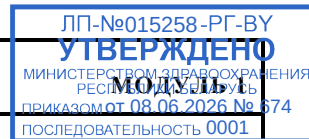




РУП «БЕЛМЕДПРЕПАРАТЫ»
г. Минск, Республика Беларусь

Микофенолат мофетил, капсулы 250 мг



1.3. Общая характеристика лекарственного препарата, инструкция по медицинскому применению (листок-вкладыш), маркировка

1.3.1. Проекты общей характеристики лекарственного препарата, инструкции по медицинскому применению (листка-вкладыша), составленные в соответствии с требованиями актов органов Евразийского экономического союза на русском языке.

1.3.1.2 Проект общей характеристики лекарственного препарата, составленный в соответствии с требованиями актов Евразийского экономического союза на русском языке.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Микофенолат мофетил, 250 мг, капсулы.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Каждая капсула содержит действующее вещество: микофенолата мофетил – 250 мг.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Капсулы твердые желатиновые белого цвета, номер 0. Содержимое капсул – смесь порошка и гранул белого или почти белого цвета. Допускается наличие уплотнения капсульной массы в виде столбика или таблетки, которые при надавливании стеклянной палочкой рассыпаются.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Микофенолат мофетил показан к применению у взрослых и детей с площадью поверхности тела $>1.25 \text{ м}^2$ (примерный детский возраст старше 12 лет) в виде комбинированной терапии с циклоспорином и глюкокортикостероидами.

Взрослые и дети с площадью поверхности тела $>1.25 \text{ м}^2$ (примерный детский возраст старше 12 лет):

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

Взрослые

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Профилактика отторжения трансплантата почки у взрослых

Пероральный прием лекарственного препарата Микофенолат мофетил необходимо начать в течение 72 часов после трансплантации. Рекомендованная доза пациентам с почечным трансплантатом – 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 у взрослых

Пероральный прием лекарственного препарата Микофенолат мофетил необходимо начать в течение 5 дней после трансплантации. Рекомендованный режим дозирования пациентам, перенесшим трансплантацию сердца, составляет 1,5 г два раза в сутки (суточная доза 3 г).

Профилактика отторжения трансплантата печени у взрослых

Пероральный прием лекарственного препарата Микофенолат мофетил следует начинать как можно раньше после трансплантации печени (в зависимости от переносимости данного препарата пациентом), но не ранее, чем через первые 4 суток внутривенного назначения микофенолата мофетила. Рекомендованный режим дозирования – 1,5 г два раза в сутки (суточная доза 3 г).

Особые группы пациентов

Пациенты с нейтропенией

У пациентов с нейтропенией (абсолютное число нейтрофилов $<1.3 \times 10^3/\text{мкл}$) необходимо прервать лечение препаратом или уменьшить его дозу и тщательно наблюдать пациента (см. раздел 4.4).

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации $<25 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$), перенесших трансплантацию почки, следует избегать доз препарата превышающих 1 г 2 раза в сутки после окончания ближайшего посттрансплантационного периода. Такие пациенты должны находиться под тщательным наблюдением. Коррекции дозы у пациентов с задержкой начала функционирования почечного трансплантата в послеоперационном периоде не требуется (см. раздел 5.2).

Данные о применении пациентами с тяжелой почечной недостаточностью, перенесших пересадку сердца или печени, отсутствуют.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Коррекции дозы у пациентов с тяжелыми паренхиматозными заболеваниями печени, перенесших пересадку почки, не требуется (см. раздел 5.2).

Данные о применении у пациентов с тяжелыми паренхиматозными заболеваниями печени, которые перенесли пересадку сердца, отсутствуют.

Лица пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста ($\geq 65 \text{ лет}$), перенесших пересадку почки, рекомендуемая доза препарата Микофенолат мофетил составляет 1 г два раза в сутки, а после пересадки сердца или печени – 1,5 г два раза в сутки (см. раздел 4.4).

Дети

Безопасность и эффективность препарата у пациентов детского возраста с площадью поверхности тела $<1.25 \text{ м}^2$ (примерный детский возраст до 12 лет) после пересадки почки не установлены. Данные отсутствуют.

Безопасность и эффективность препарата у пациентов детского возраста от 0 до 18 лет после пересадки сердца или печени не установлены. Данные отсутствуют.

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) 1.25-1.50 м² возможно применение капсул по 750 мг два раза в сутки (суточная доза 1.5 г), при ППТ более 1.50 м² возможно применение капсул по 1 г два раза в сутки (суточная доза 2 г).

Способ применения

Внутрь.

Также см. общую характеристику лекарственного препарата (ОХЛП)/инструкцию по медицинскому применению на глюкокортикостероиды и циклоспорин, которые применяются в комбинации с препаратом Микофенолат мофетил.

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

Информация по работе с препаратом приведена в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к микофенолату мофетилу, 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);
- женщины с детородным потенциалом, не использующие высокоэффективные методы контрацепции (см. раздел 4.6);
- женщины с детородным потенциалом без предварительного проведения теста на беременность, для исключения непреднамеренного применения во время беременности (см. раздел 4.6);
- беременность (применение микофенолата мофетила противопоказано во время беременности вследствие его мутагенного и тератогенного потенциала) (см. раздел 4.6);
- период грудного вскармливания (см. раздел 4.6).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Новообразования

Пациенты, получающие комбинированную иммунодепрессивную терапию, в том числе с назначением микофенолата мофетила, подвержены повышенному риску развития лимфом и других злокачественных новообразований, особенно кожи (см. раздел 4.8). Такой риск, по-видимому, связан с интенсивностью и продолжительностью иммуносупрессии, а не с применением какого-либо лекарственного препарата как такового. В качестве общей рекомендации по сведению к минимуму риска рака кожи следует ограничить воздействие солнечных и ультрафиолетовых лучей ношением соответствующей закрытой одежды и использованием солнцезащитного крема с высоким коэффициентом защиты.

