

	РУП «БЕЛМЕДПРЕПАРАТЫ» г. Минск, Республика Беларусь	ЛП-№013515-РГ-ВУ УТВЕРЖДЕНО МОДУЛЬ 1 МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ ПРИКАЗОМ ОТ 10.02.2026 № 112 подпись 0001
	МИКОФЕНОЛАТ МОФЕТИЛ, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг	

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

1.3.1. Проект общей характеристики лекарственного препарата, инструкции по медицинскому применению (листка-вкладыша)

1.3.1.2 Проект общей характеристики лекарственного препарата

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

МИКОФЕНОЛАТ МОФЕТИЛ, 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: микофенолата мофетил.

Каждая таблетка, покрытая оболочкой, содержит 500 мг микофенолата мофетил.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, бледно-розового цвета, овальные, двояковыпуклые. На поперечном разломе видно ядро белого или почти белого цвета. На поверхности таблеток допускается неровность пленочного покрытия.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Препарат Микофенолат мофетил применяют у взрослых в виде комбинированной терапии с циклоспорином и кортикостероидами для профилактики острого отторжения трансплантата у пациентов после аллогенной пересадки почки, сердца или печени.

Препарат Микофенолат мофетил применяют у детей с площадью поверхности тела $> 1,5 \text{ м}^2$ (примерный детский возраст старше 14 лет) в виде комбинированной терапии с циклоспорином и кортикостероидами для профилактики острого отторжения трансплантата у пациентов после аллогенной пересадки почки.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Лечение лекарственным препаратом Микофенолат мофетил следует проводить под контролем квалифицированного специалиста в области трансплантологии.

Режим дозирования

Профилактика отторжения трансплантата почки

Взрослые

Пероральный прием лекарственного препарата Микофенолат мофетил следует начинать в течение 72 часов после трансплантации. Рекомендованная доза пациентам с почечным трансплантатом – 1 г два раза в сутки (суточная доза 2 г).

Дети

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

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

Профилактика отторжения трансплантата сердца

Взрослые

Пероральный прием лекарственного препарата Микофенолат мофетил следует начинать в течение 5 дней после проведения операции трансплантации. Рекомендованная доза пациентам, перенесшим трансплантацию сердца, составляет 1,5 г два раза в сутки (суточная доза 3 г).

Дети

Данные по безопасности и эффективности приема микофенолата мофетила после трансплантации сердца у детей отсутствуют.

Профилактика отторжения трансплантата печени

Взрослые

Внутривенное применение препарата Микофенолат мофетил следует проводить на протяжении первых 4-х дней после трансплантации печени, пероральный прием лекарственного препарата Микофенолат мофетил следует начинать как можно раньше в зависимости переносимости препарата пациентом. Рекомендованная пероральная доза – 1,5 г два раза в сутки (суточная доза 3 г).

Дети

Данные по безопасности и эффективности приема микофенолата мофетила после трансплантации печени у детей отсутствуют.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (≥ 65 лет)

У пациентов пожилого возраста, 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.

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с тяжелой хронической почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации <25 мл/мин/1,73 м²), 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 пациентам с задержкой функции почечного трансплантата в постоперационном периоде не требуется (см. раздел 5.2).

Данные о приеме препарата у пациентов с тяжелой хронической почечной недостаточностью, перенесших пересадку сердца или печени, отсутствуют.

Пациенты с тяжелой печеночной недостаточностью

Пациентам, перенесшим пересадку почки и имеющим тяжелое поражение паренхимы печени, коррекция дозы не рекомендуется. Данные о приеме препарата у пациентов с тяжелыми паренхиматозными заболеваниями печени, которые перенесли пересадку сердца, отсутствуют.

Лечение при отторжении трансплантата

Микофеноловая кислота (МФК) – активный метаболит микофенолата мофетила. Отторжение трансплантата почки не приводит к изменениям в фармакокинетике МФК; снижение дозы препарата Микофенолат мофетил или прерывания лечения не требуется. Необходимости в коррекции дозы препарата Микофенолат мофетил при отторжении сердечного трансплантата нет. Данные по фармакокинетике МФК при отторжении печеночного трансплантата отсутствуют.

Способ применения

Внутрь.

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

Поскольку микофенолата мофетил оказывает тератогенное действие у крыс и кроликов, не следует измельчать таблетки данного лекарственного препарата.

