ЛП-№(003364)-(РГ-RU) от 15.08.2024
СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.08.2024 № 16653
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Микофеноловая кислота, 180 мг, таблетки кишечнорастворимые, покрытые оболочкой

Микофеноловая кислота, 360 мг, таблетки кишечнорастворимые, покрытые оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: микофеноловая кислота

Микофеноловая кислота, 180 мг, таблетки кишечнорастворимые, покрытые оболочкой

Каждая таблетка кишечнорастворимая, покрытая оболочкой, содержит микофенолат натрия, эквивалентный 180 мг микофеноловой кислоты.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4).

Микофеноловая кислота, 360 мг, таблетки кишечнорастворимые, покрытые оболочкой

Каждая таблетка кишечнорастворимая, покрытая оболочкой, содержит микофенолат натрия, эквивалентный 360 мг микофеноловой кислоты.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза, натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки кишечнорастворимые, покрытые оболочкой.

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой от светло-желтого до светло-желтого с коричневатым оттенком цвета. На разрезе ядро таблетки белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Микофеноловая кислота показан к применению у взрослых:

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.08.2024 № 16653
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

- 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 должны проводить квалифицированные врачи-трансплантологи.

Режим дозирования

Терапию препаратом Микофеноловая кислота 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 (ММФ) в суточной дозе 2 г, микофенолата мофетил может быть заменен на препарат Микофеноловая кислота в дозе 720 мг 2 раза в сутки (суточная доза 1440 мг).

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Коррекции режима дозирования у пожилых пациентов не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с отсроченным послеоперационным восстановлением функции почечного трансплантата изменение дозы препарата Микофеноловая кислота 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 нарушением функции печени

У пациентов с тяжелым заболеванием печени, связанным с преимущественным поражением паренхимы, не требуется коррекции дозы препарата Микофеноловая кислота.

Эпизоды реакции отторжения

Реакция отторжения трансплантата не отражается на фармакокинетике микофеноловой кислоты (МФК). В этих случаях изменений режима дозирования не требуется.

Дети

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

Способ применения

Внутрь.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.08.2024 № 16653
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Таблетки проглатывают целиком, не разжевывая; не следует ломать таблетки.

Препарат Микофеноловая кислота 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;
- беременность ввиду мутагенного и тератогенного действия препарата (см. раздел 4.6);
- женщины с сохраненным репродуктивным потенциалом, не использующие высокоэффективные методы контрацепции (см. раздел 4.6);
- период грудного вскармливания (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 препарат Микофеноловая кислота у пациентов с дефицитом гипоксантин-гуаниновой фосфорибозилтрансферазы (HGPRT), наблюдаемым у пациентов с редкими синдромами Леша-Нихана и Келли-Сигмиллера.

Женщины с сохраненным репродуктивным потенциалом, беременность и грудное вскармливание

Применение препарата Микофеноловая кислота связано с повышенным риском невынашивания беременности, включая спонтанный аборт и врожденные пороки развития. Нельзя начинать терапию препаратом Микофеноловая кислота у женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом до получения отрицательного теста на беременность (см. раздел 4.6). Препарат Микофеноловая кислота 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 Микофеноловая кислота, в особенности при длительном применении и высоких дозах, повышен риск развития лимфом и других злокачественных новообразований, особенно кожи. Существуют данные о генотоксическом эффекте микофеноловой кислоты. Этот риск, вероятнее всего, связан не с применением препарата, а с интенсивностью и продолжительностью иммуносупрессивной

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.08.2024 № 16653
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 препаратом Микофеноловая кислота 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 микофеноловой кислотой 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 снижения интенсивности иммуносупрессивной терапии. Однако у пациентов после трансплантации при снижении иммуносупрессии возможно повышение риска отторжения трансплантата. У пациентов, получающих терапию препаратом Микофеноловая кислота, 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 Микофеноловая кислота, 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.08.2024 № 16653
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

количество нейтрофилов < 1,5 x 10^3/мм^3) или анемии терапию препаратом Микофеноловая кислота 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 Микофеноловая кислота 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 препарата Микофеноловая кислота 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

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

Вспомогательные вещества

Препарат Микофеноловая кислота содержит лактозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать препарат Микофеноловая кислота.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.08.2024 № 16653
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Препарат Микофеноловая кислота содержит 25,84 мг натрия на 1 таблетку (360 мг) и 12,92 мг натрия на 1 таблетку (180 мг). Необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограниченным поступлением натрия.

