММФ, 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 ММФ, необходимо наблюдать на предмет развития нейтропении, которая может быть связана как с приемом препарата, так и с применением

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.07.2024 № 14211
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

других лекарственных препаратов, вирусными инфекциями или сочетаниями этих причин.

При лечении ММФ необходимо определять развернутую формулу крови в течение первого месяца еженедельно, в течение второго и третьего месяцев лечения - два раза в месяц, а затем на протяжении первого года - ежемесячно. При возникновении нейтропении (абсолютное число нейтрофилов < $1,3x10^3$/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 не известен. В некоторых случаях ПККА может быть обратимой после снижения дозы ММФ или его отмены. Изменение терапии ММФ следует осуществлять только на фоне тщательного наблюдения за реципиентами трансплантата для минимизации риска его отторжения (см. раздел 4.8.).

Пациенты, получающие ММФ, должны быть проинструктированы о необходимости сразу же сообщать врачу о любых признаках инфекции, неожиданного возникновения гематом, кровотечений или других признаках нарушения функции костного мозга.

Пациентов следует проинформировать, что в ходе лечения препаратом 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 сопровождался 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 ММФ у пациентов с серьезными заболеваниями пищеварительного тракта в стадии обострения.

ММФ 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.07.2024 № 14211
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

переход может привести к изменению экспозиции МФК.

Необходимо соблюдать осторожность при применении препаратов, оказывающих влияние на печеночно-кишечный цикл МФК, например, колестирамин, антибиотики, вследствие их способности снижать плазменную концентрацию и эффективность ММФ (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).

ММФ не рекомендуется применять одновременно с азатиоприном, поскольку их одновременный прием не изучался.

Соотношение риска и пользы одновременного применения ММФ и сиролимуса не установлено (см. раздел 4.5.).

Особые группы пациентов

У пациентов пожилого возраста 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 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 23 % до 27 %) при применении ММФ во время беременности. Таким образом, применение ММФ 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 ММФ.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.07.2024 № 14211
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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 ММФ, 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.

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 фенольного глюкуронида МФК (МФКГ) (а именно, повышение концентрации 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, что может приводить к дальнейшему повышению концентрации обоих лекарственных средств.

Антациды и ингибиторы протонного насоса (ИПН)

При совместном применении ММФ с антацидами (алюминия и магния гидроксид) и с ИПН (лансопразол и пантопразол) наблюдалось снижение концентрации МФК. Однако значительная разница между частотами отторжения трансплантата у пациентов, принимающих ММФ одновременно с препаратами ИПН и без таковых, отсутствовала. Данное заключение теоретически распространяется и на все антациды, так как при приеме магния и алюминия гидроксида одновременно с ММФ концентрация МФК снижается в

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.07.2024 № 14211
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

гораздо меньшей степени, чем при одновременном приеме ММФ с ИПП.

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

Следует соблюдать осторожность при применении лекарственных препаратов, которые влияют на печеночно-кишечную циркуляцию, в силу их потенциала снижать эффективность ММФ.

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 кривой «концентрация - время» $(AUC)_{МФК}$ на 40 % (см. разделы 5.2 и 4.4). Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении из-за возможности снижения эффективности ММФ.

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 ММФ и циклоспорин (по сравнению с пациентами, получающими сиролимус или белатацепт с аналогичными дозами ММФ (см. раздел 4.4). Напротив, при переходе пациентов с терапии циклоспорином на терапию иммуносупрессантами, не влияющими на печеночно-кишечную рециркуляцию МФК, следует ожидать изменение экспозиции МФК.

Антибиотики, приводящие к гибели бактерии, продуцирующие 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 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.07.2024 № 14211
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Таким образом, изменение 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 на ~30 %.

Триметоприм/сульфаметоксазол

Влияния на биодоступность МФК не отмечалось.

Лекарственные препараты, влияющие на глюкуронирование (исавуконазол и телмисартан)

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

Таким образом, при одновременном применении препарата Микофенолата мофетил 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 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 фармакокинетического 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 4.2) 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.07.2024 № 14211
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

В случае применения ММФ 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

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

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 ММФ для поддержания клинического эффекта при совместном применении.

Севеламер

Одновременное применение севеламера и МФК у взрослых и детей снижало максимальную концентрацию (C_{max}) и AUC_{0-12} МФК на 30 % и 25 %, соответственно, без каких-либо клинических последствий (например, отторжения трансплантата). Тем не менее, рекомендуется принимать ММФ как минимум за один час до или через три часа после приема севеламера для минимизации воздействия на всасывание МФК. Данные в отношении применения ММФ 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 ММФ). 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

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.07.2024 № 14211
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

подвергается канальцевой секреции.