Инфекции

Пациенты, получающие лечение иммунодепрессивными лекарственными препаратами, в том числе микофенолата мофетил, подвержены повышенному риску развития оппортунистических инфекций (бактериальных, грибковых, вирусных или протозойных), инфекций с летальным исходом и сепсиса (см. раздел 4.8). Подобные инфекции включают реактивацию латентной вирусной инфекции, например, реактивацию гепатита В или С или инфекций, вызванных полиомавирусами (нефропатии, ассоциированной с ВК-вирусом, прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ), ассоциированной с JC-вирусом). Сообщалось о случаях развития гепатита вследствие реактивации вирусов гепатита В или С у пациентов-носителей вирусов гепатита В или С, получавших иммунодепрессивные препараты. Данные инфекции часто связаны с высокой суммарной иммуносупрессией и могут привести к серьезным нарушениям или летальному исходу, что следует учитывать при проведении дифференциальной диагностики у пациентов с иммуносупрессией при наличии нарушения 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 Микофенолат мофетил, принимая во внимание риск отторжения у пациентов, перенесших трансплантацию. Необходим тщательный мониторинг риска отторжения.

Сообщалось о случаях гипогаммаглобулинемии, ассоциированной с рецидивирующими инфекциями у пациентов, получавших микофенолата мофетил в сочетании с другими иммунодепрессантами. В некоторых из этих случаев переход с микофенолата мофетил на альтернативный иммунодепрессант приводил к нормализации уровня сывороточного IgG. У пациентов с рецидивирующими инфекциями, получающих препарат Микофенолат мофетил, необходимо измерять уровень сывороточных иммуноглобулинов. В случаях устойчивой клинически значимой гипогаммаглобулинемии следует предпринять соответствующие клинические действия с учетом потенциальных цитостатических эффектов, которые микофеноловая кислота оказывает на Т- и В-лимфоциты.

Имелись сообщения о бронхоэктазии у взрослых и детей, которые получали микофенолата мофетил в сочетании с другими иммунодепрессантами. В некоторых из этих случаев замена микофенолата мофетил на другой иммунодепрессант приводила к снижению выраженности респираторных симптомов. Риск бронхоэктазии может быть связан с гипогаммаглобулинемией или с прямым воздействием на легкие. Также получены отдельные сообщения об интерстициальных заболеваниях легких и легочном фиброзе, некоторые из которых имели летальный исход (см. раздел 4.8). Рекомендуется проводить обследование пациентов со стойкими легочными симптомами, такими как кашель и одышка.

Кровеносная и иммунная системы

Необходимо проводить наблюдение за состоянием пациентов, принимающих микофенолата мофетил, на предмет развития нейтропении, которая может быть вызвана как применением микофенолата мофетил, так и других лекарственных препаратов, вирусными инфекциями или сочетанием всех указанных причин. Пациентам, принимающим микофенолата мофетил, необходимо проводить определение развернутой формулы крови в течение первого месяца еженедельно, в течение второго и третьего месяцев лечения – 2 раза в месяц, а затем на протяжении первого года – ежемесячно. В случае развития нейтропении (абсолютное число нейтрофилов $<1,3 \times 10^3/\text{мкл}$), необходимо прервать лечение микофенолата мофетил или уменьшить его дозу и тщательно наблюдать за пациентом.

Сообщалось о случаях развития парциальной красноклеточной аплазии (ПККА) у пациентов принимавших микофенолата мофетил в комбинации с другими иммунодепрессивными лекарственными препаратами. Механизм развития ПККА при применении микофенолата мофетила не известен. ПККА может быть обратима при снижении дозы или отмене терапии микофенолата мофетил. В целях сведения к минимуму риска отторжения трансплантата, изменения в терапии микофенолата мофетил следует осуществлять только при условии соответствующего наблюдения пациентов после трансплантации органов (см. раздел 4.8).

Пациенты, принимающие микофенолата мофетил, должны быть проинформированы о необходимости сразу же сообщить врачу о любых признаках инфекции, неожиданном возникновении гематом, кровотечении или других признаках угнетения функции костного мозга.

Пациенты должны быть проинформированы о том, что в ходе лечения микофенолата мофетил эффективность вакцинации может быть снижена, а также о противопоказании применения живых ослабленных вакцин (см. раздел 4.5). Допустимо проведение противогриппозной вакцинации. При ее назначении следует руководствоваться национальными руководствами по вакцинации.

Желудочно-кишечный тракт

Необходимо соблюдать осторожность при назначении микофенолата мофетил пациентам с тяжелыми заболеваниями пищеварительного тракта в стадии обострения, поскольку его прием может сопровождаться более высокой частотой возникновения нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта, включая нечастые случаи изъязвления слизистой оболочки ЖКТ, желудочно-кишечные кровотечения, перфорации ЖКТ.

Микофенолата мофетил – ингибитор инозинмонофосфатдегидрогеназы. Поэтому его не следует назначать пациентам с редким генетическим 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, холестирамин, антибиотики), вследствие их способности понижать плазменную концентрацию и эффективность препарата Микофенолат мофетил (см. раздел 4.5). Терапевтический лекарственный мониторинг МФК может быть целесообразным при смене комбинированной терапии (например, с циклоспорина на такролимус или наоборот) или для обеспечения надлежащей иммуносупрессии у пациентов с высоким иммунологическим риском (например, риск отторжения трансплантата, лечение антибиотиками, добавление или отмена взаимодействующего препарата).

Не рекомендуется назначение микофенолата мофетил совместно с азатиоприном, так как их одновременное применение не было изучено.

Соотношение «польза-риск» при одновременном применении микофенолата мофетил и сиролимуса не установлено (см. также раздел 4.5).

Особые группы пациентов

У пациентов пожилого возраста, по сравнению с более молодыми, может возрасти риск развития нежелательных реакций, таких как некоторые инфекции (включая тканевые

инвазивные формы манифестной цитомегаловирусной инфекции), а также возможно желудочно-кишечных кровотечений и отека легких (см. раздел 4.8).

Тератогенные эффекты

Микофенолат является сильным тератогеном для человека. Отмечались случаи спонтанных аборт (с частотой от 45% до 49%) и врожденных пороков развития (предполагаемая частота от 23% до 27%) при применении МФК во время беременности.

