

Листок - вкладыш

МИКОФЕНОЛАТА МОФЕТИЛ

(Mycophenolate mofetil)

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг

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:**таблетки 500 мг: действующее вещество: микофенолата мофетил – 500 мг

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, повидон, кроскармеллоза натрия, магния стеарат, гипромеллоза, титана диоксид (E171), полиэтиленгликоль, тальк, индигокармин (E132), железа оксид черный (E172), железа оксид красный (E172).

Описание:таблетки 500 мг: бледно-фиолетового цвета овальной формы таблетки, покрытые пленочной оболочкой, одна сторона гладкая, на другой надпись «M500»**Форма выпуска**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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.

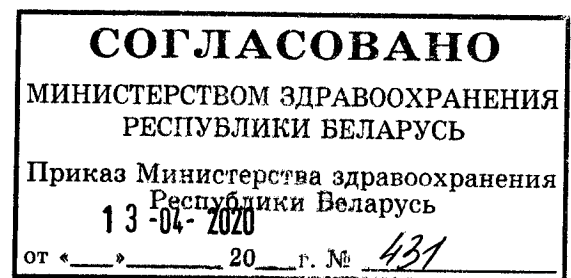
Распределение

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

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

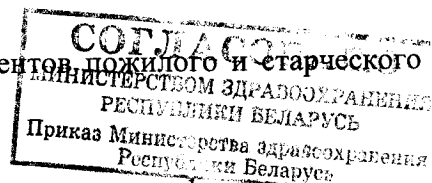
Метаболизм

МФК метаболизируется, в основном, под действием глюкуронилтрансферазы с образованием фармакологически неактивного фенольного глюкуронида МФК (МФКГ).



7820 - 2020

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



Пероральные контрацептивы.

При одновременном применении микофенолата мофетил не влиял на фармакокинетику пероральных контрацептивов (см. раздел «Взаимодействие с лекарственными средствами и другие формы взаимодействия»). 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 (AUC или C_{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 мышины лимфомы *in vitro* и тест с микроядрышками мыши (*in vivo*)) показали, что микофенолата мофетил 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 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

Таблетки Микофенолата мофетил принимают внутрь.

Лечение препаратом Микофенолата мофетил следует осуществлять, с момента иницирования и до окончания терапии, под контролем квалифицированного специалиста в области трансплантологии.

Применение препарата при трансплантации почек.

Взрослые. Пероральный прием препарата Микофенолата 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 и подростки (в возрасте от 2 до 18 лет). Рекомендованная пероральная доза микофенолата мофетила – 600 мг/м² два раза в сутки (не более 2 г в сутки). Таблетки Микофенолата мофетил следует назначать пациентам с площадью поверхности тела не менее 1,25 м². Пациентам с площадью поверхности тела от 1,25 до 1,5 м² возможно назначение таблеток Микофенолата мофетил по 750 мг два раза в сутки (суточная доза 1,5 г). Пациентам с площадью поверхности тела более 1,5 м² возможно назначение таблеток Микофенолата мофетил по 1 г два раза в сутки (суточная доза 2 г). Поскольку в данной возрастной группе (см. раздел «Побочное действие») частота нежелательных реакций выше, чем у взрослых, может потребоваться временное уменьшение дозы или прерывание приема препарата; необходимо учитывать клинически значимые факторы, в том числе степень тяжести реакций.

Дети (< 2 лет). Данные по безопасности и эффективности у детей в возрасте до 2 лет ограничены. Поскольку этих данных недостаточно для рекомендаций режима дозирования, не рекомендуется применять препарат в этой возрастной группе.



Применение препарата при трансплантации сердца.

Взрослые: Пероральный прием препарата Микофенолата мофетил следует ~~начинать~~ в течение 5 дней после трансплантации. Рекомендованная доза пациентам, перенесшим трансплантацию сердца, составляет 1,5 г два раза в сутки (суточная доза 3 г).

Дети. Данные по пациентам детского возраста после пересадки сердца отсутствуют.

Применение препарата при трансплантации печени.

Взрослые. Внутривенное применение препарата Микофенолата мофетил следует проводить на протяжении первых 4 дней после трансплантации печени, пероральный прием препарата Микофенолата мофетил следует начинать как можно раньше в зависимости от переносимости препарата пациентом. Рекомендованная пероральная доза у пациентов с трансплантатом печени - 1,5 г два раза в сутки (суточная доза 3 г).

Дети. Данные по пациентам детского возраста после пересадки печени отсутствуют.