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 глюкуронида микофеноловой кислоты (ГМФК), 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 протонового насоса)

Антацидные препараты, содержащие гидроксид магния и алюминия

При одновременном назначении с антацидами всасывание микофенолата натрия снижается, в результате чего величина площади под кривой «концентрация-время» (AUC) микофеноловой кислоты (МФК) уменьшается на 37 % и максимальная концентрация (C_{max}) – на 25 %. Следует соблюдать осторожность при сочетанном 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} МФК на 27 % и 57 %, соответственно. Однако при назначении 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.08.2024 № 16653
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

эффективности микофеноловой кислоты, следует соблюдать осторожность при ее сочетанном применении с колестирамином и препаратами, влияющими на печеночно-кишечную циркуляцию.

Ганцикловир

Присоединение ганцикловира не влияет на фармакокинетику МФК и ГМФК. При достижении терапевтической концентрации МФК клиренс ганцикловира не изменяется. Тем не менее, при сочетанном назначении микофеноловой кислоты и ганцикловира пациентам 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 ее одновременном применении с циклоспорином и такролимусом. Средние значения AUC МФК при совместном приеме микофеноловой кислоты и такролимуса были на 19 % выше, чем при совместном приеме микофеноловой кислоты и циклоспорина, 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 микофеноловой кислоты с циклоспорином.

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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.08.2024 № 16653
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 Микофеноловая кислота, 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 Микофеноловая кислота. 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 Микофеноловая кислота, 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 Микофеноловая кислота, 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 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 Микофеноловая кислота, рекомендовано применение высокоэффективного метода контрацепции на протяжении терапии и по меньшей мере в течение 90 дней после приема последней дозы.

Беременность

Применение препарата Микофеноловая кислота во время беременности связано с повышенным риском спонтанного прерывания беременности и развития врожденных аномалий. Хотя контролируемые клинические исследования по применению микофеноловой кислоты у беременных женщин не проводились, в пострегистрационном периоде при применении микофенолата мофетила в комбинации с другими

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.08.2024 № 16653
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 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 препарата Микофеноловая кислота. В исследованиях у животных наблюдался тератогенный эффект МФК. Репродуктивная токсичность/тератогенное действие микофенолата мофетила были выявлены в исследованиях у крыс и кроликов (см. раздел 5.3).

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 микофеноловой кислоты 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 Микофеноловая кислота, 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 микофеноловой кислоты на фертильность у человека. Микофенолат натрия не влиял на фертильность у крыс женского и мужского пола при

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.08.2024 № 16653
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 препарата Микофеноловая кислота, 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 (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 иммуносупрессии в целом может быть выше. В клинических исследованиях у пожилых пациентов, получающих микофеноловую кислоту, 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 микофеноловой кислоты со следующей частотой: лимфопролиферативные заболевания или

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.08.2024 № 16653
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 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/сут 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 классификацией органов и систем MedDRA и перечислены по частоте. Частота развития нежелательных реакций приведена в виде следующей градации: *очень часто* (≥ 1/10); *часто* (≥ 1/100 до < 1/10); *нечасто* (≥ 1/1000 до < 1/100); *редко* (≥ 1/10000 до < 1/1000); *очень редко* (< 1/10000); *частота неизвестна* (не может быть оценена на основе имеющихся данных).

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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.08.2024 № 16653
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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

Нечасто: лимфопролиферативные нарушения.

Были отмечены единичные случаи папилломы кожи, базальноклеточной карциномы, саркома 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, гиперурекимия;

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.

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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.08.2024 № 16653
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 (неприятный запах изо рта), кишечной непроходимости, эзофагита, пептической язвы, субилеуса, сухости во рту, изъязвления губ, закупорки выводного протока околоушной слюнной железы, гастро-эзофагальной рефлюксной болезни, гиперплазии десен, перитонита.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Часто: отклонения результатов функциональных тестов 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;

Нечасто: стриктура уретры.

