ЛП-№(002627)-(РГ-RU) от 20.12.2023

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.06.2023 № 11885
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Микофеноловая кислота-Промомед, 180 мг, таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой

Микофеноловая кислота-Промомед, 360 мг, таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: микофеноловая кислота

Микофеноловая кислота-Промомед, 180 мг, таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка кишечнорастворимая, покрытая пленочной оболочкой, содержит 180 мг микофеноловой кислоты (в виде микофенолата натрия).

Вспомогательное вещество, наличие которого надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза – 45 мг (см. раздел 4.4).

Микофеноловая кислота-Промомед, 360 мг, таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка кишечнорастворимая, покрытая пленочной оболочкой, содержит 360 мг микофеноловой кислоты (в виде микофенолата натрия).

Вспомогательное вещество, наличие которого надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза – 90 мг (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой.

Микофеноловая кислота-Промомед, 180 мг, таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, круглые, двояковыпуклые. На поперечном разрезе ядро белого или серовато-белого цвета.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.06.2023 № 11885
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Микофеноловая кислота-Промомед, 360 мг, таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, овальные, двояковыпуклые. На поперечном разрезе ядро белого или серовато-белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Микофеноловая кислота-Промомед предназначен для лечения взрослых пациентов:

– 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 Микофеноловая кислота-Промомед должны назначать только квалифицированные врачи-трансплантологи.

Режим дозирования

Терапию препаратом Микофеноловая кислота-Промомед у пациентов, которые не получали его 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, ранее получавших микофенолата мофетил в суточной дозе 2 г, микофенолата мофетил может быть заменен на препарат Микофеноловая кислота-Промомед в дозе 720 мг (4 таблетки по 180 мг или 2 таблетки по 360 мг) 2 раза в сутки (суточная доза 1440 мг).

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Коррекция режима дозирования у пожилых пациентов не требуется.

Пациенты с нарушениями функции почек

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

Пациенты с нарушениями функции печени

У пациентов с тяжелым заболеванием печени, связанным с преимущественным

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.06.2023 № 11885
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 применения препарата Микофеноловая кислота-Промомед у пациентов младше 18 лет не установлены. Имеющиеся на текущий момент данные описаны в разделе 5.2, но они не позволяют дать рекомендации по режиму дозирования.

Способ применения

Внутрь, таблетки проглатывают целиком, не разжевывая, запивая водой.

Не разламывать и не дробить таблетки.

Препарат Микофеноловая кислота-Промомед можно принимать натощак или вместе с пищей.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к микофенолату натрия, микофеноловой кислоте (МФК), микофенолата мофетилу или к любому из вспомогательных компонентов препарата, перечисленных в разделе 6.1.
- 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.)

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 МФК у пациентов с дефицитом гипоксантин-гуаниновой фосфорибозилтрансферазы (HGPRT), наблюдаемым у пациентов с редкими синдромами Лёша-Найена и Келли-Зигмиллера.

Женщины с сохраненным репродуктивным потенциалом, беременность и грудное вскармливание

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.06.2023 № 11885
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

Злокачественные новообразования

У пациентов, получающих комбинированную иммуносупрессивную терапию, включающую в том числе МФК, 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 МФК и микофенолата мофетилом, 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 МФК, в том числе МФК и микофенолата мофетилом, отмечены случаи развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ), ассоциированной с JC-вирусом, в некоторых случаях с 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.06.2023 № 11885
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

снижения интенсивности иммуносупрессивной терапии. Однако у пациентов после трансплантации при снижении иммуносупрессии возможно повышение риска отторжения трансплантата. У пациентов, получающих терапию МФК, 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 МФК, 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 х 10^3/мм^3) или анемии терапию МФК 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 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 следует проводить только под надлежащим контролем состояния пациента для снижения риска отторжения трансплантата. Пациенты должны быть проинформированы о необходимости незамедлительно сообщать врачу о всех 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 МФК может сопровождаться побочными реакциями со стороны желудочно-кишечного тракта (изъязвление слизистой оболочки ЖКТ, желудочно-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.06.2023 № 11885
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

кишечные кровотечения, перфорации ЖКТ), необходимо соблюдать осторожность при его применении у пациентов с тяжелыми заболеваниями пищеварительного тракта в стадии обострения.