Применение препарата у пациентов пожилого и старческого возраста (> 65 лет). У пациентов пожилого и старческого возраста, перенесших пересадку почек, рекомендуемая доза равняется 1 г два раза в сутки, а после пересадки сердца или печени – 1,5 г два раза в сутки.

Применение препарата при почечной недостаточности. У больных с тяжелой хронической почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации <25 мл/мин/1,73 м²), перенесших трансплантацию почек, по окончании ближайшего посттрансплантационного периода следует избегать доз выше 1 г два раза в сутки. Такие пациенты должны находиться под тщательным наблюдением. Коррекция дозы больным с задержкой начала функционирования почечного трансплантата в послеоперационном периоде не требуется (см. раздел «Фармакокинетика»). Данные по пациентам с тяжелой хронической почечной недостаточностью, перенесшим пересадку сердца или печени, отсутствуют.

Применение препарата при тяжелой печеночной недостаточности. Коррекция дозы больным с тяжелыми паренхиматозными заболеваниями печени, перенесшим пересадку почек, не требуется. Данные по пациентам с тяжелыми паренхиматозными заболеваниями печени, перенесшим пересадку сердца, отсутствуют.

Лечение при отторжении трансплантатов. МФК (микофеноловая кислота) – активный метаболит микофенолата мофетила. Отторжение трансплантата почки не приводит к изменениям в фармакокинетике МФК; уменьшать дозу препарата или прерывать прием препарата Микофенолата мофетил не требуется. Необходимости в коррекции дозы препарата Микофенолата мофетил при отторжении сердечного трансплантата нет. Данные по фармакокинетике во время отторжения печеночного трансплантата отсутствуют.

Побочное действие

Следующие нежелательные реакции включают побочные эффекты, выявленные в клинических исследованиях:

Основные побочные реакции, связанные с применением препарата Микофенолата мофетил в комбинации с циклоспорином и кортикостероидами, включают диарею, лейкопению, сепсис и рвоту; также существуют данные о повышении частоты некоторых типов инфекций (см. раздел «Особые указания и меры предосторожности»).

Злокачественные новообразования.

Пациенты, получающие комбинированную иммунодепрессивную терапию. В том числе с назначением препарата Микофенолата мофетил, подвержены повышенному риску развития лимфом и других злокачественных новообразований, особенно кожи (см. раздел «Особые указания и меры предосторожности»). В контролируемых клинических исследованиях у больных, перенесших пересадку почки (доза 2 г в сутки), сердца и печени и наблюдавшихся не менее 1 года, лимфопролиферативные заболевания или лимфомы развились у 0,6 % больных, получавших препарат Микофенолата мофетил (в дозах 2 или 3 г в сутки) в комбинации с другими иммунодепрессантами. Рак кожи, исключая меланому, встречался у 3,6 % больных, злокачественные новообразования других типов – у 1,1 % больных. Трехлетние данные по безопасности у пациентов после пересадки почки или сердца не выявили каких-либо неожиданных изменений в частоте злокачественных новообразований, по сравнению с годовыми показателями. После пересадки печени больных наблюдали не менее 1 года, но меньше 3 лет.

Оппортунистические инфекции.

Риск оппортунистических инфекций повышен у всех посттрансплантационных пациентов и возрастает с увеличением суммарной иммуносупрессии (см. раздел «Особые указания и меры предосторожности»). В контролируемых клинических исследованиях при назначении препарата Микофенолата мофетил (2 или 3 г в сутки) в комбинации с другими иммунодепрессантами у больных, наблюдавшихся не менее 1 года, после пересадки почки (доза 2 г в сутки), сердца и печени, самыми частыми оппортунистическими инфекциями были кандидоз кожи и слизистых оболочек, цитомегаловирусная (ЦМВ) виремия/ЦМВ синдром и простой герпес. Доля пациентов с ЦМВ виремией/ ЦМВ синдромом составила 13,5 %.

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

Тип нежелательных реакций и частота их возникновения в клиническом исследовании при пероральном приеме 600 мг/м² микофенолата мофетила 2 раза в сутки у 92 детей в возрасте от 2 до 18 лет практически не отличались от таковых у взрослых пациентов, получавших препарат Микофенолата мофетил в дозе 1 г 2 раза в сутки. Однако такие побочные явления, связанные с терапией, как диарея, сепсис, лейкопения, анемия, инфекции, встречались чаще у детей, особенно в возрасте до 6 лет.