Поэтому препарат Микофенолат мофетил противопоказан при беременности, за исключением случаев, когда нет подходящих альтернативных методов лечения для предотвращения отторжения трансплантата. Пациентки с детородным потенциалом должны быть проинформированы о рисках и необходимости следовать рекомендациям, приведенным в разделе 4.6 (например, методы контрацепции, тест на беременность) перед началом, во время лечения и после прекращения терапии с микофенолата мофетил. Лечащему врачу следует убедиться, что женщины, принимающие микофенолат, понимают риск причинения вреда ребенку, необходимость эффективной контрацепции и необходимость немедленно проконсультироваться с лечащим врачом, если есть вероятность наступления беременности.

Контрацепция (см. раздел 4.6)

Из-за наличия убедительных клинических данных, свидетельствующих о высоком риске самопроизвольного аборта и врожденных пороков развития при применении микофенолата мофетила во время беременности, необходимо предпринять все усилия, чтобы избежать наступления беременности во время лечения. Таким образом женщины с детородным потенциалом должны использовать хотя бы один надежный метод контрацепции (см. раздел 4.3) перед началом, во время и в течение шести недель после прекращения терапии микофенолата мофетил, если воздержание не является выбранным методом контрацепции. Предпочтителен двойной метод контрацепции для минимизации вероятности неэффективности контрацепции и наступления незапланированной беременности.

Рекомендации по контрацепции для мужчин приведены в разделе 4.6.

Дополнительные меры предосторожности

Пациентам не следует быть донорами крови в период лечения и в течение не менее 6 недель после прекращения приема микофенолата.

Мужчинам не следует быть донорами спермы в период лечения и в течение 90 дней после прекращения приема микофенолата.

Вспомогательные вещества

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на капсулу, то есть по сути, «не содержит натрия».

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Ацикловир

При одновременном применении микофенолата мофетила и ацикловира наблюдались более высокие концентрации ацикловира в плазме, чем при монотерапии ацикловиром. Изменение фармакокинетики фенольного глюкуронида МФК (концентрация в крови повышалась на 8%) было незначительным и не имело клинической значимости. Поскольку плазменные концентрации фенольного глюкуронида МФК, как и ацикловира, повышаются при почечной недостаточности, существует вероятность конкуренции микофенолата мофетила и ацикловира, или его пролекарства, например, валацикловира, в отношении канальцевой

секреции, и тем самым дальнейшего увеличения концентрации в лекарственных препаратах.

Антациды и ингибиторы протонной помпы (ИПП)

При одновременном применении микофенолата мофетила с такими антацидами, как алюминия и магния гидроксиды, и с ИПП, включая лансопризол и пантопризол, наблюдалось уменьшение экспозиции микофеноловой кислоты. Значительной разницы между частотой отторжения или потери трансплантата у пациентов, принимавших микофенолата мофетил одновременно с ИПП и без них, не наблюдалось. Данное заключение теоретически распространяется и на все антациды, так как при сопутствующем применении микофенолата мофетила с алюминия и магния гидроксидами экспозиция МФК снижается в гораздо меньшей степени, чем при сопутствующем применении микофенолата мофетила с ИПП.

Лекарственные препараты, влияющие на печеночно-кишечную рециркуляцию (например, холестирамин, циклоспорин А, антибиотики)

Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении лекарственных препаратов, влияющих на печеночно-кишечную рециркуляцию, поскольку они могут снижать эффективность микофенолата мофетила.

Холестирамин

После однократного приема микофенолата мофетила в дозе равной 1,5 г, у здоровых добровольцев, предварительно принимавших холестирамин в дозе 4 г 3 раза в сутки на протяжении 4 дней, наблюдалось уменьшение AUC МФК на 40% (см. разделы 4.4 и 5.2). Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении данных лекарственных препаратов в связи с вероятностью снижения эффективности микофенолата мофетила.

Циклоспорин А

Микофенолат мофетил не влияет на фармакокинетику циклоспорина А (CsA). Однако при прекращении приема циклоспорина есть вероятность увеличения AUC МФК примерно на 30%. CsA мешает печеночно-кишечной рециркуляции МФК, что приводит к снижению экспозиции МФК на 30-50% у пациентов с трансплантацией почек, получавших микофенолата мофетил и CsA, по сравнению с пациентами, получающими сиролимус или белатацепт и аналогичные дозы микофенолата мофетила (см. также раздел 4.4). И соответственно, следует ожидать изменения экспозиции МФК при переводе пациентов с CsA на один из иммунодепрессантов, который не влияет на печеночно-кишечную рециркуляцию МФК.

Антибиотики, элиминирующие бактерии, продуцирующие β -глюкуронидазу в кишечнике (например, антибиотики классов аминогликозидов, цефалоспоринов, фторхинолонов и пенициллинов), могут мешать печеночно-кишечной рециркуляции фенольного глюкуронида МФКГ/МФК и приводить к снижению системной экспозиции МФК. Доступна информация касательно следующих антибиотиков:

Ципрофлоксацин или амоксициллин в комбинации с клавулановой кислотой

У пациентов после трансплантации почки отмечено снижение минимальной концентрации МФК на 50% в дни, последующие за пероральным применением ципрофлоксацина или амоксициллина в комбинации с клавулановой кислотой. При продолжении антибактериальной терапии данный эффект, как правило, снижается, а после прекращения терапии исчезает в течение нескольких дней. Изменение минимальной концентрации может неточно отражать изменение суммарной экспозиции МФК. Поэтому при отсутствии клинических признаков нарушения функции трансплантата, изменять дозу микофенолата мофетила обычно не требуется. Тем не менее, необходимо тщательное наблюдение за

состоянием пациента во время комбинированного лечения и в течение нескольких дней после окончания антибактериальной терапии.

Норфлоксацин и метронидазол

При сопутствующем применении микофенолата мофетила с норфлоксацином или метронидазолом здоровыми добровольцами значительного взаимодействия данных лекарственных препаратов не наблюдалось. Однако после однократного применения микофенолата мофетила в комбинации с норфлоксацином и метронидазолом экспозиция МФК снижалась приблизительно на 30%.

Триметоприм и сульфаметоксазол

Не влияют на биодоступность МФК.

Лекарственные препараты, которые влияют на глюкуронирование (например, изавуконазол, телмисартан).