Дети

Исследования взаимодействий проводились только у взрослых пациентов.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

Женщины

При применении препарата Микофенолата мофетил 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, 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 ограничены 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 ММФ 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 ММФ противопоказано во время беременности, за исключением случаев отсутствия подходящей альтернативной терапии для профилактики отторжения трансплантата. Не следует начинать лечение до получения отрицательного результата теста

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.07.2024 № 14211
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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 у пациенток с детородным потенциалом должны быть получены отрицательные результаты 2-х 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 всех тестов на беременность необходимо обсудить с пациенткой. Пациентки должны быть проинформированы, что в случае наступления беременности им необходимо незамедлительно проконсультироваться с лечащим врачом.

ММФ 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, составила 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:

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.07.2024 № 14211
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

- 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.

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 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/сутки. Системная экспозиция при такой дозе в 2-3 раза превышала клиническую экспозицию, наблюдаемую при приеме препарата в рекомендованной клинической дозе 2 г/сутки у пациентов после трансплантации почки, и в 1.3-2 раза превышала клиническую экспозицию, наблюдаемую при приеме препарата в рекомендованной клинической дозе 3 г/сутки у пациентов после трансплантации сердца. В исследованиях фертильности и репродуктивности самок крыс пероральное введение ММФ в дозе 4,5 мг/кг/сутки 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.07.2024 № 14211
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

клинической дозе 2 г/сутки у пациентов после трансплантации почки, и приблизительно в 0,3 раза превышала клиническую экспозицию, наблюдаемую при приеме препарата в рекомендованной клинической дозе 3 г/сутки 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.

ММФ может вызывать сонливость, спутанность сознания, головокружение, тремор или артериальную гипотензию, 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. таблицу ниже), 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 до < 1/10); *нечасто* (≥ 1/1000 до < 1/100); *редко* (≥ 1/10000 до < 1/1000); *очень редко* (< 1/10000); *частота неизвестна* (не может быть оценена на основе имеющихся данных).

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,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.07.2024 № 14211
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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
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 костного 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.07.2024 № 14211
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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
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			

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.07.2024 № 14211
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.07.2024 № 14211
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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
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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.07.2024 № 14211
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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 или 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, 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 иммунодепрессанты, в том числе ММФ, отмечались случаи нефропатии, ассоциированной с ВК-вирусом, а также ПМЛ, ассоциированной с

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.07.2024 № 14211
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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 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).

Желудочно-кишечные нарушения

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 и 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 отмечались случаи врожденных пороков развития у детей пациенток, принимавших ММФ во время беременности в комбинации с другими

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.07.2024 № 14211
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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 бронхоэктаза у детей и взрослых.

Нарушения со стороны иммунной системы

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

Общие нарушения и реакции 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 (от 3 месяцев до 18 лет)

Тип нежелательных реакций и частота их возникновения в клиническом исследовании при пероральном приеме 600 мг/м^2 ММФ 2 раза в сутки у детей в возрасте от 3 месяцев до 18 лет (n=100) 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, сепсис, лейкопения, анемия и инфекции отмечались у $\geq$ 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.

Пациенты пожилого возраста

Пациенты пожилого возраста ($\geq$ 65 лет) могут в целом быть подвержены большему риску

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.07.2024 № 14211
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

развития нежелательных реакций из-за иммунодепрессии.

У пациентов пожилого возраста, получающих ММФ в рамках комбинированной иммунодепрессивной терапии, риск некоторых инфекций (включая тканевые инвазивные формы манифестной цитомегаловирусной инфекции), а также, возможно, желудочно-кишечных кровотечений и отека легких может быть выше, чем у пациентов более молодого возраста.

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

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

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.

Ожидается, что передозировка ММФ вероятно приведет к чрезмерной иммуносупрессии (как следствие этого к повышению чувствительности к инфекциям) и угнетению костного мозга (см. раздел 4.4). В случае развития нейтропении необходимо прервать лечение ММФ или уменьшить дозу (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 его экскрецию.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.07.2024 № 14211
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессанты; селективные иммунодепрессанты.

Код АТХ: L04AA06

Механизм действия

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 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 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 для предотвращения отторжения после пересадки почки, сердца и печени ММФ применяли в комбинации со следующими препаратами: иммуноглобулином антитимоцитарным, циклоспорином и глюкокортикостероидами. До лечения ММФ пациенты могли также получать антилимфоцитарный глобулин. ММФ также применяли в клинических исследованиях в комбинации с даклизумабом и такролимусом.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.07.2024 № 14211
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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, фармакокинетика и эффективность ММФ в комбинации с глюкокортикостероидами и циклоспорином у детей после трансплантации почки оценивались в открытом, многоцентровом исследовании при участии 100 пациентов в возрасте от 3 месяцев до 18 лет.