Были отмечены единичные случаи гематурии, некроза почечных канальцев.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Часто: повышенная утомляемость, пирексия;

Нечасто: гриппоподобные заболевания, 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,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.08.2024 № 16653
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 микофеноловой кислоты, 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 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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

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

Телефон: +7 800 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети

«Интернет»: https://www.roszdravnadzor.gov.ru/

Сообщая о нежелательных реакциях, Вы помогаете получить больше сведений о безопасности препарата.

4.9. Передозировка

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.08.2024 № 16653
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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

Симптомы

При передозировке препарата Микофеноловая кислота 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 < 1,5 х 103/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

Микофеноловая кислота 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, в основном, зависит 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.

Клиническая эффективность и безопасность

Два мультицентровых рандомизированных двойных слепых опорных исследования были использованы для одобрения применения микофеноловой кислоты (МФК) у взрослых. Оба исследования являлись клиническими исследованиями с использованием в качестве

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.08.2024 № 16653
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

препарата сравнения доступного на рынке лекарственного препарата Селлсепт (ММФ). В обоих исследованиях продемонстрирована сопоставимая эффективность и безопасность по отношению к ММФ. Первое исследование включало 423 взрослых пациента, перенесших трансплантацию почки *de novo* (ERLB301), и продемонстрировало, что МФК эквивалентна ММФ по эффективности, профиль безопасности сопоставим. Второе исследование было проведено у 322 реципиентов почечного трансплантата в поддерживающей терапии (ERLB302) и продемонстрировало, что реципиенты почечного трансплантата, получавшие ММФ в поддерживающей иммуносупрессивной терапии, могут быть безопасно переведены на МФК без снижения эффективности.

Взрослые реципиенты почечного трансплантата *de novo* (исследование ERLB301)

Двойное слепое рандомизированное клиническое исследование с двойной имитацией *de novo* (ERLB301) с участием 423 пациентов с почечным трансплантатом (МФК=213, ММФ=210) в возрасте 18-75 лет было разработано для проспективной оценки терапевтической эквивалентности МФК и ММФ путем определения частоты неэффективности (то есть подтверждённое биопсией острое отторжение (biopsy proven acute rejection - BPAR), потеря трансплантата, смерть или выбывание из исследования) в течение первых 6 месяцев лечения (первичная конечная точка) и частоты смерти, потери трансплантата, и выбывания из исследования через 12 месяцев (комбинированная первичная конечная точка).

Пациенты получали либо 1,44 г/сут МФК, либо 2 г/сут ММФ в первые 48 часов после трансплантации в течение 12 месяцев в комбинации с циклоспорином и глюкокортикостероидами. В группах МФК и ММФ 39,4 % и 42,9 % соответственно получали терапию антителами в качестве индукционной терапии. На основании частоты неэффективности продемонстрирована терапевтическая эквивалентность в течение 6 месяцев (МФК 25,8 % против ММФ 26,2 %; 95 % ДИ: [-8,7, +8,0]). Через 12 месяцев частота BPAR, потери трансплантата или смерти составляла 26,3 % и 28,1 % и только BPAR составляла 22,5 % и 24,3 % для МФК и ММФ соответственно. Среди пациентов с BPAR частота тяжелого острого отторжения составила 2,1 % с МФК и 9,8 % с ММФ (p=ns).

Таблица 1. Анализ первичной конечной точки эффективности и ее компонентов в течение 6 и 12 месяцев (исследование ERLB301)

	МФК 1,44 г/сут (n = 213)	ММФ 2 г/сут (n = 210)	95% ДИ МФК-ММФ
6 месяцев	n (%)	n (%)	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.08.2024 № 16653
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Подтверждённое биопсией острое отторжение (BPAR), потеря трансплантата, смерть или выбывание из исследования	55 (25,8)	55 (26,2)	(-8,7, 8,0)
Подтверждённое биопсией острое отторжение	46 (21,6)	48 (22,9)	(-9,2, 6,7)
Потеря трансплантата или смерть	8 (3,8)	11 (5,2)	(-5,4, 2,5)
Потеря трансплантата	7 (3,3)	9 (4,3)	(-4,6, 2,6)
Смерть	1 (0,5)	2 (1,0)	
Выбывание из исследования*	3 (1,4)	0	
12 месяцев			
Подтверждённое биопсией острое отторжение (BPAR), потеря трансплантата, смерть или выбывание из исследования	60 (28,2)	59 (28,1)	(-8,5, 8,6)
Подтверждённое биопсией острое отторжение	48 (22,5)	51 (24,3)	(-9,8, 6,3)
Потеря трансплантата или смерть	10 (4,7)	14 (6,7)	(-6,4, 2,4)
Потеря трансплантата	8 (3,8)	9 (4,3)	(-4,3, 3,2)
Смерть	2 (0,9)	5 (2,4)	
Выбывание из исследования*	5 (2,3)	0	

** Выбывшие из исследования включают пациентов, которые выбыли из исследования без подтверждения биопсией острого отторжения, потери трансплантата или смерти. Критерии терапевтической эквивалентности соответствовали: 95 % ДИ для различий в частоте основной переменной (BRAP, потеря трансплантата, смерть или выбывание из исследования в течение 6 месяцев) полностью включали интервал (-12 %, 12 %).*

Общий профиль безопасности и гематологический профили были схожими между двумя группами лечения. Нежелательные явления, потенциально связанные с лекарственным препаратом, составляли 51,1 % и 60,5 % в группах МФК и ММФ соответственно. Не отмечалось различий в общей частоте инфицирования. Общая частота серьезных инфекций составляла 22,1 % в группе МФК и 27,1 % в группе ММФ. Частота развития тяжелой пневмонии была ниже в группе МФК (0,5 % против 4,3 %, p = 0,01). Не отмечалось различий общей частоты желудочно-кишечных нежелательных реакций (80,8 % против 80 %, p = ns, МФК против ММФ соответственно).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.08.2024 № 16653
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Взрослые пациенты с почечным трансплантатом на поддерживающей терапии (исследование ERLB302)

Исследование поддерживающей терапии проведено с участием 322 пациентов с почечным трансплантатом (МФК = 159, ММФ = 163) в возрасте 18-75 лет, которые в течение последних 6 месяцев после трансплантации получали 2 г/сут ММФ в комбинации с циклоспорином с или без приема глюкокортикостероидов минимум в течение 4 недель до начала исследования. Пациенты рандомизированы 1:1 по группам, принимавшим 1,44 г/сут МФК или 2 г/сут ММФ в течение 12 месяцев. Конечной точкой эффективности была частота неэффективности (то есть BPAR, потеря трансплантата или смерть) в течение 6 и 12 месяцев.

В течение 12 месяцев похожее отношение частоты неэффективности (МФК 2,5 %; ММФ 6,1 %; p = ns), подтверждённое биопсией острое отторжение (МФК 1,3 %; ММФ 3,1 %; p = ns) и подтверждённое биопсией хроническое отторжение (МФК 3,8 %; ММФ 4,9 %; p = ns) обнаружены в обеих группах.

Таблица 2. Вторичные конечные точки эффективности (исследование ERLB302)

	МФК 1,44 г/сут (n = 159)	ММФ 2 г/сут (n = 163)	95% ДИ МФК-ММФ
6 месяцев	n (%)	n (%)	
Подтверждённое биопсией острое отторжение, потеря трансплантата, смерть или выбывание из исследования	6 (3,8)	10 (6,1)	(-7,1, 2,4)
Подтверждённое биопсией острое отторжение, подтвержденное биопсией хроническое отторжение, потеря трансплантата, смерть или выбывание из исследования	9 (5,7)	11 (6,7)	(-6,4, 4,2)
Острое отторжение	2 (1,3)	3 (1,8)	(-10,9, 5,5)
Подтвержденное биопсией острое отторжение	2 (1,3)	2 (1,2)	-
Подтвержденное биопсией хроническое отторжение	4 (2,5)	4 (2,5)	-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.08.2024 № 16653
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Выбывание из исследования*	4 (2,5)	6 (3,7)	-
Потеря трансплантата или смерть	0	2 (1,2)	-
12 месяцев	*n (%)* *n = 110*	*n (%)* *n = 113*	
Подтверждённое биопсией острое отторжение, потеря трансплантата, смерть или выбывание из исследования	10 (9,1)	14 (12,4)	-
Подтверждённое биопсией острое отторжение, подтвержденное биопсией хроническое отторжение, потеря трансплантата, смерть или выбывание из исследования	13 (11,8)	15 (13,3)	-
Выбывание из исследования*	7 (6,4)	8 (7,1)	
Потеря трансплантата или смерть	1 (0,9)	4 (3,5)	

**Выбывшие из исследования включают пациентов, которые выбыли из исследования без подтверждения биопсией острого отторжения, потери трансплантата или смерти.*

Исследование поддерживающей терапии также продемонстрировало общий схожий профиль безопасности за исключением случаев серьезных инфекций (8,8 против 16 %; p <0,05 МФК против ММФ). Общая частота инфекций составляла 59 % в каждой группе. В группе МФК наблюдалась меньшая частота развития пневмонии (1,9 %) в сравнении с группой ММФ (4,9 %), что не было статистически значимым. Отмечена аналогичная частота возникновения общих нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта (69,2 % против 61,8 %, МФК против ММФ), несмотря, что число «любых нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта» было выше в группе пациентов, принимавших МФК в течение 12 месяцев (29,6 % против 24,5 % в конце периода равного 12 месяцам), а увеличение тяжести нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта было ниже у пациентов с МФК.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.08.2024 № 16653
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 биодоступность – 72 %. В диапазоне доз от 180 до 2160 мг фармакокинетика микофеноловой кислоты имеет линейный дозозависимый характер. 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 C_{max} МФК уменьшается 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.

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 микофеноловой кислоты метаболизируется в ГМФК при «первом прохождении» через печень.

Элиминация

Период полувыведения МФК составляет 11,7 часа, клиренс – 8,6 л/ч. МФК выводится в основном с мочой в виде ГМФК, и незначительное количество (< 1 %) в неизмененном виде. Период полувыведения ГМФК составляет 15,7 часа, 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 часов после приема микофеноловой кислоты 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.08.2024 № 16653
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

В таблице 3 представлены средние значения фармакокинетических параметров МФК 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 3. Средние значения 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	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)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.08.2024 № 16653
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 микофеноловой кислоты у детей ограничен. В таблице 3 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 со 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. Ожидается, что при дозе микофеноловой кислоты, равной 200-300 мг/м^2, AUC МФК составит от 30 до 50 мкг × ч/мл.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.08.2024 № 16653
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

5.3 Данные доклинической безопасности

Канцерогенность, мутагенность, снижение фертильности

В исследовании канцерогенности при пероральном введении микофенолата натрия крысам ежедневно в дозе 9 мг/кг массы тела в течение 104 недель, не было обнаружено возникновения опухолей. Наивысшая протестированная доза привела примерно к 0,6 - 1,2-кратной системной экспозиции, по сравнению с экспозицией у пациентов с почечным трансплантатом при применении в рекомендуемой дозе 1,44 г/сут. Похожие результаты наблюдались в параллельном исследовании у крыс, которым вводили микофенолата мофетил. В 26-недельном исследовании канцерогенности на трансгенной мышиной модели P53 ± (гетерозиготные), которым ежедневно вводили микофенолат натрия перорально в дозе до 200 мг/кг массы тела, не отмечено возникновение опухолей. Наивысшая протестированная доза составляла 200 мг/кг массы тела, результатом было примерно 5-кратное системная экспозиция по сравнению с экспозицией у пациентов с почечным трансплантатом (при применении в дозе 1,44 г/сут).

Генотоксический потенциал микофенолата натрия был определен в пяти исследованиях. МФК был генотоксичным в исследовании мышиной лимфомы/тимидинкиназы, испытании микронуклеусов в клетках китайского хомячка V79 и анализе микроядер мыши *in vivo*. Микофенолат натрия не проявил генотоксичности в анализе бактериальной мутации или анализе хромосомных аберраций в лимфоцитах человека. Наименьшая доза, проявившая генотоксические свойства в микронуклеусе костного мозга мыши, примерно в 3 раза превышала системную экспозицию (AUC или Cmax) у пациентов с почечным трансплантатом при применении в протестированной клинической дозе микофеноловой кислоты, составляющей 1,44 г в сутки. Вероятно, наблюдаемая мутагенная активность была связана с изменением относительного избытка нуклеотидов в клеточном пуле, используемом в синтезе ДНК. Микофенолат натрия не оказывал эффекта на фертильность самцов крыс при пероральном введении в дозе до 40 мг/кг/сут. Системная экспозиция при такой дозе примерно в 9 раз превышает клиническую экспозицию при применении в клинической дозе, составляющей 1,44 г микофеноловой кислоты в сутки. Не было отмечено эффектов на фертильность самок при применении в дозе, 20 мг/кг, при которой уже отмечены материнская токсичность и эмбриотоксичность.