Одновременный прием лекарственных препаратов, влияющих на глюкуронирование МФК, может изменить экспозицию МФК. Поэтому рекомендуется соблюдать осторожность при приеме этих препаратов одновременно с препаратом Микофенолат мофетил.

Изавуконазол

При одновременном приеме изавуконазола наблюдалось увеличение $AUC_{0-\infty}$ МФК на 35%.

Телмисартан

Одновременный прием телмисартана и микофенолата мофетила приводил к снижению концентрации МФК примерно на 30%. Телмисартан изменяет элиминацию МФК путем усиления экспрессии PPAR-гамма (гамма-рецептор, активируемый пролифератором пероксисом), что, в свою очередь, приводит к повышенной экспрессии и активности UGT1A9. При сравнении частоты отторжения трансплантата, частоты потери трансплантата или профилей нежелательных реакций у пациентов, принимавших микофенолата мофетил, с сопутствующим лечением телмисартаном и без него, не было выявлено клинических проявлений фармакокинетического взаимодействия данных препаратов.

Ганцикловир

По результатам исследования однократного перорального приема рекомендованных доз микофенолата мофетила и внутривенного введения ганцикловира, а также учитывая влияние почечной недостаточности на фармакокинетику микофенолата мофетила (см. раздел 4.2) и ганцикловира, можно предположить, что сопутствующее применение двух указанных лекарственных препаратов (конкурирующих в процессе канальцевой секреции) приведет к повышению концентраций фенольного глюкуронида МФК и ганцикловира в крови. Существенного изменения фармакокинетики МФК не ожидается, поэтому коррекции дозы микофенолата мофетила не требуется. Следует соблюдать рекомендации по дозированию ганцикловира, а также тщательно контролировать состояние пациентов с почечной недостаточностью, в случае одновременного приема ими микофенолата мофетила и ганцикловира или его пролекарств, например, валганцикловира.

Пероральные контрацептивы

Микофенолата мофетил не влиял на фармакокинетику и фармадинамику пероральных контрацептивов при одновременном применении.

Рифампицин

У пациентов, не принимавших циклоспорин, одновременное применение микофенолата мофетила с рифампицином приводило к уменьшению экспозиции МФК (AUC_{0-12}) на 18-

70%. Для поддержания клинического эффекта при совместном назначении с рифампицином рекомендуется контролировать экспозицию МФК и корректировать дозу микофенолата мофетила.

Севеламер

При одновременном применении микофенолата мофетила и севеламера наблюдалось снижение $C_{\max}$ и AUC_{0-12} МФК на 30% и 25%, соответственно, без клинических последствий (т.е. без отторжения трансплантата). Тем не менее, рекомендуется принимать микофенолата мофетил не менее чем за 1 час до или через 3 часа после приема севеламера, чтобы уменьшить влияние на всасывание МФК. Данные по применению микофенолата мофетила с другими фосфатсвязывающими препаратами, отличными от севеламера, отсутствуют.

Такролимус

Одновременное применение микофенолата мофетила и такролимуса у пациентов после трансплантации печени не оказывало значительного влияния на AUC и $C_{\max}$ МФК. Однако у пациентов с печеночным трансплантатом после применения такролимуса одновременно с многократным применением микофенолата мофетила (в дозе 1,5 г 2 раза в сутки), AUC такролимуса возрастала на 20%. При этом применение микофенолата мофетила не влияло на концентрацию такролимуса у пациентов после трансплантации почки (см. также 4.4).

Живые ослабленные вакцины

Живые ослабленные вакцины не следует вводить пациентам с ослабленным иммунитетом. Антителообразование в ответ на другие вакцины может быть снижено (см. также 4.4).

Потенциальные взаимодействия

В опытах на обезьянах при одновременном применении пробенецида и микофенолата мофетила наблюдалось увеличение AUC фенольного глюкуронида МФК в плазме крови в 3 раза. Таким образом, другие лекарственные препараты, подвергающиеся канальцевой секреции, могут конкурировать с фенольным глюкуронидом МФК, что вызовет увеличение концентрации в плазме фенольного глюкуронида МФК или других лекарственных препаратов, также подвергающихся канальцевой секреции.

Дети

Исследования взаимодействия проводились только у взрослых.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Контрацепция у мужчин и женщин

Женщины с детородным потенциалом

При приеме препарата Микофенолат мофетил следует избегать наступления беременности. Таким образом, женщины с детородным потенциалом должны использовать хотя бы один надежный метод контрацепции (см. раздел 4.3) перед началом, во время и в течение шести недель после прекращения терапии с микофенолата мофетилом, если воздержание не является выбранным методом контрацепции. Предпочтителен двойной метод контрацепции для минимизирования вероятности неэффективности контрацепции и незапланированной беременности.

Пациенты мужского пола

Ограниченные клинические данные не указывают на повышенный риск пороков развития или невынашивания беременности в случае приема микофенолата мофетила отцом.

МФК является мощным тератогеном. Неизвестно, выделяется ли МФК в семенную жидкость. Расчеты, основанные на результатах исследований у животных, показывают, что максимальное количество МФК, которое потенциально может быть передано женщине, настолько мало, что его влияние будет маловероятным. В исследованиях на животных было показано, что микофенолат является генотоксичным в концентрациях, лишь незначительно превышающих терапевтические для человека; таким образом, риск генотоксического воздействия на сперматозоиды не может быть полностью исключен.

В данной связи рекомендованы следующие меры предосторожности: сексуально активным пациентам-мужчинам и их партнерам-женщинам рекомендуется использовать надежные методы контрацепции во время лечения и в течение не менее 90 дней после прекращения приема микофенолата мофетила. Пациенты мужского пола с репродуктивным потенциалом должны быть осведомлены врачом о потенциальных рисках зачатия ребенка; их следует обсудить с квалифицированным специалистом.

Беременность

Применение микофенолата мофетила во время беременности противопоказано, за исключением тех случаев, когда альтернативный способ предупреждения отторжения трансплантата отсутствует. Не рекомендуется начинать лечение до получения отрицательного результата обследования на беременность, чтобы исключить непреднамеренное применение препарата во время беременности.

Необходимо информировать пациенток с детородным потенциалом о высоком риске спонтанных абортов и врожденных пороков развития и необходимости эффективной контрацепции и планирования беременности.