Трансплантация почки

Взрослые

В трех исследованиях сравнивали два уровня доз при пероральном 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 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,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.07.2024 № 14211
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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/сутки (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

Исследование в Европе/Канаде/Австралии* (n=503)	ММФ 2 г/сутки (n=173)	ММФ 3 г/сутки (n=164)	Азатиоприн от 100 до 150 мг/сутки (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

Исследование в Европе* (n=491)	ММФ 2 г/сутки (n=165)	ММФ 3 г/сутки (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%

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.07.2024 № 14211
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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/сутки и 3 г/сутки, клинический исход был лучше, чем в контрольной группе во всех трех исследованиях; у пациентов, получавших ММФ в дозе 2 г/сутки, наблюдался лучший исход, чем у пациентов, получавших ММФ в дозе 3 г/сутки, 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. Исследование после трансплантации почки. Совокупная частота возникновения комбинации гибели трансплантата и летального исхода у пациентов через 12 месяцев

Исследование	ММФ 2 г/сутки	ММФ 3 г/сутки	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%

Пациенты детского возраста (от 3 месяцев до 18 лет)

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,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.07.2024 № 14211
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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 площади поверхности тела (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 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.

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/сутки (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 12.07.2024 № 14211
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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%	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.07.2024 № 14211
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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, затем ММФ 1.5 г два раза в сутки перорально, или азатиоприн 1-2 мг/кг/сутки внутривенно, а затем азатиоприн 1-2 мг/кг/сутки 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%)

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.07.2024 № 14211
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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.

Абсорбция

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 $AUC_{МФК}$, составляет, в среднем, 94 % от таковой при его внутривенном введении. После перорального приема концентрации ММФ в плазме не определяются (ниже порога определения - 0,4 мкг/мл).

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

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

Распределение

Как правило, примерно через 6-12 часов после приема ММФ 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.

Биотрансформация

МФК метаболизируется, в основном, под действием глюкуронилтрансферазы (изоформа гена UGT 1A9) с образованием фармакологически неактивного 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 с мочой, а 6 % - с калом. Большая часть (около 87 %) введенной дозы выводится с мочой в виде МФКГ. Незначительные количества ММФ (< 1 % дозы) выводятся с мочой в виде МФК.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.07.2024 № 14211
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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 через желчь. Белок множественной лекарственной резистентности -1 также может принимать участие в переносе МФК, но его участие ограничено процессом всасывания. МФК и ее метаболиты потенциально могут вступать в реакцию с транспортерами органических анионов в почках.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

В исследовании с разовым пероральным приемом ММФ 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 % выше, чем у здоровых добровольцев и пациентов с менее выраженным поражением почек. После приема разовой дозы $AUC_{МФКГ}$ было 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 4.2, подраздел «Особые группы пациентов»). 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.07.2024 № 14211
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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.

Лица пожилого возраста

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

Дети

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

5.3. Данные доклинической безопасности

В экспериментальных моделях ММФ не проявлял канцерогенного действия. Применение максимальных доз препарата в исследованиях канцерогенности у животных приводило к ~ 2-3-х кратному увеличению системной экспозиции (AUC или 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-х 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 i*n 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/сутки (включая анофтальмию, агнатию и гидроцефалию), и у кроликов, получавших препарат в дозе 90 мг/кг/сутки (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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.07.2024 № 14211
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

клиническую экспозицию, наблюдаемую при приеме препарата в рекомендованной клинической дозе 2 г/сутки 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/сутки 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/сутки, рекомендованной пациентам после пересадки почки. Эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта наблюдались у собак при уровнях системной экспозиции, эквивалентных или меньших по сравнению с клинической экспозицией при приеме препарата в рекомендованной дозе. Эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта 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, которые позволили получить данные по безопасности, более значимые для популяции пациентов (см. раздел 4.8.).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ-101)

Повидон-К25

Кроскармеллоза натрия

Магния стеарат

Состав оболочки:

Поливиниловый спирт

Титана диоксид

Макрогол-4000

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.07.2024 № 14211
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 ºС в картонной упаковке (пачке).

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10, 25 или 30 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

1, 2, 3, 4, 5, 6 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению (листок-вкладыш) помещают в картонную упаковку (пачку).

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

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Россия

ООО «Атолл»

445351, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия

ООО «Озон»

445351, Самарская обл., г.о. Жигулевск, г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

Тел.: +79874599991, +79874599992

E-mail: ozon@ozon-pharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.07.2024 № 14211
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Микофенолата мофетил доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» http://eec.eaeunion.org/.