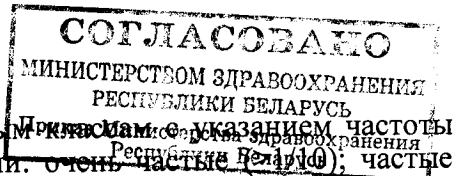
Пациенты пожилого и старческого возраста (≥65 лет).

У пациентов пожилого и старческого возраста (≥65 лет) в целом риск нежелательных реакций может быть повышен в связи с иммуносупрессией. Пациенты пожилого и старческого возраста, принимающие препарат Микофенолата мофетил как компонент иммуносупрессивной схемы, могут подвергаться повышенному риску некоторых инфекций (включая тканевые инвазивные формы манифестной цитомегаловирусной инфекции), а также, возможно, желудочно-кишечным кровотечениям и отеку легких, по сравнению с пациентами более молодого возраста.

Прочие побочные реакции.

Нежелательные реакции, возможно или вероятно связанные с приемом препарата Микофенолата мофетил, сообщаемые в контролируемых исследованиях с частотой ≥1/10, а также ≥1/100 и <1/10 у пациентов после трансплантации почек (доза 2 г в сутки), сердца и печени, получавших лечение препаратом Микофенолата мофетил, перечислены в нижеследующей таблице.

Нежелательные реакции, возможно или вероятно связанные с приемом препарата Микофенолата мофетил, сообщаемые в контролируемых исследованиях у пациентов после трансплантации почек, сердца и печени, получавших лечение препаратом Микофенолата мофетил в комбинации с циклоспорином и кортикостероидами.



Нежелательные явления перечислены по системно-органному классам с указанием частоты встречаемости в соответствии со следующими категориями: очень частые ($\geq 1/100$, $< 1/10$); частые ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редкие ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редкие ($< 1/10,000$); частота неизвестна (не может быть рассчитана на основании имеющихся данных). В каждой категории частоты встречаемости нежелательные явления указаны в порядке убывания тяжести заболевания.

Класс системы органов		Нежелательные реакции на препарат
Лабораторные показатели	Очень частые	-
	Частые	Повышение активности печеночных ферментов, повышение концентрации креатинина сыворотки крови, повышение активности лактатдегидрогеназы, повышение остаточного азота, повышение активности щелочной фосфатазы, снижение массы тела
Нарушения со стороны сердца	Очень частые	-
	Частые	Тахикардия
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Очень частые	Лейкопения, тромбоцитопения, анемия
	Частые	Панцитопения, лейкоцитоз
Нарушения со стороны нервной системы	Очень частые	-
	Частые	Судороги, гипертония, тремор, сонливость, миастенический синдром, головокружение, головная боль, парестезия, извращение вкуса
Нарушения со стороны дыхательной системы, грудной клетки и средостения	Очень частые	-
	Частые	Плевральный выпот, одышка, кашель
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Очень частые	Рвота, боли в животе, диарея, тошнота
	Частые	Желудочно-кишечное кровотечение, перитонит, кишечная непроходимость, колит, язва желудка, язва двенадцатиперстной кишки, гастрит, эзофагит, стоматит, запор, диспепсия, метеоризм, отрыжка
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Очень частые	-
	Частые	Почечная недостаточность
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	Очень частые	-
	Частые	Гипертрофия кожи, сыпь, акне, выпадение волос
Нарушения со стороны мышечной системы и соединительной ткани	Очень частые	-
	Частые	Боли в суставах
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Очень частые	-

	Частые	Ацидоз, гиперкальциемия, гипокальциемия, гипергликемия, гипомagnesия, гипокальциемия, гиперхолестеринемия, гиперлицидемия, гипофосфатемия, гиперурикемия, подагра, анорексия
Инфекции и инвазии	Очень частые	Сепсис, кандидоз желудочно-кишечного тракта, инфекции мочевыводящих путей, простой герпес, опоясывающий лишай
	Частые	Пневмония, грипп, инфекции дыхательных путей, кандидоз дыхательных путей, инфекции желудочно-кишечного тракта, кандидоз, гастроэнтерит, инфекции, бронхит, фарингит, синусит, грибковые инфекции кожи, кандидоз кожи, вагинальный кандидоз, ринит
Доброкачественные, злокачественные и неклассифицированные новообразования (включая кисты и полипы)	Очень частые	-
	Частые	Рак кожи, доброкачественные новообразования кожи
Нарушения со стороны сосудистой системы	Очень частые	-
	Частые	Понижение артериального давления, повышение артериального давления, вазодилатация
Системные нарушения и осложнения в месте введения	Очень частые	-
	Частые	Отек, лихорадка, озноб, боль, недомогание, слабость
Нарушения психики	Очень частые	-
	Частые	Ажитация, спутанность сознания, депрессия, тревога, расстройства мышления, бессонница
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Очень частые	-
	Частые	Гепатит, желтуха, гипербилирубинемия

Примечание: В исследовании III фазы, оценивавшем эффективность терапии препаратом Микофенолата мофетил в отношении профилактики отторжения почечного, сердечного и печеночного трансплантата, участвовало 501 (2 г препарата Микофенолата мофетил в сутки), 289 (3 г препарата Микофенолата мофетил в сутки) и 277 (2 г в сутки при внутривенном/ 3 г в сутки при пероральном введении препарата Микофенолата мофетил) пациентов соответственно.

