

Листок - вкладыш
МИКОФЕНОЛАТА МОФЕТИЛ
(Mycophenolate mofetil)



Торговое название: Микофенолата мофетил

Международное непатентованное название: Микофенолата мофетил (mycophenolate mofetil)

Химическое рациональное название: 2-морфолиноэтил(Е)-6-(1,3-дигидро-4-гидрокси-6-метокси-7-метил-3-оксо-5-изобензофуранил)-4-метил-4-гексенат

Состав:

капсулы 250 мг: действующее вещество: микофенолата мофетил – 250 мг;
вспомогательные вещества: прежелатинизированный крахмал, повидон, кроскармеллоза натрия, магния стеарат. Состав твердой желатиновой капсулы: индигокармин (E132), титана диоксид (E171), желатин, оксид железа красный (E172), оксид железа желтый (E172).
Состав черных чернил, которыми на капсуле наносятся надписи «250» и «М»: шеллак, оксид железа черный (E172), пропиленгликоль, калия гидроксид.

Описание:

капсулы 250 мг: твёрдые желатиновые капсулы №1, заполненные белым или почти белым порошком. Корпус капсулы: непрозрачного оранжевого цвета с продольным нанесением «250» черными чернилами. Крышка капсулы: непрозрачная, светло-голубого цвета с продольным нанесением «М» черными чернилами.

Форма выпуска.

Капсулы.

Фармакотерапевтическая группа.

Иммунодепрессивное средство. Код АТХ: L04AA06

Фармакологические свойства.

Фармакокинетика

Всасывание

После перорального приема происходит быстрое и полное всасывание и полный пресистемный метаболизм микофенолата мофетила с образованием активного метаболита – МФК. Иммуносупрессивная активность препарата Микофенолата мофетил зависит от концентрации МФК, о чем свидетельствует подавление острого отторжения трансплантата после пересадки почек. Биодоступность микофенолата мофетила при пероральном приеме, согласно $AUC_{MФК}$, составляет, в среднем, 94 % от таковой при его внутривенном введении. Прием пищи не влияет на степень всасывания микофенолата мофетила ($AUC_{MФК}$) при его назначении по 1,5 г два раза в сутки пациентам после трансплантации почки. Однако C_{max} микофенолата мофетила при приеме препарата во время еды снижалась на 40 %. После перорального приема препарата концентрация микофенолата мофетила в плазме системно не измеряется.

Распределение

В результате печеночно-кишечной рециркуляции примерно через 6–12 часов после приема препарата обычно наблюдается вторичное повышение концентрации МФК в плазме. Снижение $AUC_{MФК}$ примерно на 40 % связано с одновременным применением холестирамина

7821 - 2021

(4 г три раза в сутки), что свидетельствует о существенной рециркуляции препарата.

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

Метаболизм

МФК метаболизируется, в основном, под действием глюкуронилтрансферазы (изоформа гена UGT1A9) с образованием фармакологически неактивного фенольного глюкуронида МФК (МФКГ). In vivo МФКГ обратно превращается в свободную МФК в ходе печеночнокишечной рециркуляции с образованием ацилглюкуронида, который обладает фармакологической активностью и возможно является причиной некоторых побочных эффектов МФК (диарея, лейкопения).

Выведение

Незначительные количества препарата выводятся с мочой в виде МФК (< 1 % дозы). После перорального приема радиоактивно меченный микофенолата мофетил 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.

Распределение МФК зависит от нескольких транспортеров: транспортный полипептид органических анионов (ТПОА) и белок, ассоциированный с множественной лекарственной устойчивостью -2 (БАМЛУ-2). Изоформы ТПОА, БАМЛУ-2, а также белок резистентности рака молочной железы (БРРМ) являются транспортерами, ассоциированными с экскрецией глюкуронида через желчь. Белок множественной лекарственной резистентности -1 также может принимать участие в переносе МФК, но его участие ограничено процессом всасывания. МФК и его метаболиты потенциально могут вступать в реакцию с транспортерами органических анионов в почках.

В ранний посттрансплантационный период (< 40 дней после трансплантации) у пациентов после пересадки почек, сердца и печени значения $AUC_{МФК}$, в среднем, были ниже приблизительно на 30 %, а C_{max} – приблизительно на 40 %, по сравнению с поздним посттрансплантационным периодом (3–6 месяцев после трансплантации).

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность.

В исследовании с разовым приемом препарата (в группе 6 испытуемых) у больных 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 больных с менее выраженным поражением почек. Среднее значение $AUC_{МФК}$ после приема разовой дозы было в 3–6 раз больше у больных с тяжелой почечной недостаточностью, чем у пациентов с умеренным поражением почек и здоровых добровольцев, что согласуется с данными о почечном выведении МФКГ.

Исследований AUC при многократных последовательных приемах микофенолата мофетила у больных 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 больных с задержкой функции почечного трансплантата в постоперационный период среднее значение AUC_{0-12} для МФК было сравнимо с таковым у больных, у которых трансплантат начинал функционировать после пересадки без задержки. Среднее значение AUC_{0-12} для МФКГ в плазме было в 2–3 раза больше, чем у пациентов, у которых трансплантат начинал функционировать после пересадки без задержки. У пациентов с задержкой функции почечного трансплантата в постоперационный период может происходить транзитное

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

увеличение свободной фракции и концентрации МФК в плазме крови. Вероятно, необходимости в коррекции дозы препарата Микофенолата мофетил нет. НДРБ

7821 - 2021

Печеночная недостаточность.

В исследовании на добровольцах с алкогольным циррозом печени поражение паренхимы печени в целом не влияло на процессы глюкуронизации МФК в печени. Влияние печеночной патологии на этот процесс, вероятно, индивидуально. Вместе с тем болезни печени с преобладанием поражения желчевыводящих путей, например, первичный билиарный цирроз, могут оказывать различное влияние в каждом клиническом случае.

Дети и подростки (в возрасте от 2 до 18 лет).

Фармакокинетические параметры оценивали у 49 детей после трансплантации почек, которые получали микофенолата мофетил в дозе 600 мг/м² перорально 2 раза в сутки. При применении этой дозы значения АУС_{МФК} были подобны таковым у взрослых пациентов после трансплантации почек, получавших препарат Микофенолата мофетил в дозе 1 г 2 раза в сутки в ранний и поздний посттрансплантационный период. Значения АУС_{МФК} в разных возрастных группах были сопоставимы в ранний и поздний посттрансплантационный период.

Пациенты пожилого и старческого возраста (≥ 65 лет).

Фармакокинетику препарата Микофенолата мофетил у пациентов пожилого и старческого возраста (≥ 65 лет) отдельно не изучали.

Пероральные контрацептивы.

При одновременном применении препарат Микофенолата мофетил не влиял на фармакокинетику пероральных контрацептивов (см. раздел «Беременность и лактация»). В исследовании при участии 18 женщин, которым не производилась трансплантация органов и которые не принимали другие иммуносупрессивные препараты, при одновременном приеме на протяжении 3 последующих менструальных циклов препарата Микофенолата мофетил (1 г два раза в сутки) 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), не было выявлено клинически значимого влияния препарата Микофенолата мофетил на подавление овуляции под действием пероральных контрацептивов. Микофенолата мофетил не оказывал значительного влияния на концентрации ЛГ, ФСГ и прогестерона в сыворотке крови.

Фармакодинамика.

