

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Микофен-НАН, 180 мг, таблетки кишечнорастворимые, покрытые оболочкой
 Микофен-НАН, 360 мг, таблетки кишечнорастворимые, покрытые оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: микофеноловая кислота (в форме микофенолата натрия)

Микофен-НАН, 180 мг, таблетки кишечнорастворимые, покрытые оболочкой
 Каждая таблетка содержит 192,40 мг микофенолата натрия (эквивалентно микофеноловой кислоте 180,00 мг).

Микофен-НАН, 360 мг, таблетки кишечнорастворимые, покрытые оболочкой
 Каждая таблетка содержит 384,80 мг микофенолата натрия (эквивалентно микофеноловой кислоте 360,00 мг).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки кишечнорастворимые, покрытые оболочкой.

Микофен-НАН, 180 мг, таблетки кишечнорастворимые, покрытые оболочкой

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

Микофен-НАН, 360 мг, таблетки кишечнорастворимые, покрытые оболочкой

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

Линия разлома (риска) не предназначена для разламывания таблетки.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Микофен-НАН показан к применению у взрослых для профилактики реакции отторжения трансплантата у пациентов с аллогенными почечными трансплантатами, получающих базовую иммуносупрессивную терапию циклоспорином (в виде микроэмульсии) и кортикостероидами.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом должны проводить только квалифицированные врачи-трансплантологи.

Режим дозирования

Лечение препаратом Микофен-НАН 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, получающих микофенолата мофетил (ММФ) в дозе 2 г, ММФ может быть заменен препаратом Микофен-НАН в дозе 720 мг 2 раза в сутки.

Особые группы пациентов**Дети**

Эффективность и безопасность препарата у детей не изучалась. Имеющиеся на сегодняшний день ограниченные данные по фармакокинетике у детей, перенесших

трансплантацию почки, приведены далее (см. раздел 5.2), однако невозможно дать рекомендации по режиму дозирования.

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

Коррекция режима дозирования у пациентов пожилого возраста не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с отсроченным восстановлением функции почечного трансплантата изменение дозы препарата Микофен-НАН не требуется (см. раздел 5.2). Необходимо тщательное наблюдение за пациентами с хроническим тяжелым нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации менее 25 мл/мин/1,73 м²).

Пациенты с нарушением функции печени

Не требуется коррекции дозы препарата Микофен-НАН у пациентов с тяжелым заболеванием печени, связанным с преимущественным поражением паренхимы.

Эпизоды реакции отторжения

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

Способ применения

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

Препарат Микофен-НАН можно принимать натощак или вместе с пищей.

Микофеноловая кислота обладает тератогенным действием. Если по какой-либо причине таблетка препарата Микофен-НАН разломана или раскрошена следует избегать вдыхания порошка или контакта с кожей или слизистыми оболочками. В случае контакта промойте участок водой (глаза) или водой с мылом (кожу).

4.3. Противопоказания

Повышенная чувствительность к микофенолату натрия, микофеноловой кислоте, микофенолата мофетилу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

Препарат не следует использовать у женщин детородного возраста, которые не используют высокоэффективные методы контрацепции. Не следует начинать применение препарата Микофен-НАН у женщин детородного возраста, без проверки результата теста на беременность, чтобы исключить непреднамеренное использование при беременности.

Препарат не следует использовать во время беременности, кроме случаев, когда нет подходящего альтернативного лечения, чтобы предотвратить отторжение трансплантата.

Препарат Микофен-НАН не должен приниматься женщинами, которые кормят грудью (см. раздел 4.6).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

У пациентов, получающих комбинированное иммуносупрессивное лечение, включающее в том числе препарат Микофен-НАН, повышен риск развития лимфом и других злокачественных образований, особенно кожи (см. раздел 4.8). Этот риск, вероятнее всего, связан не с использованием какого-либо конкретного препарата, а с интенсивностью и продолжительностью иммуносупрессивной терапии. Чтобы уменьшить воздействие солнечного света и ультрафиолетового излучения с целью снижения риска развития рака кожи, рекомендуется ношение защитной одежды и использование солнцезащитных кремов с высокой степенью защиты.

Пациенты, получающие лечение препаратом Микофен-НАН, должны незамедлительно сообщать врачу обо всех случаях инфекции, неожиданном появлении гематом, кровотечениях и о любых других проявлениях, предположительно связанных с угнетением функции костного мозга.

