**УТВЕРЖДЕНА**

Приказом Председателя

РГУ «Комитет медицинского и

фармацевтического контроля Министерства здравоохранения

Республики Казахстан»

от «\_\_» \_\_\_\_\_\_\_\_\_ 20\_\_ г.

№ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

[ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ], 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

**2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

2.1 Общее описание

Микофенолата мофетил

2.2 Качественный и количественный состав

Одна таблетка содержит

*активное вещество* - микофенолата мофетил 500 мг.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: [СОГЛАСНО НД РК И ПРИЛОЖЕНИЯ 17 ПРИКАЗА 10]

Полный список вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

[оПИСАНИЕ СОГЛАСНО нд рк]

**4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**

**4.1 Показания к применению**

Препарат [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] в комбинации с циклоспорином и кортикостероидами показан для профилактики острого отторжения аллотрансплантата почки, сердца или печени.

**4.2 Режим дозирования и способ применения**

Лечение препаратом [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] следует начинать и проводить под контролем опытного трансплантолога.

**Режим дозирования**

Профилактика отторжения трансплантата почки

Пероральный прием препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] необходимо начать в течение 72 часов после трансплантации. Рекомендованная доза у пациентов с почечным трансплантатом составляет 1 г два раза в сутки (суточная доза 2 г).

Профилактика отторжения трансплантата сердца

Пероральный прием препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] необходимо начать в течение 5 дней после трансплантации. Рекомендованная доза у пациентов с сердечным трансплантатом составляет 1.5 г два раза в сутки (суточная доза 3 г).

Профилактика отторжения трансплантата печени

Внутривенное введение препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] необходимо начинать в течение первых 4 дней после трансплантации печени и затем перейти на пероральный прием в зависимости от переносимости. Рекомендованная пероральная доза у пациентов с печеночным трансплантатом составляет 1.5 г два раза в сутки (суточная доза 3 г).

**Особые группы пациентов**

*Пациенты пожилого возраста*

У пациентов пожилого возраста с почечным трансплантатом рекомендованная доза составляет 1 г два раза в сутки, у пациентов с сердечным или печеночным трансплантатами - 1.5 г два раза в сутки.

*Пациенты с нарушением функции почек*

У пациентов с тяжелой степенью хронической почечной недостаточности (скорость клубочковой фильтрации <25 мл/мин/1.73 м2), перенесших пересадку почки, следует избегать применения препарата в дозе, превышающей 1 г два раза в сутки, за исключением периода непосредственно после трансплантации. За данными пациентами также необходимо вести тщательное наблюдение. Коррекция дозы у пациентов с задержкой функции почечного трансплантата в послеоперационный период не требуется (см. раздел 5.2). Данные о применении препарата у пациентов с тяжелой степенью хронической почечной недостаточности после трансплантации сердца или печени отсутствуют.

*Тяжелая печёночная недостаточность*

Коррекция дозы у пациентов с тяжелым поражением паренхимы печени, перенесших пересадку почки не требуется. Данные о применении препарата у пациентов с тяжелым поражением паренхимы печени после трансплантации сердца отсутствуют.

*Терапия в период криза отторжения*

Микофеноловая кислота (МФК) является активным метаболитом микофенолата мофетила. Отторжение почечного трансплантата не приводит к изменениям в фармакокинетике МФК; снижение дозы или прерывание терапии препаратом [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] не требуется. Нет оснований для коррекции дозы препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] после отторжения сердечного трансплантата. Фармакокинетические данные при отторжении печеночного трансплантата отсутствуют.

**Способ применения**

Для приема внутрь.

*Меры предосторожности при обращении или применении лекарственного препарата*

Поскольку микофенолата мофетил продемонстрировал тератогенное действие у крыс и кроликов, таблетки не следует разламывать или измельчать.

**4.3 Противопоказания**

* гиперчувствительность к микофенолата мофетилу, микофеноловой кислоте или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1. Отмечались реакции гиперчувствительности к препарату [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] (см. раздел 4.8)
* не следует назначать женщинам с детородным потенциалом, не использующих высокоэффективные методы контрацепции (см. раздел 4.6)
* терапию препаратом [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] у женщин с детородным потенциалом не следует начинать без наличия результатов тестирования на беременность для исключения непреднамеренного применения препарата в период беременности (см. раздел 4.6)
* не следует применять в период беременности, за исключением случаев отсутствия альтернативной терапии для предотвращения отторжения трансплантата (см. раздел 4.6)
* не следует назначать кормящим женщинам (см. раздел 4.6)
* не следует назначать детям и подросткам в возрасте до 18 лет ввиду наличия в составе препарата красителя (индигокармин Е132) (см. раздел 2)

**4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении**

*Новообразования*

Пациенты, получающие комбинированную иммуносупрессивную терапию, включая препарат [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ], подвержены повышенному риску развития лимфом и других злокачественных новообразований, в частности, новообразований кожи (см. раздел 4.8). Риск, по-видимому, связан с интенсивностью и продолжительностью иммуносупрессии, а не с применением какого-либо конкретного препарата.

В качестве общих рекомендаций для снижения риска развития рака кожи следует носить одежду, защищающую от воздействия солнечных и ультрафиолетовых лучей, и использовать солнцезащитный крем с высоким значением защитного фактора.

*Инфекции*

Пациенты, получающие иммуносупрессанты, включая препарат [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ], подвержены повышенному риску развития оппортунистических инфекций (бактериальные, грибковые, вирусные и протозойные), смертельных инфекций и сепсиса (см. раздел 4.8). Подобные случаи включают реактивацию латентной вирусной инфекции, например, гепатита В или гепатита C и инфекций, вызванных полиомавирусами (нефропатия, ассоциированная с BK-вирусом, прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ), ассоциированная с JC-вирусом). Сообщалось о случаях развития гепатита вследствие реактивации вирусов гепатита В или гепатита C у пациентов-носителей, получавших иммуносупрессивную терапию. Данные инфекции часто связаны с высокой общей иммуносупрессивной нагрузкой и могут приводить к серьезным состояниям или смертельному исходу, что следует принимать во внимание при проведении дифференциальной диагностики пациентов с иммуносупрессией и ухудшающейся функцией почек или неврологическими симптомами. Микофеноловая кислота оказывает цитостатическое действие на В- и Т-лимфоциты, вследствие чего может развиться тяжелое течение коронавирусной инфекции (COVID-19). У пациентов с выраженными клиническими проявлениями инфекции COVID-19 следует рассмотреть вопрос об уменьшении дозы или прекращении приема препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ].

При применении микофенолата мофетил в комбинации с другими иммуносупрессантами зарегистрированы случаи развития гипогаммаглобулинемии, ассоциированные с рецидивирующими инфекциями. В некоторых из этих случаев переход с приема препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] на прием альтернативного иммуносупрессанта приводил к нормализации уровней IgG в сыворотке крови. У пациентов с рецидивирующими инфекциями на фоне приема препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] следует контролировать уровень иммуноглобулинов в сыворотке крови. В случаях стойкой клинически значимой гипогаммаглобулинемии следует рассмотреть возможность принятия соответствующих клинических мер с учетом мощного цитостатического действия, оказываемого микофеноловой кислотой на Т- и В-лимфоциты.

Были опубликованы сообщения о развитии бронхоэктазов у взрослых и детей, получавших микофенолата мофетил в комбинации с другими иммуносупрессантами. В некоторых из этих случаев переход с приема микофенолата мофетил на прием другого иммуносупрессанта привел к облегчению респираторных симптомов. Риск развития бронхоэктазов может быть связан с гипогаммаглобулинемией или прямым действием на легкие. Также имеются отдельные сообщения об интерстициальном заболевании легких и легочном фиброзе, в некоторых случаях со смертельным исходом (см. раздел 4.8). При развитии стойких легочных симптомов, таких как кашель и одышка, рекомендуется обследование пациентов.

*Система кроветворения и иммунная система*

Пациенты, получающие препарат [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ], должны находиться под наблюдением на предмет развития нейтропении, которая может быть связана с приемом препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ], сопутствующих препаратов, с вирусными инфекциями или комбинацией данных причин. Во время терапии препаратом [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] развернутый анализ крови у пациентов необходимо проводить еженедельно в течение первого месяца, дважды в месяц в течение второго и третьего месяцев лечения, а затем ежемесячно в течение первого года. При развитии нейтропении (абсолютное число нейтрофилов <1.3×103/мкл) может быть целесообразным прерывание или прекращение терапии препаратом [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ].

Сообщалось о случаях развития парциальной красноклеточной аплазии (ПККА) у пациентов, получавших микофенолата мофетил в комбинации с другими иммуносупрессантами. Механизм развития ПККА при применении микофенолата мофетила неизвестен. ПККА может быть обратимой после снижения дозы препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] или после отмены терапии. Изменения в терапии препаратом [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] у реципиентов необходимо проводить только под тщательным наблюдением с целью снижения риска отторжения (см. раздел 4.8).

Пациенты, получающие препарат [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ], должны быть проинформированы о необходимости немедленно сообщать, о любых признаках инфекции, неожиданного возникновения гематом, кровотечений или любых других признаках недостаточности костного мозга.

Пациентов следует информировать о том, что во время лечения препаратом [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] вакцинация может быть менее эффективной; необходимо избегать применения живых ослабленных вакцин (см. раздел 4.5). Разрешается проводить противогриппозную вакцинацию. При назначении противогриппозных вакцин следует руководствоваться Национальным календарем профилактических прививок.

*Желудочно-кишечный тракт*

Прием микофенолата мофетил ассоциировался с повышенной частотой развития нежелательных реакций со стороны пищеварительной системы, включая редкие случаи язвенной болезни, кровотечения и перфорации ЖКТ. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] у пациентов с серьезными заболеваниями желудочно-кишечного тракта в стадии обострения.

Препарат [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] является ингибитором ИМФДГ (инозин монофосфат дегидрогеназа). Поэтому следует избегать применения препарата у пациентов с редким генетически обусловленным наследственным дефицитом гипоксантин-гуанин фосфорибозилтрансферазы, например, синдромом Леша-Найена и синдромом Келли-Зигмиллера.

*Взаимодействия*

Следует соблюдать осторожность при переходе с комбинированной терапии, включающей иммуносупрессанты, которые препятствуют печёночной рециркуляции МФК (например, циклоспорин) на терапию другими препаратами, не обладающими таким эффектом (например, такролимус, сиролимус, белатасепт) или наоборот, так как это может привести к изменению экспозиции МФК. Лекарственные препараты, которые препятствуют энтерогепатической рециркуляции МФК (например, холестирамин, антибиотики), следует использовать с осторожностью в связи с их способностью снижать плазменные концентрации и эффективность препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] (см. также раздел 4.5). При переходе с приема одного препарата комбинированной терапии на другой (например, с циклоспорина на такролимус или наоборот) для обеспечения адекватного уровня иммуносупрессии у пациентов с высоким иммунологическим риском (например, риск отторжения трансплантата, антибиотикотерапия, добавление или отмена препарата, влияющего на фармакокинетику МФК) целесообразен терапевтический лекарственный мониторинг МФК.

Препарат [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] не рекомендуется применять одновременно с азатиоприном, поскольку исследований их взаимодействия не проводилось.

Соотношение польза/риск микофенолата мофетила в комбинации с сиролимусом не установлено (см. также раздел 4.5).

*Особые группы пациентов*

Пациенты пожилого возраста по сравнению с пациентами более молодого возраста могут быть подвержены повышенному риску развития нежелательных реакций, таких как некоторые инфекции (включая тканевую инвазивную форму манифестной цитомегаловирусной инфекции) и, возможно, кровотечения из ЖКТ и отек легких (см. раздел 4.8).

*Тератогенный эффект*

Микофенолат является мощным тератогеном для человека. Сообщалось о случаях самопроизвольных абортов (с частотой от 45% до 49%) и врожденных пороков развития (расчетная частота от 23% до 27%) при воздействии микофенолата мофетила во время беременности. Поэтому применение препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] в период беременности противопоказано, за исключением случаев отсутствия альтернативных методов лечения для предотвращения отторжения трансплантата. Пациентки с детородным потенциалом должны быть осведомлены о рисках и следовать рекомендациям, представленным в разделе 4.6 (например, методы контрацепции, тестирование на наличие беременности) до, во время и после терапии препаратом [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ]. Необходимо убедиться, что пациентки, принимающие микофенолат, понимают риск возможного причинения вреда ребенку, необходимость в эффективной контрацепции, а также необходимость немедленного обращения к врачу, в случае подозрения на наличие беременности.

*Контрацепция (см. раздел 4.6)*

В связи с наличием убедительных клинических данных, свидетельствующих о высоком риске самопроизвольных абортов и врожденных пороков развития при применении микофенолата мофетила в период беременности, следует предпринимать все возможные меры для предотвращения беременности во время лечения. Следовательно, женщины с детородным потенциалом должны использовать как минимум один способ надежной контрацепции (см. раздел 4.3) до начала терапии препаратом [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ], во время лечения и в течение шести недель после окончания терапии, за исключением случаев, когда избранным методом контрацепции является воздержание от половой жизни. С целью снижения риска неэффективности контрацепции и нежелательной беременности предпочтительно использовать два дополняющих друг друга способа контрацепции одновременно.

Рекомендации о контрацепции для мужчин см. в разделе 4.6.

*Информационные материалы*

Для предотвращения воздействия микофенолата на плод и предоставления дополнительной важной информации по безопасности в помощь пациентам, Держатель регистрационного удостоверения предоставляет информационные материалы. Информационные материалы содержат предупреждение о тератогенности микофенолата, рекомендации об использовании контрацепции до начала терапии и рекомендации о необходимости проведения тестирования на беременность. Женщинам с детородным потенциалом и, при необходимости, пациентам мужского пола следует предоставлять полную информацию о тератогенном риске и мерах по предотвращению беременности.

