ЛП-№(005378)-(РГ-RU) от 06.05.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.04.2024 № 8360
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ФЕЛОМИКА, 180 мг, таблетки кишечнорастворимые, покрытые оболочкой

ФЕЛОМИКА, 360 мг, таблетки кишечнорастворимые, покрытые оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: микофеноловая кислота

ФЕЛОМИКА, 180 мг, таблетки кишечнорастворимые, покрытые оболочкой

Каждая таблетка содержит 180 мг микофеноловой кислоты (в виде микофенолата натрия).

ФЕЛОМИКА, 360 мг, таблетки кишечнорастворимые, покрытые оболочкой

Каждая таблетка содержит 360 мг микофеноловой кислоты (в виде микофенолата натрия).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

ФЕЛОМИКА, 180 мг, таблетки кишечнорастворимые, покрытые оболочкой

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

ФЕЛОМИКА, 360 мг, таблетки кишечнорастворимые, покрытые оболочкой

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.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат ФЕЛОМИКА показан к применению у взрослых.

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

Терапию препаратом ФЕЛОМИКА должны проводить квалифицированные врачи трансплантологии.

Режим дозирования

Терапию микофеноловой кислотой у пациентов, которые не получали ее раньше, начинают в первые 48 часов после трансплантации. Рекомендованная доза составляет

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.04.2024 № 8360
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 (суточная доза 1440 мг).

Особые группы пациентов

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.

Дети

Эффективность и безопасность микофеноловой кислоты (МФК) у детей в возрасте от 0 до 18 лет не изучались. Имеются ограниченные данные по фармакокинетике микофеноловой кислоты у детей, перенесших трансплантацию почки (см. раздел 5.2). В настоящий момент конкретных рекомендаций по режиму дозирования у детей не разработано.

Способ применения

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

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к микофенолата натрию, микофеноловой кислоте, микофенолата мофетилу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

Детский возраст (эффективность и безопасность не изучены).

Беременность (ввиду мутагенного и тератогенного действия препарата, см. раздел 4.6).

Период грудного вскармливания (см. раздел 4.6).

Женщины с сохраненным репродуктивным потенциалом, не использующие высокоэффективные методы контрацепции (см. раздел 4.6).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.04.2024 № 8360
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Пациенты с редким наследственным дефицитом гипоксантин-гуаниновой фосфорибозилтрансферазы (HGPRT)

МФК является ингибитором IMPDH (инозинмонофосфатдегидрогеназы). Не следует применять препарат ФЕЛОМИКА у пациентов с дефицитом гипоксантин-гуаниновой фосфорибозилтрансферазы (HGPRT), наблюдаемым у пациентов с редкими синдромами Леша-Нихана и Келли-Сегмиллера.

Женщины с сохраненным репродуктивным потенциалом, беременность и грудное вскармливание

Применение препарата ФЕЛОМИКА связано с повышенным риском невынашивания беременности, включая спонтанный аборт и врожденные пороки развития. Нельзя начинать терапию препаратом ФЕЛОМИКА у женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом до получения отрицательного теста на беременность (см. раздел 4.6).

Препарат ФЕЛОМИКА противопоказан во время беременности и в период грудного вскармливании (см. разделы 4.3, 4.6).

Злокачественные новообразования

У пациентов, получающих комбинированную иммуносупрессивную терапию, включающую в том числе препарат ФЕЛОМИКА, в особенности при длительном применении и высоких дозах, повышен риск развития лимфом и других злокачественных новообразований, особенно кожи. Существуют данные о генотоксическом эффекте МФК. Этот риск, вероятнее всего, связан не с применением 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.

Инфекции

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

У пациентов, получавших иммуносупрессивную терапию производными МФК, в том числе микофенолата мофетилом, наблюдалась реактивация инфекции, вызванной вирусами гепатита B и C. У инфицированных пациентов следует контролировать клинические симптомы и лабораторные показатели активности инфекционного процесса.