Следующие нежелательные реакции включают побочные эффекты, выявленные в пострегистрационный период:

У пациентов после пересадки почек, сердца и печени тип нежелательных реакций, о которых сообщалось в период пострегистрационного применения препарата Микофенолата мофетил, соответствовал типу нежелательных реакций, которые наблюдались в контролируемых исследованиях. Дополнительные нежелательные реакции, о которых сообщалось в пострегистрационный период, описаны ниже с указанием в скобках частоты встречаемости, если известна.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: гипертрофический гингивит ($\geq 1/100$, $< 1/10$), колит, включая цитомегаловирусный колит ($\geq 1/100$, $< 1/10$), панкреатит ($\geq 1/100$, $< 1/10$) и атрофия кишечных ворсин.

Нарушения, связанные с иммуносупрессией: тяжелые, угрожающие жизни инфекции, включая менингит, эндокардит, туберкулез и атипичные микобактериальные инфекции. Сообщалось о случаях развития нефропатии, ассоциированной с ВК-вирусом, а также прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ), ассоциированной с JC-вирусом, у пациентов, принимавших иммунодепрессивные препараты, в том числе микофенолата мофетил.

Сообщалось о случаях развития агранулоцитоза ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) и нейтропении, поэтому рекомендуется тщательное наблюдение пациентов, принимающих препарат Микофенолата мофетил (см. раздел «Особые указания и меры предосторожности»).

Были сообщения о случаях, иногда фатальных, апластической анемии и угнетения костного мозга у пациентов, получавших лечение препаратом Микофенолата мофетил.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: сообщалось о случаях развития парциальной красноклеточной аплазии (ПККА) у пациентов, получавших лечение препаратом Микофенолата мофетил (см. раздел «Особые указания и меры предосторожности»). Отдельные случаи нарушения морфологии нейтрофилов, включая приобретенную аномалию Пельгера-Хьюэта, наблюдались у пациентов, получавших лечение препаратом Микофенолата мофетил. Эти изменения не связаны с нарушением функции нейтрофилов. Они, вероятно, свидетельствуют о «сдвиге влево» показателя зрелости нейтрофилов при исследовании крови, которая может ошибочно восприниматься как признак инфекции у пациентов с иммуносупрессией, например, получающих лечение препаратом Микофенолата мофетил.

Гиперчувствительность: сообщалось о реакциях повышенной чувствительности, включая ангионевротический отек и анафилактическую реакцию.

Врожденные пороки развития: подробную информацию см. в разделе «Беременность и лактация».

Нарушения со стороны дыхательной системы, грудной клетки и средостения: сообщалось об отдельных случаях, иногда фатальных, интерстициального заболевания легких и фиброза легких у больных, получавших лечение препаратом Микофенолата мофетил в комбинации с другими иммуносупрессивными средствами.

Сообщение о нежелательных реакциях

Если у вас возникают какие-либо нежелательные реакции, рекомендуется проконсультироваться с врачом. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в листке-вкладыше. Вы также можете сообщить о нежелательных реакциях в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов. Сообщая о нежелательных реакциях, Вы помогаете получить больше сведений о безопасности препарата.

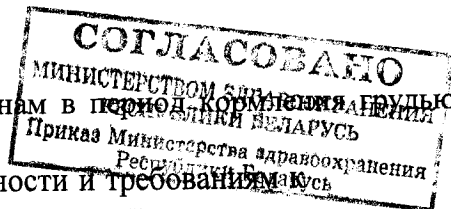
Вследствие иммуносупрессии могут возникнуть серьезные угрожающие жизни инфекции, включая менингит, эндокардит, туберкулез и инфекции, вызванные атипичными микобактериями.

Были описаны случаи развития ПМЛ, иногда с летальным исходом, у пациентов, принимающих микофенолата мофетил. Все случаи развития ПМЛ имели факторы риска для развития ПМЛ, в том числе и такие, как иммуносупрессивная терапия и иммунодефицит.