Избыточная иммуносупрессия повышает вероятность развития инфекций, в том числе оппортунистических, а также сепсиса и инфекций с летальным исходом (см. раздел 4.8). У пациентов, получавших иммуносупрессивную терапию производными микофеноловой кислоты, наблюдалась реактивация инфекции, вызванной вирусами гепатита В и С. У инфицированных пациентов следует контролировать клинические симптомы и лабораторные показатели активности инфекционного процесса. У пациентов, получавших лечение производными микофеноловой кислоты (МФК), отмечены случаи развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ), ассоциированной с JC-вирусом, в некоторых случаях с летальным исходом. Случаи развития ПМЛ на фоне лечения производными микофеноловой кислоты (микофенолата мофетилем и микофенолатом натрия) отмечались в основном у пациентов, имеющих факторы риска развития ПМЛ, включая терапию иммуносупрессивными препаратами и иммунные нарушения. Врачам следует учитывать возможность развития ПМЛ на фоне терапии препаратом у пациентов со сниженным иммунитетом и в случае необходимости направлять пациентов с неврологическими нарушениями на консультацию к неврологу. Развитие полиомавирусной нефропатии, особенно ассоциированной с ВК-вирусом, следует принимать во внимание при дифференциальной диагностике причин нарушений функции печени у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию. При развитии ПМЛ или полиомавирусной нефропатии врачу необходимо рассмотреть возможность снижения интенсивности иммуносупрессивной терапии. Однако у пациентов после трансплантации при снижении иммуносупрессии возможно, повышение риска отторжения трансплантата.

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

У пациентов, получающих микофеноловую кислоту, следует регулярно проводить общий анализ крови (с целью выявления нейтропении или анемии): в течение первого месяца терапии - еженедельно, на протяжении второго и третьего месяцев - 2 раза в месяц, затем, в течение первого года - 1 раз в месяц. При развитии нейтропении (абсолютное число нейтрофилов $<1,5 \times 10^3/\text{мм}^3$) или анемии терапию микофеноловой кислотой целесообразно прервать или прекратить.

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

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

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

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

Женщины с сохраненным репродуктивным потенциалом, беременность, грудное вскармливание

Применение МФК при беременности ассоциируется с увеличением риска невынашивания, включая спонтанные выкидыши и врожденные пороки развития. Не следует начинать лечение Микофенолатом до получения отрицательного результата теста на беременность. См. информацию о применении при беременности и требованиях к контрацепции в разделе 4.6.

Микофенолат не следует использовать при грудном вскармливании (см. раздел 4.6).

Тератогенные эффекты

Микофенолат обладает тератогенным действием для человека. Сообщалось о спонтанных прерываниях беременности (от 45 до 49%) и врожденных пороках (от 23 до 27%) после воздействия микофенолата мофетила во время беременности. Таким образом, Микофенолат противопоказан при беременности, если нет подходящих альтернативных методов лечения для предотвращения отторжения трансплантата. Пациенты женского пола детородного возраста должны быть осведомлены о рисках и следовать рекомендациям, приведенным в разделе 4.6 (например, методы контрацепции, тесты на беременность) до, во время и после терапии препаратом. Врачи должны убедиться, что женщины, принимающие микофенолат, понимают риск причинения вреда ребенку, потребность в эффективных противозачаточных средствах и необходимость немедленно проконсультироваться со своим врачом, если есть вероятность беременности.

Контрацепция (см. раздел 4.6)

Поскольку при применении микофенолата мофетила во время беременности имеются убедительные клинические данные, свидетельствующие о высоком риске прерывания беременности и врожденных пороков развития, следует предпринять все усилия, чтобы избежать беременности во время лечения. Следовательно, женщины с детородным потенциалом должны использовать по крайней мере одну форму надежной контрацепции (см. раздел 4.3) перед началом терапии препаратом Микофен-НАН, во время терапии и в течение шести недель после прекращения терапии; если только воздержание не является выбранным методом контрацепции. Две дополнительные формы контрацепции одновременно предпочтительны, чтобы свести к минимуму вероятность ненадлежащей контрацепции и нежелательной беременности.

Рекомендации по контрацепции для мужчин см. в разделе 4.6.

Дополнительные меры предосторожности

Пациенты не должны сдавать кровь во время терапии или в течение как минимум 6 недель после отмены препарата Микофен-НАН. Мужчинам не следует сдавать сперму во время терапии или в течение как минимум 90 дней после отмены препарата Микофен-НАН.

Вспомогательные вещества

Препарат содержит натрий. Это лекарственное средство содержит 13 мг или 26 мг натрия на таблетку 180 мг или 360 мг, соответственно, что эквивалентно 0,65% или 1,3% от рекомендованной ВОЗ максимальной суточной дозы 2 г натрия для взрослого.

4.5. Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Ацикловир и ганцикловир

Потенциал миелосупрессии у пациентов, получавших одновременно МФК и ацикловир или ганцикловир, не изучался.

