МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004610-211217
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного препарата ФЕЛОМИКА

Регистрационный номер:

Торговое наименование: ФЕЛОМИКА

Международное непатентованное наименование: микофеноловая кислота

Лекарственная форма: таблетки кишечнорастворимые, покрытые оболочкой

Состав

1 таблетка кишечнорастворимая, покрытая оболочкой, 180 мг содержит:

Состав ядра таблетки:

Действующее вещество: микофенолат натрия – 192,4 мг (соответствует микофеноловой кислоте – 180,0 мг).

Вспомогательные вещества: полиэтиленгликоль (макрогол) – 40,0 мг; повидон – 57,5 мг; гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) – 13,6 мг; кремния диоксид коллоидный – 3,25 мг; магния стеарат – 3,25 мг.

Состав оболочки таблетки: гипромеллозы фталат – 42,0 мг; титана диоксид – 2,68 мг; краситель железа оксид желтый – 0,12 мг; триэтилцитрат – 4,2 мг.

1 таблетка кишечнорастворимая, покрытая оболочкой, 360 мг содержит:

Состав ядра таблетки:

Действующее вещество: микофенолат натрия – 384,8 мг (соответствует микофеноловой кислоте – 360,0 мг).

Вспомогательные вещества: полиэтиленгликоль (макрогол) – 80,0 мг; повидон – 115,0 мг; гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) – 27,2 мг; кремния диоксид коллоидный – 6,5 мг; магния стеарат – 6,5 мг.

Состав оболочки таблетки: гипромеллозы фталат – 65,0 мг; титана диоксид – 4,16 мг; краситель железа оксид желтый – 0,17 мг; краситель железа оксид красный – 0,17 мг; триэтилцитрат – 6,5 мг.

Описание

Таблетки 180 мг: таблетки круглой формы, двояковыпуклые, покрытые оболочкой от светло-желтого до желтого цвета, с риской на одной стороне.

Таблетки 360 мг: таблетки овальной формы, двояковыпуклые, покрытые оболочкой от розового до розового с сероватым оттенком цвета, с риской на одной стороне и гравировкой «*NPD*» на другой стороне.

105822

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП- 004610 - 211217
СОГЛАСОВАНО

Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессивное средство

Код АТХ: L04AA06

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Микофеноловая кислота ингибирует синтез гуанозиновых нуклеотидов посредством селективного подавления ключевого фермента синтеза пуринов инозинмонофосфатдегидрогеназы.

Благодаря данному механизму эффективно подавляет пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, причем в значительно большей степени, чем других клеток, поскольку пролиферация лимфоцитов зависит в основном от синтеза пуринов *de novo*.

Подавление пролиферации Т- и В-лимфоцитов микофеноловой кислотой дополняет действие ингибиторов кальциневрина, нарушающих продукцию цитокинов и воздействующих на Т-лимфоциты в фазе покоя клеточного цикла.

Фармакокинетика

Всасывание

После перорального применения микофенолат натрия интенсивно всасывается. Благодаря наличию кишечнорастворимого пленочного покрытия максимальная концентрация микофеноловой кислоты (МФК) достигается приблизительно через 1,5-2 часа. В исследованиях *in vitro* было показано, что особый состав кишечнорастворимого пленочного покрытия препарата ФЕЛОМИКА препятствует высвобождению МФК в кислой среде, аналогичной кислой среде желудка.

У пациентов со стабильно функционирующим почечным трансплантатом, получающих базовую иммуносупрессивную терапию циклоспорином в форме микроэмульсии, степень абсорбции МФК из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – 93 %, а биодоступность – 72 %. В диапазоне доз от 180 до 2160 мг фармакокинетика микофеноловой кислоты имеет линейный дозозависимый характер. Величина площади под кривой «концентрация-время» (AUC) при приеме микофеноловой кислоты натощак не отличалась от таковой при приеме препарата с пищей с высоким содержанием жира (55 г жира, 1000 калорий). Однако при этом максимальная концентрация МФК (C_{max}) уменьшается на 33 %.

Метаболизм

МФК преимущественно метаболизируется с участием глюкуронилтрансферазы с образованием основного фармакологически неактивного метаболита фенолового глюкуронида МФК (ГМФК). У пациентов со стабильно функционирующим почечным трансплантатом, получающих базовую иммуносупрессивную терапию циклоспорином в

105822

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004610-211217
СОГЛАСОВАНО

форме микроэмульсии, около 28 % пероральной дозы микофеноловой кислоты метаболизируется в ГМФК при «первом прохождении» через печень.