4.3 Противопоказания

- гиперчувствительность к микофенолата мофетилу, микофеноловой кислоте (МФК) или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1. Наблюдались реакции гиперчувствительности к микофенолата мофетилу (см. раздел 4.8);

- женщины с сохраненной репродуктивной функцией, высокоэффективные методы контрацепции (см. раздел 4.6);
- женщины с сохраненной репродуктивной функцией, не имеющие отрицательных результатов теста на беременность перед началом приема препарата для исключения непреднамеренного применения во время беременности (см. раздел 4.6);
- период беременности, за исключением отсутствия альтернативных способов предупреждения отторжения трансплантата (см. раздел 4.6);
- период кормления грудью (см. раздел 4.6).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Новообразования

Пациенты, получающие комбинированную иммунодепрессивную терапию, в том числе с назначением препарата Микофенолат мофетил, 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 препаратом Микофенолат мофетил, подвержены повышенному риску развития оппортунистических инфекций (бактериальных, грибковых, вирусных или протозойных), инфекциям с летальным исходом и сепсису (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 В или С, получающих иммунодепрессивные препараты. Данные инфекции часто связаны с высокой суммарной иммуносупрессией и могут привести к серьезным или летальным последствиям, врачам следует учитывать их при проведении дифференциальной диагностики у пациентов с иммуносупрессией при наличии нарушения функции почек или неврологических симптомов. Микофеноловая кислота оказывает цитостатическое действие на В- и Т-лимфоциты, вследствие чего может произойти усиление тяжести течения COVID-19, что необходимо учитывать при принятии соответствующего клинического решения.

Имелись сообщения о гипогаммаглобулинемии в сочетании с рецидивирующими инфекциями у пациентов, принимавших препарат Микофенолат мофетил в сочетании с другими иммунодепрессантами. В некоторых из этих случаев переход с препарата Микофенолат мофетил на альтернативный иммунодепрессант приводил к нормализации уровня сывороточного IgG. Пациентам, принимающим препарат Микофенолат мофетил, у которых развиваются рецидивирующие инфекции, необходимо измерить уровень сывороточных иммуноглобулинов. В случаях длительной, 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, принимавших препарат Микофенолат мофетил в сочетании с другими иммунодепрессантами. В некоторых из этих случаев замена препарата Микофенолат мофетил на другой иммунодепрессант приводила к улучшению респираторных симптомов. Риск бронхоэктазии может быть

связан с гипогаммаглобулинемией или с прямым воздействием на легкие. Также были единичные сообщения об интерстициальных заболеваниях легких и легочном фиброзе, некоторые из которых имели летальный исход (см. раздел 4.8). Рекомендуются проводить обследование пациентов с постоянными легочными симптомами, такими как кашель и одышка.

Система крови и иммунная система

Необходимо проведение наблюдения за состоянием пациентов, принимающих препарат Микофенолат мофетил, на предмет развития нейтропении, которая может быть вызвана как с приемом препарата Микофенолат мофетил, так и с применением других лекарственных препаратов, вирусными инфекциями или сочетанием всех указанных причин. Пациентам, принимающим препарат Микофенолат 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 $<1,3 \times 10^3/\text{мкл}$), возможно, потребуется прервать или прекратить прием препарата Микофенолат мофетил.

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

Пациенты, принимающие препарат Микофенолат мофетил, должны быть проинформированы о необходимости сразу же сообщить врачу о любых признаках инфекции, кровоточивости, кровотечениях или других признаках угнетения функции костного мозга.

Пациенты должны быть проинформированы о том, что в ходе лечения препаратом Микофенолат 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 (ЖКТ)

Необходимо соблюдать осторожность при назначении препарата Микофенолат мофетил пациентам с тяжелыми заболеваниями пищеварительного тракта в стадии обострения, поскольку его прием может сопровождаться более частыми случаями возникновения нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта, включая в редких случаях 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, например, с синдромом Леша-Нихена и Келли-Зигмиллера.

Взаимодействия

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, колестирамин, антибиотики), вследствие их

способности понижать плазменную концентрацию и эффективность препарата Микофенолат мофетил (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 адекватной иммуносупрессии у пациентов с высоким иммунологическим риском (например, риск отторжения трансплантата, лечение антибиотиками, добавление или отмена взаимодействующего препарата).

Не рекомендуется принимать препарат Микофенолат мофетил совместно с азатиоприном, так как их одновременное применение не было изучено.

Соотношение риска и пользы при сопутствующем применении микофенолата мофетила и сиролимуса не установлено (см. также раздел 4.5).

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста, по сравнению с более молодыми пациентами, могут подвергаться повышенному риску нежелательных реакций, таких как инфекции (включая инвазивное поражение тканей цитомегаловирусом), а также возможным желудочно-кишечным кровотечениям и отеку легких (см. раздел 4.8).