Повышенные уровни глюкуронида микофеноловой кислоты (ГМФК) и ацикловира/ганцикловира можно ожидать, когда ацикловир/ганцикловир и МФК применяются одновременно; возможно из-за того, что препараты конкурируют на уровне выведения из организма, так как секретируются почечными канальцами.

Изменения в фармакокинетике ГМФК, вероятно, не будут иметь клинического значения у пациентов с нормальной функцией почек. У пациентов с почечной недостаточностью существует вероятность увеличения концентрации ГМФК и ацикловира/ганцикловира в плазме крови. В этом случае следует соблюдать рекомендации по дозировке для ацикловира/ганцикловира, и пациенты должны находиться под тщательным наблюдением.

Противоязвенные препараты

Антацидные препараты, содержащие гидроксид магния и гидроксид алюминия

При одновременном назначении с антацидами всасывание микофенолата натрия снижается, в результате чего AUC МФК уменьшается на 37% и C_{max} на 25%. Следует соблюдать осторожность при сочетанном применении Микофенолата с антацидными препаратами, содержащими гидроксиды магния и алюминия.

Ингибиторы протонной помпы

Сочетанное назначение здоровым добровольцам 1000 мг ММФ и пантопразола 40 мг дважды в день приводило к снижению AUC МФК на 27% и снижению C_{max} МФК на 57%. Однако в том же исследовании не наблюдалось никаких изменений фармакокинетики МФК при сочетанном назначении МФК и пантопразола. Лекарственное взаимодействие между ММФ и ингибиторами протонной помпы может привести к клинически значимому изменению концентрации МФК, однако не выявлено значимого взаимодействия МФК и препаратов класса ингибиторов протонной помпы.

Пероральные контрацептивы

Пероральные контрацептивы метаболизируются посредством реакций окисления, в то время как МФК – посредством глюкуронирования. Влияние пероральных контрацептивов на фармакокинетику МФК маловероятно, и, следовательно, вряд ли можно ожидать каких-либо клинически значимых взаимодействий. С другой стороны, поскольку влияние длительной терапии МФК на фармакокинетику пероральных контрацептивов пока еще не изучено, нельзя исключить снижение эффективности контрацептивов.

Колестирамин и препараты, влияющие на кишечно-печеночную циркуляцию

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

Циклоспорин

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

Такролимус

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

Живые вакцины

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

Азатиоприн

Поскольку специальных исследований взаимодействия МФК и азатиоприна не проводилось, эти препараты не следует назначать одновременно.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Следует избегать беременности во время приема микофенолата. Поэтому женщины детородного возраста должны использовать по крайней мере одну форму надежной контрацепции (раздел 4.3) перед началом терапии препаратом Микофен-НАН, во время терапии и в течение шести недель после прекращения терапии, если только воздержание не является выбранным методом контрацепции. Предпочтительны одновременно две взаимодополняющие формы контрацепции.

Беременность

Микофен-НАН противопоказан во время беременности, если нет подходящего альтернативного лечения для предотвращения отторжения трансплантата.

Лечение не следует начинать без получения отрицательного результата теста на беременность, чтобы исключить непреднамеренное использование во время беременности.

Пациенты женского пола с репродуктивным потенциалом должны быть осведомлены о повышенном риске потери беременности и врожденных пороков развития и должны быть проконсультированы по вопросам предотвращения и планирования беременности до начала лечения.

До начала терапии препаратом Микофен-НАН, 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 Микофен-НАН. 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.

Применение препарата Микофен-НАН во время беременности связано с повышенным риском спонтанного прерывания беременности и развития врожденных аномалий:

- Спонтанное прерывание беременности было зарегистрировано у 45-49 % беременных женщин, получавших микофенолат мофетил по сравнению с 12-33 % у пациентов, получавших другие иммуносупрессивные препараты при трансплантации органов.
- Согласно литературным данным пороки развития имели место у 23-27% новорожденных, родившихся у женщин, подвергшихся воздействию микофенолата мофетила во время беременности (по сравнению с 2 - 3% новорожденных в общей популяции и примерно 4 - 5% новорожденных, родившихся у реципиентов трансплантатов паренхиматозных органов, получавших иммунодепрессанты, отличные от микофенолата мофетила).

Врожденные пороки развития, в том числе сообщения о множественных пороках развития, наблюдались в постмаркетинговом периоде у детей пациентов, подвергшихся воздействию МФК в сочетании с другими иммунодепрессантами во время беременности.

Чаще всего сообщалось о следующих пороках развития:

- аномалии уха (например, аномальная форма или отсутствие внешнего уха), атрезия наружного слухового прохода (среднее ухо);

- аномалии развития лица, такие как расщелина губы, расщелина неба, микрогнатия и глазной гипертелоризм;
- аномалии глаза (например, колобома);
- врожденные пороки сердца, такие как дефекты предсердной и желудочковой перегородок;
- пороки развития пальцев (например, полидактилия, синдактилия);
- пороки развития трахеи и пищевода (например, атрезия пищевода);
- пороки развития центральной нервной системы, такие как расщепление позвоночника;
- почечные аномалии.