Фармакология и исследование многократной токсичности у животных

Гемопоэтическая и лимфоидная системы были основными органами, подвергавшимися воздействию в токсикологических исследованиях с введением микофенолата натрия крысам и мышам. Апластическая, регенеративная анемия была определена как дозо-лимитирующая токсичность у грызунов, подвергшихся воздействию МФК. Оценка

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.08.2024 № 16653
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

миелограмм показала значительное уменьшение количества эритроидных клеток (полихромных эритробластов и нормобластов) и дозозависимое увеличение селезенки с усилением экстрамедуллярного кроветворения. Эти эффекты наблюдались при системной экспозиции, которая была равна или ниже клинической экспозиции при применении в рекомендуемой дозе микофеноловой кислоты 1,44 г/сут у пациентов с почечным трансплантатом. Профиль токсичности микофенолата натрия, установленный в доклиническом исследовании согласуется с нежелательными явлениями у людей, подвергшихся воздействию МФК, которые теперь предоставляют данные по безопасности, более релевантные для популяции пациентов (см. раздел 4.8).

Однократное применение МФК умеренно хорошо переносилось у крыс (LD50 составляет от 350 до 700 мг/кг), хорошо переносилось мышами и обезьянами (LD50 более 1000 мг/кг) и очень хорошо переносятся кроликами (LD50 более 6000 мг/кг).

Репродуктивная токсичность

В исследовании тератогенности, проведенном с микфенолатом натрия на крысах в дозе менее 1 мг/кг, у потомства наблюдались пороки развития, включая анофтальмию, экзэнцефалию и пупочную грыжу. Системное воздействие при введении данной дозировки представляет 0,05-кратное клиническое воздействие при введении дозы 1,44 г/сут микофеноловой кислоты (см. раздел 4.6). В исследованиях пре- и постнатального развития крыс МФК (в виде натриевой соли) служила причиной задержек в развитии (аномальный зрачковый рефлекс у самок и отделение крайней плоти у самцов) при наивысшей дозе, составляющей 3 мг/кг.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

- Лактоза
- Кросповидон
- Повидон-К25
- Крахмал кукурузный
- Кремния диоксид коллоидный
- Магния стеарат

Состав оболочки:

- Гипромеллозы фталат
- Триэтилцитрат
- Титана диоксид (Е 171)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.08.2024 № 16653
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

- Краситель железа оксид желтый (Е 172)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 ºС.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10, 25, 30 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной/поливинилиденхлоридной/поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

Или по 10, 25, 30 таблеток в контурную ячейковую упаковку из материала комбинированного на основе фольги (трехслойный материал, включающий алюминиевую фольгу, пленку из ориентированного полиамида, поливинилхлоридную пленку) и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 50, 100, 120, 250 таблеток в банку стеклянную из коричневого стекла третьего гидролитического класса, укупоренную крышкой полипропиленовой с влагопоглотителем с контролем первого вскрытия, с системой «нажать-повернуть» или без нее.

Одну банку или 1, 2, 3, 4, 5, 6, 10 или 12 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению (листок-вкладыш) помещают в картонную упаковку (пачку).

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

Россия

ООО «Озон Медика»

445043, Самарская область, г.о. Тольятти, ТЕР. ОЭЗ ППТ, МГСТР. 3-я, здание 11, стр. 1, ком. 37.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.08.2024 № 16653
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Россия

ООО «Озон»

445351, Самарская обл., г.о. Жигулевск, г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

Тел.: +79874599991, +79874599992

E-mail: ozon@ozon-pharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(003364)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 09 октября 2023 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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