Противопоказания

Наблюдались реакции повышенной чувствительности к препарату Микофенолата мофетилу (см. раздел «Побочное действие»). Поэтому препарат Микофенолата мофетил противопоказан пациентам с повышенной чувствительностью к микофенолата мофетилу или микофеноловой кислоте.

7820 - 2020



Препарат Микофенолата мофетил противопоказан женщинам в период кормления грудью (см. раздел «Беременность и лактация»).

Информацию по применению препарата во время беременности и требованиям к применению контрацептивов см. в разделе «Беременность и лактация».

Передозировка

Сообщения о передозировке микофенолата мофетила 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 средства. 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

Были получены сообщения о развитии у пациентов парциальной красноклеточной аплазии костного мозга при применении микофенолата мофетила в комбинации с другими иммуносупрессантами.

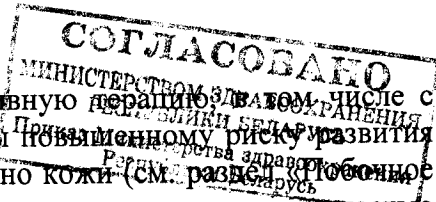
Механизм развития парциальной красноклеточной аплазии костного мозга не известен. В некоторых случаях симптомы парциальной красноклеточной аплазии костного мозга были обратимы при уменьшении дозы или прекращении терапии микофенолата мофетилом. Однако у пациентов после трансплантации уменьшение дозы иммуносупрессантов сопряжено с риском развития реакции отторжения.

При развитии парциальной красноклеточной аплазии костного мозга лечение следует проводить в соответствии с утвержденными протоколами. Терапию лекарственным средством, вызвавшим развитие парциальной красноклеточной аплазии костного мозга, прекращают.

Чрезмерное подавление иммунной системы повышает чувствительность к инфекциям, в том числе к оппортунистическим инфекциям, сепсису, и другим инфекциям с летальным исходом.

Были описаны случаи развития ПМЛ, иногда с летальным исходом, при приеме микофенолата мофетила. Все пациенты имели факторы риска развития ПМЛ, в том числе и такие как иммунодепрессивная терапия и нарушения функции иммунной системы. У пациентов с иммуносупрессией при появлении неврологической симптоматики, необходимо провести дифференциальную диагностику для исключения ПМЛ и проконсультировать больного у невролога. Консультацию невролога в этом случае следует считать клинически обоснованной. При развитии ПМЛ следует рассмотреть вопрос об уменьшении общей иммуносупрессии. Однако следует помнить о возможности отторжения органа при снижении иммуносупрессии у пациентов после трансплантации.

Прием препарата связан с повышенным риском самопроизвольного выкидыша, а также врожденных аномалий развития у детей, прежде всего аномалий развития уха, расщепления губы и расщелины неба, аномалий развития конечностей, сердца, пищевода и почек.



Пациенты, получающие комбинированную иммунодепрессивную терапию, в том числе с назначением препарата Микофенолата мофетил, подвержены повышенному риску развития лимфом и других злокачественных новообразований, особенно кожи (см. раздел «Побочное действие»). Этот риск, по-видимому, связан с интенсивностью и продолжительностью иммуносупрессии, а не с применением какого-либо 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 значением защитного фактора.

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

Пациенты, получающие лечение иммунодепрессивными препаратами, в том числе препаратом Микофенолата мофетил, подвержены повышенному риску развития оппортунистических инфекций (бактериальных, грибковых, вирусных или протозойных), инфекциям с летальным исходом и сепсису (см. раздел «Побочное действие»). 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 больных-носителей вирусов гепатита В или С, получавших иммунодепрессивные препараты. Эти 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.

Следует проводить мониторинг состояния пациентов, принимающих препарат Микофенолата мофетил, на предмет развития нейтропении, которая может быть связана как с приемом микофенолата мофетила, так и с применением других лекарственных препаратов, вирусными инфекциями или сочетанием этих причин. У пациентов, получающих лечение препаратом Микофенолата мофетил, необходимо определять развернутую формулу крови в течение первого месяца еженедельно, в течение второго и третьего месяцев лечения – два раза в месяц, а затем на протяжении первого года – ежемесячно. В случае развития нейтропении (абсолютное число нейтрофилов $<1,3 \times 10^3/\text{мкл}$), возможно, потребуется прервать или прекратить лечение препаратом Микофенолата мофетил.