Механизм действия

Микофенолата мофетил представляет собой 2-морфолиноэтиловый эфир МФК. МФК-мощный селективный неконкурентный и обратимый ингибитор инозинмонофосфатдегидрогеназы, который подавляет процесс синтеза гуанозинового нуклеотидов *de novo* без включения в ДНК. Так как в отношении пролиферации Т- и В-лимфоциты очень сильно зависят 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.

Доклинические данные по безопасности

В экспериментальных исследованиях микофенолата мофетил не стимулировал образование опухолей. В исследованиях канцерогенности, проводимых на животных, самые высокие дозы приводили к повышению уровня системного воздействия (АУС или С_{max}) приблизительно в 2–3 раза при рекомендованной клинической дозе 2 г в сутки у пациентов после трансплантации почек и в 1,3–2 раза у пациентов после трансплантации сердца при рекомендованной клинической дозе 3 г в сутки.

Два теста на генотоксичность (определение тимидинкиназы в клетках мышечной лимфомы *in vitro* и тест с микроядрышками мыши (*in vivo*)) показали, что микофенолата мофетил

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

потенциально способен вызывать хромосомные aberrации. Такой эффект может быть связан с фармакодинамическим механизмом действия, т.е. подавлением синтеза нуклеотидов в чувствительных клетках.

Другие тесты на выявление генных мутаций *in vitro* не показали наличие у препарата генотоксичной активности.

Микофенолата мофетил не влиял на фертильность самцов крыс при пероральном приеме в дозе до 20 мг/кг/сутки. При данной дозе уровень системного воздействия в 2–3 раза превышает уровень клинического воздействия при рекомендованной клинической дозе 2 г в сутки у пациентов после пересадки почек и в 1,3–2 раза при рекомендованной клинической дозе 3 г в сутки у пациентов после пересадки сердца. В исследованиях по фертильности и репродуктивности самок крыс пероральный прием препарата в дозе 4,5 мг/кг/сутки вызывал пороки развития (в том числе анофтальмию, агнатию и гидроцефалию) в первом поколении потомства без какого-либо токсического действия на мать.

При данной дозе уровень системного воздействия был приблизительно в 0,5 раз выше уровня клинического воздействия при рекомендованной клинической дозе 2 г в сутки у пациентов после пересадки почек и в 0,3 раз у пациентов после пересадки сердца при рекомендованной клинической дозе 3 г в сутки. У самок или в последующих поколениях потомства влияния на показатели фертильности или репродуктивности не отмечалось.

В исследованиях тератогенности, которые проводились на крысах и кроликах, отмечалась резорбция плодов и врожденные пороки развития (включая анофтальмию, агнатию, гидроцефалию у крыс и пороки развития сердечно-сосудистой системы, почек, эктопия сердца и почек, диафрагмальные и пупочные грыжи у кроликов) у крыс, получавших препарат в дозе 6 мг/кг/сутки, и у кроликов, получавших препарат в дозе 6 мг/кг/сутки, без признаков токсического действия на мать. Уровень системного воздействия при данных дозах приблизительно эквивалентен или в 0,5 раз ниже уровня клинического воздействия при рекомендованной клинической дозе 2 г в сутки у пациентов после пересадки почек и приблизительно в 0,3 раз ниже у пациентов после пересадки сердца при рекомендованной клинической дозе 3 г в сутки.

См. раздел «Беременность и лактация».

В токсикологических исследованиях микофенолата мофетила на крысах, мышах, собаках и обезьянах основные поражения локализовались в кроветворных и лимфоидных органах. Эти эффекты возникали при таком уровне системной экспозиции препарата, который был эквивалентен или меньше уровня клинического воздействия при приеме дозы 2 г в сутки, рекомендованной больным после пересадки почки. При самой высокой дозе (уровень системного воздействия эквивалентен или выше уровня клинического воздействия) у обезьян наблюдалась дегидратация, связанная с воздействием препарата на желудочно-кишечный тракт и почки. Профиль неклинической токсичности микофенолата мофетила совпадает с нежелательными явлениями, наблюдавшимися в клинических исследованиях у человека, которые позволили получить данные по безопасности, более значимые для популяции пациентов (см. раздел «Побочное действие»).

Показания к применению.

Микофенолата мофетил назначают в комбинации с циклоспорином и кортикостероидами для профилактики острого отторжения трансплантата у больных после аллогенной пересадки почек, сердца или печени.

Режим дозирования и способ применения.

Терапию препаратом Микофенолата мофетил назначает и проводит соответствующий квалифицированный трансплантолог.

Режим дозирования и способ применения

Применение при трансплантате почки



7821 - 2021

У взрослых

Микофенолата мофетил для перорального введения назначается в течение 72 часов после трансплантации. Рекомендуемая доза у пациентов с трансплантатом почки составляет 1 г два раза в день (суточная доза — 2 г).

Пациенты детского возраста 2-18 лет

Рекомендуемая доза Микофенолата мофетил составляет 600 мг/м², принимается перорально два раза в день (максимально до 2 г в сутки). Капсулы Микофенолата мофетил назначаются только тем пациентам, у которых площадь поверхности тела составляет $\geq 1,25$ м². Пациентам с площадью поверхности тела 1,25-1,5 м² капсулы Микофенолата мофетил назначаются дозировкой в 750 мг два раза в день (1,5 г в сутки). Пациентам с площадью поверхности тела свыше 1,5 м² капсулы Микофенолата мофетил назначаются дозировкой в 1 г два раза в день (2 г в сутки). Так как некоторые нежелательные реакции по сравнению со взрослыми чаще наблюдаются у этой возрастной группы (см. раздел «Нежелательные реакции»), возможно, следует временно снизить дозу препарата или прекратить его приём; при этом следует учитывать соответствующие клинические факторы, в том числе тяжесть реакции.

Пациенты детского возраста < 2 лет

Отсутствуют сведения о безопасности и эффективности препарата у детей младше 2 лет. Указанных данных недостаточно для определения дозировки, поэтому не рекомендуется назначать его детям этой возрастной группы.

Применение при трансплантате сердца

У взрослых

Микофенолата мофетил для перорального введения назначается в течение 5 дней после трансплантации. Рекомендуемая доза у пациентов с трансплантатом сердца составляет 1,5 г два раза в день (суточная доза — 3 г).

Пациенты детского возраста

Отсутствуют сведения о пациентах детского возраста с трансплантатом сердца.

Применение при трансплантате печени

У взрослых

Микофенолата мофетил внутривенно назначают в первые 4 дня после трансплантации печени, приём Микофенолата мофетил для перорального введения начинается, как только станет понятно, что пациент его переносит. Рекомендуемая доза для перорального введения у пациентов с трансплантатом печени составляет 1,5 г два раза в день (суточная доза — 3 г).

Пациенты детского возраста

Отсутствуют сведения о пациентах детского возраста с трансплантатом печени.

Применение у особых групп пациентов

Пациенты пожилого возраста

Рекомендуемая доза для пациентов пожилого возраста с трансплантатом почки составляет 1 г два раза в сутки и 1,5 г два раза в сутки для пациентов пожилого возраста с трансплантатом сердца или печени.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

7821 - 2021

Нарушение функции почек

Пациентам с трансплантатом почки, у которых острая хроническая почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации <25 мл/мин/1,73 м²) в непосредственно посттрансплантационный период необходимо исключить дозу свыше 1 г два раза в сутки. Таких пациентов необходимо тщательно наблюдать. Какой-либо корректировки дозы не требуется у пациентов, у которых в постоперационный период наблюдается отсроченная функция почечного трансплантата (см. раздел «Фармакокинетика»). Отсутствуют сведения о пациентах с трансплантатом сердца или печени, у которых наблюдается острая хроническая почечная недостаточность.