Перед началом приема микофенолата мофетила у женщин с детородным потенциалом необходимо дважды провести тесты на беременность – серологический тест на беременность и тест мочи на беременность с чувствительностью не менее 25 мМЕ/мл для исключения непреднамеренного воздействия ММФ на эмбрион. Рекомендуется проведение второго теста через 8-10 дней после первого. В случае трансплантации органов от умерших доноров, когда невозможно провести два теста с интервалом в 8-10 дней до начала приема препарата (из-за ограниченного времени для пересадки), первый тест на беременность должен быть выполнен непосредственно перед началом лечения, а второй через 8-10 дней после первого. Повторные тесты на беременность следует проводить в зависимости от клинических показаний (например, после сообщения о нарушении правил контрацепции). Результаты тестов на беременность следует обсудить с пациентом. Пациенты должны быть проинформированы о необходимости немедленно проконсультироваться с врачом в случае наступления беременности.

Микофенолат представляет собой вещество, оказывающее мощное тератогенное воздействие, повышающее риск спонтанных абортов и врожденных пороков развития в случае приема во время беременности:

- о спонтанных абортах сообщалось у 45-49% беременных женщин, принимавших микофенолата мофетил по сравнению с 12-33% у беременных пациенток после трансплантации солидных органов, получающих другие препараты-иммунодепрессанты,
- по данным из литературных источников пороки развития отмечены у 23-27% живорожденных младенцев, матери которых получали микофенолата мофетил во время беременности в сравнении с 2-3% новорожденных в общей популяции и примерно 4-5% младенцев, родившихся живыми у реципиентов трансплантатов солидных органов, получающих другие препараты-иммунодепрессанты.

Врожденные пороки развития, включая сообщения о множественных пороках развития, наблюдались в пострегистрационном периоде у детей пациенток, получавших во время беременности микофенолата мофетил в комбинации с другими иммунодепрессантами. Наиболее часто сообщалось о следующих пороках развития:

- нарушения развития органа слуха (например, аномалии формы или отсутствие наружного уха), атрезия наружного слухового прохода (среднего уха);
- нарушение формирования тканей лица, такие как заячья губа, расщелина неба, микрогнатия и орбитальный гипертелоризм;
- пороки развития глаз (например, колобома);
- врожденные патологии сердца, такие как дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок;
- пороки развития пальцев (например, полидактилия, синдактилия);
- пороки развития трахеи и пищевода (например, атрезия пищевода);
- нарушения формирования нервной системы, такие как расщелина позвоночника;
- патологии почек.

Были получены отдельные сообщения о следующих пороках развития:

- микрофтальмия;
- врожденная киста сосудистого сплетения;
- агенезия прозрачной перегородки;
- агенезия обонятельного нерва.

В исследованиях на животных установлена репродуктивная токсичность (см. раздел 5.3).

Лактация

Ограниченные данные свидетельствуют о том, что микофеноловая кислота (mysorphenolic acid) выделяется с грудным молоком. Микофенолат мофетил противопоказан при грудном вскармливании в связи с вероятностью 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 препарата 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 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

Микофенолата мофетил оказывает умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

Микофенолат мофетил может вызывать сонливость, спутанность сознания, головокружение, тремор или гипотонию, поэтому пациентам рекомендуется соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами или работе с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

К наиболее частым нежелательным реакциям, связанным с применением микофенолата мофетила в комбинации с циклоспорином и глюкокортикостероидами, относятся диарея (до 52.6%), лейкопения (до 45.8%), бактериальные инфекции (до 39.9%) и рвота (до 39.1%). Также имеются данные о повышении частоты встречаемости некоторых типов инфекций (см. раздел 4.4).

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, наблюдавшиеся в ходе клинических исследований и пострегистрационного применения микофенолата мофетила, перечислены в таблице ниже в соответствии с системно-органной классификацией с указанием частоты встречаемости в соответствии со следующими категориями: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

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

Нежелательные реакции	Трансплантат почки	Трансплантат печени	Трансплантат сердца
Системно-органный класс	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)			
Доброкачественные новообразования кожи	Часто	Часто	Часто
Лимфома	Нечасто	Нечасто	Нечасто
Лимфопролиферативные заболевания	Нечасто	Нечасто	Нечасто
Новообразования	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	Нечасто	Нечасто	Нечасто
Нарушение функции костного мозга	Нечасто	Нечасто	Нечасто
Подкожные кровоизлияния (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 веса	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
Тревога	Часто	Очень часто	Очень часто
Расстройства мышления	Нечасто	Часто	Часто
Нарушения со стороны нервной системы			
Головокружение	Часто	Очень часто	Очень часто
Головная боль	Очень часто	Очень часто	Очень часто
Гипертонус	Часто	Часто	Очень часто
Парестезия	Часто	Очень часто	Очень часто
Сонливость	Часто	Часто	Очень часто
Тремор	Часто	Очень часто	Очень часто
Судороги	Часто	Часто	Часто
Дисгевзия	Нечасто	Нечасто	Часто
Нарушения со стороны сердца			
Тахикардия	Часто	Очень часто	Очень часто
Нарушения со стороны сосудов			
Артериальная гипертензия	Очень часто	Очень часто	Очень часто
Артериальная гипотензия	Часто	Очень часто	Очень часто
Лимфоцеле	Нечасто	Нечасто	Нечасто
Венозный тромбоз	Часто	Часто	Часто
Вазодилатация	Часто	Часто	Очень часто