Распределение

Объем распределения МФК в равновесном состояния составляет 50 л. Как МФК, так и ГМФК отличаются высокой степенью связывания с белками плазмы крови – 97 % и 82 %, соответственно. При снижении числа мест связывания с белками (при уремии, печеночной недостаточности, гипоальбуминемии, одновременном применении препаратов с высоким связыванием с белками плазмы крови) возможно повышение концентрации свободной МФК в плазме.

Выведение

Период полувыведения МФК составляет 11,7 ч, клиренс – 8,6 л/ч. МФК выводится в основном с мочой в виде ГМФК, и очень малые количества (< 1,0 %) – в неизмененном виде. Период полувыведения ГМФК составляет 15,7 ч, клиренс – 0,45 л/ч. ГМФК также секретируется с желчью в кишечник, где расщепляется (путем деконъюгации) флорой кишечника. Образующаяся в результате этого расщепления МФК затем может реабсорбироваться. Через 6-8 ч после приема микофеноловой кислоты отмечается второй пик концентрации МФК, что соответствует повторному всасыванию деконъюгированной МФК.

Фармакокинетика у пациентов, перенесших трансплантацию почки и находящихся на базовой иммуносупрессивной терапии циклоспорином в форме микроэмульсии

В таблице представлены средние значения фармакокинетических параметров после приема микофеноловой кислоты. Значения фармакокинетических параметров микофеноловой кислоты при приеме однократной дозы позволяют предсказывать возможные значения этих параметров при повторном и длительном дозировании. Средние значения AUC и C_{max} МФК, измеренные в раннем посттрансплантационном периоде, составляли приблизительно 50 % от значений, определенных спустя 6 месяцев после трансплантации.

Таблица. Средние значения фармакокинетических параметров после перорального приема микофеноловой кислоты у пациентов, перенесших трансплантацию почки и получающих базовую иммуносупрессивную терапию циклоспорином в форме микроэмульсии.

Взрослые Однократная доза (n=24)	Доза (прием внутрь)	T_{max} (ч)	C_{max} (мкг/мл)	$AUC_{0-\infty}$ (мкг×ч/мл)
	720 мг	2	26,1 (12,0)	66,5 (22,6)
Взрослые Повторные дозы × 6 дней (2 раза в сутки) (n=12)	Доза (прием внутрь)	T_{max} (ч)	C_{max} (мкг/мл)	AUC_{0-12} (мкг×ч/мл)
	720 мг	2	37,0 (13,3)	67,9 (20,3)

105822

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004610 - 211217
СОГЛАСОВАНО

Взрослые Повторные дозы × 28 дней (2 раза в сутки) (n=36)	Доза (прием внутрь)	T_{max} (ч)	C_{max} (мкг/мл)	AUC_{0-12} (мкг×ч/мл)
	720 мг	2,5	31,2 (18,1)	71,2 (26,3)
Взрослые Длительная терапия (2 раза в сутки) (n=48)	Доза (прием внутрь)	T_{max} (ч)	C_{max} (мкг/мл)	AUC_{0-12} (мкг×ч/мл)
14 дней после трансплантации	720 мг	2	13,9 (8,6)	29,1 (10,4)
3 месяца после трансплантации	720 мг	2	24,6 (13,2)	50,7 (17,3)
6 месяцев после трансплантации	720 мг	2	23,0 (10,1)	55,7 (14,6)
Дети Однократная доза (n=10)	Доза	T_{max} (ч)	C_{max} (мкг/мл)	$AUC_{0-\infty}$ (мкг×ч/мл)
	450 мг/м^2	2-2,5	31,9 (18,2)	76,2 (25,2)

C_{max} – максимальная концентрация в плазме крови
T_{max} – время достижения максимальной концентрации в плазме крови
AUC – площадь под кривой «концентрация-время»

Почечная недостаточность

Фармакокинетика МФК не зависит от функции почек. AUC ГМФК при нарушении функции почек, напротив, увеличивается, т.к. у пациентов с анурией значения AUC ГМФК примерно в 8 раз выше. Гемодиализ не влияет на клиренс МФК и ГМФК. При почечной недостаточности концентрация свободной МФК в плазме крови может значительно увеличиваться, что, вероятно, обусловлено снижением связывания МФК с белками в условиях высокой концентрации мочевины в крови.

Печеночная недостаточность

У пациентов с алкогольным циррозом печени не было отмечено влияния этого заболевания на реакции глюкуронирования МФК. Наличие или отсутствие влияния заболевания печени на фармакокинетику МФК может зависеть от характера заболевания (преимущественное поражение паренхимы или желчевыводящей системы, или прочее).

Детский возраст

Опыт применения микофеноловой кислоты у детей ограничен. В таблице приведены средние значения фармакокинетических параметров у детей со стабильным трансплантатом почки, получающих микроэмульсию циклоспорина в качестве иммунодепрессивной терапии. Значения C_{max} и AUC для МФК у детей по сравнению с взрослыми пациентами характеризовались большей вариабельностью. При приеме обычной разовой дозы микофеноловой кислоты 720 мг у детей AUC была выше, чем аналогичный показатель у взрослых. Среднее значение клиренса МФК составило около

105822

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004610-211217
СОГЛАСОВАНО

7,7 л/ч. Ожидается, что при дозе микофеноловой кислоты, равной 200-300 мг/м^2, AUC составит от 30 до 50 мкг×ч/мл.

Пол

Клинически значимых различий фармакокинетических параметров в зависимости от пола пациентов не обнаружено.

Пожилой возраст

На основании предварительных данных исследований предполагается, что концентрация МФК клинически значимо не изменяется с возрастом.

Показания к применению

Профилактика острого отторжения трансплантата у пациентов с аллогенными трансплантатами почки, получающих базовую иммуносупрессивную терапию циклоспорином в форме микроэмульсии и глюкокортикостероидами.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к микофенолата натрию, микофеноловой кислоте, микофенолата мофетилу (производному микофеноловой кислоты) или любому компоненту препарата.
- Детский возраст (эффективность и безопасность не изучены).
- Беременность.
- Период грудного вскармливания.

С осторожностью

- Врожденная недостаточность гипоксантин-гуанин-фосфорибозил-трансферазы (в т.ч. при синдромах Леша-Найхана и Келли-Сигмиллера).
- Заболевания желудочно-кишечного тракта в фазе обострения.

Применение у детей

Эффективность и безопасность микофеноловой кислоты у детей не изучались. Имеются ограниченные данные по фармакокинетике МФК у детей, перенесших трансплантацию почки. В настоящий момент конкретных рекомендаций по режиму дозирования у детей не разработано.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Применение препарата при беременности и в период грудного вскармливания противопоказано.

При применении микофеноловой кислоты во время беременности отмечалось повышение риска невынашивания беременности, в т.ч. спонтанных абортов, а также развития врожденных аномалий. Согласно Американскому Национальному Регистру беременности у женщин после трансплантации (National Transplant Pregnancy Registry, NTPR), средняя

105822

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004610-211217
СОГЛАСОВАНО

частота развития врожденных пороков у детей, рожденных женщинами, перенесшими трансплантацию органов, составляет 4-5 %. Хотя контролируемые клинические исследования по применению микофеноловой кислоты у беременных женщин не проводились, согласно NTPR при применении микофенолата мофетила в комбинации с другими иммунодепрессантами во время беременности отмечалась повышенная частота развития врожденных пороков – 22 % (4 ребенка из 18 новорожденных) по сравнению со средней частотой. Наиболее часто при применении микофенолата мофетила во время беременности у детей отмечались аномалии развития внутреннего уха, конечностей, черепно-лицевой области, включая расщелины верхней губы и неба, врожденные диафрагмальные грыжи, пороки сердца, пищевода и почек. Применение микофенолата мофетила во время беременности сопровождается высоким риском спонтанных абортов. Поскольку при приеме внутрь или внутривенном введении происходит превращение микофенолата мофетила в микофеноловую кислоту, всю представленную выше информацию необходимо учитывать при применении препарата ФЕЛОМИКА.

В экспериментальных доклинических исследованиях у животных наблюдался тератогенный эффект микофеноловой кислоты.

Не рекомендуется начинать терапию препаратом ФЕЛОМИКА до того, как будет получен отрицательный результат теста на беременность. В случае наступления беременности пациентка должна немедленно проконсультироваться с врачом.

До начала терапии препаратом ФЕЛОМИКА, на протяжении всей терапии и в течение 6 недель после ее завершения следует применять эффективные методы контрацепции.

Неизвестно, выделяется ли МФК с грудным молоком. В связи с тем, что существует потенциальный риск развития серьезных нежелательных явлений у вскармливаемого ребенка, необходимо решить вопрос либо о прекращении применения препарата ФЕЛОМИКА, либо, учитывая важность терапии данным препаратом для матери, о прекращении грудного вскармливания на протяжении всей терапии и в течение 6 недель после ее прекращения.

Способ применения и дозы

Внутрь, таблетки проглатывают целиком, не разжевывая; не следует ломать таблетки. Можно принимать натощак или вместе с пищей.

Терапию микофеноловой кислотой у пациентов, которые не получали ее раньше, начинают в первые 48 часов после трансплантации. Рекомендованная доза составляет 720 мг (4 таблетки по 180 мг или 2 таблетки по 360 мг) 2 раза в сутки (суточная доза 1440 мг). У пациентов, получающих микофенолата мофетил (ММФ) в дозе 2 г, ММФ может быть заменен на микофеноловую кислоту в дозе 720 мг 2 раза в сутки.

105822

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004610-211217
СОГЛАСОВАНО

Применение у пациентов пожилого возраста

Коррекции режима дозирования у пациентов пожилого возраста не требуется.

Применение у пациентов с нарушением функции почек

У пациентов с отсроченным восстановлением функции почечного трансплантата изменение дозы микофеноловой кислоты не требуется. Необходимо тщательное наблюдение за пациентами с хроническим тяжелым нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации менее 25 мл × мин$^{-1}$ × 1,73 м$^{-2}$).

Применение у пациентов с нарушением функции печени

У пациентов с тяжелым заболеванием печени, связанным с преимущественным поражением паренхимы, не требуется коррекции дозы микофеноловой кислоты.

Эпизоды реакции отторжения

Реакция отторжения трансплантата не приводит к изменению фармакокинетики микофеноловой кислоты. В этих случаях изменений режима дозирования не требуется.

Побочное действие

Следующие нежелательные явления наблюдались в ходе двух исследований безопасности микофеноловой кислоты и ММФ у 423 пациентов с недавно пересаженной почкой, не получавших ранее поддерживающую терапию (пациенты с почечным трансплантатом *de novo*), и у 322 пациентов с пересаженной почкой, ранее получавших поддерживающую терапию. Частота развития нежелательных явлений была одинакова в обеих группах пациентов.

При применении микофеноловой кислоты в сочетании с циклоспорином и глюкокортикостероидами очень часто (≥ 10 %) наблюдались такие нежелательные явления, как лейкопения (19,2 %) и диарея (23,5 %).

У пожилых пациентов риск развития побочных явлений в целом выше в связи с явлениями иммуносупрессии.

Злокачественные новообразования. У пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию несколькими препаратами, в том числе МФК, повышен риск развития лимфом и других новообразований, в частности, кожи. В ходе исследований злокачественные новообразования развивались на фоне приема микофеноловой кислоты со следующей частотой: лимфопролиферативные заболевания или лимфомы развились у двух пациентов с почечным трансплантатом *de novo* (0,9 %) и у двух пациентов (1,3 %) с пересаженной почкой, получавших поддерживающую терапию в течение периода до 1 года; немеланомные карциномы кожи развились у 0,9 % с почечным трансплантатом *de novo* и у 1,8 % пациентов с пересаженной почкой, ранее получавших поддерживающую терапию микофеноловой кислотой в течение периода до 1 года; другие злокачественные

105822

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004610-211217
СОГЛАСОВАНО

новообразования развились у 0,5 % пациентов с почечным трансплантатом *de novo* и у 0,6 % пациентов с пересаженной почкой, получавших поддерживающую терапию.

Инфекционные заболевания (оппортунистические инфекции). У пациентов с недавно пересаженной почкой, получавших в течение 1 года микофеноловую кислоту в составе комплексной иммуносупрессивной терапии, наиболее часто отмечались цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция, кандидоз и инфекция, вызванная вирусом простого герпеса. В ходе исследований было показано, что ЦМВ инфекция (подтвержденная серологически виремией или клиническими данными) отмечалась с частотой 21,6 % у пациентов с недавно пересаженной почкой и 1,9 % у пациентов со стабильно функционирующим трансплантатом на фоне длительной поддерживающей терапии.

Другие нежелательные явления

Ниже приведены нежелательные явления, выявленные на фоне приема микофеноловой кислоты в дозе 1440 мг/сутки в течение 12 месяцев в комбинации с микроэмульсией циклоспорина и глюкокортикостероидами в ходе двух клинических исследований у пациентов с почечным трансплантатом *de novo* и у пациентов с пересаженной почкой, получавших ранее поддерживающую терапию. Эти явления имели возможную или вероятную причинно-следственную связь с приемом микофеноловой кислоты.

Нежелательные явления приведены в соответствии с классификацией органов и систем по MedDRA (медицинский словарь терминологии регламентарной деятельности) и перечислены по частоте. Частота развития нежелательных реакций оценивается следующим образом: очень часто ≥ 10 %; часто ≥ 1 % и < 10 %; нечасто ≥ 0,1 % и < 1 %; редко ≥ 0,01 % и < 0,1 %; очень редко < 0,01 %, включая отдельные сообщения.

Инфекционные и паразитарные заболевания

Очень часто: вирусные, бактериальные и грибковые инфекции, инфекции мочевыводящих путей, герпес зостер, кандидоз слизистой полости рта, синусит, гастроэнтерит, простой герпес, назофарингит.

Часто: инфекции верхних дыхательных путей, пневмония.

Нечасто: раневые инфекции, сепсис*, остеомиелит*.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Очень часто: лейкопения.

Часто: анемия, тромбоцитопения.

Нечасто: лимфоцеле*, лимфопения*, нейтропения*, лимфаденопатия*.

Нарушения психики

Часто: раздражительность.

Нечасто: бредовое восприятие*.

105822

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004610-211217
СОГЛАСОВАНО

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: головокружение, головная боль.

Нечасто: тремор, бессонница*.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Часто: кашель, одышка, одышка при физической нагрузке.

Нечасто: интерстициальная болезнь легких, в том числе фиброз легкого с летальным исходом, «застойное» легкое*, стридор*.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Очень часто: диарея.

Часто: вздутие живота, боль в животе, запор, диспепсия, метеоризм, гастрит, послабление стула, тошнота, рвота.

Нечасто: напряженность брюшной стенки, панкреатит, отрыжка, галитоз* (неприятный запах изо рта), кишечная непроходимость*, эзофагит*, пептическая язва*, субилеус*, желудочно-кишечное кровотечение, сухость во рту*, изъязвление губ*, закупорка выводного протока околоушной слюнной железы*, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь*, гиперплазия десен*, перитонит*.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Часто: утомляемость, периферические отеки, пирексия.

Нечасто: гриппоподобные заболевания, отеки нижних конечностей*, боль, жажда*, слабость*.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Очень часто: гипокальциемия, гипокалиемия, гиперурекимия.

Часто: гиперкалиемия, гипомагниемия.

Нечасто: анорексия, гиперлипидемия, сахарный диабет*, гиперхолестеринемия, гипофосфатемия*.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Нечасто: алопеция, ушибы*, акне.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Часто: отклонения результатов функциональных тестов печени.

Нарушения со стороны сердца

Нечасто: тахикардия, отек легких*.

Нарушения со стороны сосудов

Очень часто: повышение артериального давления, снижение артериального давления.

Часто: увеличение степени тяжести артериальной гипертензии.

105822

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004610-211217
СОГЛАСОВАНО

Нарушения со стороны органа зрения

Нечасто: конъюктивит*, «затуманивание» зрения*.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани

Часто: артралгия, астения, миалгия.

Нечасто: боль в спине*, мышечные судороги.

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования

Нечасто: папиллома кожи*, базальноклеточная карцинома*, саркома Капоши*, лимфопролиферативные нарушения, чешуйчатоклеточная карцинома*.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Часто: повышение уровня креатинина в крови.

Нечасто: гематурия*, некроз почечных канальцев*, стриктура уретры.

* данное нежелательное явление было зарегистрировано только у одного пациента из 372.

Профиль нежелательных явлений не отличался у пациентов с пересаженной почкой *de novo* и у пациентов, ранее получавших поддерживающую терапию, однако частота развития нежелательных явлений была ниже во второй группе.

Ниже перечислены нежелательные явления, выявленные в ходе постмаркетинговых наблюдений (частота неизвестна)

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: сыпь.

Побочные эффекты, наблюдавшиеся на фоне применения производных микофеноловой кислоты («класс-эффекты»):

Инфекционные и паразитарные заболевания: тяжелого течения, иногда угрожающие жизни инфекционные заболевания *(в ряде случаев с летальным исходом)*, в том числе менингит, инфекционный эндокардит, туберкулез, атипичные инфекции, вызванные микобактериями. Сообщалось о развитии полиомавирусной нефропатии (особенно ассоциированной с ВК-вирусом).

При применении микофенолата мофетила сообщалось о случаях развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии, ассоциированной с JC-вирусом, в отдельных случаях с летальным исходом.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: агранулоцитоз, нейтропения, панцитопения. При применении производных микофеноловой кислоты в комбинации с другими иммунодепрессантами отмечались случаи развития *парциальной красноклеточной аплазии костного мозга*.

Нарушения со стороны пищеварительной системы: колит, эзофагит (в том числе ЦМВ-колит и ЦМВ-эзофагит), ЦМВ-гастрит, панкреатит, перфорация стенки кишки,

105822

МИНЗДРАВ РОССИИ
СОГЛАСОВАНО

желудочно-кишечное кровотечение, язва желудка и/или двенадцатиперстной кишки, кишечная непроходимость.

Передозировка

При передозировке микофеноловой кислотой возможно возникновение признаков гипериммуносупрессии и повышения восприимчивости к различным инфекциям, в том числе приводящим к летальному исходу, а также сепсису. Хотя неактивный метаболит ГМФК выводится гемодиализом, не следует ожидать, что этот метод будет эффективно выводить клинически значимые количества активной МФК. Это в значительной степени обусловлено высокой степенью (97 %) связывания МФК с белками плазмы. Колестирамин и другие секвестранты желчных кислот нарушают всасыванию МФК из кишечника и, следовательно, могут приводить к снижению ее концентрации в крови.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Азатиоприн. Поскольку специальных исследований взаимодействия микофеноловой кислоты и азатиоприна не проводилось, эти препараты не следует принимать одновременно.

Живые вакцины. Не следует использовать живые вакцины у пациентов с нарушенным иммунным ответом. При использовании других вакцин выработка антител может быть снижена.

Ацикловир. У пациентов с нарушением функции почек могут повышаться концентрации в крови как ГМФК, так и ацикловира. Возможно, оба препарата конкурируют при выведении из организма (сходный путь выведения – канальцевая секреция). Такие пациенты требуют тщательного наблюдения.

Противоязвенные препараты (включая антацидные препараты и ингибиторы протонного насоса)

Антацидные препараты, содержащие гидроксид магния и алюминия. При одновременном применении с антацидами всасывание микофенолата натрия снижается, в результате чего AUC МФК уменьшается на 37 % и C_{max} – на 25 %. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата ФЕЛОМИКА с антацидными препаратами, содержащими гидроксид магния и алюминия.

Ингибиторы протонного насоса. У здоровых добровольцев при одновременном применении микофенолата мофетила в дозе 1000 мг и пантопразола в дозе 40 мг 2 раза в сутки отмечалось снижение AUC и C_{max} микофеноловой кислоты на 27 % и 57 %, соответственно. Однако при применении у данных пациентов микофеноловой кислоты вместе с пантопразолом не наблюдалось изменения фармакокинетических параметров микофеноловой кислоты.

105822

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004610-041021
ЗАРЕГИСТРИРОВАНО

Колестирамин и препараты, влияющие на кишечно-печеночную циркуляцию. В связи со своей способностью связывать желчные кислоты в кишечнике колестирамин может снижать концентрацию МФК в крови и AUC. В связи с возможным снижением эффективности препарата ФЕЛОМИКА следует соблюдать осторожность при его одновременном применении с колестирамином и препаратами, влияющими на кишечно-печеночную циркуляцию.

Ганцикловир. Присоединение ганцикловира не влияет на фармакокинетику МФК и ГМФК. При достижении терапевтической концентрации МФК клиренс ганцикловира не изменяется. Тем не менее, при одновременном применении микофеноловой кислоты и ганцикловира у пациентов с нарушением функции почек может потребоваться коррекция режима дозирования ганцикловира, и за такими пациентами должно быть установлено тщательное наблюдение.

Такролимус. У пациентов со стабильным трансплантатом почки в исследовании с перекрестным дизайном изучалась фармакокинетика микофеноловой кислоты в равновесном состоянии при его одновременном применении с Сандиммуном® Неоралом® и такролимусом. Средние значения AUC МФК при одновременном применении микофеноловой кислоты и такролимуса были на 19 % выше, чем при одновременном применении микофеноловой кислоты и Сандиммуна® Неорала®, а значения C_{max} МФК – на 20 % ниже. Для ГМФК значения AUC и C_{max} составили на 30 % ниже при приеме микофеноловой кислоты с такролимусом, чем при приеме с Сандиммуном® Неоралом®.

Пероральные контрацептивы. Пероральные контрацептивы метаболизируются посредством реакций окисления, в то время как микофеноловая кислота – посредством глюкуронирования. Влияние пероральных контрацептивов на фармакокинетику микофеноловой кислоты маловероятно, и, следовательно, вряд ли можно ожидать каких-либо клинически значимых взаимодействий. С другой стороны, если принять во внимание тот факт, что влияние длительной терапии микофеноловой кислотой на фармакокинетику пероральных контрацептивов еще не изучено, нельзя исключить вероятность снижения эффективности контрацептивов.

Циклоспорин. В исследованиях у пациентов со стабильным почечным трансплантатом было показано, что на фоне равновесных концентраций микофеноловой кислоты фармакокинетика циклоспорина не изменялась.

105822

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004610-211217
СОГЛАСОВАНО

Особые указания

Терапию микофеноловой кислотой должны проводить только квалифицированные врачи-трансплантологи.

У пациентов, получающих комбинированную иммуносупрессивную терапию, включающую в том числе микофеноловую кислоту, повышен риск развития лимфом и других злокачественных новообразований, особенно кожи. Существуют данные о генотоксическом эффекте микофеноловой кислоты. Этот риск вероятнее всего связан не с использованием препарата, а с интенсивностью и продолжительностью иммуносупрессивной терапии. Чтобы уменьшить воздействие солнечного света и ультрафиолетового излучения с целью снижения риска развития рака кожи рекомендуется защищать кожу одеждой и использовать солнцезащитные кремы с высоким фактором защиты.

Пациентов, получающих терапию микофеноловой кислотой, следует проинструктировать о необходимости незамедлительно сообщать врачу о всех случаях инфекции, неожиданном появлении гематом, кровотечениях и о любых других проявлениях угнетения функции костного мозга.

Избыточная иммуносупрессия повышает вероятность развития инфекций, в том числе оппортунистических, а также сепсиса и инфекций с летальным исходом.

У пациентов, получавших иммуносупрессивную терапию производными микофеноловой кислоты, наблюдалась реактивация инфекции, вызванной вирусами гепатита В и С. У инфицированных пациентов следует контролировать клинические симптомы и лабораторные показатели активности инфекционного процесса. У пациентов, получавших лечение производными микофеноловой кислоты, отмечены случаи развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ), ассоциированной с JC-вирусом, в некоторых случаях с летальным исходом. Случаи развития ПМЛ на фоне лечения производными микофеноловой кислоты (микофенолата мофетилом и микофенолатом натрия) отмечались в основном у пациентов, имеющих факторы риска развития ПМЛ, включая терапию иммуносупрессивными препаратами и иммунные нарушения. Врачам следует учитывать возможность развития ПМЛ на фоне терапии препаратом у пациентов со сниженным иммунитетом и в случае необходимости направлять пациентов с неврологическими нарушениями на консультацию к неврологу. Развитие полиомавирусной нефропатии, особенно ассоциированной с ВК-вирусом, следует принимать во внимание при дифференциальной диагностике причин нарушений функции печени у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию. При развитии ПМЛ или полиомавирусной нефропатии врачу необходимо рассмотреть возможность

105822

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004610-211217
СОГЛАСОВАНО

снижения интенсивности иммуносупрессивной терапии. Однако у пациентов после трансплантации при снижении иммуносупрессии возможно повышение риска отторжения трансплантата.

У пациентов, получающих терапию микофеноловой кислотой, не исключено развитие нейтропении, обусловленной как воздействием самой микофеноловой кислоты, так и сопутствующими препаратами, вирусными инфекциями или сочетанием этих факторов. У пациентов, получающих микофеноловую кислоту, следует регулярно проводить общий анализ крови (с целью выявления нейтропении или анемии): в течение первого месяца терапии – еженедельно, на протяжении второго и третьего месяцев – 2 раза в месяц, затем, в течение первого года – 1 раз в месяц. При развитии нейтропении (абсолютное число нейтрофилов $< 1,5 \times 10^3/мм^3$) или анемии терапию микофеноловой кислотой целесообразно прервать или прекратить.

При применении производных микофеноловой кислоты (микофенолата мофетила и микофенолата натрия) в комбинации с другими иммунодепрессантами отмечались случаи развития *парциальной красноклеточной аплазии костного мозга*. В настоящее время не известен механизм развития парциальной красноклеточной аплазии костного мозга на фоне терапии производными микофеноловой кислоты, а также роль других иммунодепрессантов и их комбинаций. Однако следует учитывать, что производные микофеноловой кислоты могут вызывать нейтропению и анемию. В ряде случаев при снижении дозы или прекращении терапии производными микофеноловой кислоты отмечалась нормализация состояния пациентов. Изменение режима дозирования препарата ФЕЛОМИКА следует проводить только под надлежащим контролем состояния пациента для снижения риска отторжения трансплантата.

Пациенты должны быть предупреждены о том, что во время терапии производными микофеноловой кислоты вакцинация может быть менее эффективной и что следует избегать использования живых аттенуированных вакцин. Вакцинация против вируса гриппа должна проводиться в соответствии с рекомендациями местных органов управления здравоохранением относительно вакцинации против гриппа.

Поскольку прием микофеноловой кислоты может сопровождаться побочными реакциями со стороны желудочно-кишечного тракта (изъязвление слизистой оболочки ЖКТ, желудочно-кишечные кровотечения, перфорация ЖКТ), необходимо соблюдать осторожность при его применении у пациентов с заболеванием пищеварительного тракта в стадии обострения.

Микофеноловая кислота применялась в сочетании со следующими препаратами: антитимоцитарный глобулин, базиликсимаб, циклоспорин (в форме микроэмульсии) и

105822

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004610-211217
СОГЛАСОВАНО

глюкокортикостероиды. Эффективность и безопасность микофеноловой кислоты при ее применении с другими иммуносупрессивными препаратами не изучалась.

Влияние на способность выполнять потенциально опасные виды деятельности, требующие повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций

Влияние приема микофеноловой кислоты на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами не установлено. Механизм действия микофеноловой кислоты, ее фармакодинамические эффекты и зарегистрированные нежелательные явления указывают на небольшую вероятность такого влияния. Тем не менее, следует предупреждать пациентов о возможных нежелательных явлениях препарата и необходимости соблюдения осторожности при работах, требующих концентрации внимания.

Форма выпуска

Таблетки кишечнорастворимые, покрытые оболочкой, 180 мг, 360 мг.

Для ООО «НАНОФАРМА ДЕВЕЛОПМЕНТ»

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из фольги трёхслойной OPA/Al/ПВХ и фольги алюминиевой или из пленки ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой.

По 30, 50, 60, 100, 120, 150 или 250 таблеток в банки, укупоренные крышкой с контролем первого вскрытия или без него, из полиэтилена высокого давления.

Для ООО «Изварино Фарма»

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из фольги трёхслойной OPA/Al/ПВХ и фольги алюминиевой.

По 30, 50, 60, 100, 120, 150 или 250 таблеток в банки, укупоренные крышкой с контролем первого вскрытия или без него, из полиэтилена высокого давления.

По 1 банке или по 3, 5, 6, 10, 12, 15 или 25 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачку из картона коробочного.

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2,5 года.

Не применять препарат по истечении срока годности.

Условия отпуска

По рецепту.

105822

МИНЗДРАВ РОССИИ
СОГЛАСОВАНО

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

ООО «НАНОФАРМА ДЕВЕЛОПМЕНТ»,

420095, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Восстания, д. 100, оф. 38.

Производитель

ООО «НАНОФАРМА ДЕВЕЛОПМЕНТ»,

Республика Татарстан, г. Казань, ул. Восстания, д. 102в.

или

ООО «Изварино Фарма»,

142750, г. Москва, д. Изварино, территория ВНЦМДЛ, стр. 1.

Претензии потребителей направлять по адресу:

ООО «Изварино Фарма»

142750, г. Москва, д. Изварино, территория ВНЦМДЛ, стр. 1.

Тел.: (495) 232-56-55

Факс: (495) 232-56-54

Представитель компании Е.А. Поспелова

МЗ РФ
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ
ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ
ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 1 2
ФГБУ НЦЭСМП

105822