Тератогенные эффекты

Микофенолат обладает выраженным тератогенным действием для человека. Самопроизвольный аборт (частота 45-49%) и врожденные аномалии (предполагаемая частота 23-27%) были зарегистрированы после воздействия МФК во время беременности. Поэтому препарат Микофенолат мофетил противопоказан при беременности, за исключением случаев, когда отсутствуют подходящие альтернативные методы лечения для предотвращения отторжения трансплантата.

Пациентки с сохраненной репродуктивной функцией должны быть осведомлены о рисках и следовать рекомендациям, приведенным в разделе 4.6 (например, методы контрацепции, тест на беременность) до, во время и после терапии препаратом Микофенолат мофетил. Врачи должны убедиться, что женщины, принимающие микофенолат, понимают риск причинения вреда ребенку, необходимость эффективной контрацепции и необходимость немедленно проконсультироваться со своим врачом, если есть вероятность беременности.

Контрацепция (см. раздел 4.6)

Из-за наличия убедительных клинических данных, свидетельствующих о высоком риске самопроизвольного аборта и врожденных пороков развития при приеме препарата Микофенолат мофетил во время беременности, необходимо предпринять все усилия, чтобы избежать наступления беременности во время лечения. В данной связи женщины с сохраненной репродуктивной функцией должны использовать хотя бы один надежный метод контрацепции (см. раздел 4.3) перед началом, во время и в течение шести недель после прекращения лечения препаратом Микофенолат мофетил, если воздержание от половой жизни не является выбранным методом контрацепции. Предпочтительно использовать два взаимодополняющих метода контрацепции одновременно для минимизации возможности неэффективной контрацепции и наступления незапланированной беременности.

Рекомендации по контрацепции для мужчин приведены в разделе 4.6.

Дополнительные меры предосторожности

Пациентам не следует сдавать кровь во время приема и в течение не менее 6 недель после прекращения приема препарата Микофенолат мофетил.

Мужчинам не должны быть донорами спермы во время приема и в течение 90 дней после прекращения приема препарата Микофенолат мофетил.

Натрий

Этот лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на таблетку, т.е. практически не содержит натрия.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и взаимодействия

Ацикловир

При одновременном применении микофенолата мофетила и ацикловира концентрации ацикловира в плазме крови превышали наблюдаемые 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 плазме обоих лекарственных препаратов.

Антациды и ингибиторы протонной помпы (ИПП)

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

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

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

Колестирамин

После применения разовой дозы микофенолата мофетила 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 микофенолата мофетила.

Циклоспорин А

Микофенолат мофетил не влияет на фармакокинетику циклоспорина А (CsA). Однако при прекращении одновременного приема циклоспорина есть вероятность увеличения AUC_{МФК} примерно на 30%. CsA влияет на печеночно-кишечную рециркуляцию МФК, что может привести 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). Напротив, при переводе пациентов с терапии CsA на терапию иммунодепрессантами, не влияющими на печеночно-кишечную рециркуляцию МФК, следует ожидать изменения экспозиции МФК.

Антибиотики, приводящие к гибели бактерии, продуцирующей 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 первые дни непосредственно после перорального приема ципрофлоксацина или амоксициллина в комбинации с клавулановой

кислотой наблюдается снижение минимальной концентрации в продолжении антибактериальной терапии данный эффект прекращается, а после прекращения терапии – исчезает в течение нескольких дней. Изменение минимальной концентрации может неадекватно отражать изменение суммарной экспозиции МФК. Таким образом, изменение дозы микофенолата мофетила 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 приеме микофенолата мофетила с норфлоксацином или отдельно с метронидазолом не наблюдалось. После однократного приема микофенолата мофетила в комбинации с норфлоксацином и метронидазолом экспозиция МФК снижалась примерно на 30%.

Триметоприм и сульфаметоксазол

Влияния на биодоступность МФК не отмечалось.

Лекарственные препараты, влияющие на глюкуронирование (например, изавуконазол, телмисартан)

При одновременном приеме препаратов, ингибирующих глюкуронирование МФК, ее экспозиция может изменяться. Таким образом, при одновременном приеме препарата Микофенолата мофетил с препаратами, влияющими на глюкуронирование, следует соблюдать осторожность.