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения			
Бронхоэктаз	Нечасто	Нечасто	Нечасто
Кашель	Очень часто	Очень часто	Очень часто
Отдышка	Очень часто	Очень часто	Очень часто
Интерстициальное заболевание легких	Нечасто	Очень редко	Очень редко
Плевральный выпот	Часто	Очень часто	Очень часто
Фиброз легких	Очень редко	Нечасто	Нечасто
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта			
Вздутие живота	Часто	Очень часто	Часто
Боль в животе	Очень часто	Очень часто	Очень часто
Колит	Часто	Часто	Часто
Запор	Очень часто	Очень часто	Очень часто
Снижение аппетита	Часто	Очень часто	Очень часто
Диарея	Очень часто	Очень часто	Очень часто
Диспепсия	Очень часто	Очень часто	Очень часто
Эзофагит	Часто	Часто	Часто
Отрыжка	Нечасто	Нечасто	Часто
Метеоризм	Часто	Очень часто	Очень часто
Гастрит	Часто	Часто	Часто
Желудочно-кишечное кровотечение	Часто	Часто	Часто
Язва желудочно-кишечного тракта	Часто	Часто	Часто
Гиперплазия десен	Часто	Часто	Часто
Кишечная непроходимость	Часто	Часто	Часто
Язвенный стоматит	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			
Повышенный уровень щелочной фосфатазы в крови	Часто	Часто	Часто
Повышенный уровень лактатдегидрогеназы в крови	Часто	Нечасто	Очень часто
Повышенный уровень «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
Выпадение волос (алопеция)	Часто	Часто	Часто
Сыпь	Часто	Очень часто	Очень часто
Гипертрофия кожи	Часто	Часто	Очень часто
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани			
Артралгия	Часто	Часто	Очень часто
Мышечная слабость	Часто	Часто	Очень часто
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей			
Повышенный уровень креатинина в крови	Часто	Очень часто	Очень часто
Повышенный уровень 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
Чувство общего недомогания	Часто	Часто	Часто
Боль	Часто	Очень часто	Очень часто
Повышенная температура	Очень часто	Очень часто	Очень часто
Острый воспалительный синдром, связанный с ингибиторами синтеза пуриновых нуклеотидов <i>de novo</i>	Нечасто	Нечасто	Нечасто

Описание отдельных нежелательных реакций

Злокачественные новообразования

У пациентов, получающих комбинированную иммунодепрессивную терапию, в том числе с применением микофенолата мофетила, имеется 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 частоте заболеваемости злокачественными новообразованиями по сравнению с годовыми показателями. После пересадки печени пациенты находились под наблюдением в течение от 1 года до 3-х лет.

Инфекции

Все пациенты, принимающие иммунодепрессанты, подвержены повышенному риску развития бактериальных, вирусных и грибковых инфекций (некоторые могут привести к летальному исходу), включая оппортунистические инфекции и латентную вирусную реактивацию. Риск увеличивается с увеличением степени иммуносупрессии (см. раздел 4.4). Наиболее серьезными инфекциями были сепсис, перитонит, менингит, эндокардит, туберкулез и атипичная микобактериальная инфекция. В контролируемых клинических исследованиях при применении микофенолата мофетила (в дозах 2 г или 3 г один раз в сутки) в комбинации с другими иммунодепрессантами после пересадки почки, сердца или печени, наиболее часто встречались оппортунистические инфекции, вызванные *Candida mucocutaneou*, цитомегаловирусная (ЦМВ) вирусемия/ЦМВ синдром и простой герпес (Herpes simplex). Пациентов наблюдали в течение не менее 1 года после пересадки. Доля пациентов с ЦМВ вирусемией/ЦМВ синдромом составила 13,5%.

Сообщалось о случаях ВК-вирусной нефропатии, а также о случаях прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатии, ассоциируемой с вирусом Джона Каннингема, у пациентов, принимавших иммунодепрессанты, включая микофенолата мофетил.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Цитопения, в том числе лейкопения, анемия, тромбоцитопения и панцитопения, представляют собой известные риски, связанные с приемом микофенолата мофетила; они могут привести или способствовать развитию инфекций и кровотечений (см. раздел 4.4). Сообщалось об агранулоцитозе и нейтропении, поэтому пациенты, принимающие микофенолата мофетил, должны находиться под регулярным наблюдением (см. раздел 4.4). Сообщалось о случаях развития апластической анемии и нарушении функции костного мозга.

у пациентов, принимавших микофенолата мофетил; некоторые из этих случаев были летальными.

Сообщалось о случаях развития парциальной красноклеточной аплазии (ПККА) у пациентов, принимавших микофенолата мофетил (см. раздел 4.4).

Наблюдались отдельные случаи нарушения морфологии нейтрофилов, включая приобретенную аномалию Пельгера-Хьюэта, не сопровождавшиеся нарушением функции нейтрофилов. Данные изменения могут свидетельствовать о «сдвиге влево» показателя зрелости нейтрофилов в анализах крови, что может быть ошибочно расценено как признаки инфекции у пациентов с иммуносупрессией, например, пациентов, принимающих микофенолата мофетил.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Наиболее серьезными нарушениями со стороны желудочно-кишечного тракта были язвы и кровотечения, которые являются установленными рисками при приеме микофенолата мофетила. В ходе клинических испытаний часто сообщалось о язвах полости рта, пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки и кишечника, во многих случаях осложненных кровотечениями, а также о кровавой рвоте, мелене, геморрагической форме гастрита и колита. Однако наиболее частыми нарушениями со стороны желудочно-кишечного тракта были диарея, тошнота и рвота. Эндоскопическое исследование пациентов с диареей, индуцированной микофенолата мофетилем, выявило единичные случаи атрофии кишечных ворсинок (см. раздел 4.4).

Гиперчувствительность

Сообщалось о реакциях гиперчувствительности, включая ангионевротический отек и анафилактическую реакцию.

Беременность, перинатальный и послеродовой периоды

Сообщалось о случаях самопроизвольного выкидыша у пациенток, принимавших микофенолат мофетил, в основном в первом триместре. Подробную информацию см. в разделе 4.6.

Врожденные пороки развития

Сообщалось о случаях врожденных пороков развития детей, родившихся у пациенток, получавших во время беременности микофенолата мофетил в комбинации с другими иммунодепрессантами. Подробную информацию см. в разделе 4.6.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Сообщалось об отдельных случаях интерстициального заболевания легких и фиброза легких у пациентов, принимавших микофенолата мофетил в комбинации с другими иммуносупрессивными препаратами; некоторые из этих случаев были летальными. Помимо этого, сообщалось о бронхоэктазах у детей и взрослых.

Нарушения со стороны иммунной системы:

Сообщалось о случаях гипогаммаглобулинемии у пациентов, принимавших микофенолата мофетил в комбинации с другими иммунодепрессантами.