Тяжелая печёночная недостаточность

Для пациентов с трансплантатом почки и тяжелыми паренхиматозными заболеваниями печени коррекции дозы не требуется. Нет данных о пациентах с трансплантатом сердца и тяжелыми паренхиматозными заболеваниями печени.

Лечение во время криза отторжения

Микофеноловая кислота представляет собой активный метаболит микофенолата мофетил. Отторжение трансплантата почки не приводит к изменению фармакокинетики микофеноловой кислоты; сокращение дозировки или прекращение приёма Микофенолата мофетил не требуется. Нет каких-либо оснований для корректировки дозы Микофенолата мофетил при отторжении трансплантата сердца. Отсутствуют сведения о фармакокинетике при отторжении трансплантата печени.

Пациенты детского возраста

Отсутствуют сведения о терапии первичного или рефрактерного отторжения у пациентов детского возраста с трансплантатом.

Способ применения

Перорально

Меры предосторожности, которые необходимо принять до введения лекарственного препарата

Поскольку микофенолата мофетил оказал тератогенное воздействие на крыс и кроликов, капсулы Микофенолата мофетил не открывают и не растирают во избежание вдыхания, прямого контакта с кожей или оседания на слизистых оболочках порошка, содержащегося в капсулах Микофенолата мофетил. При попадании на кожу тщательно промойте водой с мылом; глаза промывайте чистой водой.

Нежелательные реакции**Сводный обзор данных по безопасности**

Предположительно всего 1557 пациентов принимали микофенолат мофетил в ходе пяти клинических испытаний по профилактике острого отторжения органов. Из них 991 пациент был включен в три исследования трансплантатов почки, 277 — в одно исследование трансплантатов печени и 289 — в одно исследование трансплантатов сердца.

В исследованиях трансплантатов печени и сердца препаратом сравнения выступал азатиоприн и в двух исследованиях трансплантатов почки, в то время как в иное исследование трансплантатов почки было плацебо-контролируемым. Пациенты во всех исследуемых

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

7821 - 2021

группах также принимали циклоспорин и кортикостероиды. Типы нежелательных реакций, зарегистрированных в пострегистрационный период, по микофенолату мофетил схожи с теми, что наблюдались в контролируемых исследованиях трансплантатов почки, сердца и печени.

Диарея, лейкопения, сепсис и рвота были одними из наиболее распространенных и/или серьезных нежелательных реакций, связанных с введением микофенолата мофетил в комбинации с циклоспорином и кортикостероидами. Помимо этого, имеются также свидетельства о более высокой частоте развития определенных видов инфекций (см. раздел «Особые указания и меры предосторожности при применении»).

Перечень нежелательных реакций сведен в таблицу

Нежелательные лекарственные реакции (НЛР), выявленные в ходе клинических исследований и опыта постмаркетингового применения, приведены в таблице ниже в соответствии с классификацией систем органов (КСО) MedDRA вместе с частотой их возникновения. Реакции включались в соответствующую категорию частоты возникновения согласно следующему порядку: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$) и очень редко ($< 1/10\,000$). В связи с большими различиями в частоте проявления некоторых НЛР при различных показаниях к трансплантации, частота представлена отдельно по пациентам с трансплантатом почки, печени и сердца.

Сводная таблица нежелательных лекарственных реакций у пациентов, принимавших микофенолат мофетил, согласно сведениям клинических исследований и опыта постмаркетингового применения

Нежелательная лекарственная реакция (MedDRA) Класс системы органов	Трансплантат почки кол-во = 991	Трансплантат печени кол-во = 277	Трансплантат сердца кол-во = 289
	Частота	Частота	Частота
Инфекционные и паразитарные заболевания			
Бактериальные инфекции	Очень часто	Очень часто	Очень часто
Грибковая инфекция	Часто	Очень часто	Очень часто
Протозойные инфекции	Нечасто	Нечасто	Нечасто
Вирусные инфекции	Очень часто	Очень часто	Очень часто
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)			
Доброкачественное новообразование на коже	Часто	Часто	Часто
Лимфома	Нечасто	Нечасто	Нечасто
Лимфопролиферативные нарушения	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 аплазия костного мозга	Нечасто	Нечасто	Нечасто
Недостаточность костного мозга	Нечасто	Нечасто	Нечасто
Подкожные кровоизлияния	Часто	Часто	Очень часто
Лейкоцитоз	Часто	Очень часто	Очень часто
Лейкопения	Очень часто	Очень часто	Очень часто
Пантоцитопения	Часто	Часто	Нечасто
Псевдолимфома	Нечасто	Нечасто	Часто
Тромбоцитопения	Часто	Очень часто	Очень часто

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

7821 - 2021

Нежелательная лекарственная реакция (MedDRA) Класс системы органов	Трансплантат почки кол-во = 991	Трансплантат печени кол-во = 277	Трансплантат сердца кол-во = 289
	Частота	Частота	Частота
Нарушения метаболизма и питания			
Ацидоз	Часто	Часто	Очень часто
Гиперхолестеролемиа	Очень часто	Часто	Очень часто
Гипергликемия	Часто	Очень часто	Очень часто
Гиперкалиемиа	Часто	Очень часто	Очень часто
Гиперлипидемиа	Часто	Часто	Очень часто
Гипокальцемиа	Часто	Очень часто	Часто
Гипокалиемиа	Часто	Очень часто	Очень часто
Гипомагниемиа	Часто	Очень часто	Очень часто
Гипофосфатемиа	Очень часто	Очень часто	Часто
Гиперурикемиа	Часто	Часто	Очень часто
Подагра	Часто	Часто	Очень часто
Снижение веса	Часто	Часто	Часто
Психические расстройства			
Спутанное сознание	Часто	Очень часто	Очень часто
Депрессия	Часто	Очень часто	Очень часто
Бессонница	Часто	Очень часто	Очень часто
Тревожное возбуждение	Нечасто	Часто	Очень часто
Тревога	Часто	Очень часто	Очень часто
Патологическое мышление	Нечасто	Часто	Часто
Нарушения со стороны нервной системы			
Головокружение	Часто	Очень часто	Очень часто
Головная боль	Очень часто	Очень часто	Очень часто
Гипертония	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
Расстройство вкуса	Нечасто	Нечасто	Часто
Нарушения со стороны сердца			
Тахикардия	Часто	Очень часто	Очень часто
Нарушения со стороны сосудов			
Гипертензия	Очень часто	Очень часто	Очень часто
Гипотензия	Часто	Очень часто	Очень часто
Лимфоцеле	Нечасто	Нечасто	Нечасто
Венозный тромбоз	Часто	Часто	Часто
Вазодилатация	Часто	Часто	Очень часто
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения			
Бронхоэктаз	Нечасто	Нечасто	Нечасто
Кашель	Очень часто	Очень часто	Очень часто
Одышка	Очень часто	Очень часто	Очень часто
Интерстициальное заболевание лёгких	Нечасто	Очень редко	Очень редко
Плевральный выпот	Часто	Очень часто	Очень часто
Фиброз лёгких	Очень редко	Нечасто	Нечасто
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта			
Вздутие живота	Часто	Очень часто	Часто