Изавуконазол

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

Телмисартан

Одновременный прием телмисартана и микофенолата мофетила приводит к снижению концентрации МФК примерно на 30%. Телмисартан оказывает влияние на выведение МФК путем увеличения экспрессии гамма-рецептора, активируемого пероксисомными пролифераторам (PPAR-гамма), 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 реакций у пациентов, принимающих микофенолата мофетил с или без сопутствующей терапии телмисартаном.

Ганцикловир

По результатам исследования с однократным пероральным приемом рекомендованных доз микофенолата мофетила и внутривенным введением ганцикловира с учетом известного влияния почечной недостаточности на фармакокинетику микофенолата мофетила (см. раздел 4.2) и ганцикловира можно предположить, что сопутствующее применение двух указанных препаратов (конкурирующих в процессе канальцевой секреции) приведет к повышению концентраций фенольного глюкуронида МФК и ганцикловира в крови.

Существенного изменения фармакокинетики МФК не ожидается, поэтому корректировать дозу микофенолата мофетила не требуется.

В случае применения микофенолата мофетила 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 приеме микофенолата мофетила и пероральных контрацептивов фармакокинетика и фармакодинамика последних не изменялась (см. также 5.2).

Рифампицин

У пациентов, которые не принимали циклоспорин, одновременный прием микофенолата мофетила и рифампицина приводил к уменьшению экспозиции МФК на 18-70% (AUC_{0-12}).

Рекомендуется контроль экспозиции МФК и коррекция дозы микофенолата мофетила для поддержания клинического эффекта при совместном применении.

Севеламер

При сопутствующем 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 микофенолат 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 отсутствуют.

Такролимус

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

Живые вакцины

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

Дети

Исследования взаимодействия проводились только у взрослых пациентов.

Потенциальные взаимодействия

При одновременном применении пробенецида и микофенолата мофетила у обезьян 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 приведет к увеличению концентрации фенольного глюкуронида МФК или другого препарата в плазме, также подвергающихся канальцевой секреции.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

При применении препарата Микофенолат 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, во время и в течение шести недель после прекращения терапии препаратом Микофенолат мофетил, если они не выбрали воздержание от половой жизни в качестве метода контрацепции. Предпочтительно использовать два дополняющих друг друга метода контрацепции одновременно.

Беременность

Препарат Микофенолат мофетил противопоказан во время беременности, за исключением случаев отсутствия подходящей альтернативной терапии для профилактики отторжения трансплантата. Не рекомендуется начинать лечение до получения отрицательного результата теста на беременность, чтобы исключить непреднамеренное применение препарата во время беременности (см. раздел 4.3).

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 Микофенолат 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

микофенолата мофетила 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. Микофенолат представляет собой вещество, оказывающее мощное тератогенное воздействие на человека, повышающее риск спонтанных аборт и возникновения врожденных пороков развития при его применении во время беременности:

- частота спонтанных аборт у пациенток, получавших микофенолата мофетил, 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 микофенолата мофетил 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 (кроме микофенолата мофетил)).

У детей пациенток, получавших лечение микофенолата мофетил в комбинации с другими иммунодепрессантами во время беременности, при пострегистрационном применении наблюдались врожденные пороки развития, включая множественные пороки развития.

Наиболее часто сообщалось о следующих пороках развития плода:

- аномалии развития уха (например, аномалии формы или отсутствие наружного уха), атрезия наружного слухового прохода (среднего уха);
- пороки развития лица, такие как расщелины верхней губы, расщелины неба, микрогнатия и гипертелоризм глазниц;
- аномалии развития глаза (например, колобома);
- аномалии сердца, такие как дефект межпредсердной и межжелудочковой перегородок;
- пороки развития пальцев (например, полидактилия, синдактилия);
- трахеозофагеальные пороки развития (например, атрезия пищевода);
- аномалии развития нервной системы, такие как расщелина позвоночника;
- пороки развития почек.

Были получены отдельные сообщения о следующих пороках развития:

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

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

Кормление грудью

Ограниченные данные свидетельствуют о том, что микофеноловая кислота (mycophenolic acid) выделяется с грудным молоком.

Препарат Микофенолат мофетил противопоказан в период грудного вскармливания в связи с риском развития серьезных нежелательных реакций на микофенолата мофетил у детей, находящихся на грудном вскармливании (см. раздел 4.3.).

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. Согласно расчетам, основанным на результатах исследований у животных, максимальное количество МФК, которое потенциально может быть передано женщине, настолько мало, что вряд ли окажет эффект.

Исследования у животных показали генотоксичность микофенолата мофетила в концентрациях, лишь немного превышающих терапевтические экспозиции у человека, поэтому риск генотоксического действия на сперматозоиды не может быть полностью исключен.