Применение в сочетании с лекарственными препаратами

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

Лактоза

Препарат Микофеноловая кислота-Промомед содержит в составе вспомогательных веществ лактозу безводную (см. раздел 2).

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

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 назначать 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 (глюкуронид МФК), так и ацикловира. Возможно, оба препарата конкурируют при выведении из организма (сходный путь выведения – канальцевая секреция). Такие пациенты требуют тщательного наблюдения.

Противоязвенные средства (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 величина площади под фармакокинетической кривой «концентрация – время» (AUC) микофеноловой кислоты уменьшается на 37 % и

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.06.2023 № 11885
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

максимальная концентрация (C_{max}) – на 25 %. Следует соблюдать осторожность при совместном применении микофеноловой кислоты с антацидными препаратами, содержащими гидроксид магния и алюминия.

Ингибиторы протонного насоса

У здоровых добровольцев при совместном 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 микофеноловой кислоты в крови и AUC. В связи с возможным снижением эффективности микофеноловой кислоты следует соблюдать осторожность при его совместном применении с колестирамином и препаратами, влияющими на печеночно-кишечную циркуляцию.

Ганцикловир

Присоединение ганцикловира не влияет на фармакокинетику микофеноловой кислоты и ГМФК. При достижении терапевтической концентрации микофеноловой кислоты клиренс ганцикловира не изменяется. Тем не менее, при одновременном применении микофеноловой кислоты и ганцикловира пациентам с нарушением функции почек может потребоваться коррекция режима дозирования ганцикловира. Требуется тщательно наблюдать пациентов, получающих одновременную терапию препаратами микофеноловой кислоты и ганцикловира.

Такролимус

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

Пероральные контрацептивы

Пероральные контрацептивы метаболизируются посредством реакций окисления, в то время как микофеноловая кислота – посредством глюкуронирования. Влияние

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.06.2023 № 11885
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 кислоты 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

Контрацепция у мужчин и женщин

Женщинами репродуктивного возраста, способным к деторождению, до начала терапии препаратом Микофеноловая кислота-Промомед должно быть получено два отрицательных результата теста 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 Микофеноловая кислота-Промомед. Следует также повторять тесты на беременность при повторных визитах к врачу.

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

Беременность

Применение препарата при беременности и у женщин с сохраненным репродуктивным

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.06.2023 № 11885
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

потенциалом, не использующим высокоэффективные методы контрацепции, противопоказано.

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.

При применении МФК во время беременности отмечалось повышение риска 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;
- аномалии 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 данным литературы, 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 микофеноловой кислоты.

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

Лактация

Применение препарата Микофеноловая кислота-Промомед в период грудного вскармливания противопоказано в связи с риском серьезных нежелательных реакций со

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.06.2023 № 11885
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

стороны младенцев, находящихся на грудном вскармливании. Исследования у крыс показали, что микофенолата мофетил проникает в грудное молоко. Неизвестно, выделяется ли микофеноловая кислота 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 микофеноловой кислоты, либо, учитывая важность терапии данным препаратом для матери, о прекращении грудного вскармливания на протяжении всей терапии и в течение 6 недель после ее прекращения.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Влияние приема препарата Микофеноловая кислота-Промомед на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами не установлено. Механизм действия микофеноловой кислоты, его 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 микофеноловой кислоты 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.

