

**ИНСТРУКЦИЯ  
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА  
ФЛОМИРЕН**

**Регистрационный номер:** ЛП-006044 от 17.01.2020

**Торговое наименование:** Фломирэн

**Международное непатентованное или группировочное наименование:** микофенолата мофетил

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой

**Состав**

*Действующее вещество:* микофенолата мофетил 250,0 мг или 500,0 мг.

*Вспомогательные вещества:* кроскармеллоза натрия – 15,0 мг или 30,0 мг; повидон К90 – 12,0 мг или 24,0 мг; целлюлоза микрокристаллическая 101 – 60,0 мг или 120,0 мг; кремния диоксид коллоидный – 4,0 мг или 8,0 мг; магния стеарат – 4,0 мг или 8,0 мг.

*Пленочная оболочка:* поливиниловый спирт – 2,0 мг или 4,0 мг; макрогол 4000 – 1,01 мг или 2,02 мг; тальк – 0,74 мг или 1,48 мг; титана диоксид – 1,25 мг или 2,50 мг.

**Описание**

*Для дозировки 250 мг:* круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

*Для дозировки 500 мг:* овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

**Фармакотерапевтическая группа:** иммунодепрессивное средство.

**Код АТХ:** L04AA06

**Фармакологические свойства**

**Фармакодинамика**

Микофенолата мофетил (ММФ) представляет собой 2-морфолиноэтиловый эфир микофеноловой кислоты (МФК). МФК - мощный селективный неконкурентный и обратимый ингибитор инозинмонофосфатдегидрогеназы (ИМФДГ), который подавляет синтез гуанозинового нуклеотида *de novo*. Механизм, путем которого МФК подавляет ферментную активность ИМФДГ, по-видимому, связан с тем, что МФК структурно имитирует как кофактор никотинамиддинуклеотидфосфата, так и катализирующую молекулу воды. Это препятствует окислению ИМФ в ксантозо-5-монофосфат - важнейший этап биосинтеза гуанозинового нуклеотида *de novo*. 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 обходные пути метаболизма.

**Эффективность**

В клинических исследованиях по профилактике отторжения после пересадки почки, сердца и печени микофенолата мофетил применяли в комбинации со следующими препаратами: иммуноглобулином антилимфоцитарным, ОКТЗ (ортклон мышинных моноклональных антител), циклоспорином и глюкокортикостероидами.

Профилактика отторжения трансплантатов

*Взрослые*

Безопасность и эффективность микофенолата мофетила в комбинации с глюкокортикостероидами и циклоспорином оценивались у пациентов после трансплантации почки, сердца и печени.

*Дети*

Безопасность, фармакокинетика и эффективность микофенолата мофетил в комбинации с глюкокортикостероидами и циклоспорином у детей после трансплантации почки оценивались в открытом, многоцентровом исследовании при участии 100 детей в возрасте от 3 месяцев до 18 лет.

Трансплантация почки

*Взрослые*

В комбинации с глюкокортикостероидами и циклоспорином микофенолата мофетил статистически достоверно снижал частоту развития неэффективности терапии в первые 6 месяцев после трансплантации и гистологически доказанного отторжения в ходе терапии, в дозе 2 г/сутки снижает кумулятивную частоту гибели трансплантата и летальности за 12 месяцев после трансплантации почки, но в дозе 3 г в сутки увеличивает частоту преждевременного выбывания из исследования по любой причине.

*Дети*

У детей после трансплантации почки во всех возрастных группах прием микофенолата мофетила (порошок для приготовления суспензии) осуществлялся в дозах 600 мг/м<sup>2</sup> два раза в день (до 1 г два раза в день).

Общая частота случаев гистологически доказанного отторжения к 6 месяцу посттрансплантационного периода была сравнима со значениями данного показателя у взрослых и была сходной в различных возрастных группах. Суммарная частота гибели трансплантата (5%) и летальности (2%) за 12 месяцев после трансплантации была сравнима со значениями, наблюдавшимися у взрослых, перенесших трансплантацию почки.

Трансплантация сердца

**Отторжение.** Различий в частоте гистологически доказанного отторжения, приведшего к нарушению гемодинамики, в группах микофенолата мофетила и азатиоприна не было.

**Выживаемость.** По показателю летальности и повторных трансплантаций при пересадке сердца ММФ превосходит азатиоприн.

#### Трансплантация печени

Микофенолата мофетил в комбинации с глюкокортикостероидами и циклоспорином более эффективно, чем азатиоприн, предотвращал острое отторжение и обеспечивал такую же выживаемость, как азатиоприн.

#### **Доклинические данные по безопасности**

Применение максимальных доз препарата в исследованиях канцерогенности у животных приводило к ~ 2-3-х кратному увеличению системной экспозиции (площадь под кривой «концентрация-время» АUC или максимальная концентрация С<sub>max</sub>) по сравнению с таковой у пациентов после трансплантации почки (получающих препарат в рекомендованной терапевтической дозе 2 г в сутки) и к 1.3-2-х кратному увеличению по сравнению с системной экспозицией у пациентов после пересадки сердца (получающих препарат в рекомендованной терапевтической дозе 3 г в сутки). При этом ММФ не стимулировал образование опухолей и не влиял на фертильность самцов крыс. Два теста на генотоксичность указали на то, что в дозах, оказывающих серьезный токсический эффект, ММФ потенциально способен вызывать хромосомную нестабильность. В других тестах на генотоксичность наличие у препарата мутагенной активности не выявлено.

В экспериментах по фертильности и репродуктивности самок крыс пероральный прием препарата вызывал пороки развития (в том числе анофтальмию, агнатию и гидроцефалию) в первом поколении потомства без какого-либо токсического действия на мать. В последующих поколениях потомства влияния на фертильности и репродуктивность не отмечалось.

В исследованиях тератогенности отмечалась резорбция плодов и врожденные пороки развития у потомства (включая анофтальмию, агнатию и гидроцефалию у крыс и пороки развития сердечно-сосудистой системы, почек, эктопию сердца и почек, диафрагмальные и пупочные грыжи у потомства кроликов) без признаков токсического действия на мать.

В токсикологических исследованиях ММФ на животных основные поражения локализовались в кроветворных и лимфоидных органах и возникали при таком уровне системной экспозиции препарата, который эквивалентен или меньше уровня экспозиции при приеме клинической дозы 2 г в сутки, рекомендованной пациентам после пересадки почки. Профиль неклинической токсичности ММФ совпадает с нежелательными явлениями, отмеченными в клинических исследованиях у человека, которые позволили получить данные по безопасности, более значимые для популяции пациентов (см. раздел «Побочное действие»).

#### **Фармакокинетика**

Фармакокинетические характеристики ММФ изучались у пациентов, перенесших пересадку почки, сердца и печени. В целом, у пациентов после пересадки почки и сердца, фармакокинетический профиль МФК одинаков. В раннем посттрансплантационном периоде у пациентов, перенесших пересадку печени и получающих ММФ в дозе 1,5 г, концентрации МФК такие же, как у пациентов 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» (AUC<sub>МФК</sub>), составляет, в среднем, 94% от таковой при его внутривенном введении. После перорального приема концентрации ММФ в плазме не определяются (ниже порога определения - 0,4 мкг/мл).

В раннем посттрансплантационном периоде (до 40 дней после пересадки почки, сердца или печени) средние величины AUC<sub>МФК</sub> 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 (AUC<sub>МФК</sub>) при его применении по 1,5 г два раза в сутки у пациентов после трансплантации почки. Однако максимальная концентрация МФК при приеме микофенолата мофетила во время еды снижается на 40%.

#### **Распределение**

Как правило, примерно через 6-12 часов после приема микофенолата мофетила наблюдается вторичное повышение концентрации МФК в плазме, что свидетельствует о печеночно-кишечной рециркуляции препарата. При одновременном применении колестирамина AUC<sub>МФК</sub> 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 UGT 1A9) с образованием фармакологически неактивного фенольного глюкуронида МФК (МФКГ). In vivo МФКГ обратно превращается в свободную МФК в ходе печеночно-кишечной рециркуляции с образованием ацилглюкуронида, который обладает фармакологической активностью и возможно является причиной некоторых 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 микофенолата мофетила (<1% дозы) выводятся с мочой в виде МФК.

Клинически определяемые концентрации МФК и МФКГ не удаляются путем гемодиализа.

Однако при более высоких концентрациях МФКГ (>100 мкг/мл) некоторая его часть может быть удалена. Секвестранты желчных кислот типа колестирамина снижают  $AUC_{\text{МФК}}$ , 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.

### **Особые группы пациентов**

#### *Пациенты с почечной недостаточностью*

В исследовании с разовым пероральным приемом микофенолата мофетила у пациентов с тяжелой хронической почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации <25 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) среднее значение  $AUC_{\text{МФК}}$  в плазме было на 28-75% выше, чем у здоровых добровольцев и пациентов с менее выраженным поражением почек. После приема разовой дозы  $AUC_{\text{МФКГ}}$  было в 3-6 раз больше у пациентов 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 пациентов с задержкой функции почечного трансплантата после пересадки среднее значение  $AUC_{0-12}$  для МФК сравнимо с таковым у пациентов, 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 микофенолата мофетила у этих пациентов нет (см. раздел «Способ применения и дозы», подраздел «Дозирование в особых случаях»). Среднее значение  $AUC_{0-12}$  для МФКГ в плазме было в 2-3 раза больше, чем у пациентов, у которых трансплантат начинал функционировать после пересадки без задержки.

У пациентов с 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.

#### *Пациенты с печеночной недостаточностью*

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.

#### *Пациенты детского возраста*

У пациентов детского возраста ( $\leq 18$  лет), перенесших пересадку почки, после перорального приема ММФ в дозе 600 мг/м<sup>2</sup> 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 пациентов пожилого и старческого возраста ( $\geq 65$  лет) фармакокинетика не изучалась.

### **Показания к применению**

Препарат Фломирен применяют в виде комбинированной терапии с циклоспорином и глюкокортикостероидами.

*Взрослые и дети с площадью поверхности тела >1,5 м<sup>2</sup> (примерный детский возраст старше 14 лет):*

- профилактика острого отторжения трансплантата у пациентов после аллогенной пересадки почки.

*Взрослые:*

- профилактика острого отторжения трансплантата у пациентов после аллогенной пересадки сердца;

- профилактика острого отторжения трансплантата у пациентов после аллогенной трансплантации печени.

### **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 <1,5 м<sup>2</sup> (примерный детский возраст до 14 лет).

Беременность (применение микофенолата мофетила противопоказано во время беременности вследствие его мутагенного и тератогенного потенциала).

Женщины детородного потенциала, не использующие высокоэффективные методы контрацепции.

Женщины детородного потенциала без предварительного проведения теста на беременность, чтобы исключить непреднамеренное применение препарата при беременности.

Период грудного вскармливания.

### **С осторожностью**

Заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (в фазе обострения).

Переход с комбинированной терапии, включающей иммуносупрессанты, обладающие влиянием на печеночно-кишечную рециркуляцию МФК, например, циклоспорин, на терапию препаратами, лишенными данного эффекта, например, такролимус, сиролимус и белатацепт, и наоборот.

Одновременное применение препаратов, оказывающих влияние на печеночно-кишечный цикл МФК, например, колестирамин, севеламер, антибиотики, и глюкуронирование, например, исавуконазол.

### **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

Применение микофенолата мофетила противопоказано у женщин детородного потенциала, не использующих высокоэффективные методы контрацепции.

#### Диагностика беременности

Перед началом терапии микофенолата мофетилем у пациенток детородного потенциала 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 теста через 8-10 дней после первого теста. В случае трансплантации от умерших доноров, если возможность проведения двух отдельных тестов на беременность с интервалом 8-10 дней отсутствует (ввиду временных ограничений доступности трансплантата), первый тест на беременность должен быть проведен непосредственно перед началом терапии, а второй через 8-10 дней после первого.

Повторные тесты на беременность должны проводиться в зависимости от клинических показаний (например, после сообщения о нарушении правил контрацепции). Результаты всех тестов на беременность необходимо обсудить с пациенткой. Пациентки должны быть проинформированы, что в случае наступления беременности им необходимо незамедлительно проконсультироваться с лечащим врачом.

#### Контрацепция

##### *Женщины*

Применение микофенолата мофетила противопоказано у женщин детородного потенциала, не использующих высокоэффективные методы контрацепции.

Перед началом терапии пациенток с репродуктивным потенциалом необходимо проинформировать о повышенном риске смерти плода и врожденных пороках развития; следует провести консультацию о мерах предотвращения беременности и ее планировании. Женщины детородного потенциала должны использовать два надежных метода контрацепции одновременно (поскольку потенциально возможно снижение концентрации гормонов при пероральном приеме контрацептивных препаратов на фоне терапии микофенолата мофетилем, один из которых должен быть высокоэффективным, до начала терапии, во время терапии и в течение шести недель после прекращения терапии микофенолата мофетилем, если воздержание от половой жизни невозможно.

##### *Мужчины*

Клинические данные о воздействии микофенолата мофетила на отцовский организм ограничены и не содержат свидетельств о повышенном риске развития врожденных пороков или выкидыша вследствие приема микофенолата отцом.

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.

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

Таким образом, рекомендуются следующие предупредительные меры: ведущим половую жизнь пациентам-мужчинам или половым партнерам пациентов-мужчин следует использовать надежные методы контрацепции во время лечения пациента-мужчины микофенолата мофетилем и в течение 90 дней после прекращения терапии. Пациентам-мужчинам с репродуктивным потенциалом должно быть известно о потенциальных рисках зачатия ребенка; их следует обсудить с квалифицированным медицинским специалистом.

#### Беременность

Применение микофенолата мофетила противопоказано во время беременности, так как он обладает мутагенным и тератогенным потенциалом. Микофенолата мофетил относится к группе тератогенных для человека препаратов и повышает риск спонтанных аборт (в основном, в первом триместре) и врожденных пороков развития при применении матерью во время беременности. Согласно литературным данным риск спонтанных аборт у пациенток, получавших микофенолата мофетил, составил 45-49%, в то время как у пациенток, получавших лечение другими иммуносупрессантами после трансплантации солидных органов, такой риск составляет 12-33%.

Согласно опубликованным данным у 23-27% живых новорожденных, которые подверглись воздействию микофенолата мофетила в период внутриутробного развития, наблюдались врожденные пороки развития (включая множественные

пороки развития у отдельных детей). При этом риск пороков развития у живых новорожденных составляет приблизительно 2-3% в общей популяции и приблизительно 4-5% у пациентов, перенесших трансплантацию солидных органов, получающих лечение другими иммуносупрессантами (не ММФ).

У детей пациенток, получавших лечение ММФ в комбинации с другими иммуносупрессантами во время беременности, при пострегистрационном применении наблюдались врожденные пороки развития, включая множественные пороки развития. 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 расщепленная губа, расщепленное небо, микрогнатия и гипертелоризм глазниц;
- аномалии развития глаза (например, колобома);
- аномалии сердца, такие как дефект межпредсердной и межжелудочковой перегородок;
- пороки развития пальцев (например, полидактилия, синдактилия);
- трахеоэзофагеальные пороки развития (например, атрезия пищевода);
- пороки развития нервной системы (такие как незаращение дужек позвонков);
- пороки развития почек.

Отдельные сообщения о следующих пороках развития:

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

Эти явления согласуются с данными исследований тератогенности у крыс и кроликов, в которых отмечались резорбция плодов и врожденные пороки развития; при этом токсическое действие на материнский организм отсутствовало.

#### Период грудного вскармливания

Выделяется ли микофенолата мофетил с женским грудным молоком, неизвестно. Микофенолата мофетил противопоказан в период грудного вскармливания в связи с возможностью серьезных нежелательных реакций у детей, находящихся на грудном вскармливании. Согласно данным исследований, у крыс ММФ выделяется с молоком. Значимость данной информации для человека неизвестна.

#### **Способ применения и дозы**

Внутрь.

Также см. инструкции по медицинскому применению глюкокортикостероидов и циклоспорина, которые применяются в комбинации с микофенолата мофетилом.

#### **Взрослые**

##### ***Профилактика отторжения трансплантата почки***

Прием препарата необходимо начать в течение 72 часов после проведения операции трансплантации. Пациентам 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 1,5 г два раза в сутки (суточная доза 3 г) также является безопасной и эффективной, ее преимущества в плане эффективности у пациентов после пересадки почки не установлены. У пациентов, 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 1,5 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 1,5 г 2 раза в сутки (суточная доза 3 г).

#### ***Дозирование в особых случаях***

##### ***Пациенты с нейтропенией***

У пациентов с нейтропенией (абсолютное число нейтрофилов  $<1,3 \times 10^3$ /мкл) необходимо прервать лечение ММФ или уменьшить его дозу и тщательно наблюдать пациента (см. раздел «Особые указания»).

##### ***Пациенты с почечной недостаточностью***

У пациентов, перенесших пересадку почки, с тяжелой хронической почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации менее 25 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) вне ближайшего посттрансплантационного периода следует избегать доз выше 1 г 2 раза в сутки.

Коррекция дозы пациентам с задержкой функции почечного трансплантата не рекомендуется, однако таким пациентам необходимо тщательное наблюдение (см. раздел «Фармакологические свойства»).

Данные по пациентам с тяжелой почечной недостаточностью, перенесшим пересадку сердца или печени, отсутствуют.

##### ***Пациенты с печеночной недостаточностью***

Пациентам, перенесшим пересадку почки и имеющим тяжелое поражение паренхимы печени, коррекция дозы не рекомендуется (см. раздел «Фармакологические свойства»). Данные по пациентам с тяжелым поражением паренхимы печени, перенесшим пересадку сердца, отсутствуют.

У пациентов пожилого и старческого возраста ( $\geq 65$  лет), перенесших пересадку почки, рекомендуемая доза равняется 1 г 2 раза в сутки, а после пересадки сердца или печени – 1,5 г 2 раза в сутки (см. раздел «Особые указания»).

*Пациенты детского возраста:*

- профилактика отторжения трансплантата почки: у пациентов детского возраста, перенесших трансплантацию почки, при площади поверхности более  $1,5 \text{ м}^2$  возможно применение таблеток по 1 г два раза в сутки (суточная доза 2 г);

- данные по безопасности и эффективности препарата у пациентов детского возраста после пересадки сердца или печени отсутствуют.

### **Побочное действие**

#### Нежелательные реакции, отмечавшиеся в ходе клинических исследований

Основные нежелательные реакции, связанные с применением микофенолата мофетила в комбинации с циклоспорином и глюкокортикостероидами, включают диарею, лейкопению, сепсис и рвоту. Также существуют данные о повышении частоты развития некоторых типов инфекций (см. раздел «Особые указания»).

#### *Злокачественные новообразования*

У пациентов, которые получают комбинированную иммуносупрессивную терапию, в том числе микофенолата мофетил отмечается повышенный риск развития лимфом и других злокачественных новообразований, особенно новообразований кожи (см. раздел «Особые указания»). Лимфопролиферативное заболевание или лимфома развилась у 0,6% пациентов, получавших микофенолата мофетил (2 или 3 г в сутки) в комбинации с другими иммуносупрессантами после трансплантации почки (данные по дозе 2 г), сердца или печени в контролируемых клинических исследованиях. После пересадки пациентов наблюдали, как минимум, в течение 1 года. Немеланомные формы карцином кожи развились у 3,6% пациентов, другие типы злокачественных новообразований - у 1,1% пациентов. Трехлетние данные по безопасности у пациентов после пересадки почки или сердца не выявили каких-либо неожиданных изменений в показателе частоты развития злокачественных новообразований по сравнению с годовыми показателями. После пересадки печени пациентов наблюдали в течение 1-3 лет.

#### *Оппортунистические инфекции*

У всех посттрансплантационных пациентов риск развития оппортунистических инфекций повышен; по мере увеличения общей иммуносупрессивной нагрузки данный риск возрастает (см. раздел «Особые указания»).

Наиболее частыми оппортунистическими инфекциями у пациентов, получавших микофенолата мофетил (2 или 3 г в сутки) одновременно с другими иммуносупрессантами после пересадки почки (данные по дозе 2 г), сердца и печени в контролируемых клинических исследованиях, были инфекции, вызванные *Candida mucocutaneous*, цитомегаловирусная (ЦМВ) вирусемия/ЦМВ синдром и простой герпес (*Herpes simplex*).

Пациентов наблюдали, как минимум, в течение 1 года после пересадки. Доля пациентов с ЦМВ вирусемией/синдромом составила 13,5%.

#### *Пациенты детского возраста*

Тип нежелательных реакций и частота их возникновения в клиническом исследовании при пероральном приеме  $600 \text{ мг/м}^2$  ММФ 2 раза в сутки у детей в возрасте от 2 до 18 лет ( $n=92$ ) в целом не отличались от таковых у взрослых пациентов, получавших препарат в дозе 1 г 2 раза в сутки. Однако, такие нежелательные реакции как диарея, сепсис, лейкопения, анемия, инфекции чаще встречались у детей, особенно в возрасте до 6 лет.

#### *Пациенты пожилого возраста*

Пациенты пожилого возраста ( $\geq 65$  лет) могут в целом быть подвержены большему риску развития нежелательных реакций из-за иммуносупрессии.

У пациентов пожилого возраста, получающих препарат микофенолата мофетил в рамках комбинированной иммуносупрессивной терапии, риск некоторых инфекций (включая тканевые инвазивные формы манифестной цитомегаловирусной инфекции), а также, возможно, желудочно-кишечных кровотечений и отека легких может быть выше, чем у пациентов более молодого возраста.

#### *Другие нежелательные реакции*

Нежелательные реакции, вероятно или возможно связанные с применением микофенолата мофетила, которые отмечались у  $\geq 1/10$  и у  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$  пациентов, получавших препарат после пересадки почки (данные о дозе 2 г), сердца и печени в ходе контролируемых клинических исследований, представлены в Таблице.

В рамках классов систем органов нежелательные эффекты сгруппированы по частоте с использованием следующих категорий: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечасто (от  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ); редко (от  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ); очень редко ( $< 1/10000$ ); частота неизвестна (по имеющимся данным оценить частоту невозможно). В рамках каждой категории частоты нежелательные эффекты представлены в порядке уменьшения степени серьезности.

*Таблица.* Нежелательные реакции, вероятно или возможно связанные с применением микофенолата мофетила, и отмечавшиеся у пациентов, которые получали микофенолата мофетил в комбинации с циклоспорином и глюкокортикостероидами после пересадки почки, сердца и печени в рамках клинических исследований.

Классы и системы органов		Нежелательные реакции
Инфекционные и паразитарные заболевания	Очень часто	Сепсис, кандидоз желудочно-кишечного тракта, инфекция мочевыводящих путей, простой герпес, опоясывающий герпес
	Часто	Пневмония, грипп, инфекции дыхательных путей, респираторный менингит, инфекции желудочно-кишечного тракта, кандидоз, гастроэнтерит, инфекция, бронхит, фарингит, синусит, грибковая инфекция кожи, кандидоз кожи, вагинальный кандидоз, ринит
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	Очень часто	-
	Часто	Рак кожи, доброкачественное новообразование кожи
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Очень часто	Лейкопения, тромбоцитопения, анемия
	Часто	Панцитопения, лейкоцитоз
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Очень часто	-
	Часто	Ацидоз, гиперкалиемия, гипокалиемия, гипергликемия, гипомагниемия, гипокальциемия, гиперхолестеринемия, гиперлипидемия, гипофосфатемия, гиперурикемия, подагра, анорексия
Нарушения психики	Очень часто	-
	Часто	Возбуждение, спутанность сознания, депрессия, тревога, нарушение мышления, бессонница
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	-
	Часто	Судороги, гипертонус, тремор, сонливость, миастенический синдром, головокружение, головная боль, парестезия, дисгевзия
Нарушения со стороны сердца	Очень часто	-
	Часто	Тахикардия
Нарушения со стороны сосудов	Очень часто	-
	Часто	Артериальная гипотензия, артериальная гипертензия, вазодилатация
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Очень часто	-
	Часто	Плевральный выпот, одышка, кашель
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Очень часто	Рвота, боль в животе, диарея, тошнота
	Часто	Желудочно-кишечное кровотечение, перитонит, кишечная непроходимость, колит, язва желудка, язва двенадцатиперстной кишки, гастрит, эзофагит, стоматит, запор, диспепсия, метеоризм, отрыжка
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Очень часто	-
	Часто	Гепатит, желтуха, гипербилирубинемия
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Очень часто	-
	Часто	Гипертрофия кожи, сыпь, акне, алопеция
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Очень часто	-
	Часто	Артралгия

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Очень часто	-
	Часто	Почечная недостаточность
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Очень часто	-
	Часто	Отек, лихорадка, озноб, боль, недомогание, астения
Лабораторные и инструментальные данные	Очень часто	-
	Часто	Повышение активности печеночных ферментов, повышение уровня креатинина в крови, повышение уровня лактатдегидрогеназы в крови, повышение уровня мочевины в крови, повышение активности щелочной фосфатазы в крови, снижение массы тела

Примечание: 501 (2 г микофенолата мофетила в сутки), 289 (3 г микофенолата мофетила в сутки) и 277 (2 г в/в/3 г внутрь микофенолата мофетила в сутки) пациентов получили препарат в ходе клинических исследований для предотвращения отторжения трансплантатов почки, сердца и печени соответственно.

#### Нежелательные реакции, отмечавшиеся при пострегистрационном применении

Типы нежелательных реакций, наблюдавшихся при пострегистрационном применении микофенолата мофетила, были сходными с таковыми в контролируемых клинических исследованиях у пациентов после пересадки почки, сердца и печени. Дополнительные нежелательные реакции, зарегистрированные в пострегистрационном периоде, описаны ниже с указанием соответствующей частоты в скобках (если установлена).

#### *Желудочно-кишечный тракт*

Гиперплазия десен ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), колит, включая цитомегаловирусный колит ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), панкреатит ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ) и атрофия ворсинок кишечника.

#### *Инфекции*

Серьезные, жизнеугрожающие инфекции, включая менингит, эндокардит, туберкулез и атипичную микобактериальную инфекцию.

У пациентов, получавших иммуносупрессанты, в том числе микофенолата мофетил, отмечались случаи нефропатии, ассоциированной с ВК-вирусом, а также прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ), ассоциированной с JC-вирусом.

Отмечались агранулоцитоз ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ) и нейтропения.

Таким образом пациенты, получающие препарат микофенолата мофетил, должны находиться под регулярным наблюдением (см. раздел «Особые указания»).

Также сообщалось о развитии апластической анемии и угнетении костного мозга у пациентов, получавших терапию микофенолата мофетиллом, некоторые из этих случаев были с летальным исходом.

#### *Нарушения со стороны крови и лимфатической системы*

У пациентов, получавших лечение микофенолата мофетиллом, отмечались случаи парциальной красноклеточной аплазии (ПККА) (см. раздел «Особые указания»). Наблюдались отдельные случаи патологической морфологии нейтрофилов (включая приобретенную аномалию Пельгера-Хьюэрта), не сопровождавшиеся нарушением функции нейтрофилов. Данные изменения могут свидетельствовать о сдвиге степени зрелости нейтрофилов влево в анализах крови, что может быть ошибочно расценено как признаки инфекции у пациентов с иммуносупрессией (как, например, у пациентов, получающих микофенолата мофетил).

#### *Гиперчувствительность*

Отмечались реакции гиперчувствительности, включая ангионевротический отек и анафилактические реакции.

#### *Влияние на течение беременности послеродовые и перинатальные состояния*

У пациенток, получавших микофенолата мофетил, зарегистрированы случаи самопроизвольного выкидыша, в основном в I триместре беременности (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

#### *Врожденные нарушения*

В пострегистрационном периоде отмечались случаи врожденных пороков развития у детей пациенток, принимавших микофенолата мофетил во время беременности в комбинации с другими иммуносупрессантами (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

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

У пациентов, получавших лечение микофенолата мофетиллом в комбинации с другими иммуносупрессантами, зарегистрированы отдельные сообщения об интерстициальном заболевании легких и легочном фиброзе; некоторые из этих случаев были с летальным исходом. Кроме того, отмечались случаи бронхоэктаза у детей и взрослых (частота неизвестна).

#### *Нарушения со стороны иммунной системы*

У пациентов, получавших препарат микофенолата мофетил в комбинации с другими иммуносупрессантами, отмечалась гипогаммаглобулинемия (частота неизвестна).



## **Передозировка**

Данные о передозировке ММФ были получены в клинических исследованиях и при пострегистрационном применении. В большинстве случаев данных о нежелательных явлениях не зарегистрировано. Если при передозировке наблюдались нежелательные явления, они совпадали с известным профилем безопасности препарата.

Ожидается, что передозировка ММФ вероятно приведет к чрезмерной иммуносупрессии (как следствие этого к повышению чувствительности к инфекциям) и угнетению костного мозга (см. раздел «Особые указания»). В случае развития нейтропении необходимо прервать лечение ММФ или уменьшить дозу (см. раздел «Особые указания»).

МФК нельзя удалить из организма методом гемодиализа. Однако, при высоких концентрациях МФКГ в плазме (>100 мкг/мл) небольшие его количества все-таки выводятся. Препараты, связывающие желчные кислоты, например, колестирамин, могут способствовать устранению МФК из организма, увеличивая его экскрецию.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

### Ацикловир

При одновременном применении ММФ и ацикловира наблюдались более высокие концентрации ацикловира в плазме, чем при применении только ацикловира. Изменения показателей фармакокинетики (а именно, повышение концентрации МФКГ на 8%) МФКГ (фенольный глюкуронид МФК) были минимальными и не считаются клинически значимыми. Поскольку плазменные концентрации МФКГ, как и ацикловира, повышаются при почечной недостаточности, есть вероятность, что ММФ 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 с антацидами (алюминия и магния гидроксид) и с ингибиторами протонного насоса (лансопризол и пантопризол) наблюдалось снижение концентрации МФК. Однако значительная разница между частотами отторжения трансплантата у пациентов, принимающих препарат микофенолата мофетил одновременно с препаратами ИПН и без таковых, отсутствовала. Данное заключение теоретически распространяется и на все антациды, так как при приеме магния и алюминия гидроксида одновременно с микофенолата мофетилем концентрация МФК снижается в гораздо меньшей степени, чем при одновременном приеме микофенолата мофетила с ИПН.

### Лекарственные препараты, которые влияют на печеночно-кишечную циркуляцию (например, колестирамин, циклоспорин, антибиотики)

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

### Колестирамин

После применения разовой дозы ММФ 1,5 г у здоровых добровольцев, предварительно принимавших по 4 г колестирамина 3 раза в сутки на протяжении 4 дней, наблюдалось уменьшение AUC<sub>МФК</sub> на 40% (см. разделы «Фармакологические свойства» и «Особые указания»). Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении из-за возможности снижения эффективности микофенолата мофетила.

### Циклоспорин

ММФ не влияет на фармакокинетику циклоспорина. Однако, при прекращении одновременного применения циклоспорина следует ожидать увеличения AUC<sub>МФК</sub> ~30%. Циклоспорин влияет на печеночно-кишечную рециркуляцию МФК, что может привести к снижению экспозиции МФК примерно на 30-50% у пациентов после трансплантации почек, получающих микофенолата мофетил и циклоспорин (по сравнению с пациентами, получающими сиролимус или белатацепт с аналогичными дозами ММФ (см. раздел «Особые указания»). Напротив, при переходе пациентов с терапии циклоспорином на терапию иммуносупрессантами, не влияющими на печеночно-кишечную рециркуляцию МФК, следует ожидать изменение экспозиции МФК.

*Антибиотики, приводящие к гибели бактерий, продуцирующих β-глюкуронидазу в кишечнике (например, антибиотики из группы аминогликозидов, цефалоспоринов, фторхинолонов и пенициллинов), могут нарушать печеночно-кишечную рециркуляцию МФКГ/МФК, что, в свою очередь, может привести к снижению системной экспозиции МФК.*

Доступна информация о следующих антибиотиках.

### Ципрофлоксацин или амоксициллин в комбинации с клавулановой кислотой

У пациентов после трансплантации почек в дни непосредственно после перорального приема ципрофлоксацина или амоксициллина в комбинации с клавулановой кислотой наблюдается снижение минимальной концентрации МФК на ~50%. При продолжении антибактериальной терапии данный эффект снижается, а после прекращения терапии - исчезает в течение нескольких дней. Изменение минимальной концентрации может неадекватно отражать изменение суммарной экспозиции МФК.

Таким образом, изменение дозы микофенолата мофетила обычно не требуется при отсутствии клинических признаков дисфункции трансплантата. Однако, в ходе комбинированной терапии и в течение нескольких дней после завершения приема антибиотиков пациентам необходим тщательный клинический мониторинг.

### Норфлоксацин и метронидазол

У здоровых добровольцев значимого взаимодействия при одновременном применении препарата микофенолата мофетила отдельно с норфлоксацином или метронидазолом не наблюдалось. После однократного применения микофенолата мофетила в комбинации с норфлоксацином и метронидазолом экспозиция МФК снижалась на ~30%.

### Триметоприм/сульфаметоксазол

Влияния на биодоступность МФК не отмечалось.

#### Лекарственные препараты, влияющие на глюкуронирование (исавуконазол и телмисартан)

При одновременном применении с препаратами, ингибирующими глюкуронирование МФК, ее экспозиция может увеличиться.

Таким образом, при одновременном применении препарата Фломирэн с препаратами, влияющими на глюкуронирование, следует соблюдать осторожность.

#### Исавуконазол

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

#### Телмисартан

Одновременное применение телмисартана с препаратом микофенолата мофетил приводит к уменьшению концентрации МФК 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 UGT1A9. Не было выявлено клинических проявлений фармакокинетического лекарственного взаимодействия при сравнении частоты отторжения трансплантата и профилей нежелательных явлений у пациентов, получающих микофенолата мофетил 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 микофенолата мофетила (см. раздел «Способ применения и дозы») 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 микофенолата мофетила не нужно.

В случае применения микофенолата мофетила и ганцикловира (или его пролекарства, например, валганцикловира) за пациентами с почечной недостаточностью следует тщательно наблюдать; также необходимо следовать рекомендациям по коррекции дозы ганцикловира.

#### Пероральные контрацептивы

При совместном применении микофенолата мофетила и пероральных контрацептивов фармакокинетика и фармакодинамика последних не изменялась.

#### Рифампицин

У пациентов, которые не принимали циклоспорин, одновременный прием микофенолата мофетила и рифампицина приводил к уменьшению экспозиции МФК на 18%-70% ( $AUC_{0-12}$ ). Рекомендуется контроль экспозиции МФК и коррекция дозы микофенолата мофетила для поддержания клинического эффекта при совместном применении.

#### Севеламер

Одновременное применение севеламера и МФК у взрослых и детей снижало  $C_{max}$  и  $AUC_{0-12}$  МФК на 30% и 25%, соответственно, без каких-либо клинических последствий (например, отторжения трансплантата). Тем не менее, рекомендуется принимать микофенолата мофетил как минимум за один час до или через три часа после приема севеламера для минимизации воздействия на всасывание МФК. Данные в отношении применения микофенолата мофетила совместно с препаратами, отличными от севеламера и связывающими фосфаты, отсутствуют.

#### Такролимус

У пациентов после пересадки печени, начавших терапию микофенолата мофетилем и такролимусом, не отмечалось значимого воздействия на  $AUC$  и  $C_{max}$  МФК (активного метаболита микофенолата мофетила). Напротив, у пациентов с печеночным трансплантатом после многократного приема микофенолата мофетила в дозе 1,5 г 2 раза в сутки  $AUC$  такролимуса возрастала примерно на 20%. У пациентов после трансплантации почек применение микофенолата мофетила, по-видимому, не влияло на концентрацию такролимуса (см. раздел «Особые указания»).

#### Живые ослабленные вакцины

Живые ослабленные вакцины не должны вводиться пациентам в состоянии иммунодепрессии. Антителообразование в ответ на другие вакцины может быть снижено (см. раздел «Особые указания»).

#### Пациенты детского возраста

Исследования взаимодействий проводились только у взрослых пациентов.

#### Возможные взаимодействия

При одновременном применении пробенецида и ММФ у обезьян 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.

#### **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 пациентов с повышенным риском рака кожи, следует ограничить воздействие солнечных и ультрафиолетовых лучей ношением соответствующей закрытой одежды и использованием солнцезащитных кремов с высоким значением защитного фактора.

### *Инфекции*

У пациентов, получающих иммуносупрессанты, включая микофенолата мофетил, существует повышенный риск развития оппортунистических инфекций (бактериальных, грибковых, вирусных и протозойных), инфекций с летальным исходом и сепсиса (см. раздел «Побочное действие»). Подобные случаи включают реактивацию латентной вирусной инфекции, например, гепатита В или С, или инфекции, вызванной полиомавирусами (нефропатия, ассоциированная с ВК-вирусом, ПМЛ, ассоциированная с JC-вирусом). Сообщалось о случаях развития гепатита вследствие реактивации вирусов гепатита В или С у пациентов-носителей вирусов гепатита В или С, получавших иммуносупрессивную терапию. Данные инфекции часто связаны с высокой общей иммуносупрессивной нагрузкой и могут приводить к серьезным нарушениям или к летальному исходу, что следует учитывать при проведении дифференциальной диагностики пациентов с иммуносупрессией и ухудшением функции почек или неврологическими симптомами.

При применении микофенолата мофетила в комбинации с другими иммуносупрессантами наблюдались случаи гипогаммаглобулинемии при рецидивирующих инфекциях. В некоторых из этих случаев переход с микофенолата мофетила на альтернативный иммуносупрессант приводил к нормализации уровней IgG в сыворотке крови.

У пациентов с рецидивирующими инфекциями, получающих микофенолата мофетил, следует измерять уровень иммуноглобулинов в сыворотке крови. При устойчивой, клинически значимой гипогаммаглобулинемии необходимо применять соответствующие клинические меры, с учетом возможных цитостатических эффектов, которые МФК оказывает на Т и В лимфоциты.

Доступны опубликованные данные о развитии бронхоэктазов у взрослых и детей, которые получали микофенолата мофетил, в комбинации с другими иммуносупрессантами. В некоторых из этих случаев переход с микофенолата мофетила на другой иммуносупрессант приводил к снижению выраженности симптомов со стороны дыхательной системы. Риск развития бронхоэктазов может быть связан с гипогаммаглобулинемией или с прямым воздействием на легкие. Также получены отдельные сообщения об интерстициальном заболевании легких и легочном фиброзе, некоторые из которых были с летальным исходом (см. раздел «Побочное действие»). Рекомендуется обследовать пациентов со стойкими легочными симптомами, такими как кашель и одышка.

### *Система крови и иммунная система*

Случаи развития ПККА наблюдались у пациентов, принимавших микофенолата мофетил в комбинации с другими иммуносупрессивными препаратами. Механизм развития ПККА при применении микофенолата мофетила не известен, равно как и вклад других иммуносупрессантов и их комбинации. В некоторых случаях ПККА была обратимой после снижения дозы микофенолата мофетила или его 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, неожиданного возникновения гематом, 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 «Способ применения и дозы», подраздел «Дозирование в особых случаях»). При возникновении нейтропении (абсолютное число нейтрофилов  $<1,3 \times 10^3/\text{мкл}$ ) необходимо прервать лечение ММФ или уменьшить дозу, при этом проводя тщательное наблюдение за этими пациентами.

### *Донорство крови*

Пациентам не следует быть донорами крови в период лечения и, как минимум, в течение 6 недель после последнего приема микофенолата мофетила.

### *Вакцинация*

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 желудочно-кишечного тракта (изъязвление 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 теоретической 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, такролимус, сиролимус и белатацепт) и наоборот. Данный переход может привести к изменению экспозиции МФК (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Терапевтический лекарственный мониторинг МФК может быть целесообразным при переходе с одного препарата комбинированной терапии на другой (например, с циклоспорина на такролимус или наоборот) или для обеспечения надлежащей иммуносупрессии у пациентов с высоким иммунологическим риском (например, риск отторжения трансплантата, терапия антибиотиками, добавление или отмена взаимодействующего препарата).

Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении препаратов, оказывающих влияние на печеночно-кишечный цикл МФК, например, колестирамин, севеламер, антибиотики, вследствие их способности понижать плазменную концентрацию и эффективность микофенолата мофетила (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Микофенолата мофетил следует принимать как минимум за один час до или через три часа после приема севеламера для минимизации воздействия на всасывание МФК.

Отношение риска и пользы одновременного применения ММФ и сиролимуса не установлено. ММФ не рекомендуется применять одновременно с азатиоприном, поскольку оба препарата угнетают костный мозг, и их одновременный прием не изучался.

#### *Тератогенность*

Микофенолат является мощным тератогеном для человека. Отмечались случаи спонтанных аборт (с частотой от 45% до 49%) и врожденных пороков развития (расчетная частота от 23% до 27%) при применении ММФ во время беременности. Таким образом, применение микофенолата мофетила противопоказано при беременности, за исключением случаев, когда приемлемая альтернатива для предотвращения отторжения трансплантата отсутствует.

Пациенток детородного потенциала следует проинформировать о рисках и необходимости следовать рекомендациям, представленным в разделе «Применение при беременности и в период грудного вскармливания» (например, методы контрацепции, тестирование на беременность), перед началом, во время лечения и после прекращения терапии микофенолата мофетилем.

Лечащему врачу следует убедиться, что женщина, принимающая микофенолат, понимает риск нанесения вреда ребенку, необходимость в эффективной контрацепции, а также необходимость незамедлительной консультации с лечащим врачом, если вероятно наступление беременности.

*Контрацепция (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»)*

Поскольку надежные клинические данные указывают на высокий риск абортов и врожденных пороков развития при применении ММФ во время беременности, следует прилагать все усилия для того, чтобы избежать наступления беременности во время лечения. Таким образом, женщины детородного потенциала должны использовать как минимум один надежный метод контрацепции (см. раздел «Противопоказания») перед началом, во время лечения и в течение шести недель после прекращения терапии микофенолата мофетилем, если воздержание от половой жизни невозможно.

Предпочтительно использовать два взаимодополняющих метода контрацепции одновременно для минимизации возможности неэффективной контрацепции и наступления незапланированной беременности.

Рекомендации по контрацепции для мужчин см. в разделе «Применение при беременности и в период грудного вскармливания».

#### **Особые группы пациентов**

##### *Беременность и период грудного вскармливания*

Микофенолата мофетил противопоказан во время беременности и в период грудного вскармливания.

##### *Донорство спермы*

Донорство спермы не разрешено в период лечения и в течение 90 дней после последнего приема микофенолата мофетила.

##### *Пациенты пожилого возраста*

У пациентов пожилого возраста ( $\geq 65$  лет) может возрастать риск нежелательных явлений, например, некоторых инфекций (включая тканевые инвазивные формы манифестной цитомегаловирусной инфекции), а также, возможно, желудочно-кишечных кровотечений и отека легких по сравнению с более молодыми пациентами (см. раздел «Побочное действие»).

#### **Обращение с препаратом**

Поскольку ММФ оказывает тератогенное действие, не следует разламывать таблетки препарата Фломирэн.

#### **Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами**

При управлении транспортными средствами, работе с машинами и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, необходимо учитывать, что препарат может вызывать головокружение и другие побочные эффекты, которые могут влиять на концентрацию внимания и быстроту психомоторных реакций. При появлении описанных нежелательных явлений следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

#### **Форма выпуска**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 250 мг, 500 мг.

*Первичная упаковка лекарственного препарата.*

*Для дозировки 250 мг:*

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 25 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной

лакированной.

По 30 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 4, 10, 20, 30, 40, 50, 100 таблеток в банку полимерную из полиэтилена с крышкой натягиваемой с контролем первого вскрытия. Свободное пространство заполняют ватой медицинской. На банки наклеивают этикетки из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов, самоклеящиеся.

*Для дозировки 500 мг:*

По 7 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 25 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 30 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 4, 10, 20, 30, 40, 50, 100, 150 таблеток в банку полимерную из полиэтилена с крышкой натягиваемой с контролем первого вскрытия. Свободное пространство заполняют ватой медицинской. На банки наклеивают этикетки из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов, самоклеящиеся.

*Вторичная упаковка лекарственного препарата.*

*Для дозировки 250 мг:*

По 1, 2, 3, 4, 5, 6, 10, 15, 30, 50 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары. Пачки помещают в групповую упаковку.

По 1, 2, 3, 4, 5, 6, 10 контурных ячейковых упаковок по 25 таблеток вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары. Пачки помещают в групповую упаковку.

По 1, 2, 3, 4, 5, 6, 10 контурных ячейковых упаковок по 30 таблеток вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары. Пачки помещают в групповую упаковку.

По 1 банке вместе с инструкцией помещают в пачку из картона для потребительской тары. Пачки помещают в групповую упаковку.

*Для дозировки 500 мг:*

По 8 контурных ячейковых упаковок по 7 таблеток вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары. Пачки помещают в групповую упаковку.

По 1, 2, 3, 4, 5, 6, 10, 15 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары. Пачки помещают в групповую упаковку.

По 1, 2, 3, 4, 5, 6, 10 контурных ячейковых упаковок по 25 таблеток вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары. Пачки помещают в групповую упаковку.

По 1, 2, 3, 4, 5, 6, 10 контурных ячейковых упаковок по 30 таблеток вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары. Пачки помещают в групповую упаковку.

По 1 банке вместе с инструкцией помещают в пачку из картона для потребительской тары. Пачки помещают в групповую упаковку.

#### **Срок годности**

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

#### **Условия хранения**

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

#### **Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

#### **Производитель**

АО «Фармасинтез», Россия.

Юридический адрес:

664007, г. Иркутск, ул. Красногвардейская д. 23, оф.3.

Адрес производственной площадки:

г. Иркутск, ул. Р. Люксембург, д. 184.

#### **Владелец регистрационного удостоверения/ Организация, принимающая претензии от потребителей**

АО «Фармасинтез», Россия.

664040, г. Иркутск, ул. Р. Люксембург 184,

Тел.: 8-800-100-1550, [www.pharmasyntez.com](http://www.pharmasyntez.com)