У пациентов, получавших лечение производными МФК, в том числе микофенолата мофетилом, отмечены случаи развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ), ассоциированной с JC-вирусом, в некоторых случаях с

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.04.2024 № 8360
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

летальным исходом. Случаи развития ПМЛ на фоне лечения производными МФК (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 почек у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию. При развитии ПМЛ или полиомавирусной нефропатии врачу необходимо рассмотреть возможность снижения интенсивности иммуносупрессивной терапии. Однако у пациентов после трансплантации при снижении иммуносупрессии возможно повышение риска отторжения трансплантата.

У пациентов, получающих терапию препаратом ФЕЛОМИКА, не исключено развитие нейтропении, обусловленной как воздействием самой МФК, так и сопутствующими препаратами, вирусными инфекциями или сочетанием этих факторов.

Изменение анализа крови

У пациентов, получающих препарат ФЕЛОМИКА, 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 количество нейтрофилов $<1,5 \times 10^3/мм^3$) или анемии терапию препаратом ФЕЛОМИКА целесообразно прервать или прекратить.

При применении производных МФК (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 МФК, а также роль других иммунодепрессантов и их комбинаций. Однако следует учитывать, что производные МФК могут вызывать нейтропению и анемию. В ряде случаев при снижении дозы или прекращении терапии производными МФК 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 проинформированы о необходимости незамедлительно сообщать врачу обо всех

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.04.2024 № 8360
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

признаках инфекции, гематом и кровотечений без явных причин или любых других признаках угнетения функции костного мозга.

Вакцинация

Пациенты должны быть предупреждены о том, что во время терапии производными МФК 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.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Поскольку прием препарата ФЕЛОМИКА может сопровождаться побочными реакциями со стороны желудочно-кишечного тракта (изъязвление слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), желудочно-кишечные кровотечения, перфорации ЖКТ), необходимо соблюдать осторожность при его применении у пациентов с тяжелыми заболеваниями пищеварительного тракта в стадии обострения.

Комбинация с другими препаратами

МФК применялась в сочетании со следующими препаратами: антитимоцитарный глобулин, базиликсимаб, циклоспорин (в форме микроэмульсии) и глюкокортикоиды. Эффективность и безопасность МФК при ее применении с другими иммуносупрессивными препаратами не изучалась.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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 глюкуронида МФК (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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.04.2024 № 8360
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

результате чего площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) МФК уменьшается на 37 % и максимальная концентрация (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.

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-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.04.2024 № 8360
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

Применение препарата при беременности и у женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом, не использующим высокоэффективные методы контрацепции (при которых вероятность забеременеть составляет менее 1 %), противопоказано (см. раздел 4.3).

Женщин и мужчин с сохраненным репродуктивным потенциалом следует проинформировать о повышении риска выкидыша и врожденных аномалий и проинструктировать о предотвращении и планировании беременности до начала применения препарата.

До начала терапии препаратом ФЕЛОМИКА следует получить два отрицательных результата тестов на беременность (бета-ХГЧ в плазме крови или моче) с чувствительностью не менее 25 мМЕ/мл. Второй тест следует провести через 8 – 10 дней после первого, непосредственно перед началом терапии препаратом ФЕЛОМИКА. Следует также повторять тесты на беременность при повторных визитах. Следует обсудить с пациентом результаты всех тестов на беременность. Следует проинструктировать пациенток незамедлительно обратиться к врачу при подозрении на беременность.

До начала терапии препаратом ФЕЛОМИКА на протяжении всей терапии и в течение 6 недель после ее завершения женщинам с сохраненным репродуктивным потенциалом следует применять 2 надежных метода контрацепции, учитывая мутагенный и тератогенный потенциал препарата ФЕЛОМИКА, включая минимум 1 высокоэффективный метод, при условии, что в качестве метода контрацепции не выбрано сексуальное воздержание.