Общие нарушения и реакции в месте введения

В ходе клинических испытаний очень часто наблюдались отеки, в том числе периферические отеки, отеки лица и мошонки. Помимо этого, очень часто сообщалось о костно-мышечных болях, например миалгии, а также о болях в спине и шее.

Кроме того, в ходе пострегистрационного опыта применения был описан впервые возникший острый воспалительный синдром, связанный с ингибиторами синтеза пуриновых нуклеотидов. Данный синдром описывался как парадоксальная провоспалительная реакция, вызванная микофенолата мофетилем и другими ингибиторами синтеза пуринов. Указанная реакция характеризуется лихорадкой, артралгией, артритом, мышечной болью и повышением уровней маркеров воспаления. В клинических случаях, описанных в литературе, отмечалось быстрое улучшение состояния после прекращения приема лекарственного препарата.

Особые группы пациентов

Дети и подростки

Тип нежелательных реакций и частота их возникновения в клиническом исследовании при пероральном применении 600 мг/м² микофенолата мофетила 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, принимавших микофенолата мофетил в дозе 1 г 2 раза в сутки. Однако такие связанные с лечением нежелательные реакции как диарея, сепсис, лейкопения, анемия и инфекции 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.

Пациенты пожилого возраста (≥ 65 лет)

У пациентов пожилого возраста (≥ 65 лет) риск развития нежелательных реакций может повыситься в целом в связи с иммуносупрессией. У пациентов пожилого возраста, которые принимают микофенолата мофетил в качестве компонента комбинированной иммуносупрессивной терапии, риск развития некоторых инфекций (включая тканевые инвазивные формы манифестной цитомегаловирусной инфекции), а также, вероятно, возникновения 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 национальную систему сообщения о нежелательных реакциях.

Республика Беларусь

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон: +375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: <https://www.rceth.by>

4.9. Передозировка

Данные о передозировке микофенолата мофетилем были получены в клинических исследованиях и в период пострегистрационного применения. В большинстве случаев нежелательные реакции отсутствовали. Возникшие при передозировке нежелательные реакции совпадали с известным профилем безопасности данного лекарственного препарата.

Ожидается, что передозировка микофенолата мофетилем 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 следует прекратить прием препарата Микофенолат мофетил или снизить дозу препарата (см. раздел 4.4).

МФК не выводятся с помощью гемодиализа. Однако, при высоких концентрациях фенольного глюкуронида МФК (МФКГ) в плазме (>100 мкг/мл) небольшие его количества все-таки выводятся. Выведению МФК из организма путем увеличения его экскреции могут способствовать препараты, связывающие желчные кислоты, например, холестирамин (см. раздел 5.2).

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: селективные иммунодепрессанты.

Код АТХ: L04AA06.

Механизм действия

Микофенолата мофетил представляет собой 2-морфолиноэтиловый эфир микофеноловой кислоты (МФК). Микофеноловая кислота (МФК) – мощный селективный неконкурентный и обратимый ингибитор инозинмонофосфатдегидрогеназы (ИМФДГ), который подавляет процесс синтеза 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 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.

Безопасность и эффективность применения 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.

Трансплантация почки

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, преждевременно прекратившими лечение, не наблюдали на предмет возникновения острого отторжения после прекращения участия в исследовании. Больше 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.

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/сутки (n=167)	ММФ 3 г/сутки (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%	8.0%
Подтвержденное биопсией отторжение во время лечения	19.8%	17.5%	38.0%

* индукция антитимоцитарным глобулином/ММФ или азатиоприн/циклоsporин/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/циклоsporин/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%
Подтвержденное биопсией отторжение во время лечения	17.0%	13.8%	46.4%

* ММФ или плацебо/циклоsporин/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 применения 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.

Исследования 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%

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 в дозе 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 эндомикардиальной 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 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 ниже.

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/м² или снижение на 25%; фракция выброса $\leq 30\%$; насыщение кислородом легочной артерии $\leq 60\%$ или снижение на 25%; наличие нового галопа S3; фракция укорочения $\leq 20\%$ 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 ниже.

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 в дозе 1 г два раза в сутки внутривенно в течение 14 дней, затем ММФ в дозе 1.5 г два раза в сутки перорально, или азатиоприн в дозе 1-2 мг/кг/сутки внутривенно, а затем азатиоприн в дозе 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.

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%)

Дети

Трансплантация почки

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).

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/м², 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 Австралии (1). ММФ применяли в дозе 600 мг/м² 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 микофенолата мофетила происходит его быстрое и полное всасывание и далее полный пресистемный метаболизм с образованием активного метаболита – МФК. Средняя биодоступность микофенолата мофетила при пероральном применении, в соответствии с величиной площади под кривой «концентрация – время» ($AUC_{МФК}$), составляет, в среднем, 94% от таковой при его внутривенном введении. После перорального применения концентрации микофенолата мофетила 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 значения $AUC_{МФК}$ были примерно на 30% ниже, а максимальные концентрации C_{max} – приблизительно на 40% ниже, чем в позднем посттрансплантационном периоде (3-6 месяцев после трансплантации).

Прием пищи не влияет на степень всасывания микофенолата мофетила ($AUC_{МФК}$) при его применении пациентами после трансплантации почки в дозе 1,5 г два раза в сутки. Однако при приеме микофенолата мофетила во время еды максимальная концентрация C_{max} МФК снижается на 40%.

Распределение

Как правило, примерно через 6-12 часов после приема микофенолата мофетила наблюдается вторичное повышение концентрации МФК в плазме, что свидетельствует о печеночно-кишечной рециркуляции препарата. При одновременном применении холестирамина (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

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 посредством печеночно-кишечной рециркуляции. При этом образуется ацилглюкуронид (АцМФКГ). АцМФКГ является фармакологически активным и предположительно отвечает за некоторые нежелательные реакции 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 (СП% 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) в плазме крови некоторая его часть может быть удалена. Препятствуя печеночно-кишечной рециркуляции, секвестранты желчных кислот, такие как холестирамин, снижают $AUC_{\text{МФК}}$.