Пациенты должны быть проинформированы о том, что в ходе лечения препаратом Микофенолата мофетил вакцинация может быть менее эффективной, и необходимо избегать применения живых ослабленных вакцин (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия»). Возможно проведение противогриппозной вакцинации; назначающий ее врач должен следовать национальным рекомендациям по проведению противогриппозной вакцинации.

Поскольку прием микофенолата мофетила может сопровождаться более частыми случаями возникновения побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта, а также в редких случаях изъязвлениями слизистой оболочки ЖКТ, желудочно-кишечными кровотечениями, перфорациями ЖКТ, необходимо соблюдать осторожность при назначении микофенолата мофетила больным с тяжелыми заболеваниями пищеварительного тракта в стадии обострения.

7820 - 2020



Микофенолата мофетил – ингибитор инозинмонофосфатдегидрогеназы. Поэтому, с теоретической точки зрения, не следует назначать его пациентам с родким генетически обусловленным дефицитом гипоксантингуанинфосфорибазилтрансферазы (ГГФРТ), например, с синдромом Леша-Найена и Келли-Зигмиллера.

Не рекомендуется применение препарата Микофенолата мофетил совместно с азатропином, поскольку их одновременный прием не изучался.

Учитывая значительное уменьшение $AUC_{MФК}$ при приеме холестирамина, необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении микофенолата мофетила с препаратами, влияющими на печеночно-кишечную рециркуляцию, поскольку они могут снизить эффективность микофенолата мофетила.

Отношение риска и пользы одновременного применения микофенолата мофетила и такролимуса или сиролимуса не установлено (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия»).

Применение лекарственного средства Микофенолата мофетил во время беременности противопоказано (см. раздел «Беременность и лактация»).

Пациентки должны быть предупреждены относительно риска развития врожденных аномалий в случае внутриутробного воздействия препарата Микофенолата мофетил на плод и, в связи с этим, важности использования контрацепции. Эффективная контрацепция должна быть начата за 4 недели до начала терапии микофенолата мофетил, продолжена в ходе всей терапии и затем на протяжении 6 недель после ее окончания. При этом следует учитывать, что микофенолата мофетил обладает способностью снижать эффективность гормональной контрацепции за счет снижения концентрации гормонов в крови.

Прием микофенолата мофетила не рекомендуется до получения отрицательного результата теста на беременность за 1 неделю до начала терапии. Рекомендуется использовать тест на беременность, чувствительность которого составляет не менее 25 мЕД/мл.

Пациентки должны быть проинструктированы относительно обязательного незамедлительного информирования врача в случае возникновения беременности на фоне приема препарата Микофенолата мофетил.

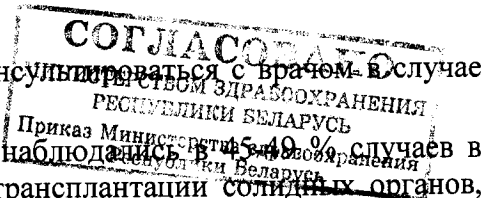
Пациенты не должны становиться донорами крови на фоне лечения препаратом Микофенолата мофетил и в течение 6 недель после его окончания. Мужчины не должны быть донорами спермы на фоне лечения препаратом Микофенолата мофетил и в течение 90 дней после его окончания.

Беременность и лактация

Применение препарата Микофенолата мофетил во время беременности противопоказано. Данные по применению препарата у беременных ограничены.

Лечащий врач должен убедиться, что пациенты обоих полов, принимающие препарат Микофенолата мофетил, информированы о повышенном риске этого вида химиотерапии для ребенка и необходимости эффективной контрацепции и немедленного обращения за консультацией к врачу в случае возможного наступления беременности.

До начала применения препарата Микофенолата мофетил у женщин репродуктивного возраста необходимо дважды провести тест на беременность, при проведении которого используется сыворотка крови или моча; второй тест необходимо провести через 8-10 дней после первого, непосредственно перед началом терапии препаратом Микофенолата мофетил. Тесты на беременность следует повторять в соответствии с клинической необходимостью (например, при пропуске приема контрацептива или повторном визите). Результаты тестов на беременность следует обсуждать с пациентом. Пациенты должны быть



проинформированы о необходимости немедленно проконсультироваться с врачом. В случае наступления беременности.

У беременных, получавших ММФ, спонтанные аборт наблюдались в 49 % случаев в сравнении с 12-33 % у беременных пациенток после трансплантации солидных органов, получающими другие препараты-иммунодепрессанты.

Пороки развития отмечены у 23-27 % новорожденных, матери которых получали ММФ во время беременности в сравнении с 2-3 % новорожденных в общей популяции и примерно 4-5 % у пациентов после трансплантации солидных органов, получающих другие иммунодепрессанты.