Таким образом, рекомендуются следующие меры предосторожности: сексуально активным пациентам-мужчинам и их партнерам-женщинам рекомендуется использовать надежную контрацепцию во время лечения и в течение не менее 90 дней после прекращения приема микофенолата мофетила. Пациенты мужского пола с репродуктивным потенциалом должны быть осведомлены о потенциальных рисках зачатия ребенка; их следует обсудить с квалифицированным медицинским специалистом.

Фертильность

Микофенолата мофетил 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 микофенолата мофетил 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

Препарат Микофенолат мофетил оказывает умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и работе с механизмами.

Микофенолат мофетил может вызывать сонливость, спутанность сознания, головокружение, тремор или артериальную гипотензию, таким образом, пациентам рекомендуется соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и работе с механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Среди наиболее частых и/или серьезных нежелательных реакций, связанных с приемом препарата Микофенолат мофетил 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 постмаркетинговом периоде при приеме микофенолата мофетила (см. таблицу 1 ниже), перечислены в соответствии с классификацией органов и систем органов MedDRA. Частоту нежелательных реакций классифицировали следующим образом: очень часто

($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$), очень редко ($< 1/10\,000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). Из-за значительных различий, обнаруженных в частоте некоторых нежелательных реакций при различных показаниях к трансплантации, частота представлена отдельно для пациентов с трансплантацией почек, печени и сердца.

Таблица 1. Перечень нежелательных реакций, которые наблюдались у пациентов, получающих ММФ, в клинических исследованиях и постмаркетинговом периоде

Системно-органный класс	Почечный трансплантат	Печеночный трансплантат	Сердечный трансплантат
	Частота	Частота	Частота
<i>Инфекции и инвазии</i>			
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
<i>Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)</i>			
Доброкачественное новообразование кожи	часто	часто	часто
Лимфома	нечасто	нечасто	нечасто
Лимфопролиферативное заболевание	нечасто	нечасто	нечасто
Новообразование	часто	часто	часто
Рак кожи	часто	нечасто	часто
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>			
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	часто
Лейкопения	очень часто	очень часто	очень часто
Панцитопения	часто	часто	часто
Псевдолимфома	нечасто	нечасто	часто
Тромбоцитопения	часто	очень часто	очень часто
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>			
Гиперчувствительность	нечасто	часто	часто
Гипогаммаглобулинемия	нечасто	очень редко	очень редко
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>			
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
<i>Психические нарушения</i>			

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
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>			
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
<i>Нарушения со стороны сердца</i>			
Тахикардия	часто	очень часто	очень часто
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>			
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
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>			
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
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>			
Вздутие живота	часто	очень часто	часто
Боль в животе	очень часто	очень часто	очень часто
Колит	часто	часто	часто
Запор	очень часто	очень часто	очень часто
Снижение аппетита	часто	очень часто	очень часто
Диарея	очень часто	очень часто	очень часто
Диспепсия	очень часто	очень часто	очень часто
Эзофагит	часто	часто	часто
Отрыжка	нечасто	нечасто	часто
Метеоризм	часто	очень часто	очень часто
Гастрит	часто	часто	часто
Желудочно-кишечное кровотечение	часто	часто	часто
Желудочно-кишечная язва	часто	часто	часто
Гиперплазия десен	часто	часто	часто
Кишечная непроходимость	часто	часто	часто
Язвы ротовой полости	часто	часто	часто
Тошнота	очень часто	очень часто	очень часто
Панкреатит	нечасто	часто	нечасто
Стоматит	часто	часто	часто

Рвота	очень часто	очень часто	очень часто
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>			
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
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>			
Акне	часто	часто	очень часто
Алоpecia	часто	часто	часто
Сыпь	часто	очень часто	очень часто
Гипертрофия кожи	часто	часто	очень часто
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>			
Артралгия	часто	часто	очень часто
Мышечная слабость	часто	часто	очень часто
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>			
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
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>			
Астения	очень часто	очень часто	очень часто
Озноб	часто	очень часто	очень часто
Отек	очень часто	очень часто	очень часто
Грыжа	часто	очень часто	очень часто
Недомогание	часто	часто	часто
Боль	часто	очень часто	очень часто
Пирексия	очень часто	очень часто	очень часто
Впервые возникший острый воспалительный синдром, связанный с ингибиторами синтеза пуринов	нечасто	нечасто	нечасто