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 и белок резистентности рака молочной железы (БРРМ) являются транспортерами, ассоциированными с экскрецией глюкуронидов с желчью. Белок множественной лекарственной резистентности-1 также может принимать участие в транспорте МФК, но его участие, ограничено процессом абсорбции. МФК и ее 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 ММФ 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 при однократном пероральном применении препарата (6 пациентов в группе) у пациентов с тяжелой хронической почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации <25 мл/мин/1.73 м²) среднее значение $AUC_{\text{МФК}}$ в плазме было на 28-75 % выше, чем у здоровых добровольцев и пациентов с менее выраженным поражением почек. Среднее значение $AUC_{\text{МФК}}$ после применения однократной дозы было в 3-6 раз выше у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, чем у пациентов с нарушением функции почек легкой степени тяжести и здоровых добровольцев, что согласуется с данными о почечном выведении МФКГ.

Исследований влияния многократного применения микофенолата мофетила на уровень AUC у пациентов с тяжелой хронической почечной недостаточностью не проводилось.

Задержка функции почечного трансплантата

У пациентов с задержкой функции почечного трансплантата в послеоперационный период среднее значение AUC_{0-12} для МФК было сравнимо с таковым у пациентов, у которых трансплантат начинал функционировать сразу после пересадки. У пациентов с задержкой функции почечного трансплантата в послеоперационный период может наблюдаться транзиторное увеличение свободной фракции и концентрации МФК в плазме крови. Необходимость в коррекции дозы лекарственного препарата Микофенолат мофетил, вероятно, отсутствует (см. раздел 4.2). Среднее значение AUC_{0-12} для МФКГ в плазме было в

2-3 раза выше, чем у пациентов с началом функционирования трансплантата сразу после пересадки.

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

В исследовании на добровольцах с алкогольным циррозом печени после перорального приема ММФ не выявлено изменений в фармакокинетике МФК и МФКГ. Влияние печеночной патологии на данный 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.

Дети и подростки

Фармакокинетические параметры оценивали у 55 детей (в возрасте 1-18 лет) после трансплантации почек, получавших микофенолата мофетил в дозе 600 мг/м² перорально 2 раза в сутки. При применении данной дозы значения AUC_{МФК} были подобны таковым у взрослых пациентов после трансплантации почек, получавших микофенолата мофетил в дозе 1 г 2 раза в сутки в ранний и поздний посттрансплантационный период.

Было проведено сравнение показателей AUC для МФК, нормализованных по дозе (600 мг/м²), 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 препарат 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.

Лица пожилого возраста

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

5.3. Данные доклинической безопасности

В экспериментальных моделях микофенолат мофетил не проявлял канцерогенного действия. Применение максимальных доз микофенолата мофетила в исследованиях канцерогенности у животных приводило к приблизительно к 2-3-х кратному увеличению системной экспозиции у пациентов после трансплантации почек (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 трансплантации сердца (получающих препарат в рекомендованной терапевтической дозе 3 г в сутки).

По результатам двух тестов на генотоксичность (исследование лимфомы у мышей *in vivo* и микроядерный тест в костном мозге мышей *in vivo*) была показана потенциальная способность микофенолата мофетила вызывать хромосомные aberrации. Данный эффект может быть связан с фармакодинамическим механизмом действия, т.е. с подавлением синтеза нуклеотидов в чувствительных клетках.

В других исследованиях *in vitro* для выявления генных мутаций не было продемонстрировано генотоксической активности.

В исследованиях тератогенности микофенолата мофетила на крысах (доза 6 мг/кг/сутки) и кроликах (90 мг/кг/сутки) отмечались резорбция плода и врожденные пороки развития у крыс (включая анофтальмию, агнатию и гидроцефалию) и кроликов (включая пороки развития сердечно-сосудистой системы и почек, такие как эктопия сердца и почек, диафрагмальные и пупочные грыжи) без признаков токсического действия на материнский организм. Уровень системного воздействия при данных дозах приблизительно в <0,5 раза превышает уровня системного воздействия при приеме препарата в рекомендованной терапевтической дозе 2 г в сутки у пациентов после трансплантации почек, или равен ей, и приблизительно в 0,3 раза превышала клиническую экспозицию, наблюдаемую при приеме препарата в рекомендованной клинической дозе 3 г в сутки у пациентов после трансплантации сердца (см. раздел 4.6).

В токсикологических исследованиях микофенолата мофетила на крысах, мышах, собаках и обезьянах основные поражения локализовались в кроветворных и лимфоидных органах. Данные изменения возникали при уровне системной экспозиции микофенолата мофетила, эквивалентном или ниже уровня системного воздействия в клинической практике при приеме рекомендованной дозы 2 г в сутки пациентам после трансплантации 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 системного воздействия эквивалентен или выше уровня системного воздействия у человека).

Профиль доклинической токсичности микофенолата мофетила совпадает с нежелательными реакциями, наблюдавшимися 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

Кроскармеллоза натрия,

повидон К 90,

магния стеарат (E572),

крахмал прежелатинизированный.

Состав капсулы твердой желатиновой:

титана диоксид (E171),

желатин.

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и гибкой упаковки на основе алюминиевой фольги. Пять или десять контурных упаковок вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации 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 микофенолата мофетил оказывает тератогенное действие, не следует раскрывать или разламывать капсулы препарата Микофенолат мофетил. Следует избегать вдыхания порошка, содержащегося в капсулах препарата Микофенолат мофетил, или его прямого попадания на кожу или слизистые оболочки. При попадании содержимого капсул на кожу или слизистые оболочки данный участок тела следует тщательно промыть с водой и моющим средством, глаза следует промыть проточной водой.

Утилизация

Нет особых требований к утилизации.

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Республика Беларусь

РУП «Белмедпрепараты»

220007, г. Минск, ул. Фабрициуса, 30,

тел./факс: (+375 17) 220 37 16,

e-mail: medic@belmedpreparaty.com

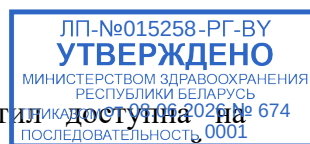
Претензии потребителей направлять по адресу держателя регистрационного удостоверения.



8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.



Общая характеристика лекарственного препарата Микофенолат мофетил доступна на официальном сайте уполномоченного органа УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» <https://www.rceth.by>.