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Нежелательная лекарственная реакция (MedDRA) Класс системы органов	Трансплантат почки кол-во = 991	Трансплантат печени кол-во = 277	Трансплантат сердца кол-во = 289
	Частота	Частота	Частота
Боль в животе	Очень часто	Очень часто	Очень часто
Колит	Часто	Часто	Часто
Запор	Очень часто	Очень часто	Очень часто
Пониженный аппетит	Часто	Очень часто	Очень часто
Диарея	Очень часто	Очень часто	Очень часто
Расстройство пищеварения	Очень часто	Очень часто	Очень часто
Эзофагит	Часто	Часто	Часто
Отрыжка	Нечасто	Нечасто	Часто
Метеоризм	Часто	Очень часто	Очень часто
Гастрит	Часто	Часто	Часто
Кровотечение из желудочно-кишечного тракта	Часто	Часто	Часто
Язва желудочно-кишечного тракта	Часто	Часто	Часто
Десенная гиперплазия	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 иммунной системы			
Гиперчувствительность	Нечасто	Часто	Часто
Гипогаммаглобулинемия	Нечасто	Очень редко	Очень редко
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 печёночных ферментов	Часто	Очень часто	Очень часто
Гепатит	Часто	Очень часто	Нечасто
Повышенное содержание билирубина в сыворотке крови	Часто	Очень часто	Очень часто
Желтуха	Нечасто	Часто	Часто
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей			
Акне	Часто	Часто	Очень часто
Алопеция	Часто	Часто	Часто
Сыпь	Часто	Очень часто	Очень часто
Кожная гипертрофия	Часто	Часто	Очень часто
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани			
Артралгия	Часто	Часто	Очень часто
Мышечная слабость	Часто	Часто	Очень часто
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей			
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

СОГЛАСОВАНО
 МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
 Приказ Министерства здравоохранения
 Республики Беларусь

Нежелательная лекарственная реакция (MedDRA) Класс системы органов	Трансплантат почки кол-во = 991	Трансплантат печени кол-во = 277	Трансплантат сердца кол-во = 289
	Частота	Частота	Частота
Общие нарушения и реакции в месте введения			
Астения	Очень часто	Очень часто	Очень часто
Озноб	Часто	Очень часто	Очень часто
Отёк	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

Примечание: 991 (2 г/3 г микофенолата мофетил в сутки), 289 (3 г микофенолата мофетил в сутки) и 277 пациентов (2 г IV/3 г микофенолата мофетил перорально в сутки) проходили лечение в исследованиях III фазы с целью профилактики отторжения при трансплантации почек, сердца и печени соответственно.

Описание отдельных нежелательных реакций

Злокачественные новообразования

Пациенты, принимающие иммуносупрессивные препараты, в том числе в комбинации, куда входит и микофенолат мофетил, подвержены повышенному риску развития лимфом и иных злокачественных образований, особенно кожных (см. раздел «Особые указания и меры предосторожности при применении»). Данные по безопасности трёхгодичных исследований по сравнению с данными одногодичных исследований у пациентов с трансплантатом почки и сердца не выявили каких-либо неожиданных изменений в частоте возникновения злокачественных новообразований. Пациенты с трансплантатом печени наблюдались минимум 1 год, но менее 3 лет.

Инфекции

Все пациенты, принимающие иммунодепрессанты, подвержены повышенному риску развития бактериальных, вирусных и грибковых инфекций (некоторые из которых могут привести к летальному исходу), в том числе из-за оппортунистических агентов и латентной реактивации вируса. Риск увеличивается при общей иммуносупрессивной нагрузке (см. раздел «Особые указания и меры предосторожности при применении»). Наиболее тяжелыми инфекциями были сепсис, перитонит, менингит, эндокардит, туберкулёз и атипичная микобактериальная инфекция. Наиболее распространенными оппортунистическими инфекциями у пациентов с трансплантатом почки, сердца и печени, принимавших микофенолат мофетил (2 г или 3 г в сутки) в комбинации с иными иммунодепрессантами, в контролируемых клинических исследованиях в течение 1 года были кандидоз слизистых, цитомегаловирусная (ЦМВ) вирусемия, простой герпес. Доля пациентов с вирусемией/ ЦМВ 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, в том числе микофенолат мофетил.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Цитопения, в том числе лейкопения, анемия, тромбоцитопения и панцитопения, представляют собой известные риски, связанные с приёмом микофенолата мофетил; они могут привести или способствовать развитию инфекций и кровоизлияний (см. раздел «Особые указания и меры предосторожности при применении»). Сообщалось об агранулоцитозе и нейтропении, поэтому рекомендуется проводить регулярный контроль за пациентами, принимающими

микофенолат мофетил (см. раздел «Особые указания и меры предосторожности при применении»). Поступали сообщения об апластической анемии и недостаточности костного мозга у пациентов, принимавших микофенолат мофетил; некоторые из этих случаев были летальными.

7821 - 2021

Сообщалось о случаях парциальной аплазии костного мозга (PRCA) у пациентов, принимавших микофенолат мофетил (см. раздел «Особые указания и меры предосторожности при применении»).

Отдельные случаи аномальной морфологии нейтрофилов, в том числе приобретённой аномалии Пельгера-Хьюита, наблюдались у пациентов, принимавших микофенолат мофетил. Данные патологии не связаны с нарушением функции нейтрофилов. Эти изменения могут свидетельствовать о «сдвиге влево» зрелых нейтрофилов в гематологических исследованиях, что можно ошибочно принять как признак инфекции у пациентов с ослабленным иммунитетом, например, у тех, кто принимает микофенолат мофетил.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Наиболее серьёзными нарушениями со стороны желудочно-кишечного тракта были язвы и кровотечения, которые, как известно, представляют собой риск, связанный с приёмом микофенолата мофетил. В ходе опорных клинических исследований часто сообщалось о язвах полости рта, пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки и кишечника, осложнённых кровотечениями, а также о кровавой рвоте, кишечном кровотечении, 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 микофенолатом мофетил, выявило единичные случаи атрофии кишечных ворсинок (см. раздел «Особые указания и меры предосторожности при применении»).

Гиперчувствительность

Сообщалось о случаях гиперчувствительности, в том числе ангионевротического отёка и анафилактической реакции.

Беременность, послеродовые и перинатальные состояния

Сообщалось о случаях самопроизвольных выкидышей у пациентов, подвергшихся воздействию микофенолата мофетил, в основном в первом триместре, см. раздел «Фертильность, беременность и лактация».

Врождённые пороки развития

Врождённые пороки развития плода в пострегистрационный период наблюдались у детей пациентов, подвергавшихся во время беременности воздействию микофенолата в комбинации с иными иммунодепрессантами, см. раздел «Фертильность, беременность и лактация».

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Поступали отдельные сообщения об интерстициальном заболевании и фиброзе лёгких у пациентов, принимавших микофенолат мофетил в комбинации с иными иммунодепрессантами; некоторые из этих случаев были летальными. Помимо этого, сообщалось о бронхоэктазах у пациентов детского и взрослого возрастов.

Нарушения со стороны иммунной системы

Сообщалось о гипогаммаглобулинемии у пациентов, принимавших микофенолат мофетил в комбинации с иными иммунодепрессантами.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Общие нарушения и реакции в месте введения

В ходе проведения опорных испытаний сообщалось об очень частых случаях отёка, в том числе периферического, отёках лица и мошонки. Помимо этого, очень часто сообщалось о костно-мышечных болях, например, миалгиях, а также о болях в шее и спине.