Описание отдельных нежелательных реакций

Злокачественные новообразования

У пациентов, получающих комбинированную иммунодепрессивную терапию, в том числе препарат Микофенолат мофетил, имеется повышенный риск развития лимфом и других злокачественных новообразований, особенно на коже (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

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 микофенолата мофетил (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 mucoscutaneous*, цитомегаловирусная (ЦМВ) вирусемия/ЦМВ синдром и простой герпес (Herpes simplex). Доля пациентов с ЦМВ вирусемией/ЦМВ синдромом составила 13,5%. У пациентов, принимавших иммунодепрессанты, в том числе препарат Микофенолат мофетил, отмечались случаи нефропатии, ассоциированной с ВК-вирусом, а также ПМЛ, ассоциированной с JC-вирусом.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Цитопении, включая лейкопению, анемию, тромбоцитопению и панцитопению, являются установленным риском, связанным с приемом микофенолата мофетила, и могут привести или способствовать возникновению инфекций и кровотечений (см. раздел 4.4). Отмечались агранулоцитоз и нейтропения; таким образом пациенты, принимающие микофенолат мофетил, должны находиться под регулярным наблюдением (см. раздел 4.4). Также сообщалось о развитии апластической анемии и нарушении функции костного мозга у пациентов, получавших терапию препаратом Микофенолат мофетил, некоторые из этих случаев были с летальным исходом.

У пациентов, получавших лечение препаратом Микофенолат мофетил, отмечались случаи развития парциальной красноклеточной аплазии (ПККА) (см. раздел 4.4). Наблюдались отдельные случаи патологической морфологии нейтрофилов (включая приобретенную аномалию Пельгера-Хьюэта), не сопровождавшиеся нарушением функции нейтрофилов. Данные изменения могут свидетельствовать о сдвиге степени зрелости нейтрофилов влево в анализах крови, что может быть ошибочно расценено как признаки инфекции у пациентов с иммунодепрессией (как, например, у пациентов, получающих препарат Микофенолат мофетил).

Желудочно-кишечные нарушения

Наиболее серьезными нарушениями со стороны желудочно-кишечного тракта были язвы и кровотечения, которые являются установленными рисками при приеме микофенолата мофетила. В ходе основных клинических исследований часто наблюдались язвы ротовой полости, желудка, кишечника, эзофагеальные и дуоденальные язвы, во многих случаях осложнявшиеся кровотечениями; наблюдались кровавая рвота, мелена и геморрагические формы гастрита и колита.

Наиболее частыми нарушениями со стороны желудочно-кишечного тракта были диарея, тошнота и рвота.

Эндоскопическое обследование пациентов с диареей, вызванной приемом препарата Микофенолат мофетил, выявило отдельные 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 в основном в первом триместре у пациенток, принимавших микофенолата мофетил (см. в разделе 4.6).

Врожденные пороки развития

В пострегистрационном периоде отмечались случаи врожденных пороков развития у детей пациенток, принимавших микофенолат мофетил во время беременности в комбинации с другими иммунодепрессантами (см. раздел 4.6).

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

У пациентов, принимавших препарат Микофенолат мофетил 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

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

Общие нарушения и реакции в месте введения

В ходе клинических исследований 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 приема был описан впервые возникший острый воспалительный синдром, связанный с ингибиторами синтеза пуринов. Данный синдром описывался как парадоксальная провоспалительная реакция, вызванная микофенолатом мофетилом и другими ингибиторами синтеза пуринов. Указанная реакция характеризуется лихорадкой, артралгиями, артритом, мышечной болью и повышением уровня воспалительных маркеров.

Согласно обобщенным литературным отчетам после прекращения приема препарата отмечается быстрое улучшение состояния.

Особые группы пациентов

Дети

Тип нежелательных реакций и частота их возникновения в клиническом исследовании при пероральном приеме 600 мг/м² микофенолата мофетила 2 раза в сутки у детей в возрасте от 2 до 18 лет (n=92) практически не отличались от таковых у взрослых пациентов, принимавших микофенолата мофетил 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.

Пациенты пожилого возраста (≥ 65 лет)

Пациенты пожилого возраста (≥ 65 лет) могут в целом быть подвержены большему риску развития нежелательных реакций из-за иммунодепрессии. У пациентов пожилого возраста, принимающих микофенолата мофетил в составе комбинированной иммунодепрессивной терапии, риск развития 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 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 мофетилом были получены в клинических исследованиях и в период пострегистрационного применения. В большинстве случаев данных о нежелательных реакциях не зарегистрировано. Если при передозировке

наблюдались нежелательные реакции, они совпадали с известным профилем безопасности 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 необходимо прервать прием препарата Микофенолат мофетил или уменьшить дозу (см. раздел 4.4).