Пациентам мужского пола, ведущим половую жизнь, рекомендовано использовать презерватив на протяжении терапии препаратом и по меньшей мере в течение 90 дней после приема последней дозы. В связи с этим, они должны быть предупреждены и иметь возможность обсудить с квалифицированным специалистом потенциальные риски при зачатии ребенка или донорстве спермы. Данная рекомендация применима как для мужчин

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.04.2024 № 8360
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

с сохраненным репродуктивным потенциалом, так и у мужчин после вазэктомии, так как у мужчин после вазэктомии остается риск передачи семени. Половым партнершам мужчин, принимающих препарат ФЕЛОМИКА, рекомендовано применение высокоэффективного метода контрацепции на протяжении терапии и по меньшей мере в течение 90 дней после приема последней дозы.

Беременность

Применение МФК во время беременности связано с повышенным риском спонтанного прерывания беременности и развития врожденных аномалий. Хотя контролируемые клинические исследования по применению МФК у беременных женщин не проводились, в пострегистрационном периоде при применении микофенолата мофетила в комбинации с другими иммунодепрессантами во время беременности отмечалась повышенная частота развития врожденных пороков, в том числе множественных. Наиболее часто при применении микофенолата мофетила во время беременности у детей отмечались следующие аномалии:

• аномалии развития лицевой части черепа: расщелина губы, расщелина неба, микрогнатия (недоразвитие челюсти), глазной гипертелоризм;

• развития уха (например, необычная форма или отсутствие внутреннего/наружного уха), и глаза (например, колобома, микрофтальмия);

• мальформации пальцев (например, полидактилия, синдактилия, брахидактилия);

• сердечные аномалии, такие как дефекты предсердной и желудочковой перегородок;

• мальформации пищевода (например, атрезия пищевода);

• мальформации центральной нервной системы (ЦНС), например, расщепление позвоночника.

По литературным данным, после применения микофенолата мофетила в период беременности риск данных явлений составляет 45 – 49 % по сравнению с риском 12 – 33 % у пациентов, получавших другие иммуносупрессивные препараты при трансплантации паренхиматозных органов.

Поскольку при приеме внутрь или внутривенном введении происходит превращение микофенолата мофетила в МФК, всю представленную выше информацию необходимо учитывать при применении препарата ФЕЛОМИКА.

В исследованиях у животных наблюдался тератогенный эффект МФК. Репродуктивная токсичность/тератогенное действие микофенолата мофетила были выявлены в исследованиях у крыс и кроликов.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.04.2024 № 8360
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Лактация

Применение препарата в период грудного вскармливания противопоказано в связи с риском серьезных нежелательных реакций со стороны младенцев, находящихся на грудном вскармливании (см. раздел 4.3). Не существует данных о влиянии МФК на ребенка, получающего грудное молоко, или на выработку молока. Исследования у крыс показали, что ММФ проникает в грудное молоко. Неизвестно, выделяется ли МФК с грудным молоком у человека. 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.

Бесплодие

Не существует данных о влиянии МФК на фертильность у человека. Микофенолат натрия не влиял на фертильность у крыс женского и мужского пола при пероральном приеме в дозе до 40 мг/кг/сутки и 20 мг/кг/сутки соответственно, что в перерасчете выше экспозиции при клиническом применении в максимальной рекомендованной дозе для человека (1440 мг в сутки) в 9 и 4,5 раз.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

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.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Следующие нежелательные явления наблюдались в ходе двух исследований безопасности МФК и микофенолата мофетила 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.04.2024 № 8360
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

При применении МФК 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 иммуносупрессии в целом может быть выше. В клинических испытаниях у пожилых пациентов, получающих МФК, как компонент комбинированной иммуносупрессии, не было выявлено более высокого риска развития побочных реакций по сравнению с более молодыми пациентами.

Описание отдельных нежелательных реакций

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 МФК 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 % пациентов с почечным трансплантатом *de novo* и у 1,8 % пациентов с пересаженной почкой, ранее получавших поддерживающую терапию МФК в течение периода до 1 года; другие злокачественные 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 МФК 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 МФК в дозе 1440 мг/сутки в течение 12 месяцев в комбинации с микроэмульсией циклоспорина и кортикостероидами в ходе двух клинических исследований у пациентов с почечным трансплантатом *de novo* и у пациентов с пересаженной почкой, получавших ранее

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.04.2024 № 8360
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

поддерживающую терапию. Эти явления имели возможную или вероятную причинно-следственную связь с приемом МФК.

Нежелательные лекарственные реакции приведены в соответствии с классификацией органов и систем MedDRA и перечислены по частоте. Частота развития нежелательных реакций оценивается следующим образом: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100 и <1/10); нечасто (≥1/100 и <1/1000); редко (≥1/1000 и <1/10 000); очень редко (<10 000, включая отдельные сообщения).

Инфекции и инвазии

Очень часто: вирусные, бактериальные и грибковые инфекции (до 22,1 %), такие как инфекции мочевыводящих путей, герпес зостер, кандидоз слизистой полости рта, синусит, гастроэнтерит, простой герпес, назофарингит.

Часто: инфекции верхних дыхательных путей, пневмония.

Нечасто: раневые инфекции.

Были отмечены единичные случаи сепсиса и остеомиелита.

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)

Нечасто: лимфопролиферативные нарушения.

Были отмечены единичные случаи папилломы кожи, базальноклеточной карциномы, саркомы Капоши, плоскоклеточной карциномы*.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Очень часто: лейкопения (19,2 %).

Часто: анемия, тромбоцитопения.

Были отмечены единичные случаи лимфоцеле, лимфопении, нейтропении.

Нарушения метаболизма и питания

Очень часто: гипокальциемия, гипокалиемия, гиперурикемия.

Часто: гиперкалиемия, гипомагниемия.

Нечасто: потеря аппетита, гиперлипидемия, гипофосфатемия.

Были отмечены единичные случаи сахарного диабета, гиперхолестеринемии.

Психические нарушения

Часто: тревожность.

Были отмечены единичные случаи бредового восприятия.

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: головокружение, головная боль.

Нечасто: тремор.

Были отмечены единичные случаи бессонницы.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.04.2024 № 8360
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Нарушения со стороны органа зрения

Были отмечены единичные случаи конъюнктивита, затуманивания зрения.

Нарушения со стороны сердца

Нечасто: тахикардия.

Были отмечены единичные случаи отека легких и желудочковых экстрасистол.

Нарушения со стороны сосудов

Очень часто: повышение артериального давления.

Часто: увеличение степени тяжести артериальной гипертензии, снижение артериального давления.

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.

Были отмечены единичные случаи «застойного» легкого, стридора.

Желудочно-кишечные нарушения

Очень часто: диарея (23,5 %).

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

Нечасто: напряженность брюшной стенки, панкреатит, отрыжка, желудочно-кишечное кровотечение.

Были отмечены единичные случаи галитоза (неприятного запаха изо рта), кишечной непроходимости, эзофагита, пептической язвы, субилеуса, сухости во рту, изъязвления губ, закупорки выводного протока околоушной слюнной железы, гастро-эзофагеальной рефлюксной болезни, гиперплазии десен, перитонита.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Часто: отклонения результатов тестов функции печени.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Нечасто: алопеция, ушибы, акне.

Редко: кожная сыпь.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

Часто: артралгия, астения, миалгия.

Нечасто: мышечные судороги.

Были отмечены единичные случаи болей в спине и артрита.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Часто: повышение уровня креатинина в крови.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.04.2024 № 8360
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Нечасто: стриктура уретры.

Были отмечены единичные случаи гематурии, некроза почечных канальцев.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Часто: повышенная утомляемость, пирексия.

Нечасто: гриппоподобное заболевание, периферические отеки, боль.

Были отмечены единичные случаи отека нижних конечностей, озноба, слабости.

Побочные эффекты, наблюдавшиеся на фоне применения производных МФК («класс-эффекты»): колит, эзофагит (в том числе ЦМВ-колит и ЦМВ-эзофагит), ЦМВ-гастрит, панкреатит, перфорация стенки кишки, желудочно-кишечное кровотечение, язва желудка и/или двенадцатиперстной кишки, кишечная инфекция тяжелого течения, иногда угрожающие жизни инфекционные заболевания, в том числе менингит, инфекционный эндокардит, туберкулез, атипичные микобактериальные инфекции, полиомавирусная нефропатия, особенно ассоциированная с ВК-вирусом, случаи прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии, в отдельных случаях с летальным исходом, агранулоцитоз, нейтропения, панцитопения. При применении производных МФК в комбинации с другими иммунодепрессантами отмечались случаи развития парциальной красноклеточной аплазии костного мозга.

Пострегистрационные данные

Врожденные аномалии

Сообщалось о развитии врожденных аномалий у детей пациенток, принимавших ММФ в комбинации с другими иммуносупрессивными препаратами.

Беременность, послеродовый период, перинатальный период

У пациенток, получавших микофенолата мофетил, отмечены случаи спонтанных абортов в основном в первом триместре беременности.

Общие нарушения и реакции в месте введения

На основании полученных спонтанных сообщений и литературных данных в пострегистрационном периоде использования МФК была определена нежелательная лекарственная реакция «острый воспалительный синдром, связанный с синтезом пуринов *de novo*». Невозможно доподлинно установить частоту ее возникновения, так как сообщения спонтанны, а популяция не определена, поэтому в данном случае частота встречаемости расценена как «неизвестно».

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.04.2024 № 8360
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств - членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Адрес: 109012, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Тел.: +7 (800) 550-99-03

Эл. почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Были получены сообщения о преднамеренной и непреднамеренной передозировке МФК, в этих случаях ожидаемые нежелательные явления отмечались не у всех пациентов.

Симптомы

При передозировке микофеноловой кислотой возможно возникновение признаков гипериммуносупрессии и повышения восприимчивости к различным инфекциям, в том числе оппортунистическим, приводящим к летальному исходу и сепсису. Следует рассмотреть необходимость прерывания терапии при развитии дискразии крови (например, нейтропении с абсолютным количеством нейтрофилов $<1,5x10^3$/мкл или анемии).

Лечение

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 всасывание МФК из кишечника и, следовательно, могут приводить к снижению ее концентрации в крови.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессанты; селективные иммунодепрессанты.

Код АТХ: L04AA06

Механизм действия

МФК ингибирует синтез гуанозиновых нуклеотидов посредством селективного подавления ключевого фермента синтеза пуринов инозинмонофосфатдегидрогеназы. Благодаря данному механизму МФК эффективно подавляет пролиферацию Т- и В-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.04.2024 № 8360
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 МФК дополняет действие ингибиторов кальциневрина, нарушающих продукцию цитокинов и воздействующих на Т-лимфоциты в фазе покоя клеточного цикла.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После перорального применения микофенолат натрия интенсивно всасывается. Благодаря наличию кишечнорастворимого пленочного покрытия максимальная концентрация МФК достигается приблизительно через 1,5 – 2 часа. В исследованиях *in vitro* было показано, что особый состав кишечнорастворимого пленочного покрытия таблеток микофеноловой кислоты 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 ЖКТ – 93 %, а абсолютная биодоступность – 72 %. В диапазоне доз от 180 до 2160 мг фармакокинетика МФК имеет линейный дозозависимый характер. Величина площади под фармакокинетической кривой «концентрация – время» (AUC) при приеме МФК натощак не отличалась от таковой при приеме препарата с пищей с высоким содержанием жира (55 г жира, 1000 калорий). Однако при этом C_{max} МФК уменьшалась на 33 %.

Распределение

Объем распределения МФК в равновесном состоянии составляет 50 литров. Как МФК, так и ГМФК (глюкуронид МФК) 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 крови.

Биотрансформация

МФК преимущественно метаболизируется с участием глюкуронилтрансферазы с образованием основного фармакологически неактивного метаболита фенолового ГМФК. У пациентов со стабильно функционирующим почечным трансплантатом, получающих базовую иммуносупрессивную терапию циклоспорином в форме микроэмульсии, около 28 % пероральной дозы МФК метаболизируется в ГМФК при «первом прохождении» через печень.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.04.2024 № 8360
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Элиминация

Период полувыведения МФК составляет 11,7 ч, клиренс – 8,6 л/ч. МФК выводится в основном с мочой в виде ГМФК и незначительное количество (<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 МФК отмечается второй пик концентрации МФК, что соответствует повторному всасыванию деконъюгированной МФК.

Фармакокинетика у пациентов, перенесших трансплантацию почки и получающих базовую иммуносупрессивную терапию циклоспорином в форме микроэмульсии

В таблице 1 представлены средние значения фармакокинетических параметров МФК после приёма микофеноловой кислоты. Значения фармакокинетических параметров МФК при приеме однократной дозы позволяют предсказывать возможные значения этих параметров при повторном и длительном применении. Средние значения AUC и C_{max} МФК, измеренные в раннем посттрансплантационном периоде, составляли приблизительно 50 % от значений, определенных спустя 6 месяцев после трансплантации.

Таблица 1. Средние значения (SD) фармакокинетических параметров МФК после перорального приема микофеноловой кислоты у пациентов, перенесших трансплантацию почки и получающих базовую иммуносупрессивную терапию циклоспорином в форме микроэмульсии.

Принятые в таблице сокращения:

C_{max} – максимальная концентрация в плазме крови

T_{max} – время достижения максимальной концентрации в плазме крови

AUC – площадь под кривой «концентрация-время»

SD – стандартное отклонение

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)
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)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.04.2024 № 8360
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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)

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Фармакокинетика МФК не зависит от функции почек. AUC ГМФК при нарушении функции почек, напротив, увеличивается; так 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.

Пациенты с нарушением функции печени

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).

Пол

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

Пациенты пожилого возраста

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

Дети

Опыт применения МФК у детей ограничен. В таблице 1 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 МФК была выше, чем аналогичный показатель у взрослых. Среднее значение клиренса МФК составило около 7,7 л/ч.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.04.2024 № 8360
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

ФЕЛОМИКА, 180 мг, таблетки кишечнорастворимые, покрытые оболочкой

Состав ядра таблетки:

Полиэтиленгликоль (макрогол)

Повидон

Гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза)

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат

Состав оболочки таблетки:

Гипромеллозы фталат

Титана диоксид

Краситель железа оксид желтый

Триэтилцитрат

ФЕЛОМИКА, 360 мг, таблетки кишечнорастворимые, покрытые оболочкой

Состав ядра таблетки:

Полиэтиленгликоль (макрогол)

Повидон

Гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза)

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат

Состав оболочки таблетки:

Гипромеллозы фталат

Титана диоксид

Краситель железа оксид желтый

Краситель железа оксид красный

Триэтилцитрат

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2,5 года.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.04.2024 № 8360
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

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

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

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «НАНОФАРМА ДЕВЕЛОПМЕНТ», Россия

Республика Татарстан (Татарстан), г.о. город Казань, г. Казань, ул. Восстания, д. 102в.

Телефон: +7 (843) 212-54-99

Электронная почта: info@nano-pharma.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

108817, г. Москва, км Внуковское шоссе 5-й (п. Внуковское), двлд. 1, стр. 1

Тел.: +7 (495) 232-56-55

Факс: +7 (495) 232-56-54

Электронная почта: info@izvarino-pharma.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ/ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ (ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.04.2024 № 8360
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Общая характеристика лекарственного препарата ФЕЛОМИКА доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» https://eec.eaeunion.org/