Кроме того, были отдельные сообщения о следующих пороках развития:

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

Исследования у животных продемонстрировали репродуктивную токсичность (см. раздел 5.3).

Пациенты мужского пола

Ограниченные клинические данные не свидетельствуют о повышенном риске пороков развития или самопроизвольного прерывания беременности в результате воздействия микофенолата мофетила на отца.

МФК обладает выраженным тератогенным действием. Неизвестно, попадает ли МФК в сперму. Расчеты, основанные на данных, полученных в исследованиях на животных, показывают, что максимальное количество МФК, которое может быть передано женщинам, настолько мало, что вряд ли окажет какое-либо влияние. В экспериментах на животных микофенолат проявлял генотоксичность в концентрациях, которые лишь немного превышали терапевтическое воздействие на человека, поэтому нельзя полностью исключить риск генотоксического воздействия на сперматозоиды.

Поэтому рекомендуются следующие меры предосторожности: пациентам мужского пола, ведущим половую жизнь, и их партнерши должны использовать высокоэффективные методы контрацепции во время лечения пациента и в течение не менее 90 дней после прекращения терапии. Пациенты мужского пола должны быть предупреждены и иметь возможность обсудить с квалифицированным специалистом потенциальные риски при зачатии ребенка или донорстве спермы.

Кормление грудью

Исследования у крыс показали, что МФК проникает в грудное молоко. Неизвестно, выделяется ли МФК с грудным молоком у человека. В связи с существованием потенциального риска развития серьезных нежелательных реакций у вскармливаемого ребенка под влиянием микофенолата натрия, необходимо решить вопрос либо о прекращении применения препарата Микофен-НАН, либо, учитывая важность лечения данным препаратом для матери, о прекращении грудного вскармливания на протяжении всего лечения и в течение 6 недель после его завершения.

Фертильность

Не существует данных о влиянии препарата Микофен-НАН на фертильность у человека. В исследовании фертильности у крыс мужского и женского пола не было отмечено никаких эффектов вплоть до дозы 40 мг/кг/сутки и 20 мг/кг/сутки соответственно (см. раздел 5.3).

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Прием препарата Микофен-НАН оказывает минимальное влияние на способность управлять транспортными средствами и другими механизмами. Тем не менее, следует

предупреждать пациентов о возможных нежелательных явлениях препарата и необходимости соблюдения осторожности при работах, требующих концентрации внимания.

4.8 Нежелательные реакции

Следующие нежелательные явления наблюдались в ходе двух исследований безопасности микофеноловой кислоты и ММФ у 423 пациентов с недавно пересаженной почкой, не получавших ранее поддерживающую терапию (пациенты с почечным трансплантатом *de novo*), и у 322 пациентов с пересаженной почкой, ранее получавших поддерживающую терапию. В обеих группах пациентов частота нежелательных реакций была одинаковой. При применении МФК в сочетании с циклоспорином и глюкокортикоидами очень часто ($\geq 10\%$) наблюдались такие нежелательные реакции как лейкопения (19,2%) и диарея (23,5%).

Злокачественные новообразования

Пациенты, которые получают комбинированную иммуносупрессивную терапию, в том числе МФК, имеют повышенный риск развития лимфом и других злокачественных новообразований, в частности, кожи (см. раздел 4.4). Случаи возникновения злокачественных образований, наблюдавшиеся в клинических исследованиях МФК, имели следующие показатели: лимфопролиферативные заболевания или лимфомы развивались у 2 *de novo* (0,9 %) пациентов и у 2 пациентов со стабильно функционирующим почечным трансплантатом на длительной поддерживающей терапии (1,3 %), которые принимали МФК в течение 1 года. Немеланомные карциномы кожи возникали у 0,9 % *de novo* пациентов и 1,8 % пациентов со стабильно функционирующим почечным трансплантатом на длительной поддерживающей терапии, которые принимали МФК в течение 1 года; другие виды злокачественных заболеваний возникали в 0,5 % *de novo* пациентов и 0,6 % пациентов со стабильно функционирующим почечным трансплантатом на длительной поддерживающей терапии.