МФК или фенольный глюкуронид МФК, вероятно, не выводятся с помощью гемодиализа. Препараты, связывающие желчные кислоты, например, колестирамин, могут способствовать устранению МФК из организма, увеличивая его экскрецию (см. раздел 5.2).

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Иммунодепрессанты. Селективные иммунодепрессанты.

Код АТХ: L04AA06.

Механизм действия

Микофенолат мофетил представляет собой 2-морфолиноэтиловый эфир микофеноловой кислоты (МФК). Микофеноловая кислота (МФК) – мощный селективный неконкурентный и обратимый ингибитор инозинмонофосфатдегидрогеназы (ИМФДГ), который подавляет синтез гуанозиновых нуклеотидов *de novo* без включения в ДНК. 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, МФК оказывает более выраженное цитостатическое действие на лимфоциты, чем на другие клетки.

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.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После перорального приема микофенолата мофетила происходит его быстрое и полное всасывание и полный пресистемный метаболизм с образованием активного метаболита – МФК. Иммуносупрессивная активность микофенолата мофетила зависит от концентрации МФК, о чем свидетельствует подавление острого отторжения трансплантата после пересадки почек. Биодоступность микофенолата мофетила при пероральном приеме, согласно AUC_{МФК}, составляет, в среднем, 94% от таковой при его внутривенном введении. Прием пищи не влиял 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 C_{max} МФК снижалась на 40%. После перорального применения микофенолат мофетил не измеряется системно в плазме.

Распределение

В результате печеночно-кишечной рециркуляции, примерно через 6-12 часов после приема микофенолата мофетила обычно наблюдается вторичное повышение концентрации МФК в плазме. Снижение AUC_{МФК} примерно на 40% связано с одновременным применением колестирамина (4 г три раза в сутки), что свидетельствует о существенной печеночно-кишечной рециркуляции препарата.

МФК в клинически значимых концентрациях на 97% связывается с альбумином плазмы. 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).

Биотрансформация

МФК метаболизируется, в основном, под действием глюкуронилтрансферазы (изоформа гена UGT 1A9) с образованием фармакологически неактивного фенольного глюкуронида МФК (МФКГ). *In vivo* МФКГ обратно превращается в свободную МФК в ходе печеночно-кишечной рециркуляции с образованием ацилглюкуронида, который обладает фармакологической активностью и возможно является причиной некоторых нежелательных реакций МФК (диарея, лейкопения).

Элиминация

Незначительные количества ММФ (<1% дозы) выводятся с мочой в виде МФК. После перорального приема радиоактивно меченого ММФ полностью выводится из организма, при этом 93% полученной дозы выводится с мочой, а 6% - с калом. Большая часть (около 87%) введенной дозы выводится с мочой в виде МФКГ.

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. Секвестранты желчных кислот типа колестирамина снижают $AUC_{МФК}$, прерывая печеночно-кишечную рециркуляцию (см. раздел 4.9).

Фармакокинетика МФК зависит от нескольких переносчиков. 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 (БАМЛУ-1) также может принимать участие в переносе МФК, но его участие ограничено процессом абсорбции. МФК и ее метаболиты потенциально могут вступать в реакцию с транспортерами органических анионов в почках.

Определить точные параметры распределения МФК невозможно вследствие печеночно-кишечной рециркуляции; можно сообщить только очевидные значения. Значения клиренса 10,6 л/ч и 8,27 л/ч, а периода полувыведения 17 часов, соответственно, наблюдались у здоровых добровольцев и пациентов с аутоиммунными заболеваниями. У пациентов, перенесших трансплантацию, средние значения клиренса были выше (диапазон 11,9–34,9 л/час), а средние значения периода полувыведения были короче (5–11 часов) с небольшими различиями между пациентами с трансплантацией почек, печени или сердца. У отдельных пациентов данные параметры варьируют в зависимости от типа сопутствующего лечения другими иммунодепрессантами, времени после трансплантации, концентрации альбумина в плазме и функции почек. Эти факторы объясняют, почему при одновременном приеме микофенолата мофетила наблюдается снижение взаимодействия с циклоспорином (см. раздел 4.5), в результате концентрации в плазме имеют тенденцию увеличиваться с течением времени по сравнению с таковыми, которые наблюдались сразу после трансплантации.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

В исследовании при однократном приеме препарата (6 испытуемых в группе) у пациентов с тяжелой хронической почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации <25 мл/мин/1,73 м²) среднее значение $AUC_{МФК}$ было на 28-75 % больше, чем у здоровых добровольцев и пациентов с менее выраженным поражением почек. Среднее значение $AUC_{МФК}$ после применения однократной дозы было в 3-6 раз выше у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, чем у пациентов с умеренным поражением почек и

здоровых добровольцев, что согласуется с данными о почечном выведении МФК. Исследования влияния многократного последовательного приема микофенолата мофетила на уровень AUC у пациентов с тяжелой хронической почечной недостаточностью не проводилось.