*Дополнительные меры предосторожности*

Пациентам не следует быть донором крови во время терапии или, как минимум, в течение 6 недель после прекращения приема микофенолата. Мужчинам запрещается быть донором спермы во время терапии или в течение 90 дней после прекращения приема микофенолата.

**4.5 Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

*Ацикловир*

При совместном применении микофенолата мофетила и ацикловира наблюдались более высокие концентрации ацикловира в плазме крови, чем при применении только ацикловира. Изменения фармакокинетических показателей МФКГ (фенольный глюкуронид МФК) были минимальными (повышение концентрации МФКГ на 8%) и не считаются клинически значимыми. Поскольку плазменные концентрации МФКГ, как и ацикловира, повышаются при наличии нарушений функции почек, есть вероятность, что микофенолата мофетил и ацикловир, или его пролекарства, например, валацикловир, конкурируют в отношении канальцевой секреции, что может приводить к дальнейшему повышению концентрации обоих лекарственных средств.

*Антациды и ингибиторы протонного насоса (ИПН)*

При совместном применении микофенолата мофетила c антацидами, такими как магния и алюминия гидроксид, а также с ингибиторами протонного насоса, включая лансопразол и пантопразол наблюдалось снижение экспозиции МФК. При сравнении частоты отторжения или частоты потери трансплантата у пациентов, получающих микофенолата мофетила и получающих микофенолата мофетила совместно с ИПН, существенных различий не наблюдалось. Указанные данные применимы ко всем антацидам, поскольку концентрации препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] при совместном применении с магнием и алюминия гидроксидом снижаются в значительно меньшей степени, чем при совместном применении препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] с ИПН.

*Лекарственные препараты, препятствующие энтерогепатической рециркуляции (например, холестирамин, циклоспорин А, антибиотики)*

Необходимо соблюдать осторожность при применении лекарственных препаратов, препятствующих энтерогепатической рециркуляции ввиду потенциального снижения эффективности препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ].

*Холестирамин*

После применения однократной дозы микофенолата мофетила 1.5 г у здоровых добровольцев, предварительно принимавших по 4 г холестирамина 3 раза в сутки на протяжении 4 дней, наблюдалось уменьшение AUC МФК на 40% (см. разделы 4.4 и 5.2). Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении ввиду потенциального снижения эффективности препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ].

*Циклоспорин А*

Циклоспорин А (ЦсА) не влияет на фармакокинетику микофенолата мофетила.

Однако, при прекращении сопутствующего применения ЦсА следует ожидать увеличения AUC МФК примерно на 30%. ЦсА препятствует энтерогепатической рециркуляции MФК, что приводит к снижению экспозиции MФК на 30-50% у пациентов после трансплантации почки, получающих микофенолата мофетила и ЦсА, по сравнению с пациентами, получающими сиролимус или белатасепт с аналогичными дозами микофенолата мофетила (см. также раздел 4.4). И наоборот, при переходе пациентов с ЦсА на прием одного из иммуносупрессантов, который не препятствует энтерогепатической рециркуляции МФК, следует ожидать изменения экспозиции MФК.

Антибиотики, приводящие к гибели бактерий, продуцирующих β-глюкуронидазу в кишечнике (например, антибиотики из группы аминогликозидов, цефалоспоринов, фторхинолонов и пенициллинов), могут препятствовать энтерогепатической рециркуляции МФКГ/МФК, что приводит к снижению системной экспозиции МФК. Доступна информация о следующих антибиотиках:

*Ципрофлоксацин или амоксициллин в комбинации с клавулановой кислотой*

Сообщалось о снижении остаточной концентрации МФК приблизительно на 50% у реципиентов почечного трансплантата в дни непосредственно после перорального приема ципрофлоксацина или амоксициллина в комбинации с клавулановой кислотой. При продолжении антибактериальной терапии данный эффект снижается и исчезает в течение нескольких дней после прекращения приема антибиотиков. Изменение остаточной концентрации может неадекватно отражать изменение суммарной экспозиции МФК. Таким образом, при отсутствии клинических признаков дисфункции трансплантата изменение дозы препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ], как правило, не требуется. Однако, в ходе комбинированного лечения и непосредственно после терапии антибиотиками следует обеспечить тщательный клинический мониторинг.

*Норфлоксацин и метронидазол*

У здоровых добровольцев значимого взаимодействия при совместном применении микофенолата мофетила с норфлоксацином или с метронидазолом не наблюдалось. Тем не менее, комбинация норфлоксацина и метронидазола снижает уровень экспозиции МФК примерно на 30% после однократного приема микофенолата мофетила.

*Триметоприм/сульфаметоксазол*

Влияния на биодоступность МФК не наблюдалось.

*Лекарственные препараты, оказывающие влияние на глюкуронирование (например, изавуконазол, телмисартан)*

Совместное применение с препаратами, влияющими на глюкуронирование МФК, может изменять экспозицию МФК.

Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении подобных препаратов с препаратом [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ].

*Изавуконазол*

При одновременном применении с изавуконазолом отмечалось увеличение AUC0-∞ МФК на 35%.

*Телмисартан*

Одновременное применение телмисартана и микофенолата мофетила привело к снижению концентрации МФК приблизительно на 30%. Телмисартан изменяет элиминацию МФК путем усиления экспрессии гамма-рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами (PPAR), что, в свою очередь, приводит к усилению экспрессии и активности гена UGT1A9. При сравнении частоты случаев отторжения трансплантата, потери трансплантата или профилей безопасности (нежелательных реакций) у пациентов, получающих микофенолата мофетила с или без сопутствующей терапии телмисартаном, клинических последствий в результате фармакокинетического лекарственного взаимодействия выявлено не было.

*Ганцикловир*

По результатам исследования с однократным пероральным приемом рекомендованных доз микофенолата и внутривенным введением ганцикловира с учетом известного влияния почечной недостаточности на фармакокинетику микофенолата мофетила (см. раздел 4.2) и ганцикловира можно предположить, что совместное применение данных препаратов (конкурирующих в процессе канальцевой секреции) приведет к повышению концентраций МФКГ и ганцикловира. Существенного изменения фармакокинетики МФК не ожидается, коррекция дозы препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] не требуется. При совместном применении препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] и ганцикловира или его пролекарства, например, валганцикловира, пациенты с почечной недостаточностью должны находиться под тщательным наблюдением; необходимо следовать рекомендациям по дозированию ганцикловира.

*Пероральные контрацептивы*

Совместный прием микофенолата мофетила не оказывает влияния на фармакокинетику и фармакодинамику пероральных контрацептивов (см также раздел 5.2).

*Рифампицин*

Введение микофенолата мофетила (без циклоспорина) совместно с рифампицином приводило к снижению экспозиции МФК (AUC0-12) на 18%-70%. При совместном применении рифампицина рекомендуется контролировать экспозицию МФК и соответственно корректировать дозу препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] для поддержания клинической эффективности.

*Севеламер*

Снижение Cmax и AUC0-12 МФК на 30% и 25%, соответственно, отмечалось при совместном применении микофенолата мофетила и севеламера без каких-либо клинических последствий (т.е. отторжения трансплантата). Тем не менее, рекомендуется принимать препарат [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] как минимум за один час до или через три часа после приема севеламера, чтобы свести к минимуму воздействие на абсорбцию МФК. Данные о применении микофенолата мофетила с другими фосфат-связывающими препаратами, кроме севеламера, отсутствуют.

*Такролимус*

У пациентов после пересадки печени, начавших терапию микофенолатом мофетила и такролимусом, значимого воздействия совместного применения с такролимусом на AUC и Сmax МФК (активного метаболита микофенолата мофетила) не отмечалось. Для сравнения, у пациентов с печеночным трансплантатом, принимающих такролимус, после многократного введения доз микофенолата мофетила (1.5 г два раза в сутки) наблюдалось увеличение AUC такролимуса примерно на 20%. Тем не менее, у пациентов с почечным трансплантатом концентрации такролимуса при приеме микофенолата мофетила не изменялись (см. также раздел 4.4).

*Живые вакцины*

Живые вакцины пациентам с ослабленным иммунным ответом не должны вводиться. Антителообразование в ответ на другие вакцины может быть снижено (см. также раздел 4.4).

*Потенциальное взаимодействие*

При совместном применении пробенецида и микофенолата мофетила у обезьян отмечалось увеличение AUC МФКГ в плазме в 3 раза. Таким образом, другие лекарственные препараты, подвергающиеся канальцевой секреции, могут конкурировать с МФКГ, что приводит к увеличению концентрации МФКГ или другого лекарственного препарата в плазме, которое также подвергается канальцевой секреции.

**4.6 Фертильность, беременность и лактация**

*Женщины с детородным потенциалом*

Во время лечения микофенолатом должны быть предприняты меры по предотвращению беременности. Следовательно, женщины с детородным потенциалом должны использовать как минимум один способ надежной контрацепции (см. раздел 4.3) до начала терапии препаратом [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ], во время лечения и в течение шести недель после окончания терапии, за исключением случаев, когда избранным методом контрацепции является воздержание от половой жизни. Предпочтительно использовать два дополняющих друг друга способа контрацепции одновременно.

*Беременность*

Препарат [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] противопоказан в период беременности, за исключением случаев отсутствия альтернативной терапии по предотвращению отторжения трансплантата. Терапию не следует начинать в отсутствие отрицательного результата теста на беременность для исключения непреднамеренного применения препарата в период беременности.

Перед началом терапии пациенток с детородным потенциалом необходимо проинформировать о повышенном риске выкидыша и врожденных пороков развития, а также проконсультировать по вопросам предотвращения и планирования беременности.

До начала терапии препаратом [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] у женщин с детородным потенциалом должны быть получены отрицательные результаты 2-х тестов на беременность при использовании методов анализа сыворотки или мочи с чувствительностью не менее 25 мМЕ/мл для исключения непреднамеренного воздействия микофенолата на эмбрион. Рекомендуется проведение второго тестирования через 8-10 дней после первого. В случае трансплантации органов умерших доноров, если возможность проведения двух тестов на беременность с интервалом 8-10 дней до начала лечения отсутствует (ввиду ограничения периода жизнеспособности трансплантата), тестирование на беременность должно быть проведено непосредственно перед началом терапии, а второй тест должен быть проведен через 8-10 дней после первого. Тестирование на беременность следует повторять при клинической необходимости (например, после сообщения о нарушении правил контрацепции). Результаты всех тестов на беременность необходимо обсудить с пациенткой. Пациентки должны быть проинформированы о необходимости немедленного обращения к лечащему врачу в случае наступления беременности.

Микофенолат является мощным тератогеном для человека с повышенным риском самопроизвольных абортов и врожденных пороков развития при применении препарата в период беременности:

* отмечались случаи самопроизвольных абортов у 45%-49% беременных женщин, получавших микофенолата мофетил по сравнению с 12%-33% пациенток, получавших лечение другими иммуносупрессантами, кроме микофенолата мофетила, после трансплантации солидных органов.
* согласно литературным данным врожденные пороки развития наблюдались в 23%-27% случаев живорождений у женщин, принимавших микофенолата мофетил в период беременности (по сравнению с 2-3% случаев живорождений в общей популяции и приблизительно в 4-5% случаев живорождений у пациенток, перенесших трансплантацию солидных органов, получавших лечение другими иммуносупрессантами, кроме микофенолата мофетила).

Врожденные пороки развития, включая случаи множественных пороков развития, наблюдались у детей пациенток, принимавших микофенолата мофетила в комбинации с другими иммуносупрессантами в период беременности. Наиболее часто отмечались следующие пороки развития:

* аномалии развития уха (например, аномалия формы или отсутствие наружного уха), атрезия наружного слухового прохода (среднего уха);
* пороки развития лица, такие как расщепление губы, расщепление неба, микрогнатия и орбитальный гипертелоризм;
* аномалии развития глаза (например, колобома);
* врожденные пороки сердца, такие как дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородки;
* пороки развития пальцев (например, полидактилия, синдактилия);
* трахео-эзофагеальные пороки развития (например, атрезия пищевода);
* пороки развития нервной системы (такие как расщепление позвоночника);
* пороки развития почек

Также получены отдельные сообщения о следующих пороках развития:

* микрофтальм;
* врожденная киста сосудистого сплетения;
* агенезия прозрачной перегородки;
* агенезия обонятельного нерва.

Исследования на животных показали репродуктивную токсичность (см. раздел 5.3).

*Кормление грудью*

Показано, что микофенолата мофетил секретируется с молоком кормящих крыс. Неизвестно, выделяется ли микофенолата мофетил с грудным молоком у человека. Препарат [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] противопоказан в период грудного вскармливания в связи с потенциальным развитием серьезных нежелательных реакций у младенцев, находящихся на грудном вскармливании (см. раздел 4.3).

*Мужчины*

Ограниченные клинические данные не указывают на повышенный риск врожденных пороков развития или невынашивания в результате воздействия микофенолата мофетила на отцовский организм.

МФК является мощным тератогеном. Неизвестно, присутствует ли МФК в сперме. Согласно расчетам, основанным на результатах исследований у животных, максимальное количество МФК, которое потенциально может быть передано женщине, настолько мало, что его влияние будет маловероятным. В исследованиях у животных было продемонстрировано, что микофенолат генотоксичен в концентрациях, лишь незначительно превышающих терапевтические концентрации у человека, поэтому риск генотоксического воздействия на сперматозоиды не может быть полностью исключен.

Таким образом, рекомендуются следующие меры предосторожности: пациентам мужского пола, ведущим половую жизнь, или их партнершам рекомендуется использовать надежные методы контрацепции во время терапии и, как минимум, в течение 90 дней после прекращения приема микофенолата мофетила. Пациентов мужского пола с репродуктивным потенциалом следует информировать и обсудить о потенциальных рисках при зачатии ребенка с врачом.

**4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и** **потенциально опасными механизмами**

Препарат [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] оказывает умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами.

Препарат [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] может вызывать сонливость, спутанность сознания, головокружение, тремор или артериальную гипотензию, поэтому, пациентам рекомендуется соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами или механизмами.

**4.8 Нежелательные реакции**

*Резюме профиля безопасности*

Наиболее частыми и/или серьезными нежелательными реакциями, ассоциированные с применением микофенолата мофетила в комбинации с циклоспорином и глюкокортикостероидами, были диарея, лейкопения, сепсис и рвота. Также имеются данные о повышении частоты развития некоторых видов инфекций (см. раздел 4.4).

*Резюме в форме таблицы нежелательных реакций*

Нежелательные реакции (НР), наблюдавшиеся в ходе клинических исследований и в пострегистрационный период, перечислены в Таблице 1 в разрезе по системно-органным классам MedDRA (СОК) и категориям частоты возникновения. Для описания частоты нежелательных реакций используется следующая классификация: очень часто (≥1/10), часто (от ≥1/100 до <1/10), нечасто (от ≥1/1000 до <1/100), редко (от ≥1/10 000 до <1/1000) и очень редко (<1/10000). Ввиду значительных различий в зависимости от показаний к трансплантации, частота развития некоторых нежелательных реакций у пациентов с трансплантатами почек, сердца и печени представлена раздельно.

**Таблица 1 Перечень нежелательных реакций у пациентов, получавших микофенолата мофетила**, **в клинических исследованиях и в пострегистрационный период**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Нежелательная реакция**  **(MedDRA)**  **Системно-**  **органный класс** | **Почечный трансплантат**  **n=991** | **Печеночный трансплантат**  **n=277** | **Сердечный трансплантат**  **n=289** |
|  | Частота | Частота | Частота |
| **Инфекции и инвазии** | | | |
| Бактериальные инфекции | Очень часто | Очень часто | Очень часто |
| Грибковые инфекции | Часто | Очень часто | Очень часто |
| Протозойные инфекции | Нечасто | Нечасто | Нечасто |
| Вирусные инфекции | Очень часто | Очень часто | Очень часто |
| **Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)** | | | |
| Доброкачественное новообразование кожи | Часто | Часто | Часто |
| Лимфома | Нечасто | Нечасто | Нечасто |
| Лимфопролиферативное заболевание | Нечасто | Нечасто | Нечасто |
| Новообразование | Часто | Часто | Часто |
| Рак кожи | Часто | Нечасто | Часто |
| **Нарушения со стороны крови и лимфатической системы** | | | |
| Анемия | Очень часто | Очень часто | Очень часто |
| Парциальная красноклеточная аплазия | Нечасто | Нечасто | Нечасто |
| Недостаточность костного мозга | Нечасто | Нечасто | Нечасто |
| Экхимоз | Часто | Часто | Очень часто |
| Лейкоцитоз | Часто | Очень часто | Очень часто |
| Лейкопения | Очень часто | Очень часто | Очень часто |
| Панцитопения | Часто | Часто | Нечасто |
| Псевдолимфома | Нечасто | Нечасто | Часто |
| Тромбоцитопения | Часто | Очень часто | Очень часто |
| **Нарушения метаболизма и питания** | | | |
| Ацидоз | Часто | Часто | Очень часто |
| Гиперхолестеринемия | Очень часто | Часто | Очень часто |
| Гипергликемия | Часто | Очень часто | Очень часто |
| Гиперкалиемия | Часто | Очень часто | Очень часто |
| Гиперлипидемия | Часто | Часто | Очень часто |
| Гипокальциемия | Часто | Очень часто | Часто |
| Гипокалиемия | Часто | Очень часто | Очень часто |
| Гипомагниемия | Часто | Очень часто | Очень часто |
| Гипофосфатемия | Очень часто | Очень часто | Часто |
| Гиперурикемия | Часто | Часто | Очень часто |
| Подагра | Часто | Часто | Очень часто |
| Снижение массы тела | Часто | Часто | Часто |
| **Психические нарушения** | | | |
| Спутанность сознания | Часто | Очень часто | Очень часто |
| Депрессия | Часто | Очень часто | Очень часто |
| Бессонница | Часто | Очень часто | Очень часто |
| Ажитация | Нечасто | Часто | Очень часто |
| Беспокойство | 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 |
| Дисгевзия | Нечасто | Нечасто | Часто |
| **Нарушения со стороны сердца** | | | |
| Тахикардия | Часто | Очень часто | Очень часто |
| **Нарушения со стороны сосудов** | | | |
| Артериальная гипертензия | Очень часто | Очень часто | Очень часто |
| Артериальная гипотензия | Часто | Очень часто | Очень часто |
| Лимфоцеле | Нечасто | Нечасто | Нечасто |
| Венозный тромбоз | Часто | Часто | Часто |
| Вазодилатация | Часто | Часто | Очень часто |
| **Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения** | | | |
| Бронхоэктазия | Нечасто | Нечасто | Нечасто |
| Кашель | Очень часто | Очень часто | Очень часто |
| Одышка | Очень часто | Очень часто | Очень часто |
| Интерстициальное заболевание легких | Нечасто | Очень редко | Очень редко |
| Плевральный выпот | Часто | Очень часто | Очень часто |
| Легочный фиброз | Очень редко | Нечасто | Нечасто |
| **Желудочно-кишечные нарушения** | | | |
| Вздутие живота | Часто | Очень часто | Часто |
| Боль в животе | Очень часто | Очень часто | Очень часто |
| Колит | Часто | Часто | Часто |
| Запор | Очень часто | Очень часто | Очень часто |
| Снижение аппетита | Часто | Очень часто | Очень часто |
| Диарея | Очень часто | Очень часто | Очень часто |
| Диспепсия | Очень часто | Очень часто | Очень часто |
| Эзофагит | Часто | Часто | Часто |
| Отрыжка | Нечасто | Нечасто | Часто |
| Метеоризм | Часто | Очень часто | Очень часто |
| Гастрит | Часто | Часто | Часто |
| Желудочно-кишечное кровотечение | Часто | Часто | Часто |
| Язва желудочно-кишечного тракта | Часто | Часто | Часто |
| Гиперплазия десен | Часто | Часто | Часто |
| Кишечная непроходимость | Часто | Часто | Часто |
| Язвы ротовой полости | Часто | Часто | Часто |
| Тошнота | Очень часто | Очень часто | Очень часто |
| Панкреатит | Нечасто | Часто | Нечасто |
| Стоматит | Часто | Часто | Часто |
| Рвота | Очень часто | Очень часто | Очень часто |
| **Нарушения со стороны иммунной системы** | | | |
| Гиперчувствительность | Нечасто | Часто | Часто |
| Гипогаммаглобулинемия | Нечасто | Очень редко | Очень редко |
| **Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей** | | | |
| Повышение активности щелочной фосфатазы | Часто | Часто | Часто |
| Повышение активности лактатдегидрогеназы | Часто | Нечасто | Очень часто |
| Повышение активности печеночных ферментов | Часто | Очень часто | Очень часто |
| Гепатит | Часто | Очень часто | Нечасто |
| Гипербилирубинемия | Часто | Очень часто | Очень часто |
| Желтуха | Нечасто | Часто | Часто |
| **Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей** | | | |
| Акне | Часто | Часто | Очень часто |
| Алопеция | Часто | Часто | Часто |
| Сыпь | Часто | Очень часто | Очень часто |
| Гипертрофия кожи | 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** | | | |
| Повышение уровня креатинина в крови | Часто | Очень часто | Очень часто |
| Повышение уровня мочевины в крови | Нечасто | Очень часто | Очень часто |
| Гематурия | Очень часто | Часто | Часто |
| Нарушение функции почек | Часто | Очень часто | Очень часто |
| **Общие нарушения и реакции в месте введения** | | | |
| Астения | Очень часто | Очень часто | Очень часто |
| Озноб | Часто | Очень часто | Очень часто |
| Отек | Очень часто | Очень часто | Очень часто |
| Грыжа | Часто | Очень часто | Очень часто |
| Недомогание | Часто | Часто | Часто |
| Боль | Часто | Очень часто | Очень часто |
| Лихорадка | Очень часто | Очень часто | Очень часто |
| Впервые возникший острый воспалительный синдром, связанный с ингибиторами синтеза пуринов | Нечасто | Нечасто | Нечасто |

Примечание: 991 пациентов (2 г/3 г препарата в сутки), 289 пациентов (3 г препарата в сутки) и 277 пациентов (2 г препарата внутривенно/3 г препарата перорально в сутки) получали терапию в ходе исследований III фазы для предотвращения отторжения почечного, сердечного и печеночного трансплантатов, соответственно.

*Описание отдельных нежелательных реакций*

*Злокачественные новообразования*

Пациенты, получающие комбинированную иммуносупрессивную терапию, включая препарат [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ], подвержены повышенному риску развития лимфом и других злокачественных новообразований, в частности, новообразований кожи (см. раздел 4.4). Трехлетние данные по безопасности у пациентов с почечным и сердечным трансплантатами не выявили каких-либо непредвиденных изменений частоты развития злокачественных новообразований по сравнению с данными за 1 год. После пересадки печени пациенты находились под наблюдением как минимум в течение 1 года, но не менее 3 лет.

*Инфекции*

Все пациенты, получающие иммуносупрессанты, подвержены повышенному риску развития бактериальных, вирусных и грибковых инфекций (некоторые из которых могут привести к летальному исходу), включая оппортунистические инфекции и латентную вирусную реактивацию. Риск возрастает с повышением степени иммуносупрессии (см. раздел 4.4). Наиболее серьезными инфекциями были сепсис, перитонит, менингит, эндокардит, туберкулез и атипичная микобактериальная инфекция. В контролируемых клинических исследованиях наиболее частыми оппортунистическими инфекциями у пациентов, получавших микофенолата мофетила (2 г или 3 г в сутки) в комбинации с другими иммуносупрессантами, наблюдавшимися в течение 1 года после трансплантации почки, сердца и печени, были инфекции, вызванные *Candida mucocutaneous*, цитомегаловирусная (ЦМВ) виремия/ЦМВ синдром и вирус простого герпеса (*Herpes simplex*). Доля пациентов с ЦМВ виремией/ЦМВ синдромом составила 13.5%. У пациентов, получавших иммуносупрессанты, включая микофенолата мофетила, отмечались случаи нефропатии, ассоциированной с BK-вирусом, а также случаи прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ), ассоциированной с JC-вирусом.

*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы*

Цитопении, включая лейкопению, анемию, тромбоцитопению и панцитопению, являются установленным риском, ассоциированным с применением микофенолата мофетила, и могут привести или способствовать развитию инфекций и кровотечений (см. раздел 4.4). Сообщалось о случаях агранулоцитоза и нейтропении; поэтому рекомендуется регулярное наблюдение за пациентами, получающими микофенолата мофетила (см. раздел 4.4). Сообщалось о развитии апластической анемии и недостаточности костного мозга у пациентов, получавших терапию микофенолата мофетила, некоторые случаи оканчивались летальным исходом. У пациентов, получавших лечение микофенолата мофетила, отмечались случаи парциальной красноклеточной аплазии (ПККА) (см. раздел 4.4).

У пациентов, получавших терапию микофенолата мофетила, наблюдались изолированные случаи аномалии нейтрофилов, включая приобретенную аномалию Пельгера-Хьюэта, не сопровождавшиеся нарушением функции нейтрофилов. Данные изменения могут свидетельствовать о сдвиге степени зрелости нейтрофилов влево в анализах крови, который может быть ошибочно интерпретирован как признак инфекции у пациентов с иммуносупрессией (у пациентов, получающих микофенолата мофетила).

*Желудочно-кишечные нарушения*

Наиболее серьезными желудочно-кишечными нарушениями были язвы и кровотечения, которые являются установленными рисками, ассоциированными с применением микофенолата мофетила. В ходе базовых клинических исследований часто сообщалось о развитии язв в полости рта, пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки и кишечника, часто осложнявшихся кровотечением, а также о развитии гематемезиса, мелены и геморрагических форм гастрита и колита. Наиболее частыми желудочно-кишечными нарушениями были диарея, тошнота и рвота. По результатам эндоскопического исследования у пациентов с диареей, связанной с приемом микофенолата мофетила, выявлены единичные случаи атрофии кишечных ворсинок (см. раздел 4.4).

*Гиперчувствительность*

Сообщалось о развитии реакций гиперчувствительности, включая ангионевротический отек и анафилактическую реакцию.

*Беременность, состояния послеродового и перинатального периодов*

У пациенток, получавших микофенолата мофетил, зарегистрированы случаи самопроизвольного выкидыша, в основном в первом триместре беременности, см. раздел 4.6.

*Врожденные пороки развития*

В пострегистрационный период сообщалось о случаях врожденных пороков развития у детей пациенток, принимавших микофенолата мофетила в комбинации с другими иммуносупрессантами в период беременности, см. раздел 6.6.

*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения*

Зарегистрированы отдельные сообщения об интерстициальной болезни легких и легочном фиброзе у пациентов, получавших микофенолата мофетила в комбинации с другими иммуносупрессантами, некоторые из этих случаев закончились летальным исходом. Также сообщалось о бронхоэктазии у детей и взрослых.

*Нарушения со стороны иммунной системы*

Сообщалось о случаях развития гипогаммаглобулинемии у пациентов, получавших микофенолата мофетила в комбинации с другими иммуносупрессантами.

*Общие нарушения и реакции в месте введения*

В ходе базовых клинических исследований очень часто сообщалось о развитии отеков, включая периферический отек, отеки лица и мошонки. Также очень часто сообщалось о скелетно-мышечной боли в виде миалгии, болей в шее и спине.

В постмаркетинговый период был описан впервые возникший острый воспалительный синдром, связанный с ингибиторами синтеза пуринов. Данный синдром описывался как парадоксальная провоспалительная реакция, вызванная микофенолатом мофетилом и микофеноловой кислотой. Указанная реакция характеризуется лихорадкой, артралгией, артритом, мышечной болью и повышением уровня воспалительных маркеров. Согласно литературным отчетам после прекращения применения препарата отмечается быстрое улучшение состояния.

*Особые группы пациентов*

*Пациенты пожилого возраста*

Пациенты пожилого возраста (≥65 лет) могут быть подвержены повышенному риску развития нежелательных реакций вследствие иммуносупрессии. Пациенты пожилого возраста, получающие препарат [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] в рамках комбинированной иммуносупрессивной терапии могут быть подвержены повышенному риску развития некоторых инфекций (включая тканевую инвазивную форму манифестной цитомегаловирусной инфекции) и, возможно, желудочно-кишечных кровотечений и отека легких по сравнению с пациентами более молодого возраста.

**Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях**

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации ЛП с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» ЛП. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях ЛП через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

<http://www.ndda.kz>

**4.9 Передозировка**

Сообщения о передозировке микофенолата мофетилом были получены в ходе клинических исследований и в период пострегистрационного применения. В большинстве случаев нежелательных явлений не зарегистрировано. Наблюдавшиеся при передозировке нежелательные реакции совпадали с известным профилем безопасности препарата.

Ожидается, что передозировка микофенолата мофетилом может привести к чрезмерной иммуносупрессии и повышению восприимчивости к инфекциям, а также к подавлению функции костного мозга (см. раздел 4.4). В случае развития нейтропении необходимо прервать лечение препаратом [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] или уменьшить дозу (см. раздел 4.4).

Возможность выведения клинически значимых уровней МФК или МФКГ с помощью гемодиализа маловероятна. Секвестранты жёлчных кислот, такие как, холестирамин, снижая энтерогепатическую рециркуляцию препарата, могут выводить МФК (см. раздел 5.2).

**5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

**5.1 Фармакодинамические свойства**

Фармакотерапевтическая группа: Иммуносупрессанты. Иммуносупрессанты селективные. Микофеноловая кислота.

Код АТХ L04AA06

*Механизм действия*

Микофенолата мофетил представляет собой 2-морфолиноэтиловый эфир микофеноловой кислоты (МФК). МФК − мощный селективный неконкурентный и обратимый ингибитор инозинмонофосфатдегидрогеназы (ИМФДГ), который подавляет синтез гуанозиновых нуклеотидов *de novo*, без встраивания в структуру ДНК. МФК оказывает более выраженное цитостатическое действие на лимфоциты, чем на другие клетки, поскольку пролиферация Т- и В-лимфоцитов очень сильно зависит от синтеза пуринов *de novo*, в то время как клетки других типов могут переходить на «реутилизационные» пути метаболизма.

**5.2 Фармакокинетические свойства**

*Абсорбция*

После перорального приема происходит быстрое и полное всасывание и полный пресистемный метаболизм микофенолата мофетила с образованием активного метаболита – микофеноловой кислоты (МФК). Как свидетельствуют показатели подавления острого отторжения после трансплантации почки, действие микофенолата мофетила в качестве иммуносупрессанта коррелирует с концентрацией МФК. Биодоступность микофенолата мофетила при пероральном приеме, в соответствии с величиной площади под кривой «концентрация – время» (AUC МФК), составляет, в среднем, 94% от таковой при его внутривенном введении. Прием пищи на степень абсорбции микофенолата мофетила (AUC МФК) в дозе 1.5 г два раза в сутки у пациентов после трансплантации почки не влияет. Однако, Сmax МФК при приеме препарата во время еды снижается на 40%.

После перорального приема концентрации микофенолата мофетила в плазме не определяются.

*Распределение*

Как правило, примерно через 6−12 часов после приема препарата наблюдается вторичное повышение концентрации МФК в плазме, что свидетельствует о энтерогепатической рециркуляции препарата. При одновременном применении холестирамина (4 г три раза в сутки) значение AUC МФКснижается примерно на 40%, что свидетельствует о прерывании энтерогепатической рециркуляции. В клинически значимых концентрациях МФК на 97% связывается с альбумином плазмы.

*Биотрансформация*

МФК метаболизируется преимущественно под действием глюкуронилтрансферазы (изоформа UGT1A9) с образованием фармакологически неактивного фенольного глюкуронида МФК (МФКГ). *In vivo* МФКГ в ходе энтерогепатической рециркуляции превращается в свободную МФК. Также образуется второстепенный ацилглюкуронид. Ацилглюкуронид обладает фармакологической активностью и, предположительно, обусловливает некоторые из побочных эффектов микофенолата мофетила (диарея, лейкопения).

*Элиминация*

Незначительные количества препарата (<1% дозы) выводятся с мочой в виде МФК. После перорального приема радиоактивно меченного микофенолата мофетила 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 при гемодиализе не удаляются. Однако при высоких концентрациях МФКГ (>100 мкг/мл) некоторая его часть удаляется. Секвестранты жёлчных кислот, такие как, холестирамин, снижают AUC МФК, прерывая энтерогепатическую рециркуляцию (см. раздел 4.9).

Распределение МФК зависит от нескольких транспортных соединений. Транспортный полипептид органических анионов (ТПОА) и белок 2, ассоциированный с множественной лекарственной устойчивостью (БАМЛУ2) участвуют в распределении МФК; изоформы ТПОА, БАМЛУ2 и белок резистентности рака молочной железы (БРРМЖ) являются транспортными соединениями, связанными экскрецией желчи глюкуронидами. Белок 1, ассоциированный с множественной лекарственной устойчивостью (БАМЛУ1), также способен транспортировать МФК, однако его действие, по всей видимости, ограничивается процессом абсорбции. В почке МФК и его метаболиты потенциально взаимодействуют с почечными транспортными полипептидами органических анионов.

В раннем посттрансплантационном периоде (<40 дней после пересадки почки, сердца и печени) средние величины AUC МФК были примерно на 30% ниже, а Cmax – примерно на 40% ниже, чем в позднем посттрансплантационном периоде (3-6 месяцев после пересадки).

*Особые группы пациентов*

*Пациенты с нарушением функции почек*

В исследовании применения однократной дозы (по 6 пациентов/группа) у пациентов с тяжелой степенью хронической почечной недостаточности (скорость клубочковой фильтрации <25 мл/мин/1.73 м2) средняя величина AUC МФК в плазме была на 28−75% выше, чем у здоровых добровольцев или у пациентов с более легкой степенью нарушения функции почек. После приема однократной дозы средняя величина AUC МФКГ была в 3−6 раз выше у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, чем у пациентов с нарушением функции почек умеренной степени или у здоровых добровольцев, что согласуется с известными данными о выведении МФКГ почками. Применение многократных доз микофенолата мофетила у пациентов с тяжелой степенью хронической почечной недостаточности не изучалось. Данные в отношении пациентов с тяжелой степенью хронической почечной недостаточности после трансплантации сердца или печени отсутствуют.

*Отсроченная функция почечного трансплантата*

У пациентов с задержкой восстановления функции почечного трансплантата средняя величина AUC0-12 МФК была сравнима с таковой у пациентов, у которых трансплантат начинал функционировать после пересадки без задержки. Средняя величина AUC0-12 МФКГ в плазме была в 2-3 раза выше, чем у пациентов, у которых трансплантат начинал функционировать после пересадки без задержки. У пациентов с задержкой восстановления функции почечного трансплантата может наблюдаться транзиторное увеличение свободной фракции и концентрации МФК в плазме крови. Коррекция дозы препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] очевидно не требуется.

*Пациенты с нарушением функции печени*

У добровольцев с алкогольным циррозом печени процессы глюкуронирования МФК в целом не были затронуты в результате процессов в результате паренхиматозных поражений печени. Влияние печеночной патологии на этот процесс, вероятно, зависит от конкретного заболевания. Однако заболевание печени с преимущественным поражением желчевыводящих путей, например, первичный билиарный цирроз печени, может оказывать другой эффект.

*Пациенты пожилого возраста*

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

*Пациенты, принимающие пероральные контрацептивы*

В исследовании с участием 18 женщин не переносивших трансплантацию органов (не принимавших другие иммуносупрессанты) при одновременном приеме микофенолата мофетила (1 г два раза в сутки) с комбинированными пероральными контрацептивами, содержащими этинилэстрадиол (0.02−0.04 мг) и левоноргестрел (0.05−0.2 мг), дезогестрел (0.15 мг) или гестоден (0.05−0.1 мг) на протяжении 3 последовательных менструальных циклов, клинически значимого воздействия микофенолата мофетила на подавление овуляции под действием пероральных контрацептивов не выявлено. Сывороточные концентрации лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и прогестерона не были подвержены значительному влиянию. Совместное применение микофенолата мофетила не оказывает влияния на фармакокинетику пероральных контрацептивов (см. также раздел 4.5).

**5.3 Данные доклинической безопасности**

В экспериментальных моделях микофенолата мофетил не обладал действием, способствующим образованию опухолей. Применение максимальной дозы препарата в исследованиях канцерогенности у животных привело к приблизительно 2-х - 3-х кратному повышению системной экспозиции (AUC или Сmax), наблюдавшейся у пациентов с почечным трансплантатом (рекомендованная терапевтическая доза 2 г в сутки) и к 1.3-х - 2-х кратному повышению системной экспозиции (AUC или Сmax), наблюдавшейся у пациентов с сердечным трансплантатом (рекомендованная терапевтическая доза 3 г в сутки).

Два анализа на генотоксичность (анализ клеток лимфомы мышей *in vitro* и микроядерный тест на клетках костного мозга *in vivo*) продемонстрировали, что микофенолата мофетил потенциально способен вызывать хромосомные аберрации. Данные эффекты могут быть связаны с механизмом действия препарата, т. е. с ингибированием синтеза нуклеотидов в чувствительных клетках. Другие тесты *in vitro* на выявление генных мутаций не продемонстрировали генотоксической активности.

Микофенолата мофетил не оказывал влияния на фертильность самцов крыс при приеме пероральных доз до 20 мг/кг/сут. Системная экспозиция при применении этой дозы превышала терапевтическую экспозицию, наблюдавшуюся у пациентов с почечным трансплантатом (рекомендованная терапевтическая доза 2 г в сутки) в 2-3 раза и у пациентов с сердечным трансплантатом (рекомендованная терапевтическая доза 3 г в сутки) в 1.3-2 раза. В исследовании репродуктивной токсичности применение пероральных доз препарата 4.5 мг/кг/сут у самок крыс вызывало пороки развития (включая анофтальмию, агнатию и гидроцефалию) в первом поколении потомства без токсического действия на материнский организм. Системная экспозиция при применении этой дозы превышала терапевтическую экспозицию, наблюдавшуюся у пациентов с почечным трансплантатом (рекомендованная терапевтическая доза 2 г в сутки) приблизительно в 0.5 раза и у пациентов с сердечным трансплантатом (рекомендованная терапевтическая доза 3 г в сутки) приблизительно в 0.3 раза. У самок или в последующих поколениях потомства влияния на фертильность или репродуктивность не отмечалось.

В исследованиях тератогенности отмечалась резорбция плода и пороки развития у потомства крыс при введении доз 6 мг/кг/сут (включая анофтальмию, агнатию и гидроцефалию) и кроликов при введении доз 90 мг/кг/сут (включая сердечно-сосудистые и почечные аномалии, такие как эктопия сердца и почек, диафрагмальные и пупочные грыжи) без токсического действия на материнский организм. Системная экспозиция при применении этих доз превышала терапевтическую экспозицию, наблюдавшуюся у пациентов с почечным трансплантатом (рекомендованная терапевтическая доза 2 г в сутки) приблизительно или менее чем в 0.5 раза и у пациентов с сердечным трансплантатом (рекомендованная терапевтическая доза 3 г в сутки) приблизительно в 0.3 раза (см. раздел 4.6).

В исследованиях токсичности микофенолата мофетила у крыс, мышей, собак и обезьян основные поражения локализовались в кроветворных и лимфоидных органах. Поражения возникали при уровне системной экспозиции, эквивалентном или ниже экспозиции при назначении рекомендованной терапевтической дозы 2 г/сутки реципиентам почечного трансплантата. Желудочно-кишечные поражения возникали у собак при системной экспозиции, эквивалентной или ниже терапевтической экспозиции при приеме рекомендованной дозы. Желудочно-кишечные и почечные поражения, указывающие на обезвоживание, также наблюдались у обезьян при применении самой высокой дозы (уровень системной экспозиции, эквивалентный или выше экспозиции при приеме терапевтических доз). Доклинический профиль токсичности микофенолата мофетила по-видимому соответствует профилю нежелательных событий, отмеченных в ходе клинических исследований с участием людей, что в настоящее время обеспечивает актуальные данные безопасности (см. раздел 4.8).

**6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

**6.1 Перечень вспомогательных веществ**

[согласно НД РК]

xxxxx

xxxxx

xxxxx

xxxxx

**6.2 Несовместимость**

Не применимо.

**6.3 Срок годности**

[согласно НД РК]

Не применять по истечении срока годности.

**6.4 Особые меры предосторожности при хранении**

[условия хранения согласно НД РК]

Хранить в недоступном для детей месте!

**6.5 Форма выпуска и упаковка**

[Описание упаковки согласно НД РК]

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

Любое неиспользованное количество лекарственного препарата или отходы следует уничтожить в установленном порядке.

**6.7 Условия отпуска из аптек**

По рецепту

**7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

[Заполняется на национальном уровне]

**7.1 ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

[Заполняется на национальном уровне]

**8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

[Заполняется на национальном уровне]

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

[Заполняется на национальном уровне]

**10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

Общая характеристика лекарственного средства доступна на официальном сайте [www.ndda.kz](http://www.ndda.kz)