Особые группы пациентов

Пациенты детского возраста

Тип и частота нежелательных реакций в одном клиническом исследовании, в котором участвовало 92 пациента детского возраста 2-18 лет, принимавшим 600 мг/м² микофенолата мофетил перорально два раза в сутки, были в основном аналогичны тем, что наблюдались у взрослых пациентов, принимавших 1 г микофенолата мофетил два раза в сутки. Тем не менее, следующие нежелательные явления, связанные с лечением, были более частыми у пациентов детского возраста, в частности у детей до 6 лет, по сравнению со взрослыми: диарея, сепсис, лейкопения, анемия и инфекция.

Пациенты пожилого возраста

Пациенты пожилого возраста (≥ 65 лет), как правило, находятся в группе повышенного риска проявления нежелательных реакций в связи с подавлением иммунного ответа. Пациенты пожилого возраста по сравнению с более молодыми, принимающие Микофенолата мофетил в комбинации с иммуносупрессивными препаратами, подвержены повышенному риску развития некоторых инфекций (в том числе инвазивной тканевой цитомегаловирусной инфекции) и, возможно, кровоизлияний в желудочно-кишечный тракт и отёка лёгких, по сравнению с пациентами более молодого возраста.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Сообщения о любых нежелательных реакциях при приеме лекарственного средства Микофенолата мофетил могут быть направлены:

- в Представительство производителя в Республике Беларусь Info.Belarus@tevapharm.com;
- в УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»: с использованием формы извещения о нежелательной реакции на сайте www.rceth.by, по электронной почте rcpl@rceth.by или по адресу: Товарищеский пер. 2а, г. Минск, 220037, Республика Беларусь, тел/факс 242-00-29.

Противопоказания

Микофенолата мофетил не назначают пациентам с гиперчувствительностью к микофенолату мофетил, микофеноловой кислоте или любому из вспомогательных веществ, указанных в разделе «Состав» Наблюдались реакции гиперчувствительности к Микофенолата мофетилу (см. раздел «Нежелательные реакции»).

Микофенолата мофетил не назначают женщинам детородного возраста, не пользующим высокоэффективные средства контрацепции (см. раздел «Фертильность, беременность и лактация»).

Лечение микофенолата мофетил не следует начинать у женщин детородного возраста без предварительного проведения теста на беременность, чтобы исключить непреднамеренное применение во время беременности (см. раздел «Фертильность, беременность и лактация»).

Микофенолата мофетил не рекомендуется применять во время беременности, за исключением случаев, когда нет какой-либо иной подходящей альтернативной профилактики отторжения трансплантата (см. раздел «Фертильность, беременность и лактация»).

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства Здравоохранения
Республики Беларусь

Микофенолата мофетил не назначают женщинам, кормящим грудью (см. раздел «Фертильность, беременность и лактация»).

7821 - 2021

Передозировка.

Сообщения о передозировке микофенолата мофетилом были получены в клинических исследованиях и в период пострегистрационного применения. В большинстве случаев о нежелательных явлениях не сообщалось. Нежелательные реакции, о которых сообщалось при передозировке, совпадали с известным профилем безопасности лекарственного препарата.

Ожидается, что передозировка микофенолата мофетила приведет к чрезмерной иммуносупрессии, повышению чувствительности к инфекциям и угнетению костного мозга (см. раздел «Особые указания и меры предосторожности»). В случае развития нейтропении следует прервать прием препарата Микофенолата мофетил или снизить дозу препарата (см. раздел «Особые указания и меры предосторожности»).

Клинически значимые количества МФК или МФКГ, как полагают, нельзя удалить из организма методом гемодиализа. Препараты, связывающие желчные кислоты, например, холестирамин, могут устранять МФК из организма, уменьшая печеночно-кишечную рециркуляцию препарата (см. раздел «Фармакокинетика»).

Особые указания и меры предосторожности.

Новообразования

Пациенты, принимающие иммуносупрессивные препараты, в том числе в комбинации, куда входит и Микофенолата мофетил, подвержены повышенному риску развития лимфом и иных злокачественных образований, особенно кожных (см. раздел «Нежелательные реакции»). По-видимому, этот риск связан с интенсивностью и продолжительностью иммуносупрессивной терапии, а не с использованием какого-либо конкретного препарата. В рекомендации общего характера по минимизации риска развития рака кожи входит уменьшение воздействие солнечных лучей и ультрафиолетового (УФ) излучения, ношение защитной одежды и применение солнцезащитного крема с высоким фактором защиты.

Инфекции

Пациенты, принимающие иммуносупрессивные препараты, в том числе Микофенолата мофетил, подвержены повышенному риску развития оппортунистических инфекций (бактериальных, грибковых, вирусных и протозойных), смертельных инфекций и сепсиса (см. раздел «Нежелательные реакции»).

Такие инфекции включают реактивацию вирусов, вызывающих гепатит В или С, а также инфекций, вызываемых полиомавирусами (ВК-вирусная нефропатия, прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия, ассоциируемая с вирусом Джона Каннингема). Случаи гепатита, вызванные реактивацией вируса гепатита В или С, отмечались у пациентов-носителей, принимавших иммунодепрессанты.

Данные инфекции часто связаны с общим высоким иммуносупрессивным воздействием на организм, из-за чего они могут привести к серьезным или летальным состояниям, поэтому врачам необходимо их учитывать при проведении дифференциальной диагностики у пациентов с ослабленным иммунитетом, у которых ухудшается функция почек или наблюдается неврологическая симптоматика.

Сообщалось о гипогаммаглобулинемии на фоне рецидивирующих инфекций у пациентов, принимавших микофенолата мофетил в комбинации с иными иммунодепрессантами. В некоторых из этих случаев смена микофенолата мофетил на альтернативный

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

иммунодепрессант привело к нормализации в сыворотке крови уровня IgG. У пациентов с рецидивирующими инфекциями, принимающих микофенолата мофетил, необходимо измерить уровень иммуноглобулинов в сыворотке крови. В случаях продолжительной клинически значимой гипогаммаглобулинемии следует рассмотреть возможность принятия соответствующих клинических мер с учётом сильного цитостатического эффекта, который микофеноловая кислота оказывает на Т и В-лимфоциты.

Опубликованы отчёты о бронхоэктазах у пациентов взрослого и детского возрастов, принимавших микофенолата мофетил в комбинации с иными иммунодепрессантами. В некоторых из этих случаев смена микофенолата мофетил на другой иммунодепрессант привело к сокращению появления респираторных симптомов. Риск развития бронхоэктаза, возможно, связан с гипогаммаглобулинемией или прямым воздействием на лёгкие. Кроме того, отдельно сообщалось о интерстициальных заболеваниях и фиброзах лёгких, некоторые из них привели к летальному исходу (см. раздел «Нежелательные реакции»). Рекомендуется провести обследование пациентов, у которых развились персистентные симптомы заболевания лёгких, например, кашель и одышка.

Система кровообращения и иммунная система

Пациентов, принимающих Микофенолата мофетил, необходимо контролировать на предмет развития нейтропении, которая может быть связана с самим Микофенолата мофетилом, сопутствующими лекарственными препаратами, вирусными инфекциями или какой-либо комбинацией этих факторов. У пациентов, принимающих Микофенолата мофетил, необходимо каждую неделю брать развёрнутый клинический анализ крови в течение первого месяца, два раза в месяц в течение второго и третьего месяцев лечения, впоследствии каждый месяц в течение первого года. При развитии нейтропении (абсолютное количество нейтрофилов $<1,3 \times 10^3/\text{мкл}$) целесообразнее всего отменить или прекратить приём микофенолата мофетил Тева.