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 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.06.2023 № 11885
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Злокачественные новообразования

У пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию несколькими препаратами, в том числе микофеноловой кислотой, 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 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 микофеноловой кислотой 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 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 кортикостероидами 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 лекарственные реакции приведены в соответствии с системно-органной классификацией ВОЗ и перечислены по частоте. Частота развития нежелательных реакций, перечисленных ниже, определялась соответственно следующей градации: очень часто (≥ 1/10); часто (≥ 1/100, но < 1/10); нечасто (≥ 1/1000, но < 1/100); редко (≥ 1/10000, но < 1/1000); очень редко (< 10000, включая отдельные сообщения).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.06.2023 № 11885
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Таблица 1. Нежелательные реакции при применении микофеноловой кислоты

Очень часто	**Часто**	**Нечасто**	**Редко**	**Были отмечены единичные случаи**
Инфекции и инвазии				
вирусные, бактериальные и грибковые инфекции (до 22,1 %), такие как инфекции мочевыводящих путей, герпес зостер, кандидоз слизистой полости рта, синусит, гастроэнтерит, простой герпес, назофарингит	инфекции верхних дыхательных путей, пневмония	раневые инфекции		сепсис, остеомиелит
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)				
		лимфопролиферативные нарушения		папиллома кожи, базальноклеточная карцинома, саркома Капоши, плоскоклеточная карцинома
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы				
лейкопения (19,2 %)	анемия, тромбоцитопения			лимфоцеле, лимфопения, нейтропения
Нарушения метаболизма и питания				
гипокальциемия, гипокалиемия, гиперурикемия	гиперкалиемия, гипомагниемия	потеря аппетита, гиперлипидемия, гипофосфатемия		сахарный диабет, гиперхолестеринемия
Психические нарушения				
	тревожность			бредовое восприятие
Нарушения со стороны нервной системы				
	головокружение, головная боль	тремор		бессонница
Нарушения со стороны органа зрения				
				конъюнктивит, затуманивание зрения
Нарушения со стороны сердца				
		тахикардия		отек легких и желудочковых экстрасистол
Нарушения со стороны сосудов				
повышение артериального давления, снижение артериального давления	увеличение степени тяжести артериальной гипертензии			
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения				

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.06.2023 № 11885
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

	кашель, одышка, одышка при физической нагрузке	интерстициальная болезнь легких, в том числе фиброз легкого с летальным исходом		«застойное» легкое, стридор
Желудочно-кишечные нарушения				
диарея (23,5 %)	вздутие живота, боль в животе, запор, диспепсия, метеоризм, гастрит, послабление стула, тошнота, рвота	напряженность брюшной стенки, панкреатит, отрыжка, желудочно-кишечное кровотечение		галитоз (неприятный запах изо рта), кишечная непроходимость, эзофагит, пептическая язва, субилеус, сухость во рту, изъязвление губ, закупорка выводного протока околоушной слюнной железы, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, гиперплазия десен, перитонит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей				
	отклонения результатов тестов функции печени			
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей				
		алопеция, ушибы, акне	кожная сыпь	
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани				
	артралгия, астения, миалгия	мышечные судороги		боль в спине и артрит
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей				
	повышение уровня креатинина в крови	стриктура уретры		гематурия, некроз почечных канальцев
Общие нарушения и реакции в месте введения				
	повышенная утомляемость, пирексия	гриппоподобное заболевание, периферические отеки, боль		отек нижних конечностей, озноб, слабость

Перечисленные ниже нежелательные явления относят к класс-эффектам производных МФК: 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.06.2023 № 11885
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 микофенолата мофетил 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.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза:

Российская Федерация

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (РОСЗДРАВНАДЗОР)

Телефон: +7 (499) 578-02-63

Многоканальный телефон: +7 (499) 578-06-70

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Адрес в интернете: www roszdravnadzor. Gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

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

При передозировке микофеноловой кислотой возможно возникновение признаков гипериммуносупрессии и повышения восприимчивости к различным инфекциям, в том числе оппортунистическим, приводящим к летальному исходу и сепсису.

Лечение

Следует рассмотреть необходимость прерывания терапии при развитии дискразии крови (например, нейтропении с абсолютным количеством нейтрофилов < 1,5 х 10^3/мкл или

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.06.2023 № 11885
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

анемии).