Наиболее часто сообщалось о следующих пороках развития плода (в том числе множественных) при лечении ММФ:

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

Были получены отдельные сообщения о следующих пороках развития:

- Микрофтальмия;
- Киста сосудистого сплетения;
- Агенезия прозрачной перегородки;
- Агенезия обонятельного нерва.

Женщины репродуктивного возраста при лечении ММФ должны одновременно использовать два надежных метода контрацепции до начала терапии препаратом Микофенолата мофетил, на фоне терапии и в течение 6 недель после прекращения терапии.

Сексуально активным мужчинам, в том числе после вазэктомии (поскольку в этом случае сохраняются риски, связанные с передачей семенной жидкости), принимающим препарат Микофенолата мофетил, рекомендуется использовать презервативы при интимной близости на фоне терапии и продолжать использовать их в течение 90 дней после прекращения терапии. Женщинам-партнерам пациентов-мужчин, применяющих препарат Микофенолата мофетил, также необходимо использовать надежные средства контрацепции в течение периода лечения партнера и 90 дней после приема последней дозы препарата Микофенолата мофетил. Нет данных о выделении ММФ с грудным молоком. В связи с возможностью развития серьезных нежелательных реакций у грудных детей применение препарата Микофенолата мофетил кормящим матерям противопоказано.

Влияние на способность к вождению транспортных средств и работу с механизмами

Исследования влияния препарата на способность к вождению транспортных средств и работу с механизмами не проводилось. Профиль фармакодинамики и сообщаемые нежелательные реакции показывают малую вероятность влияния препарата.

Взаимодействие с лекарственными средствами и другие формы взаимодействия

Ацикловир

При одновременном применении микофенолата мофетил и ацикловира наблюдаются более высокие концентрации ацикловира в плазме, чем при назначении ацикловира отдельно. Изменения в фармакокинетике (концентрации МФКГ повысились на 10%) МФКГ (фенольного глюкуронида МФК) были незначительными, и они не считаются клинически значимыми. Поскольку плазменные концентрации МФКГ, как и ацикловира, повышаются при почечной недостаточности, есть вероятность, что микофенолата мофетил и ацикловир, или его пролекарства, например валганцикловир, конкурируют в отношении канальцевой секреции, и концентрации обоих лекарственных средств будут повышаться дальше.

Антациды и ингибиторы протонного насоса (ИПН)

При совместном применении микофенолата мофетил с такими антацидами, как алюминия и магния гидроксиды, и с ИПН, включая лансопризол и пантопризол, наблюдалось уменьшение экспозиции микофеноловой кислоты (МФК). Значительной разницы между частотами отторжения или потери трансплантата у пациентов, принимавших микофенолата мофетил одновременно с ИПН и без таковых, не наблюдалось. Такие результаты дают возможность экстраполировать данное заключение на все антациды, так как при приеме микофенолата мофетил одновременно с алюминия и магния гидроксиды экспозиция снижается в гораздо меньшей степени, чем при одновременном приеме микофенолата мофетил с ИПН.

Холестирамин

После назначения разовой дозы микофенолата мофетил, равной 1,5 г, здоровым добровольцам, предварительно принимавшим по 4 г холестирамина 3 раза в сутки на протяжении 4 дней, наблюдалось уменьшение AUC_{МФК} на 40% (см. разделы «Особые указания и меры предосторожности» и «Фармакокинетика»). Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении препаратов, поскольку существует возможность снижения эффективности препарата Микофенолата мофетил.

Лекарственные средства, влияющие на печеночно-кишечную рециркуляцию

Необходимо соблюдать осторожность при применении лекарственных средств, влияющих на печеночно-кишечную рециркуляцию, поскольку они могут снижать эффективность препарата Микофенолата мофетил.

Циклоспорин А

Микофенолата мофетил не влияет на фармакокинетику циклоспорина А (CsA).

Однако при прекращении приема циклоспорина совместно с микофенолата мофетил можно ожидать увеличение AUC_{МФК} примерно на 30%.

Ганцикловир

По результатам исследования с однократным пероральным приемом рекомендованных доз микофенолата мофетил и внутривенным введением ганцикловира с учетом известного влияния почечной недостаточности на фармакокинетику микофенолата мофетил (см. раздел «Режим дозирования и способ применения») и ганцикловира, можно предположить, что одновременное применение этих двух препаратов (конкурирующих в процессе канальцевой секреции) приведет к повышению концентраций МФКГ и ганцикловира. Существенного изменения в фармакокинетике МФК не ожидается, поэтому корректировать дозу препарата Микофенолата мофетил не нужно. Если препарат Микофенолата мофетил назначают одновременно с ганцикловиром, или его пролекарствами, например, валганцикловиром, больным с почечной недостаточностью, необходимо соблюдать рекомендованный режим дозирования и тщательно наблюдать больных.

Пероральные контрацептивы

Микофенолата мофетил не влиял на фармакокинетику и фармадинамику пероральных контрацептивов при совместном применении (см. раздел «Фармакокинетика»).

Рифампицин

У пациентов, не принимавших циклоспорин, одновременное применение препарата Микофенолата мофетил и рифампицина приводило к уменьшению экспозиции МФК на 70 % (AUC_{0-12}). Рекомендуется контроль экспозиции МФК и коррекция дозы препарата Микофенолата мофетил для поддержания клинического эффекта при совместном назначении с рифампицином.

Сиролимус

У пациентов после трансплантации почек одновременный прием препарата Микофенолата мофетил и Циклоспорина А приводил к уменьшению экспозиции МФК на 30-50%, по сравнению с пациентами, получавшими комбинацию сиролимуса и препарата Микофенолата мофетил в подобных дозах (см. раздел «Особые указания и меры предосторожности»).

Севеламер

При одновременном применении препарата Микофенолата мофетил и севеламера наблюдалось снижение C_{max} и AUC_{0-12} МФК на 30% и 25%, соответственно, без клинических последствий (т.е. без отторжения трансплантатов). Однако рекомендуется принимать препарат Микофенолата мофетил не менее чем за один час до или через три часа после приема севеламера, чтобы уменьшить влияние на всасывание МФК. Данные по применению препарата Микофенолата мофетил с другими фосфатсвязывающими препаратами отсутствуют.

Триметоприм и сульфаметоксазол

Влияния на биодоступность МФК не наблюдалось.

Норфлоксацин и метронидазол

При одновременном применении препарата Микофенолата мофетил с норфлоксацином или метронидазолом у здоровых добровольцев значительного взаимодействия препаратов не наблюдалось. Но после однократного приема препарата Микофенолата мофетил в комбинации с норфлоксацином и метронидазолом экспозиция МФК снижалась приблизительно на 30 %.

Ципрофлоксацин и амоксициллин в комбинации с клавулановой кислотой

У пациентов после трансплантации почек в первые дни начала перорального приема ципрофлоксацина или амоксициллина в комбинации с клавулановой кислотой сообщалось о снижении концентрации МФК на 50% в конце интервала дозирования. При продолжении приема антибиотиков данный эффект, как правило, снижался, а после прекращения приема – исчезал в течение нескольких дней. Изменение минимальной концентрации может неадекватно отражать изменение суммарной экспозиции МФК. Поэтому, при отсутствии клинических признаков нарушения функции трансплантата, изменений дозы препарата Микофенолата мофетил обычно не требуется. Однако необходим тщательный клинический мониторинг во время комбинированного лечения и сразу после окончания лечения антибиотиками.

Такролимус

Одновременное применение препарата Микофенолата мофетил и такролимуса у пациентов после пересадки печени не оказывало значительного влияния на AUC и C_{max} МФК активного метаболита препарата Микофенолата мофетил. Однако у пациентов, принимавших такролимус, AUC такролимуса после многократного приема препарата Микофенолата мофетил (в дозе 1,5 г 2 раза в сутки) возрастала примерно на 20 %. При этом у пациентов после трансплантации почек прием препарата Микофенолата мофетил не влиял на концентрацию такролимуса (см. раздел «Особые указания и меры предосторожности»).

Другие взаимодействия

7820 - 2020

При одновременном назначении пробенецида и микофенолата мофетилла концентрация МФКГ плазме увеличивается в 3 раза. Поэтому другие лекарственные средства, подвергающиеся канальцевой секреции, могут конкурировать с МФКГ. Таким образом, при одновременном приеме препаратов, которые также подвергаются канальцевой секреции.



Живые вакцины

Живые вакцины не должны вводиться пациентам с ослабленным иммунным ответом. Антителообразование в ответ на другие вакцины может быть снижено (см. раздел «Особые указания и меры предосторожности»).

Условия и срок хранения:

Хранить при температуре не выше 25°C, в недоступном для детей месте.

Срок годности – 3 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска:

По рецепту.

Упаковка:

По 10 таблеток в блистерах из ПВХ/ПВДХ-алюминия. 5 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.