Оппортунистические инфекции

У всех пациентов, перенесших трансплантацию, имеется повышенный риск развития инфекционных заболеваний, который возрастает по мере повышения уровня иммуносупрессии (см. раздел 4.4). В контролируемых клинических исследованиях у пациентов с впервые пересаженной почкой, получавших в течение одного года МФК вместе с другими иммуносупрессивными средствами, наиболее часто отмечались цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция, кандидоз и инфекция, вызванная вирусом простого герпеса. ЦМВ инфекция (по серологическим данным, виремия или клинически выраженная) отмечалась у 21,6% пациентов с недавно пересаженной почкой и у 1,9% пациентов со стабильной функцией трансплантата на длительной поддерживающей терапии.

Пожилые пациенты

По причине иммуносупрессии риск нежелательных реакций у пожилых пациентов в целом повышен.

Другие нежелательные реакции

Ниже перечислены нежелательные реакции, которые встречались в двух рандомизированных двойных слепых контролируемых многоцентровых исследованиях: у пациентов с почечным трансплантатом *de novo* и у пациентов с пересаженной почкой, ранее получавших поддерживающую терапию, когда МФК назначалась в дозе 1440 мг/сутки в течение 12 месяцев в комбинации с циклоспорином и кортикостероидами. Эти явления имели возможную или вероятную причинно-следственную связь с приемом МФК.

Нежелательные реакции приведены в соответствии с классификацией органов и систем по MedDRA и перечислены по убыванию частоты. Частота развития оценивается следующим

образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Инфекции и инвазии: очень часто - вирусные, бактериальные, грибковые инфекции; часто - инфекции верхних дыхательных путей, пневмония; нечасто - раневая инфекция, сепсис*, остеомиелит*.

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы): нечасто - папиллома кожи*, базальноклеточная карцинома*, саркома Капоши*, лимфопролиферативные нарушения, плоскоклеточная карцинома*.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень часто - лейкопения; часто - анемия, тромбоцитопения, нейтропения; нечасто - лимфоцитоз*, лимфопения*, лимфаденопатия*.

Нарушения метаболизма и питания: очень часто - гипокальциемия, гипокалиемия, гиперурикемия; часто - гиперкалиемия, гипомagneмия; нечасто - анорексия, гиперлипидемия, сахарный диабет*, гиперхолестеринемия*, гипофосфатемия.

Психические нарушения: часто - тревожность; нечасто - бредовое восприятие*.

Нарушения со стороны нервной системы: часто - головокружение, головная боль; нечасто - тремор, бессонница*.

Нарушения со стороны органа зрения: нечасто - конъюнктивит*, «затуманивание» зрения*.

Нарушения со стороны сердца: нечасто - тахикардия, отек легких*.

Нарушения со стороны сосудов: очень часто - гипертензия, гипотензия; часто - ухудшение течения гипертензии.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто - кашель, одышка, одышка при нагрузке; нечасто - интерстициальное заболевание легких, включая фатальный фиброз легких, застой крови в легких, свистящее дыхание*.

Желудочно-кишечные нарушения: очень часто - диарея; часто - вздутие живота, боль в области живота, констипация, диспепсия, метеоризм, гастрит, жидкий стул, тошнота, рвота; нечасто - напряженность брюшной стенки, панкреатит, отрыжка, галитоз*, кишечная непроходимость*, эзофагит*, пептическая язва*, субилеус*, желудочно-кишечное кровотечение, сухость во рту*, изъязвление губ*, закупорка выводного протока околоушной слюнной железы*, гастроэзофагальная рефлюксная болезнь*, гиперплазия десен*, перитонит*.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: часто - нарушение функциональных проб печени.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто - алоpecia, закрытые травмы*, акне.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: часто - артралгия, астения, миалгия; нечасто - боль в спине*, мышечные судороги*.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто - повышенный уровень креатинина в крови; нечасто: гематурия*, некроз почечных канальцев*, стриктура уретры.

Общие нарушения и реакции в месте введения: часто - утомляемость, периферические отеки, пирексия; нечасто - гриппоподобные заболевания, отеки нижних конечностей*, боль, ригидность*, слабость*.

* - нежелательные реакции, зарегистрированные только у одного пациента из 372.

Примечание: профиль нежелательных реакций у пациентов с пересаженной почкой *de novo* и у пациентов, ранее получавших поддерживающую терапию, был схожим, однако частота развития нежелательных реакций во второй группе была несколько ниже.

Пострегистрационные данные

В период постмаркетингового клинического применения выявлены следующие нежелательные реакции:

31395-2024



Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: сыпь была выявлена как нежелательная реакция после проведения клинических испытаний, в результате постмаркетингового наблюдения и спонтанных сообщений.

Перечисленные ниже нежелательные реакции в целом оказались характерны для группы препаратов, содержащих в качестве активного вещества МФК (включая ММФ), как «класс-эффекты»:

Инфекции и инвазии: серьезные угрожающие жизни инфекции, включая менингит, инфекционный эндокардит, туберкулез и атипичную микобактериальную инфекцию.

Сообщалось о случаях нефропатии, связанной с вирусом ВК, а также о случаях прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ), связанной с вирусом JC, у пациентов, получавших иммунодепрессанты, включая МФК (см. раздел 4.4).

Желудочно-кишечные нарушения: колит, эзофагит (в том числе вызванные ЦМВ); гастрит, вызванный ЦМВ, панкреатит, перфорация стенки кишки, желудочно-кишечное кровотечение, язва желудка и/или двенадцатиперстной кишки, кишечная непроходимость.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: агранулоцитоз, нейтропения, панцитопения. Зарегистрированы сообщения о случаях развития парциальной красноклеточной аплазии костного мозга при лечении производными МФК в комбинации с другими иммуносупрессивными препаратами (см. раздел 4.4).

Нарушения со стороны иммунной системы: сообщалось о гипогаммаглобулинемии у пациентов, получавших МФК в сочетании с другими иммунодепрессантами.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: были отдельные сообщения об интерстициальном заболевании легких у пациентов, получавших МФК в сочетании с другими иммунодепрессантами. Также были сообщения о бронхоэктазах в сочетании с другими иммунодепрессантами.

Отдельные случаи аномальной морфологии нейтрофилов, включая приобретенную аномалию Пельгера-Хьюэта, наблюдались у пациентов, получавших производные МФК. Эти изменения не связаны с нарушением функции нейтрофилов. Эти изменения могут указывать на «сдвиг влево» зрелости нейтрофилов при гематологических исследованиях, что может быть ошибочно интерпретировано как признак инфекции у пациентов с ослабленным иммунитетом, таких как пациенты, получающие МФК.

Врожденные аномалии

Сообщалось о развитии врожденных аномалий у детей пациенток, принимавших ММФ в комбинации с другими иммуносупрессивными препаратами (см. раздел 4.6).

Беременность, послеродовой период, перинатальный период

У пациенток, получавших микофенолата мофетил, отмечены случаи спонтанных абортов в основном в первом триместре беременности (см. раздел 4.6).

Общие нарушения и реакции в месте введения

Частота неизвестна: острый воспалительный синдром, связанный с ингибиторами синтеза пуринов *de novo* был описан в постмаркетинговом периоде применения препарата как парадоксальная провоспалительная реакция, связанная с микофенолата мофетилем и микофеноловой кислотой, характеризующаяся лихорадкой, артралгией, артритом, мышечной болью и повышенными воспалительными маркерами. Сообщения о клинических случаях из литературы показали быстрое улучшение после прекращения терапии.

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

Республика Беларусь

3139Б-2024



220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242 00 29; факс: +375 (17) 242 00 29.

Эл. почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by<https://www.rceth.by>

4.9 Передозировка

Сообщалось о случаях преднамеренной или случайной передозировки МФК. При этом не у всех пациентов отмечались нежелательные реакции, связанные с передозировкой. Отмеченные нежелательные реакции соответствуют профилю безопасности данного класса лекарственных препаратов.

Хотя неактивный метаболит ГМФК выводится гемодиализом, не следует ожидать, что этот метод будет эффективно выводить клинически значимые количества активного 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 иммунодепрессивные средства.

Код АТХ: L04AA06.

Механизм действия

Микофеноловая кислота эффективно ингибирует синтез гуанозиновых нуклеотидов посредством селективного подавления инозинмонофосфатдегидрогеназы. Благодаря данному механизму эффективно подавляет пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, причем в значительно большей степени, чем других клеток, поскольку пролиферация лимфоцитов зависит в основном от синтеза *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.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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

У пациентов со стабильным почечным трансплантатом, получающих базовую иммуносупрессивную терапию циклоспорином в форме микроэмульсии, степень абсорбции МФК из ЖКТ составила 93%, а биодоступность - 72%. В изученном диапазоне доз от 180 до 2160 мг фармакокинетика МФК имела линейный дозозависимый характер. Величина AUC при приеме МФК натощак не отличалось от таковой при приеме препарата с пищей с высоким содержанием жира (55 г жира, 1000 калорий). AUC МФК является самым значимым фармакокинетическим параметром, непосредственно связанным с эффективностью. Однако при этом максимальная концентрация МФК (C_{max}) уменьшилась на 33%.

Распределение

Объем распределения МФК в равновесном состоянии составляет 50 литров. Как микофеноловая кислота, так и глюкуронид микофеноловой кислоты (ГМФК) имеют высокое связывание с белками - 97% и 82%, соответственно. В условиях снижения концентрации в плазме свободного белка (уремия, печеночная недостаточность, гипоальбуминемия, одновременное применение препаратов с высоким связыванием с белками) возможно повышение концентрации в плазме свободной МФК и, следовательно, повышение риска развития нежелательных реакций.

Биотрансформация

Период полувыведения МФК составляет 11,7 ч, клиренс - 8,6 л/ч. МФК преимущественно метаболизируется с участием глюкуронилтрансферазы с образованием фенолового глюкуронида МФК, глюкуронида микофеноловой кислоты (ГМФК). ГМФК является основным метаболитом МФК и не обладает биологической активностью. У пациентов со стабильным почечным трансплантатом, получающих базовую иммуносупрессивную терапию циклоспорином в форме микроэмульсии, около 28% пероральной дозы препарата переходит в ГМФК при "первом прохождении" через печень путем пресистемного метаболизма. Период полувыведения ГМФК составляет 15,7 ч, клиренс - 0,45 л/ч.

Элиминация

Период полувыведения МФК составляет приблизительно 12 ч, клиренс - 8,6 л/ч. МФК выводится, в основном, с мочой в виде ГМФК, и очень малые количества (<1,0%) - в неизменном виде. ГМФК также секретируется с желчью в кишечник, где расщепляется (путем деконъюгации) кишечной флорой. Образующаяся в результате этого расщепления МФК затем может реабсорбироваться. Через 6-8 ч после приема препарата отмечается второй пик концентрации МФК, что соответствует повторному всасыванию деконъюгированной МФК.

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

В таблице представлены средние значения фармакокинетических параметров после приема микофеноловой кислоты. Значения фармакокинетических параметров микофеноловой кислоты при приеме однократной дозы могут иметь прогностическое значение для суждения о возможных значениях этих параметров при повторном и длительном дозировании. Средние значения AUC и C_{max} МФК, измеренные в раннем посттрансплантационном периоде, составляли приблизительно 50 % от значений, определенных спустя 6 месяцев после трансплантации.

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

Взрослые Однократная доза (n=24)	Доза (прием внутрь)	T_{max} (ч)	C_{max} (мкг/мл)	$AUC_{0-\infty}$ (мкг ч/мл)
	720 мг	2	26,1 (12,0)	66,5 (22,6)
Взрослые Повторные дозы x 6 дней (n=24)	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 Длительное лечение (2 раза в сутки) (n=48)	Доза	T_{max} (ч)	C_{max} (мкг/мл)	AUC_{0-12} (мкг ч/мл)
14 дней после	720 мг	2	13,9 (8,6)	29,1 (10,4)

трансплантации				
3 месяца после трансплантации	720 мг	2	24,6 (13,2)	50,7 (17,3)
6 месяцев после трансплантации	720 мг	2	23,0 (10,1)	55,7 (14,6)
Дети Однократная доза (n=10)	Доза	T_{max} (ч)	C_{max} (мкг/мл)	$AUC_{0-\infty}$ (мкг ч/мл)
	450 мг/м ²	2-2,5	31,9 (18,2)	76,2 (25,2)

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Почечная недостаточность

Фармакокинетика МФК не зависит от состояния 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 содержание свободной МФК может значительно увеличиваться, что, вероятно, обусловлено снижением связывания МФК с белками в условиях высокой концентрации мочевины в крови.

Печеночная недостаточность

У добровольцев с алкогольным циррозом печени не было отмечено влияния этого заболевания на процессы глюкуронирования МФК. Влияние заболеваний печени на фармакокинетику МФК может зависеть от характера конкретного заболевания (преимущественное поражение паренхимы или желчевыводящей системы).

Дети

Опыт применения МФК у детей ограничен. Значения C_{max} и AUC МФК у детей, по сравнению со взрослыми пациентами, характеризовались большей вариабельностью. При применении МФК у детей в разовой дозе 450 мг/м² AUC МФК была выше, чем аналогичный показатель у взрослых, когда им назначалась обычная разовая доза 720 мг. Среднее значение клиренса МФК составило около 7,7 л/ч/м². Можно ожидать, что при дозе МФК, равной 200-300 мг/м², AUC МФК составит от 30 до 50 мкг*ч/мл.

Пол

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

Пациенты пожилого возраста

Фармакокинетика у пожилых не изучалась. Концентрация МФК не должна клинически значительно изменяться с возрастом.

5.3 Данные доклинической безопасности

Кроветворная и лимфатическая системы первыми подвергались повреждению в исследованиях токсичности с введением повторных доз микофенолата натрия крысам и мышам. Апластическая регенеративная анемия была идентифицирована как дозолимитирующая токсичность у грызунов, которым вводили МФК. Оценка миелограмм показала значительное снижение эритроцитов (полихроматических эритробластов и нормобластов), дозозависимое увеличение селезенки и 56повышения экстрамедуллярного кроветворения. Эти эффекты наблюдались при системном воздействии, который был равен или ниже клинического воздействия рекомендуемой дозы 1,44 г МФК в день у пациентов после трансплантации почек.

При системном воздействии, равном или ниже клинического воздействия в рекомендуемой дозе, у собак наблюдались эффекты со стороны ЖКТ.

Неклинический профиль токсичности микофеноловой кислоты (в виде натриевой соли), по-видимому, соответствует нежелательным явлениям, наблюдаемым у людей в клинических исследованиях, которые в настоящее время представляют собой более значимые данные по безопасности лекарственного препарата у пациентов (см. раздел 4.8). Три количественных определения генотоксичности (анализ лимфомы мыши *in vitro*, микроядерный тест на клетках китайского хомяка V97 и микроядерный тест на костном мозге мыши *in vivo*) показали, что микофеноловая кислота способна вызывать хромосомные aberrации. Эти эффекты могут быть связаны с фармакодинамическим способом действия, то есть, ингибированием синтеза нуклеотидов в подверженных клетках. Другие тесты на мутацию в генах *in vitro* генотоксической активности не показали.

Микофеноловая кислота (в виде натриевой соли) не вызвала возникновение опухолей у крыс и мышей. Самая высокая доза, протестированная в исследованиях канцерогенности на животных, привела к увеличению системного воздействия в 0,6-5 раз (AUC или C_{max}) по сравнению с пациентами, перенесшими трансплантацию почек, при рекомендуемой дозе 1,44 г/день.

Микофеноловая кислота (в виде натриевой соли) не влияла на фертильность самцов и самок крыс при дозах до концентраций, при которых наблюдалась общая токсичность и эмбриотоксичность.

В исследовании микофеноловой кислоты (в виде натриевой соли) для определения тератогенности у крыс при дозировке всего лишь 1 мг/кг у потомства наблюдались пороки развития, включая анофтальмию, эксэнцефалию и пупочную грыжу. Системное воздействие при этой дозировке составляет 0,05 клинического воздействия 1,44 г МФК в день (см. раздел 4.6).

В исследовании пре- и постнатального развития на крысах микофеноловая кислота (в виде натриевой соли) вызывала задержки развития (аномальные зрачковые рефлексы у самок и «отделение крайней плоти» у самцов животных). Пороки развития также наблюдались после лечения с максимальной дозой 3 мг/кг.

Микофеноловая кислота (в виде натриевой соли) показала фототоксический потенциал по результатам исследований *in vitro* 3T3 NRU теста на фототоксичность.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки:

Полиэтиленгликоль (макрогол) 1500

Смесь повидонов K17 и K30 (1:1)

Гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза)

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат.

Состав оболочки таблетки дозировкой 180 мг:

Гипромеллозы фталат

Титана диоксид (E171)

Оксид железа желтый (E172)

Триэтилцитрат.

Состав оболочки таблетки дозировкой 360 мг:

Гипромеллозы фталат

Титана диоксид (E171)

Оксид железа желтый (E172)

Оксид железа красный (E172)

Триэтилцитрат.

6.2. Несовместимость

Не применимо

6.3 Срок годности

2 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке (контурная ячейковая упаковка) для защиты от влаги при температуре не выше 25°C.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

Микофен-НАН, 180 мг, таблетки кишечнорастворимые, покрытые оболочкой

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из блистерной фольги OPA/A1/PVC и гибкой упаковки на основе алюминиевой фольги. По 12 контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

По 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку из блистерной фольги OPA/A1/PVC и гибкой упаковки на основе алюминиевой фольги. По 4 контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

Микофен-НАН, 360 мг, таблетки кишечнорастворимые, покрытые оболочкой

По 8 таблеток в контурную ячейковую упаковку из блистерной фольги OPA/A1/PVC и гибкой упаковки на основе алюминиевой фольги. По 15 контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

По 7 таблеток в контурную ячейковую упаковку из блистерной фольги OPA/A1/PVC и гибкой упаковки на основе алюминиевой фольги. По 4 контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним.

Микофеноловая кислота обладает тератогенным действием (см. раздел 4.6). Если по какой-либо причине таблетка препарата Микофен-НАН разломана или раскрошена следует избегать вдыхания порошка или контакта с кожей или слизистыми оболочками. Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

6.7 Условия отпуска из аптек

По рецепту

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Государственное предприятие «АКАДЕМФАРМ»

220141, г. Минск, ул. Академика Купревича, д. 5, корп. 3, Республика Беларусь,
тел./факс 8(017) 268-63-64

info@academpharm.by

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

31.3.9.6-2024

Общая характеристика лекарственного препарата доступна на официальном сайте
<http://www.rceth.by>