Данные по пациентам с тяжелой хронической почечной недостаточностью после трансплантации сердца или печени отсутствуют.

Задержка функции почечного трансплантата

У пациентов с задержкой функции почечного трансплантата в послеоперационный период среднее значение AUC₀₋₁₂ для МФК было сравнимо с таковым у пациентов, у которых трансплантат начинал функционировать сразу после пересадки. Среднее значение AUC₀₋₁₂ для МФК в плазме было в 2-3 раза выше, чем у пациентов, с началом функционирования трансплантата сразу после пересадки. У пациентов с задержкой функции почечного трансплантата в послеоперационный период может происходить транзиторное увеличение свободной фракции и концентрации МФК в плазме крови. Необходимость коррекции дозы препарата Микофенолат мофетил, вероятно, отсутствует.

Печеночная недостаточность

У добровольцев с алкогольным циррозом печени изменение паренхимы печени, в целом, не влияло на процессы глюкуронизации МФК в печени. Влияние печеночной патологии на данный процесс, вероятно, зависит от конкретного заболевания. В случае заболевания печени с преобладанием поражения желчевыводящих путей, например, первичный билиарный цирроз, могут оказывать различное влияние в каждом отдельном случае.

Дети

Фармакокинетические параметры оценивали у 49 детей (в возрасте от 2 до 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. Значения AUC_{МФК} во всех возрастных группах были сопоставимы в ранний и поздний посттрансплантационный период.

Пациенты пожилого возраста (≥ 65 лет)

У пациентов пожилого возраста (≥ 65 лет) фармакокинетика микофенолата мофетила и его метаболитов не изменялась по сравнению с более молодыми пациентами, перенесших трансплантацию.

Пероральные контрацептивы

В исследовании по изучению сопутствующего применения микофенолата мофетила (1 г два раза в сутки) на протяжении 3-х последовательных менструальных циклов с комбинированными пероральными контрацептивами, содержащими этинилэстрадиол (0,02-0,04 мг) и левоноргестрел (0,05-0,15 мг), дезогестрел (0,15 мг) или гестоден (0,05-0,10 мг), с участием 18 женщин, не получавших трансплантацию органов и не принимавших другие иммунодепрессанты, не было выявлено клинически значимого влияния микофенолата мофетила на активность пероральных контрацептивов в отношении подавления овуляции. Микофенолат мофетил не оказывал значительного влияния на концентрации ЛГ, ФСГ и прогестерона в сыворотке крови. Микофенолат мофетил не оказывал значимого влияния на фармакокинетику пероральных контрацептивов (см. раздел 4.5).

5.3 Доклинические данные по безопасности

В экспериментальных моделях микофенолата мофетил не проявлял канцерогенного действия. Применение максимальных доз препарата в исследованиях канцерогенности у животных приводило к примерно 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 *in vivo*) показали, что микофенолат мофетил может вызывать хромосомные aberrации. 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 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 микофенолата мофетила, проведенных 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 пациентами после трансплантации 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 микофенолата мофетила совпадает с нежелательными реакциями, 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

Кроскармеллоза натрия

Повидон К 90

Магния стеарат

Целлюлоза микрокристаллическая

Опадрай пурпурный (20А).

Состав пленочной оболочки (опадрай пурпурный (20А))

Гипромеллоза

Гидроксипропилцеллюлоза

Тальк

Титана диоксид

Железа оксид красный

Железа (II, III) оксид / железа оксид черный.

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности

2 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25°C.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке (блистере) из пленки поливинилхлоридной и гибкой упаковки на основе алюминиевой фольги. Пять блистеров вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Нет особых требований к утилизации.

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

6.7 Условия отпуска

По рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РУП «Белмедпрепараты»,
Республика Беларусь, 220007, г. Минск,
ул. Фабрициуса, 30, тел./факс: (+375 17) 220 37 16,
e-mail: medic@belmedpreparaty.com



8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ

Дата первой регистрации:

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации):

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата доступна на официальном сайте www.rceth.by.