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

Микофеноловая кислота (МФК) ингибирует синтез гуанозиновых нуклеотидов посредством селективного подавления ключевого фермента синтеза пуринов инозинмонофосфатдегидрогеназы. Благодаря данному механизму МФК 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 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 покрытия максимальная концентрация МФК достигается приблизительно через 1,5–2 часа. В исследованиях *in vitro* было показано, что особый состав кишечнорастворимого покрытия 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 абсолютная биодоступность – 72 %. В диапазоне доз от 180 до 2160 мг фармакокинетика микофеноловой кислоты имеет линейный дозозависимый характер. Величина площади

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.06.2023 № 11885
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 максимальная концентрация МФК (C_{max}) уменьшалась на 33 %.

Распределение

Объем распределения МФК в равновесном состоянии составляет 50 литров. 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 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.

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 находящихся на базовой иммуносупрессивной терапии циклоспорином в форме микроэмульсии

В таблице 2 представлены средние значения фармакокинетических параметров МФК после приема МФК. 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.06.2023 № 11885
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Таблица 2. Средние значения (SD) фармакокинетических параметров МФК после перорального приема 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) 720 мг	T_{max} (ч) 2	C_{max} (мкг/мл) 26,1 (12,0)	$AUC_{0-\infty}$ (мкг*ч/мл) 66,5 (22,6)
Взрослые Повторные дозы х 6 дней (2 раза в сутки) (n=12)	Доза (прием внутрь) 720 мг	T_{max} (ч) 2	C_{max} (мкг/мл) 37,0 (13,3)	AUC_{0-12} (мкг*ч/мл) 67,9 (20,3)
Взрослые Повторные дозы х 28 дней (2 раза в сутки) (n=36)	Доза (прием внутрь) 720 мг	T_{max} (ч) 2,5	C_{max} (мкг/мл) 31,2 (18,1)	AUC_{0-12} (мкг*ч/мл) 71,2 (26,3)
Взрослые Длительная терапия (2 раза в сутки) (n=48)	Доза	T_{max} (ч)	C_{max} (мкг/мл) 13,9 (8,6)	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 450 мг/м^2	T_{max} (ч) 2–2,5	C_{max} (мкг/мл) 31,9 (18,2)	$AUC_{0-\infty}$ (мкг*ч/мл) 76,2 (25,2)

Особые группы 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.06.2023 № 11885
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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).

Дети

Опыт применения МФК у детей ограничен. В таблице 2 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 МФК 720 мг у детей AUC МФК была выше, чем аналогичный показатель у взрослых. Среднее значение клиренса МФК составило около 7,7 л/ч. Ожидается, что при дозе, равной 200–300 мг/м^2, AUC МФК 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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки:

Лактоза безводная

Кросповидон

Повидон

Крахмал кукурузный

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат

Пленочная оболочка:

Гипромеллозы ацетат сукцинат

Титана диоксид (Е171)

Аргинин

Натрия лаурилсульфат

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.06.2023 № 11885
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Триэтилцитрат

или готовое пленочное покрытие идентичное по качественному и количественному составу

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре ниже 25 °С. Хранить в оригинальной упаковке (пачке).

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки ОПА/АЛ/ПВХ или пленки ПВХ/ПВДХ/ПВХ и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 30, 50, 60, 90, 100, 120, 250 таблеток в банку полимерную из полиэтилена низкого давления, укупоренную крышкой навинчиваемой с контролем первого вскрытия из полиэтилена низкого давления для лекарственных средств вместе с пакетом осушителем (силикагель) или в банку полимерную из полиэтилена низкого давления, укупоренную крышкой навинчиваемой из полиэтилена низкого давления и смеси из полиэтилена высокого давления и полиэтилена низкого давления с контролем первого вскрытия вместе с пакетом осушителем (силикагель).

Допускается свободное пространство в банке заполнять ватой медицинской гигроскопической.

Одну банку или 3, 5, 6, 9, 10, 12, 25 контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.06.2023 № 11885
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Телефон: +7 (495) 640-25-28

E-mail: reception@promo-med.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Телефон: +7 (495) 640-25-28

E-mail: reception@promo-med.ru

Круглосуточный телефон горячей линии фармаконадзора:

8-800-777-86-04 (бесплатно)

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Микофеноловая кислота-Промомед доступна на информационном портале Евразийского экономического союза и информационно-коммуникационной сети «Интернет» http://eec.eaeunion.org/.