Сообщалось о случаях истинной эритроцитарной аплазии (ИЭЦА) у пациентов, получавших микофенолата мофетил в комбинации с иными иммунодепрессантами. Неизвестен механизм развития ИЭЦА, индуцированной микофенолатом мофетил. ИЭЦА может пройти в связи с уменьшением дозы или отменой Микофенолата мофетила. Изменения режима терапии Микофенолата мофетилом проводятся только под соответствующим контролем у реципиентов трансплантата для минимизации риска его отторжения (см. раздел «Нежелательные реакции»).

Пациентам, получающим Микофенолата мофетил, следует рекомендовать незамедлительно сообщать о проявлении любых признаков инфекции, внезапных синяках, кровотечениях или любых иных проявлениях недостаточности костного мозга.

Пациентов необходимо уведомить о том, что во время приёма Микофенолата мофетила, вакцинация может быть менее эффективной, а использование живых аттенуированных вакцин следует избегать (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия»). Возможна вакцинация против гриппа. Специалисты, назначающие вакцинацию, должны следовать национальным руководствам по проведению вакцинации против гриппа.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Желудочно-кишечный тракт

Микофенолата мофетил связывают с увеличением числа случаев проявления нежелательных явлений со стороны системы органов пищеварения, в том числе нечастыми случаями образования язвы желудка-кишечного тракта, кровоизлияния и перфорации. Микофенолата мофетил с осторожностью назначают пациентам с тяжёлыми заболеваниями в активной фазе органов пищеварения.

Микофенолата мофетил представляет собой ингибитор инозинмонофосфатдегидрогеназы (ИМФДГ). Поэтому его следует избегать пациентам с редким наследственным дефицитом гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы (ГГФТ), например, синдромы Лёш-Нихена и Келли-Сигмиллера.

Взаимодействие лекарственных средств

Следует с осторожностью переходить с комбинированной терапии по схеме с иммунодепрессантами, нарушающие энтерогепатическую рециркуляцию микофенолата мофетил, например, циклоспорин, на иные препараты без этого эффекта, например, такролимус, сиролимус, белатацепт, или наоборот, так как это может привести к изменению экспозиции микофенолата мофетил. Препараты, нарушающие энтерогепатическую циркуляцию микофенолата мофетил (например, колестирамин, антибиотики), следует принимать с осторожностью, поскольку они могут снизить уровень концентрации микофенолата мофетил в плазме крови и его эффективность (также см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия»). При смене комбинированной терапии (например, с циклоспорина на такролимус или наоборот) целесообразно проводить терапевтический мониторинг микофенолата мофетил для поддержания соответствующей иммуносупрессии у пациентов с высоким иммунологическим риском (например, при риске отторжения, лечения антибиотиками, включении или отмене взаимодействующих препаратов).

Не рекомендуется назначать микофенолат мофетил в комбинации с азатиоприном, поскольку данное совместное введение изучено не было.

Соотношение «польза/риск» микофенолата мофетил в комбинации с сиролимусом не установлено (также см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия»).

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста по сравнению с более молодыми подвержены повышенному риску развития нежелательных явлений, например, некоторых инфекций (в том числе инвазивной тканевой цитомегаловирусной инфекции) и, возможно, кровоизлияний в желудочно-кишечный тракт и отёка лёгких (см. раздел «Нежелательные реакции»).

Тератогенное воздействие

Микофенолат обладает сильным тератогенным воздействием на человека. Сообщалось о самопроизвольных выкидышах (45%-49%) и врождённых пороках развития плода (23%-27%) при воздействии во время беременности микофенолата мофетил. Следовательно, Микофенолата мофетил во время беременности противопоказан, за исключением случаев, когда нет какой-либо иной подходящей альтернативной профилактики отторжения

трансплантата. Женщин детородного возраста следует уведомить об указанных рисках, необходимо соблюдать рекомендации, указанные в разделе «Фертильность, беременность и лактация» (например, методы контрацепции, диагностика беременности) до, во время и после терапии микофенолатом. Лечащий врач должен убедиться в том, что пациентка, принимающая микофенолат, понимала риск причинения вреда ребёнку, необходимость соблюдения эффективной контрацепции, а также, если есть вероятность беременности, незамедлительно обратиться к врачу.

Контрацепция (см. раздел «Фертильность, беременность и лактация»).

В связи с наличием явных клинических подтверждений высокого риска выкидыша и врождённых пороков развития плода при приёме Микофенолата мофетил во время беременности необходимо предпринять все усилия по недопущению беременности в ходе терапии. Поэтому женщины детородного возраста обязаны применять, по крайней мере, один способ надёжной контрацепции (см. раздел «Противопоказания») до начала, во время и в течение шести недель после прекращения приёма Микофенолата мофетила, если только выбранным методом контрацепции не является сексуальная абстиненция. В целях сведения к минимуму вероятности неэффективности метода контрацепции и незапланированной беременности, лучше всего применять одновременно два дополнительных способа контрацепции.

Рекомендации по вопросам контрацепции для мужчин см. в разделе «Фертильность, беременность и лактация».

Учебно-методические материалы

Чтобы помочь пациентам избежать воздействия микофенолата на плод и дать дополнительную важную информацию о безопасности, Держатель регистрационного удостоверения предоставляет учебно-методические материалы для медицинских работников. В данных учебно-методических материалах содержатся сведения предупредительного характера о тератогенности микофенолата, рекомендации по методам контрацепции до начала терапии и о необходимости проведения диагностики беременности. Полную информацию для пациентов о тератогенном риске и мерах по предупреждению беременности женщинам детородного возраста должен предоставить врач, а при необходимости и пациентам мужского пола.

Дополнительные меры предосторожности

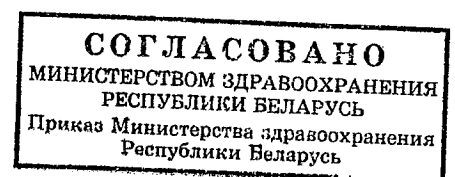
Во время терапии пациентам не следует быть донором крови в течение, по крайней мере, 6 недель после прекращения приёма микофенолата. Мужчинам не следует быть донорами спермы во время терапии или в течение 90 дней после прекращения приёма микофенолата.

Вспомогательное вещество

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) в твёрдой капсуле, т.е. фактически «не содержит натрия».

Фертильность, беременность и лактация

Женщины детородного возраста



В время приёма микофенолата необходимо избегать беременности. Поэтому женщины детородного возраста обязаны применять, по крайней мере, один способ надёжной

контрацепции (см. раздел «Противопоказания») до начала, во время и в течение шести недель после прекращения приёма Микофенолата мофетил, если только выбранным методом контрацепции не является сексуальная абстиненция. Лучше всего одновременно применять два дополнительных способа контрацепции.

НД РБ

Беременность

7821 - 2021

Микофенолата мофетил во время беременности противопоказан, за исключением случаев, когда нет какой-либо иной подходящей альтернативной профилактики отторжения трансплантата. В целях исключения применения препарата не по назначению во время беременности, лечение Микофенолата мофетилом не начинают без получения отрицательного результата теста на беременность.

В начале лечения пациенток детородного возраста необходимо уведомить о повышенном риске потери беременности и врождённых пороков развития плода, их необходимо проконсультировать по вопросам профилактики и планирования беременности.

В целях исключения воздействия микофенолата на эмбрион перед началом лечения Микофенолата мофетилом женщины детородного возраста должны сдать два отрицательных анализа на беременность сыворотки крови и мочи чувствительностью не менее 25 мМЕ/мл. Второй анализ рекомендуется сдать через 8-10 дней после первого. При трансплантации от умерших доноров, если невозможно сделать два анализа за 8-10 дней до начала лечения (из-за сроков доступности органов для трансплантации), тест на беременность следует выполнить непосредственно перед началом лечения, а следующий — через 8-10 дней. Повторно делать тесты на беременность следует в соответствии с клиническими требованиями (например, после сообщения о лобном перерыве в контрацепции). Результаты всех тестов на беременность обязательно обсуждаются с пациентом. Пациенткам следует порекомендовать незамедлительно обратиться к врачу в случае наступления беременности.

Микофенолат обладает сильным тератогенным воздействием на человека, из-за воздействия препарата во время беременности увеличивается риск самопроизвольных выкидышей и врождённых пороков развития плода;

- О самопроизвольных выкидышах сообщалось у 45-49 % беременных женщин, подвергшихся воздействию микофенолата мофетил, по сравнению с зарегистрированным показателем в 12-33 % у пациентов с трансплантатом солидных органов, принимавших иные иммунодепрессанты, а не микофенолат мофетил.
- По данным из литературных источников пороки развития плода наблюдаются в 23-27 % случаев живорождений у женщин, подвергавшихся во время беременности воздействию микофенолата мофетил (по сравнению с 2-3% живорождений в общей популяции и примерно в 4-5% случаев живорождений у реципиентов трансплантата солидных органов, принимавших иные иммунодепрессанты, а не микофенолат мофетил).

Врождённые пороки развития плода, в том числе сообщения о множественных пороках, в пострегистрационный период наблюдались у детей пациентов, подвергавшихся во время беременности воздействию микофенолата в комбинации с иными иммунодепрессантами. Чаще всего сообщалось о следующих пороках развития:

- Патологии уха (например, аномальное формирование наружного уха или его отсутствие), атрезия наружного слухового канала (среднее ухо);
- Пороки развития лица, например: расщеплённая губа, расщеплённое небо, микрогнатия и орбитальный гипертелоризм;
- Патологии глаз (например: колобома);

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

- Врождённые пороки сердца, например: дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок;
- Пороки формирования пальцев (например: полидактилия, синдактилия);
- Трахео-эзофагеальные пороки (например: атрезия пищевода);
- Пороки развития нервной системы, например: *spina bifida*;
- Пороки развития почек.

Кроме того, отдельно сообщалось о следующих пороках развития:

- Микрофтальмия;
- Врождённая киста сосудистых сплетений;
- Агенезия прозрачной перегородки;
- Агенезия обонятельного нерва.

Исследования на животных выявили токсическое воздействие на репродуктивную функцию (см. раздел «Доклинические данные по безопасности»).

Грудное вскармливание

Выявлено, что микофенолат мофетил выделялся у крыс с грудным молоком. Нет сведений о том, выделяется ли эта субстанция с грудным молоком у человека. Из-за возможного проявления серьёзных нежелательных реакций на микофенолат мофетил у грудных младенцев, Микофенолата мофетил противопоказан матерям в период грудного вскармливания (см. раздел «Противопоказания»).

Мужчины

Ограниченные клинические данные не указывают на повышенный риск пороков развития плода или выкидышей из-за воздействия микофенолата мофетил на организм отца.

Микофенолат обладает сильным тератогенным воздействием. Неизвестно, присутствует ли в сперме микофенолат мофетил. Расчёты по данным исследований на животных выявили, что максимальное количество микофенолата мофетил, которое может передаваться женщине, настолько мало, что это вряд ли окажет какого-либо воздействия. Выявлено, что микофенолат генотоксичен в исследованиях на животных в концентрациях, превышающих на малое количество терапевтическое воздействие на человека, таким образом риск генотоксического воздействия на сперматозоиды нельзя полностью исключить.

Поэтому рекомендуются принять следующие меры предосторожности: сексуально активным пациентам мужского пола или их партнёрам женского пола рекомендуется использовать надёжные методы контрацепции во время лечения пациента мужского пола и как минимум в течение 90 дней после прекращения приёма микофенолата мофетил. Пациентов мужского пола репродуктивного возраста следует уведомить об этом и посоветовать обсудить с квалифицированным врачом возможные риски при зачатии ребёнка.

Влияние на способность к вождению транспортных средств и работу с механизмами.

Микофенолата мофетил умеренно влияет на способность управлять автомобилем и работать с механизмами. Микофенолата мофетил может вызывать сонливость, спутанность сознания, головокружение, тремор или гипотонию, поэтому пациентам рекомендуется соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами или работе с механизмами.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Взаимодействие с лекарственными средствами и другие формы взаимодействия.Ацикловир

Более высокие концентрации ацикловира в плазме крови наблюдались при введении микофенолата мофетил с ацикловиром по сравнению с введением только ацикловира. Изменения в фармакокинетике фенольного глюкуронида микофеноловой кислоты (увеличение на 8%) были минимальными и не считаются клинически значимыми.

Поскольку концентрация фенольного глюкуронида микофеноловой кислоты в плазме крови увеличивается на фоне почечной недостаточности, равно как и концентрация ацикловира, существует возможность того, что микофенолат мофетил и ацикловир, или его пролекарство, например, валацикловир, конкурируют в канальцевой секреции, а следовательно в дальнейшем может повышаться концентрация обеих субстанций.

Антациды и ингибиторы протонного насоса (ИПН)

Снижение экспозиции микофенолата мофетил наблюдалось при комбинированном введении с антацидами, например, гидроксидами магния и алюминия, и ИПН, в том числе лансопразолом и пантопразолом. При сравнении частоты отторжения или потери трансплантата пациентов, принимавших микофенолат мофетил и ИПН с пациентами, принимавшими микофенолат мофетил без ИПН, существенных различий не выявлено. Эти данные подтверждают экстраполяцию таких наблюдений на все антациды, поскольку снижение взаимодействия при введении микофенолата мофетил вместе с гидроксидами магния и алюминия значительно меньше, чем при одновременном применении микофенолата мофетил с ИПН.

Лекарственные препараты, нарушающие энтерогепатическую рециркуляцию (например: колестирамин, циклоспорин А, антибиотики)

С осторожностью следует применять лекарственные препараты, нарушающие энтерогепатическую рециркуляцию, поскольку они снижают эффективность микофенолата мофетил.

Колестирамин

После однократного введения 1,5 г микофенолата мофетил здоровым пациентам, предварительно принимавшим колестирамин дозировкой 4 г три раза в день в течение 4 дней, наблюдалось снижение AUC микофенолата мофетил на 40 % (см. разделы 4.4 и 5.2). Следует соблюдать осторожность при одновременном введении, поскольку это может снизить эффективность микофенолата мофетил.

Циклоспорин А

Микофенолат мофетил не влияет на фармакокинетику циклоспорина А (CsA). Напротив, если комбинированное лечение с CsA прекращается, то следует ожидать увеличения AUC микофенолата мофетил примерно на 30 %. CsA нарушает энтерогепатическую циркуляцию микофенолата мофетил, что приводит к снижению экспозиции микофенолата мофетил на 30-50 % у пациентов с трансплантатом почки, принимающих микофенолат мофетил и CsA, по сравнению с пациентами, принимающими сиролимус или белатацепт и аналогичные дозы микофенолата мофетил (также см. раздел «Особые указания и меры предосторожности при применении»). И наоборот, при переходе с CsA на один из иммунодепрессантов, не нарушающих энтерогепатическую циркуляцию микофенолата мофетил, следует ожидать изменения экспозиции микофенолата мофетил.

Антибиотики против бактерий, продуцирующих β-глюкуронидазу в кишечнике (например, аминогликозиды, цефалоспорины, фторхинолоны и

энтерогепатическую циркуляцию фенольного глюкуронида/микофенолата мофетил, что приводит к снижению системной экспозиции микофенолата мофетил. На данный момент есть информация о следующих антибиотиках:

НД РБ

Ципрофлоксацин или амоксициллин + клавулановая кислота

7821 - 2021

Сообщалось о снижении концентрации микофенолата мофетил по сравнению с уровнем до приёма дозы (минимальная) примерно на 50% у реципиентов трансплантата почки в дни, непосредственно следующие за началом перорального приёма ципрофлоксацина или амоксициллина + клавулановой кислоты. Данный эффект, как правило, ослабевает при постоянном приёме антибиотиков и исчезает в течение нескольких дней после их отмены. Изменение уровня концентрации препарата до его приёма может не точно отражать изменения общей экспозиции микофенолата мофетил. Поэтому изменение дозы Микофенолата мофетил, как правило, не требуется при отсутствии клинических признаков дисфункции трансплантата. Тем не менее, во время комбинированной терапии и вскоре после лечения антибиотиками необходимо провести тщательное клиническое обследование.

Норфлоксацин и метронидазол

У здоровых добровольцев при одновременном введении микофенолата мофетил с норфлоксацином или метронидазолом какого-либо значимого взаимодействия не наблюдалось. Тем не менее, комбинация норфлоксацина и метронидазола снизили воздействие микофенолата мофетил примерно на 30% после однократного приёма микофенолата мофетил.

Триметоприм/сульфаметоксазол

Какого-либо эффекта на биодоступность микофенолата мофетил не наблюдалось.

Лекарственные препараты, влияющие на глюкуронидацию (например: изавуконазол, телмисартан)

Одновременное введение препаратов, влияющих на глюкуронидацию микофенолата мофетил, может привести к изменениям экспозиции микофенолата мофетил. Поэтому рекомендуется соблюдать осторожность при приёме этих препаратов в комбинации с микофенолатом мофетил.

Изавуконазол

При одновременном введении изавуконазола наблюдалось увеличение $AUC_{0-\infty}$ микофенолата мофетил на 35%.

Телмисартан

Одновременное введение телмисартана и микофенолата мофетил привело к снижению концентрации микофенолата мофетил примерно на 30%. Телмисартан изменяет элиминацию микофенолата мофетил за счёт увеличения экспрессии PPAR гамма-рецепторов (гамма-рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом), что в свою очередь приводит к увеличению экспрессии и активности UGT1A9. При сравнении темпов отторжения и потери трансплантата или профилей нежелательных явлений между пациентами, принимающими микофенолат мофетил в комбинации с телмисартаном и без него, каких-либо клинически значимых последствий фармакокинетического межлекарственного взаимодействия отмечено не было.

Ганцикловир

По результатам исследования однократного перорального введения рекомендуемых доз микофенолата мофетил и ганцикловира внутривенно, а также изучения известных эффектов

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

почечной недостаточности на фармакокинетику микофенолата мофетил (см. раздел «Режим дозирования и способ применения») и ганцикловира считается, что одновременное введение данных препаратов (конкурирующих за механизмы секреции почечных канальцев) приведёт к увеличению концентрации фенольного глюкуронида микофеноловой кислоты и ганцикловира. Какого-либо существенного изменения фармакокинетики микофенолата мофетил не ожидается, корректировка дозы микофенолата мофетил не требуется. Пациенты с почечной недостаточностью, принимающие Микофенолата мофетил в комбинации с ганцикловиrom или его пролекарством, например, валганцикловир, должны соблюдать рекомендации по дозировкам ганцикловира; такие пациенты должны находиться под тщательным наблюдением.

Пероральные контрацептивы

Комбинация с микофенолатом мофетил не влияет на фармакокинетику и фармакодинамику пероральных контрацептивов (также см. раздел «Фармакокинетика»).

Рифампицин

У пациентов, не принимающих также циклоспорин, одновременное введение микофенолата мофетил и рифампицина привело к снижению экспозиции микофенолата мофетил ($AUC_{0-12ч}$) на 18 %-70 %. В целях сохранения клинической эффективности при комбинированном приёме рифампицина рекомендуется проводить контроль уровня экспозиции микофенолата мофетил и соответствующим образом корректировать дозы Микофенолата мофетил.

Севеламер

Снижение C_{max} и $AUC_{0-12ч}$ микофенолата мофетил на 30 % и 25 % соответственно наблюдалось при комбинированном введении микофенолата мофетил с севеламером, при этом каких-либо клинических последствий (т.е. отторжение трансплантата) не было. Тем не менее, чтобы свести к минимуму влияние на абсорбцию микофенолата мофетил, рекомендуется вводить Микофенолата мофетил не менее чем за один час до или через три часа после приёма севеламера. Отсутствуют данные о комбинации микофенолата мофетил с фосфат-связывающими препаратами, помимо севеламера.

Такролимус

У пациентов с трансплантатом печени, принимавших микофенолат мофетил и такролимус, существенного влияния от комбинации с такролимусом на AUC и C_{max} микофенолата мофетил и активный метаболит микофенолата мофетил не наблюдалось. Напротив, при введении повторных доз микофенолата мофетил (1,5 г два раза в день [2 раза в сутки], утром и вечером) у пациентов с трансплантатом печени, принимавших такролимус, отмечалось увеличение примерно на 20 % AUC такролимуса. Однако у пациентов с трансплантатом почки концентрация такролимуса при введении микофенолата мофетил не менялась (также см. раздел «Особые указания и меры предосторожности при применении»).

Живые вакцины

Живые вакцины не следует назначать пациентам с нарушениями иммунного ответа (также см. раздел «Особые указания и меры предосторожности при применении»). Антигенный ответ на другие вакцины может снижаться.

Пациенты детского возраста

Исследования лекарственного взаимодействия проводились только у взрослых.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Препараты, усиливающие лекарственное взаимодействие

7821 - 2021

Комбинированное введение пробенецида с микофенолатом мофетил у обезьян повысило AUC фенольного глюкуронида микофеноловой кислоты в плазме крови в 3 раза. Следовательно, иные субстанции, которые, как известно, экскретируются почечными канальцами, могут конкурировать с фенольным глюкуронидом микофеноловой кислоты, тем самым увеличивая либо его концентрацию в плазме крови, либо концентрацию другого вещества, участвующего в канальцевой секреции.

Условия и срок хранения.

Капсулы: хранить при температуре не выше 25°C, недоступном для детей месте.

Срок годности – 3 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска. По рецепту.

Упаковка.

По 10 капсул в блистерах из ПВХ/ПВДХ-алюминия. 10 блистеров упаковываются в картонную коробку вместе с листком - вкладышем. Вторичная упаковка имеет контроль первого вскрытия.

Производитель.

АО Фармацевтический завод ТЕВА, Венгрия, ул. Паллаги 13, Н-4042, г. Дебрецен.

Представительство производителя в Республике Беларусь:

Телефон/факс: +375(17) 218-14-84;

Для обращений, связанных с возникновением нежелательных реакции, e-mail:

Safety.Belarus@tevapharm.com;

Для запроса медицинской информации e-mail: medinfo.belarus@teva.by.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь