# Инструкция по применению
# Микофенолат-Тева Капсулы 250 мг 100 шт

## Характеристики

Форма выпуска: Капсулы
Страна: Венгрия
Производитель: ТЕВА
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Микофенолата мофетил
Количество в упаковке: 100
Дозировка действующего вещества: 250 мг




## Описание

Твердые желатиновые капсулы № 1 с непрозрачными крышкой светло-голубого цвета и корпусом кремового цвета, на крышке черными чернилами нанесено "М", на корпусе - "250". Содержимое капсул - порошок белого или почти белого цвета.

## Действующее вещество

Микофенолата мофетил

## Состав

В 1 капсуле содержится: действующее вещество микофенолата мофетил 250,0 мг, вспомогательные вещества: крахмал прежелатинизированный 30,0 мг, повидон 7,0 мг, кроскармеллоза натрия 10,0 мг, магния стеарат 3,0 мг, желатиновая капсула: крышка (индигокармин (Е132) 0,011 мг, титана диоксид (Е171) 0,671 мг, желатин до 30,4 мг), корпус (краситель железа оксид красный (Е172) 0,169 мг, краситель железа оксид желтый (Е172) 0,068 мг, титана диоксид (Е171) 0,608 мг, желатин до 45,6 мг), чернила (шеллак 24-27%, краситель железа оксид черный (Е172) 24-28%, н-бутиловый спирт** 1-3%, вода очищенная** 15-18%, пропиленгликоль 3-7%, этанол безводный ** 23-25%, аммиак водный концентрированный** 1- 2%, изопропиловый спирт** 1-3%, калия гидроксид 0,05-0,1%). **н-бутиловый спирт, вода очищенная, этанол безводный, аммиак водный концентрированный и изопропиловый спирт испаряются в процессе нанесения надписей на капсулы и на поверхности капсул не остаются.

**Форма выпуска**

Капсулы

**Фармакокинетика**

Фармакокинетические характеристики ММФ изучались у пациентов перенесших пересадку почки сердца и печени. В целом у больных после пересадки почки и сердца фармакокинетический профиль МФК одинаков. В раннем посттрансплантационном периоде у пациентов перенесших пересадку печени и получающих ММФ в дозе 15 г концентрации МФК такие же как у больных после пересадки почки получающих ММФ в дозе 1 г. Всасывание После перорального приема происходит быстрое и полное всасывание и полный пресистемный метаболизм ММФ с образованием активного метаболита - МФК. Биодоступность ММФ при пероральном приеме в соответствии с величиной площади под кривой "концентрация - время" (AUCМФК) составляет в среднем 94% от таковой при его внутривенном введении. После перорального приема концентрации ММФ в плазме не определяются (ниже порога определения - 04 мкг/мл). В раннем посттрансплантационном периоде (до 40 дней после пересадки почки сердца или печени) средние величины AUCМФК были примерно на 30% ниже а максимальные концентрации - примерно на 40% ниже чем в позднем посттрансплантационном периоде (3-6 месяцев после пересадки). Прием пищи не влияет на степень всасывания ММФ (AUCМФК) при его применении по 15 г два раза в сутки у больных после трансплантации почки. Однако максимальная концентрация МФК при приеме препарата во время еды снижается на 40%. Распределение Как правило примерно через 6-12 часов после приема препарата наблюдается вторичное повышение концентрации МФК в плазме что свидетельствует о печеночно-кишечной рециркуляции препарата. При одновременном применении колестирамина AUCМФК снижается примерно на 40% что свидетельствует о прерывании печеночно-кишечной рециркуляции. 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). Invivo МФКГ обратно превращается в свободную МФК в ходе печеночно-кишечной рециркуляции с образованием ацилглюкуронида который обладает фармакологической активностью и возможно является причиной некоторых побочных эффектов МФК (диарея лейкопения). Выведение После перорального приема радиоактивно меченного ММФ 93% полученной дозы выводится с мочой а 6% - с калом. Большая часть (около 87%) введенной дозы выводится с мочой в виде МФКГ. Незначительные количества препарата (100 мкг/мл) некоторая его часть может быть удалена. Секвестранты

желчных кислот типа колестирамина снижают AUCМФК прерывая печеночно-кишечную рециркуляцию. Распределение МФК зависит от нескольких транспортеров: транспортный полипептид органических анионов (ТПОА) и белок ассоциированный с множественной лекарственной устойчивостью-2 (БАМЛУ-2). Изоформы ТПОА БАМЛУ-2 а также белок резистентности рака молочной железы (БРРМ) являются транспортерами ассоциированными с экскрецией глюкуронида через желчь. Белок множественной лекарственной резистентности-1 также может принимать участие в переносе МФК но его участие ограничено процессом всасывания. МФК и его метаболиты потенциально могут вступать в реакцию с транспортерами органических анионов в почках. Фармакокинетика в особых клинических случаях В исследовании с разовым приемом препарата у больных с тяжелой хронической почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации <25 мл/мин/173 м2) AUCМФК была на 28-75% больше чем у здоровых добровольцев и больных с менее выраженным поражением почек. После приема разовой дозы AUCМФК в 3-6 раз больше у больных с тяжелой почечной недостаточностью чем у здоровых добровольцев и пациентов с умеренным поражением почек что согласуется с данными о почечном выведении МФКГ. Исследований по многократному введению ММФ при тяжелой хронической почечной недостаточности не проводилось. У больных с задержкой функции почечного трансплантата после пересадки среднее значение AUC0-12 для МФК сравнимо с таковым у больных у которых трансплантат начинал функционировать после пересадки без задержки. У пациентов с задержкой функции почечного трансплантата может наблюдаться транзиторное увеличение свободной фракции и концентрации МФК в плазме крови. Вероятно необходимости в коррекции дозы ММФ у этих пациентов нет (см. раздел "Дозирование в особых случаях"). Среднее значение AUC0-12 для МФКГ в плазме было в 2-3 раза больше чем у пациентов у которых трансплантат начинал функционировать после пересадки без задержки. У пациентов с первично нефункционирующим трансплантатом после трансплантации почки наблюдалось увеличение концентрации МФКГ в плазме крови, кумуляция МФК если и отмечалась то в гораздо меньшей степени по сравнению с МФКГ. Больные с поражением печени. У добровольцев с алкогольным циррозом печени после перорального приема ММФ не выявлено изменений в фармакокинетике МФК и МФКГ. Влияние печеночной патологии на этот процесс вероятно зависит от конкретного заболевания. В случае болезни печени с преобладанием поражения желчевыводящих путей (например первичный билиарный цирроз) изменения в фармакокинетике МФК и МФКГ нельзя исключить. У пациентов детского возраста (≤18 лет) перенесших пересадку почки после перорального приема ММФ в дозе 600 мг/м2 два раза в сутки (максимально до 1 г два раза в сутки) AUC для МФК сравнима с таковой у взрослых пациентов после пересадки почки получающих препарат в дозе 1 г два раза в сутки в раннем и позднем посттрансплантационном периоде. Значения

AUC для МФК не различались между возрастными группами в раннем и позднем трансплантационном периоде. У больных пожилого и старческого возраста (⩾65 лет) фармакокинетика не изучалась.

**Показания**

Препарат применяют в виде комбинированной терапии с циклоспорином и кортикостероидами. Взрослые и дети с площадью поверхности тела >125 м2 (примерный детский возраст старше 12 лет): - профилактика острого отторжения трансплантата у больных после аллогенной пересадки почки. Взрослые: - профилактика острого отторжения трансплантата у больных после аллогенной пересадки сердца, - профилактика острого отторжения трансплантата у больных после аллогенной пересадки печени.

**Способ применения и дозы**

Внутрь. Взрослые Профилактика отторжения трансплантата почки Прием препарата необходимо начать в течение 72 часов после проведения операции трансплантации. Больным с почечными трансплантатами рекомендуется прием по 1 г два раза в сутки (суточная доза 2 г). Хотя в клинических исследованиях было показано что доза в 15 г два раза в сутки (суточная доза 3 г) также является безопасной и эффективной ее преимущества в плане эффективности у больных после пересадки почки не установлены. У больных получавших 2 г ММФ в сутки профиль безопасности был в целом лучше чем у получавших суточную дозу в 3 г. Профилактика отторжения трансплантата сердца Прием препарата необходимо начать в течение 5 дней после проведения операции трансплантации. Рекомендованный режим дозирования - по 15 г 2 раза в сутки (суточная доза 3 г). Профилактика отторжения трансплантата печени Прием препарата необходимо начать как можно раньше после проведения операции трансплантации (в зависимости от возможности пациента переносить препарат). Рекомендованный режим дозирования - по 15 г 2 раза в сутки (суточная доза 3 г). Дозирование в особых случаях При нейтропении (абсолютное число нейтрофилов <1300 в 1 мкл крови) необходимо прервать лечение ММФ или уменьшить его дозу и тщательно наблюдать пациента (см. раздел "Особые указания"). У больных с тяжелой хронической почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации менее 25 мл/мин/173 м2) вне ближайшего посттрансплантационного периода следует избегать доз выше 1 г 2 раза в сутки. Данные по пациентам с тяжелой почечной недостаточностью перенесшим пересадку сердца или печени отсутствуют (см. раздел "Особые указания"). Коррекции дозы больным с задержкой функции почечного трансплантата не требуется (см. раздел "Фармакокинетика в особых клинических случаях"). Больным перенесшим пересадку почки и имеющим тяжелое поражение паренхимы печени коррекция дозы не требуется (см. раздел "Фармакокинетика в особых клинических случаях"). Данные по пациентам с тяжелым поражением паренхимы печени перенесшим пересадку сердца отсутствуют. У больных пожилого и старческого возраста (≥65 лет) перенесших пересадку почки рекомендуемая доза равняется 1 г 2 раза в сутки а после пересадки сердца или печени - 15 г 2 раза в сутки (см. раздел "Особые указания"). Дети: - профилактика отторжения трансплантата почки: у пациентов детского возраста старше 12 лет перенесших трансплантацию почки при площади поверхности 125-150 м2 возможно применение капсул по 750 мг два раза в сутки (суточная доза 15 г) при площади поверхности более 150 м2 возможно применение капсул по 1 г два раза в сутки (суточная доза 2 г), - данные по безопасности и эффективности препарата у больных детского возраста после пересадки сердца или печени отсутствуют.

**Противопоказания**

Повышенная индивидуальная чувствительность к ММФ МФК и другим компонентам препарата, - дефицит гипоксантингуанинфосфорибозилтрансферазы (редкое генетическое заболевание обусловленное наследственным дефицитом гипоксантингуанинфосфорибозилтрансферазы - синдромы Леша-Найена и Келли-Зигмиллера), - одновременный прием с азатиоприном (оба препарата угнетают костный мозг их одновременный прием не изучался), - дети с площадью поверхности тела <125 м2 (примерный детский возраст до 12 лет), - беременность (применение микофенолата мофетила противопоказано во время беременности вследствие его мутагенного и тератогенного потенциала), - женщины детородного возраста не использующие высокоэффективные методы контрацепции, - период грудного вскармливания.

**Применение при беременности и кормлении грудью**

Применение препарата Микофенолат-Тева противопоказано во время беременности и у женщин детородного потенциала не использующих высокоэффективные методы контрацепции. Перед началом терапии пациентов с репродуктивным потенциалом как мужчин так и женщин необходимо проинформировать о повышенном риске смерти плода и врожденных пороках развития, следует провести консультацию о мерах предотвращения беременности и ее планировании. Перед началом терапии препаратом Микофенолат-Тева у пациенток детородного потенциала должен быть получен отрицательный результат двух тестов на беременность при использовании метода анализа сыворотки или мочи с чувствительностью не менее 25 мМЕ/мл, второй тест должен быть проведен через 8-10 дней после первого теста и непосредственно до начала приема препарата Микофенолат-Тева. Повторные тесты на беременность должны проводиться во время стандартных визитов последующего наблюдения. Результаты всех тестов на беременность необходимо обсудить с пациенткой. Пациентки должны быть проинформированы что в случае наступления беременности им необходимо незамедлительно проконсультироваться с лечащим врачом. Вследствие мутагенного и тератогенного потенциала препарата Микофенолат-Тева женщины детородного потенциала должны использовать два надежных метода контрацепции одновременно (поскольку потенциально возможно снижение концентрации гормонов при пероральном приеме контрацептивных препаратов на фоне терапии препаратом Микофенолат- Тева) включая по меньшей мере один высокоэффективный метод до начала терапии во время терапии и в течение шести недель после прекращения терапии препаратом Микофенолат-Тева если воздержание от половой жизни невозможно. Ведущим активную половую жизнь мужчинам рекомендуется использовать презервативы во время лечения и в течение

как минимум 90 дней после прекращения лечения. Использовать презервативы должны как мужчины с нормальной репродуктивной функцией так и мужчины после вазэктомии поскольку риски связанные с передачей семенной жидкости также применимы к мужчинам перенесшим вазэктомию. Кроме того женщинам-партнершам пациентов-мужчин рекомендуется использовать высокоэффективные методы контрацепции во время лечения и в течение 90 дней после приема последней дозы препарата Микофенолат-Тева. При пострегистрационном применении у детей пациенток получавших лечение ММФ в комбинации с другими иммуносупрессантами во время беременности были выявлены врожденные пороки развития включая множественные пороки развития. Наиболее часто отмечались следующие пороки развития: - пороки развития лица такие как расщепленная губа расщепленное небо микрогнатия и гипертелоризм глазниц, - аномалии развития уха (например аномалия формы или отсутствие наружного/среднего уха) и глаза (например колобома микрофтальм), - пороки развития пальцев (например полидактилия синдактилия брахидактилия), - аномалии сердца такие как: дефект межпредсердной и межжелудочковой перегородок, - пороки развития пищевода (например атрезия пищевода), - пороки развития нервной системы (такие как незаращение дужек позвонков). В медицинской литературе сообщалось о пороках развития у 23-27% живорожденных детей подвергшихся воздействию микофенолата мофетила во время внутриутробного развития. Для сравнения риск пороков развития у живорожденных детей составляет приблизительно 2% в общей популяции и приблизительно 4-5% у пациентов перенесших трансплантацию солидных органов получающих лечение другими иммуносупрессантами помимо микофенолата мофетила. У пациенток получавших микофенолата мофетил выявлен повышенный риск самопроизвольного выкидыша в основном в I триместре беременности. По данным медицинской литературы риск у пациентов получавших микофенолата мофетил составил 45-49% в сравнении с частотой 12-33% у пациентов получавших лечение другими иммуносупрессантами после трансплантации солидных органов. Исследования на животных показали наличие репродуктивной токсичности. Препарат Микофенолат-Тева противопоказан в период грудного вскармливания в связи с возможностью серьезных нежелательных реакций у детей находящихся на грудном вскармливании. У крыс ММФ выделяется с молоком. Выделяется ли ММФ с женским молоком неизвестно.

**Побочные действия**

Профиль побочных действий связанных с применением иммунодепрессантов часто трудно установить из-за наличия основного заболевания и одновременного применения многих других лекарственных средств. Данные клинических

исследований Основные побочными действия связанными с применением ММФ в комбинации с циклоспорином и глюкокортикостероидами для профилактики отторжения почечного сердечного или печеночного трансплантата являются диарея лейкопения сепсис и рвота, существуют также данные о повышении частоты некоторых типов инфекций например оппортунистических (см. раздел "Особые указания"). Злокачественные новообразования Как и на фоне комбинированной иммуносупрессии вообще так и при применении ММФ как компонента иммуносупрессивной схемы имеется повышенный риск развития лимфом и других злокачественных новообразований особенно кожи (см. раздел "Побочное действие"). В контролируемых клинических исследованиях у больных перенесших пересадку почки сердца или печени и наблюдавшихся не менее 1 года лимфопролиферативные заболевания или лимфомы развились у 04-1% больных получавших ММФ (в дозах 2 или 3 г в сутки) в комбинации с другими иммунодепрессантами. Рак кожи (исключая меланому) отмечался у 16- 32% больных злокачественные новообразования других типов - у 07-21% больных. Трехлетние данные по безопасности у пациентов после пересадки почки или сердца не выявили каких-либо неожиданных изменений в показателе заболеваемости злокачественных новообразований по сравнению с годичными 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 степени иммуносупрессии (см. раздел "Особые указания"). В контролируемых клинических исследованиях при применении ММФ (2 или 3 г в сутки) в комбинации с другими иммунодепрессантами у больных наблюдавшихся в течение 1 года после пересадки почки (на дозе 2 г в сутки) сердца и печени самыми частыми инфекциями были кандидоз кожи и слизистых оболочек цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция: ЦМВ виремия/ЦМВ синдром (135%) и инфекция вызванная вирусом простого герпеса. После пересадки почки сепсис (как правило связанный с ЦМВ) чаще возникал у пациентов получавших ММФ чем у пациентов контрольной группы. У пациентов получавших ММФ в дозе 3 г частота случаев сепсиса была выше чем у пациентов получавших ММФ в дозе 2 г. Дети (3 месяца -18 лет) Тип нежелательных реакций и частота их возникновения в клиническом исследовании при пероральном приеме 600 мг/м2 ММФ 2 раза в сутки у детей в возрасте от 3 месяцев до 18 лет (N=100) практически не отличались от таковых у взрослых пациентов получавших препарат в дозе 1 г 2 раза в сутки. Однако такие побочные реакции как диарея лейкопения сепсис инфекции анемия встречались чаще (≥10%) у детей особенно в возрасте до 6 лет. У больных пожилого и старческого возраста (≥65 лет) при лечении ММФ в рамках комбинированной иммуносупрессивной терапии риск некоторых инфекций (включая тканевые инвазивные формы манифестной цитомегаловирусной инфекции) а также возможно желудочно-кишечных кровотечений и отека легких

выше чем у пациентов более молодого возраста (см. раздел "Особые указания"). Нежелательные явления отмеченные у ≥10% и у 3-10% больных получавших ММФ в комбинации с циклоспорином и глюкокортикостероидами в контролируемых исследованиях по профилактике отторжения почечного трансплантата (3 исследования данные по суточной дозе 2 и 3 мг) в контролируемом исследовании по пересадке сердца и в контролируемом исследовании по пересадке печени. Нежелательные явления после пересадки почки (n=991)* Нежелательные явления после пересадки сердца (n=289)** Нежелательные явления после пересадки печени (n=277)*** Инфекционные и паразитарные заболевания 310% анемия (в том числе гипохромная) лейкоцитоз лейкопения тромбоцитопения анемия (в том числе гипохромная) лейкоцитоз лейкопения тромбоцитопения экхимозы анемия (в том числе гипохромная) лейкоцитоз лейкопения тромбоцитопения 3 - <10% экхимозы полицитемия кровотечения петехии увеличение протромбинового и тромбопластинового времени кровотечения экхимозы увеличение протромбинового времени панцитопения кровотечения Нарушения со стороны эндокринной системы 3- <10% сахарный диабет заболевание паращитовидных желез (повышение уровня паратиреоидного гормона) сахарный диабет синдром Кушинга гипотиреоз сахарный диабет Нарушения со стороны обмена веществ и питания ≥10% ацидоз (метаболический или респираторный) гиперволемия увеличение массы тела 3- <10% ацидоз (метаболический или респираторный) дегидратация гиперволемия увеличение массы тела алкалоз дегидратация подагра гиповолемия гипоксия респираторный ацидоз жажда похудание гиперволемия ацидоз (метаболический или респираторный) дегидратация гиперволемия гипоксия гиповолемия увеличение массы тела похудание Нарушения со стороны нервной системы ≥10% головокружение бессонница тремор головная боль ажитация тревога спутанность сознания депрессия головокружение гипертонус бессонница парестезии сонливость тремор возбуждение головная боль тревога спутанность сознания депрессия головокружение бессонница парестезии тремор головная боль 3- <10% тревога депрессия гипертонус парестезии сонливость судороги эмоциональная лабильность галлюцинации нейропатия расстройства мышления вертиго головокружение ажитация судороги делирий сухость во рту гипертонус гипестезии нейропатия психоз сонливость расстройства мышления бред возбуждение Нарушения со стороны органа зрения ≥10% амблиопия 3 -<10% амблиопия катаракта конъюнктивит нарушения зрения конъюнктивит кровоизлияния в глаз нарушения зрения амблиопия конъюнктивит Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения 3 - <10% глухота боль в ухе шум в ушах глухота Нарушения со стороны сердца ≥10% аритмия брадикардия сердечная недостаточность перикардиальный выпот тахикардия 3 - <10% стенокардия мерцание предсердий тахикардия сердцебиение стенокардия аритмии (суправентрикулярн ые и желудочковые экстрасистолы трепетание и мерцание предсердий

суправентрикулярные и желудочковые тахикардии) остановка сердца застойная сердечная недостаточность обмороки мерцание предсердий аритмии брадикардия обмороки Нарушения со стороны сосудов ≥10% повышение артериального давления понижение и повышение артериального давления понижение и повышение артериального давления 3 - <10% понижение артериального давления ортостатическая гипотензия тромбоз вазодилатация ортостатическая гипотензия легочная гипертензия вазоспазм повышение венозного давления артериальный тромбоз вазодилатация Нарушения со стороны дыхательной системы органов грудной клетки и средостения ≥10% усиление кашля одышка фарингит пневмония бронхит астма усиление кашля одышка фарингит плевральный выпот пневмония ринит синусит усиление кашля одышка фарингит пневмония плевральный выпот синусит ателектаз 3 - <10% астма плевральный выпот отек легких ринит синусит апноэ ателектаз бронхит носовое кровотечение кровохарканье икота новообразования пневмоторакс отек легких усиление отделения мокроты изменение голоса астма бронхит носовое кровотечение гипервентиляция пневмоторакс отек легких кандидоз дыхательных путей ринит Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта ≥10% запор диарея диспепсия тошнота и рвота кандидоз слизистой оболочки полости рта боли в животе запор диарея диспепсия метеоризм тошнота и рвота кандидоз слизистой оболочки полости рта боли в животе анорексия запор диарея диспепсия метеоризм тошнота и рвота кандидоз слизистой оболочки полости рта грыжа перитонит асцит боли в животе вздутие живота 3 - <10% анорексия метеоризм гастроэнтерит желудочно- кишечное кровотечение кандидоз желудочно- кишечного тракта гингивит гиперплазия десен кишечная непроходимость стоматит эзофагит потеря аппетита гастрит грыжа вздутие живота анорексия дисфагия гастроэнтерит гингивит гиперплазия десен мелена стоматит эзофагит потеря аппетита грыжа вздутие живота дисфагия гастрит желудочно- кишечное кровотечение кишечная непроходимость мелена изъязвление слизистой оболочки ротовой полости эзофагит поражение прямой кишки язва желудка Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей ≥10% повышение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) аспартатаминотрансферазы (АСТ) аланинаминотрансферазы (АЛТ) билирубинемия билирубинемия холангит холестатическая желтуха гепатит повышение активности печеночных ферментов (включая аспартатаминотрансферазу (АСТ) аланинаминотрансферазу (АЛТ)) 3 - <10% нарушения функции печени повышение концентрации щелочной фосфатазы гепатит повышение активности печеночных ферментов (включая аспартатаминотрансферазу (АСТ) аланинаминотрансферазу (АЛТ)) нарушения функции печени повышение концентрации щелочной фосфатазы желтуха повышение активности печеночных ферментов (включая аспартатаминотрансферазу (АСТ) аланинаминотрансферазу (АЛТ)) желтуха Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей ≥10% акне простой герпес акне простой герпес

опоясывающий лишай сыпь сыпь зуд повышенная потливость труднозаживающие раны 3 - <10% выпадение волос доброкачественные новообразования кожи грибковый дерматит опоясывающий лишай гирсутизм зуд рак кожи гипертрофия кожи (в т.ч. актинический кератоз) повышенная потливость кожные язвы сыпь доброкачественные новообразования кожи грибковый дерматит геморрагии зуд рак кожи гипертрофия кожи повышенная потливость кожные язвы труднозаживающие раны целлюлит акне грибковый дерматит геморрагии простой герпес опоясывающий лишай гирсутизм доброкачественные новообразования кожи кожные язвы везикулобуллезная сыпь целлюлит отек мошонки абсцессы Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани ≥10% боли в спине судороги в ногах боли в мышцах мышечная слабость боли в спине боли в спине 3 - <10% боли в суставах судороги в ногах боли в мышцах мышечная слабость боли в суставах боли в шее боли в суставах судороги в ногах боли в мышцах мышечная слабость остеопороз Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей ≥10% гематурия некроз почечных канальцев инфекции мочевыводящих путей нарушение функции почек (снижение функции почек повышение концентрации креатинина сыворотки крови) олигурия инфекции мочевыводящих путей нарушение функции почек (снижение функции почек повышение концентрации креатинина сыворотки крови) олигурия инфекции мочевыводящих путей 3 - <10% альбуминурия дизурия гидронефроз пиелонефрит частое мочеиспускание дизурия гематурия никтурия почечная недостаточность частое мочеиспускание недержание и задержка мочи острая почечная недостаточность дизурия гематурия почечная недостаточность частое мочеиспускание недержание мочи Нарушения со стороны половых органов молочных желез 3 - <10% импотенция импотенция Общие расстройства и нарушения в месте введения ≥10% астения лихорадка инфекции боли в грудной клетке отеки сепсис астения лихорадка озноб инфекции боли в грудной клетке отеки сепсис астения лихорадка озноб инфекции боли в грудной клетке отеки сепсис 3 - <10% кисты (в том числе лимфоцеле и гидроцеле) отеки лица гриппоподобный синдром недомогание тазовая боль кисты (в том числе лимфоцеле и гидроцеле) отеки лица гриппоподобный синдром недомогание тазовая боль бледность кожных покровов кисты (в том числе лимфоцеле и гидроцеле) гриппоподобный синдром недомогание боли в шее Лабораторные и инструментальные данные ≥10% Гиперхолестеринемия гипергликемия гиперкалиемия гипокалиемия гипофосфатемия гипербилирубинемия повышение остаточного азота повышение концентрации креатинина повышение активности ферментов (лактатдегидрогеназы (ЛДГ) аспартатам инотрансферазы (АСТ) аланинаминотрансферазы (АЛТ)) в сыворотке крови гиперхолестеринемия гипергликемия гиперкалиемия гиперлипидемия гиперурикемия гипокалиемия гипомагниемия гипонатриемия Гипербилирубинемия повышение остаточного азота повышение концентрации креатинина гипергликемия гиперкалиемия гипокалиемия

гипокальциемия гипогликемия гипомагниемия гипофосфатемия гипопротеинемия 3 - <10% повышение активности щелочной фосфатазы повышение активности ферментов (гаммаглутамилтра нспептидазы лактатде гидрогеназы(ЛДГ) аспартатаминотрансферазы (АСТ) аланинаминотрансферазы (АЛТ)) в сыворотке крови повышение концентрации креатинина сыворотки крови гиперкальциемия гиперлипидемия гипокальциемия гипогликемия гипопротеинемия гиперурикемия повышение активности щелочной фосфатазы гипокальциемия гипохлоремия гипогликемия гипопротеинемия гипофосфатемия повышение активности щелочной фосфатазы повышение активности ферментов (аспартатаминотрансферазы (АСТ) (аланинаминотрансферазы (АЛТ)) в сыворотке крови гиперхолестеринемия гиперлипидемия гиперфосфатемия гипонатриемия *(всего n=1483) **(всего n=578) ***(всего n=564) В трех контролируемых исследованиях по профилактике отторжения почечного трансплантата профиль безопасности ММФ в суточной дозе 2 г был несколько лучше чем в суточной дозе 3 г. Пострегистрационное применение препарата Инфекции: отдельные случаи тяжелых угрожающих жизни инфекций (менингита инфекционного эндокардита) повышение частоты некоторых инфекций типа туберкулеза и атипичных микобактериальных инфекций. Случаи прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) иногда фатальные наблюдались у пациентов принимавших ММФ. В сообщениях об этих случаях имеется информация о наличии у пациентов дополнительных факторов риска развития ПМЛ включающих иммуносупрессивную терапию и ухудшение состояния иммунитета. У пациентов принимавших ММФ наблюдались случаи развития нефропатии ассоциированной с ВК-вирусом (ВК virus - associatednephropathy). Данная инфекция может приводить к серьезным последствиям иногда к гибели трансплантата почки. Со стороны крови и иммунной системы: случаи развития парциальной красноклеточной аплазии (ПККА) и гипогаммаглобулинемии наблюдались у пациентов принимавших ММФ в комбинации с другими иммуносупрессивными препаратами. Аномалии развития: в пострегистрационном периоде зарегистрированы случаи врожденных пороков развития у детей пациенток принимавших ММФ во время беременности в комбинации с другими иммунодепрессантами. Беременность послеродовые и перинатальные состояния: у пациенток получавших микофенолата мофетил зарегистрированы случаи самопроизвольного выкидыша в основном в I триместре беременности. Со стороны органов пищеварения: колит (иногда цитомегаловирусной этиологии) панкреатит отдельные случаи атрофии кишечных ворсинок. Другие нежелательные реакции наблюдавшиеся при пострегистрационном применении препарата не отличаются от нежелательных реакций зарегистрированных в контролируемых клинических исследованиях.

**Передозировка**

Данные о передозировке ММФ были получены в клинических исследованиях и при постмаркетинговом применении. Развившиеся при передозировке нежелательные явления совпадали с известным профилем безопасности ММФ. Можно ожидать что передозировка ММФ будет сопровождаться чрезмерной иммуносупрессией повышенной восприимчивостью к инфекциям и угнетением функции костного мозга. Лечение: при развитии нейтропении прием ММФ должен быть прекращен или снижена его доза. МФК нельзя удалить из организма методом гемодиализа. Однако при высоких концентрациях МФКГ в плазме (более 100 мкг/мл) небольшие его количества все-таки выводятся. Препараты связывающие желчные кислоты например холестирамин могут способствовать устранению МФК из организма увеличивая его экскрецию.

**Взаимодействие с другими препаратами**

Ацикловир При одновременном применении ММФ и ацикловира наблюдались более высокие концентрации МФКГ и ацикловира в плазме чем при применении каждого препарата отдельно. Поскольку плазменные концентрации МФКГ как и ацикловира повышаются при почечной недостаточности есть вероятность что эти два препарата конкурируют в отношении канальцевой секреции что может приводить к дальнейшему повышению концентрации обоих лекарственных средств. Антациды и ингибиторы протонного насоса (ИПН) При совместном применении ММФ с антацидами (алюминия и магния гидроксид) и с ингибиторами протонного насоса (лансопразол и пантопразол) наблюдалось снижение концентрации МФК. Однако значительная разница между частотами отторжения трансплантата у пациентов принимающих ММФ одновременно с препаратами ИПН и без таковых отсутствовала. Данное заключение теоретически распространяется и на антациды так как при их приеме одновременно с ММФ концентрация МФК снижается в гораздо меньшей степени чем при одновременном приеме ММФ с ИПН. Колестирамин После применения разовой дозы ММФ 15 г у здоровых добровольцев предварительно принимавших по 4 г холестирамина 3 раза в сутки на протяжении 4 дней наблюдалось уменьшение AUCмфк на 40%. Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении ММФ и препаратов влияющих на печеночно-кишечную рециркуляцию (см. раздел "Особые указания"). Циклоспорин ММФ не влияет на фармакокинетику циклоспорина. Однако циклоспорин влияет на печеночнокишечную рециркуляцию МФК что может привести к увеличению АИСмфк примерно на 30% при прекращении приема циклоспорина у пациентов после трансплантации почек получающих ММФ и циклоспорин (по сравнению с пациентами получающими сиролимус или белатацепт с аналогичными дозами ММФ). Напротив при переходе

пациентов с терапии циклоспорином на терапию иммуносупрессантами не влияющими на печеночно-кишечную рециркуляцию МФК следует ожидать изменение экспозиции МФК. Телмисартан Одновременное применение с ММФ приводит к уменьшению концентрации МФК примерно на 30%. Телмисартан оказывает влияние на выведение МФК путем увеличения экспрессии гамма рецептора активируемого пероксисомными пролифераторами что в свою очередь увеличивает экспрессию и активность гена UGTIA9. Не было выявлено клинических проявлений лекарственного взаимодействия при сравнении частоты отторжения трансплантата и профилей нежелательных явлений у пациентов получающих ММФ с или без сопутствующей терапии телмисартаном. Ганцикловир По результатам исследования с однократным пероральным приемом рекомендованных доз ММФ и внутривенным введением ганцикловира с учетом известного влияния почечной недостаточности на фармакокинетику ММФ (см. разделы "Фармакокинетика в особых клинических случаях" и "Особые указания") и ганцикловира можно предположить что одновременное применение этих двух препаратов (конкурирующих в процессе канальцевой секреции) приведет к повышению концентраций МФКГ и ганцикловира. Существенного изменения фармакокинетики МФК не ожидается поэтому корректировать дозу ММФ не нужно. Если ММФ и ганцикловир (или его пролекарства например валганцикловир) применяют у больных с почечной недостаточностью необходимо тщательно наблюдать больных. Пероральные контрацептивы В исследовании при участии 18 женщин с псориазом при одновременном приеме на протяжении 3 менструальных циклов ММФ (1 г 2 раза в сутки) с комбинированными пероральными контрацептивами содержащими этинилэстрадиол (002-0.04 мг) и левоноргестрел (005-02 мг) дезогестрел (015 мг) или гестоден (005-01 мг) не было выявлено клинически значимого воздействия ММФ на концентрации прогестерона лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). Таким образом ММФ не оказывал влияния на подавление овуляции под действием пероральных контрацептивов. Фармакокинетика пероральных контрацептивов не изменялась в клинически значимой степени при совместном применении с ММФ. Однако во время приема ММФ дополнительно к пероральным контрацептивам необходимо использовать и другие методы контрацепции (см. раздел "Применение при беременности и в период грудного вскармливания"). Такролимус При одновременном применении не выявлено влияния на AUC и максимальную концентрацию (Cmax) МФК у пациентов после пересадки печени и почек. У пациентов после трансплантации почек применение ММФ не влияло на концентрацию такролимуса. У больных со стабильным печеночным трансплантатом AUC такролимуса после многократного приема ММФ в дозе 15 г 2 раза в сутки возрастала примерно на 20%. Сиролимус У пациентов после трансплантации почек одновременный прием ММФ и циклоспорина приводил к уменьшению экспозиции МФК на 30-50% по

сравнению с пациентами получающими комбинацию сиролимуса и ММФ. Рифампицин После коррекции дозы отмечено уменьшение экспозиции МФК на 70% (AUC0-12) У пациентов после одномоментной трансплантации сердца и легких рекомендуется контроль экспозиции МФК и коррекция дозы ММФ для поддержания клинического эффекта при совместном применении. Антибиотики приводящие к гибели бактерий продуцирующих #-глюкуронидазу в кишечнике (например антибиотики из группы аминогликозидов цефалоспоринов фторхинолонов и пенициллинов) могут нарушать печеночно-кишечную рециркуляцию МФКГ/МФК что в свою очередь может привести к снижению системной экспозиции МФК. Доступна информация о следующих антибиотиках Ципрофлоксацин или амоксициллин в комбинации с клавулановой кислотой У пациентов после трансплантации почек в дни непосредственно после перорального приема ципрофлоксацина или амоксициллина в комбинации с клавулановой кислотой наблюдается снижение минимальной концентрации МФК на 54%. При продолжении антибактериальной терапии данный эффект снижается а после прекращения терапии - исчезает. Клиническое значение этого явления не известно поскольку изменение минимальной концентрации может неадекватно отражать изменение суммарной экспозиции МФК. Норфлоксацин и метронидазол Применение норфлоксацина в комбинации с метронидазолом снижает AUC0-48 МФК на 30% после однократного приема ММФ. При отдельном применении одного из этих антибиотиков такое влияние на системную экспозицию МФК отсутствует. Триметоприм/сулъфаметоксазол При комбинированном применении с триметопримом/сульфаметоксазолом влияние на системную экспозицию МФК (AUC Cmax) не отмечалось. Другие взаимодействия При одновременном применении пробенецида и ММФ обезьянами отмечалось увеличение AUC МФКГ в плазме в 3 раза. Таким образом другие лекарственные средства подвергающиеся канальцевой секреции могут конкурировать с МФКГ что приводит к увеличению концентрации МФКГ или другого препарата в плазме который также подвергается канальцевой секреции. Севеламер Одновременное применение севеламера и МФК у взрослых и детей снижало Cmax и AUC0-12 МФК на 30% и 25% соответственно. Севеламер и другие фосфатсвязываюшие препараты не содержащие кальций должны применяться через 2 часа после приема ММФ чтобы уменьшить влияние на всасывание МФК. Живые ослабленные вакцины Не должны вводиться пациентам в состоянии иммунодепрессии. Антителообразование в ответ на другие вакцины может быть снижено (см. раздел "Особые указания").

**Особые указания**

Новообразования Как и на фоне комбинированной иммуносупрессии вообще так и при применении ММФ как компонента иммуносупрессивной схемы имеется

повышенный риск развития лимфом и других злокачественных новообразований особенно кожи (см. раздел "Побочное действие"). Этот риск по-видимому связан не с применением какого-либо препарата как такового а с интенсивностью и продолжительностью иммуносупрессии. Как и у всех больных с повышенным риском рака кожи следует ограничить время воздействия солнечных и ультрафиолетовых лучей ношением соответствующей закрытой одежды и использованием солнцезащитных кремом с высоким значением защитного фактора. Инфекции Чрезмерное подавление иммунной системы может также повысить восприимчивость к инфекциям в том числе оппортунистическим сепсису и другим инфекциям с летальным исходом (см. раздел "Побочное действие"). Подобные случаи включают реактивацию латентной вирусной инфекции например гепатита В или С или инфекции вызванной полиомавирусами. Сообщалось о случаях развития гепатита вследствие реактивации вирусов гепатита В или С у больных-носителей вирусов гепатита В или С получавших иммуносупрессивную терапию. Случаи развития ПМЛ ассоциированные с JC-вирусом иногда фатальные наблюдались у пациентов принимавших ММФ. В сообщениях об этих случаях имеется информация о наличии у пациентов дополнительных факторов риска развития ПМЛ включающих иммуносупрессивную терапию и ухудшение состояния иммунитета. У пациентов с иммуносупрессией при наличии неврологических симптомов следует провести дифференциальную диагностику ПМЛ и рекомендовать консультации невролога. У пациентов перенесших трансплантацию почки и принимавших ММФ наблюдались случаи развития нефропатии ассоциированной с ВК-вирусом (BK virus - associatednephropathy). Данная инфекция может приводить к серьезным последствиям иногда к гибели трансплантата почки. Следует проводить мониторинг состояния пациентов принимающих ММФ для выявления больных с риском развития нефропатии ассоциированной с ВК-вирусом. При развитии симптомов нефропатии ассоциированной с ВК-вирусом необходимо рассмотреть вопрос о снижении иммуносупрессии. Система крови и иммунная система Случаи развития ПККА наблюдались у пациентов принимавших ММФ в комбинации с другими иммуносупрессивными препаратами. Механизм развития ПККА при применении препарата ММФ не известен равно как и вклад других иммуносупрессантов и их комбинации. В некоторых случаях ПККА была обратимой после снижения дозы препарата ММФ или отмены. Однако у пациентов перенесших трансплантацию снижение иммуносупрессии может поставить под угрозу трансплантат. Пациенты получающие ММФ должны быть проинформированы о необходимости сразу же сообщать врачу о любых признаках инфекции кровоточивости кровотечений или других признаках угнетения костного мозга. При лечении ММФ необходимо определять развернутую формулу крови в течение первого месяца еженедельно в течение второго и третьего месяцев лечения - два раза в месяц а затем на

протяжении первого года - ежемесячно. Особое внимание следует обратить на возможность развития нейтропении. Нейтропения может быть связана как с приемом ММФ так и с применением других лекарственных препаратов вирусными инфекциями или сочетанием этих причин (см. раздел "Дозирование в особых случаях"). При возникновении нейтропении (абсолютное число нейтрофилов <13×103/мкл) необходимо прервать лечение ММФ или уменьшить дозу при этом проводя тщательное наблюдение за этими пациентами. В ходе лечения ММФ вакцинация может быть менее эффективной, необходимо избегать применения живых ослабленных вакцин (см. раздел "Взаимодействие с другими лекарственными средствами"). Можно проводить противогриппозную вакцинацию в соответствии с национальными рекомендациями. Желудочно-кишечный тракт Прием ММФ может сопровождаться побочными реакциями со стороны ЖКТ (изъязвления слизистой оболочки ЖКТ желудочно-кишечные кровотечения перфорации ЖКТ). Необходимо соблюдать осторожность при применении ММФ у пациентов с заболеваниями пищеварительного тракта в стадии обострения. ММФ является ингибитором ИМФДГ поэтому с теоритической точки зрения не следует применять его у пациентов с редким генетически обусловленным наследственным дефицитом гипоксантингуанинфосфорибозилтрансферазы (синдромы Леша-Найена и Келли-Зигмиллера). Взаимодействие Необходимо соблюдать осторожность при переходе с комбинированной терапии включающей иммуносупрессанты обладающие влиянием на печеночно-кишечную рециркуляцию МФК (например циклоспорин) на терапию препаратами лишенными данного эффекта (например сиролимус и белатацепт) и наоборот. Данный переход может привести к изменению экспозиции МФК. Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении препаратов оказывающих влияние на печеночно-кишечный цикл МФК (например колестирамин антибиотики) вследствие их способности понижать плазменную концентрацию и эффективность ММФ. Отношение риска и пользы одновременного применения ММФ и такролимуса или сиролимуса не установлено. ММФ не рекомендуется применять одновременно с азатиоприном поскольку оба препарата угнетают функцию костного мозга и их одновременный прием не изучался. Особые группы пациентов Препарат Микофенолат-Тева противопоказан во время беременности и в период грудного вскармливания. У больных с тяжелой ХПН следует избегать применения доз более 1 г 2 раза в сутки (см. разделы "Фармакокинетика в особых клинических случаях" и "Дозирование в особых случаях"). Коррекция дозы больным с задержкой функции почечного трансплантата не требуется однако их нужно тщательно наблюдать (см. разделы "Фармакокинетика в особых клинических случаях" и "Дозирование в особых случаях"). Данные по больным перенесшим пересадку сердца или печени и имеющих тяжелую почечную недостаточность отсутствуют. У больных старческого возраста риск нежелательных явлений может быть выше чем у более молодых пациентов (см.

раздел "Побочное действие"). Обращение с препаратом Поскольку ММФ в эксперименте на крысах и кроликах проявил тератогенное действие не следует нарушать целостность капсул препарата Микофенолат-Тева. Необходимо избегать вдыхания порошка содержащегося в капсулах препарата Микофенолат-Тева или его попадания на кожу или слизистые оболочки. Если это произошло необходимо тщательно промыть данный участок водой с мылом а глаза - просто водой. Влияние на способность управлять трансп. ср. и мех.: Во время применения препарата Микофенолат-Тева следует соблюдать осторожность при управлении транспортом и выполнении потенциально опасных видов деятельности требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций поскольку возможно развитие головокружения.

**Срок хранения после открытия**

3 года. Не применять по истечении срока годности.

**Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте!