ЛП-№(003685)-(РГ-RU) от 14.11.2023

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.11.2023 № 22761
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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

Никвесел, 180 мг, таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой

Никвесел, 360 мг, таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: микофеноловая кислота.

Никвесел, 180 мг, таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 180 мг микофеноловой кислоты (в виде натриевой соли).

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

Никвесел, 360 мг, таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 360 мг микофеноловой кислоты (в виде натриевой соли).

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой.

Никвесел, 180 мг, таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой белого цвета. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

Никвесел, 360 мг, таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой

Овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой белого цвета. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.11.2023 № 22761
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Никвесел показан к применению у взрослых:

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

Терапию препаратом Никвесел должны проводить квалифицированные врачи–трансплантологи.

Режим дозирования

Терапию препаратом Никвесел у пациентов, которые не получали его раньше, начинают в первые 48 часов после трансплантации. Рекомендованная доза составляет 720 мг (4 таблетки в кишечнорастворимой оболочке по 180 мг или 2 таблетки по 360 мг) 2 раза в сутки (суточная доза 1440 мг). У пациентов, ранее получавших микофенолата мофетил в суточной дозе 2 г, микофенолата мофетил может быть заменен на препарат Никвесел в дозе 720 мг 2 раза в сутки (суточная доза 1440 мг).

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Коррекция режима дозирования у пожилых пациентов не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с отсроченным восстановлением функции почечного трансплантата изменение дозы препарата Никвесел не требуется. Необходимо тщательное наблюдение пациентов с хроническим тяжелым нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации менее 25 мл х мин$^{-1}$× 1.73^{-2}).

Пациенты с нарушением функции печени

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

Эпизоды реакции отторжения

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

Дети

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

Способ применения

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.11.2023 № 22761
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к микофенолата натрию, микофеноловой кислоте, микофенолату мофетила или к любым вспомогательным веществам, перечисленным в подразделе 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 Никвесел у пациентов с дефицитом гипоксантин-гуаниновой фосфорибозилтрансферазы (HGPRT), наблюдаемым у пациентов с редкими синдромами Леша-Нихана и Келли-Сегмиллера.

Женщины с сохраненным репродуктивным потенциалом, беременность и грудное вскармливание

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

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

Злокачественные новообразования

У пациентов, получающих комбинированную иммуносупрессивную терапию, включающую в том числе препарат Никвесел, в особенности при длительном применении и высоких дозах, повышен риск развития лимфом и других злокачественных новообразований, особенно кожи. Существует данные о генотоксическом эффекте препарата Никвесел. Этот риск, вероятнее всего, связан не с применением препарата, а с интенсивностью и продолжительностью иммуносупрессивной терапии. Чтобы уменьшить воздействие солнечного света и ультрафиолетового излучения с целью снижения риска

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.11.2023 № 22761
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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 микофеноловой кислотой 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 Никвесел, 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 Никвесел, следует регулярно проводить общий анализ крови (с целью выявления нейтропении или анемии): в течение первого месяца терапии – еженедельно, на протяжении второго и третьего месяцев – 2 раза в месяц, затем, в течение первого года – 1 раз в месяц. При развитии нейтропении (абсолютное количество

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.11.2023 № 22761
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

нейтрофилов <1,5 х 10^3/мм^3) или анемии терапию препаратом Никвесел целесообразно прервать или прекратить.

При применении производных микофеноловой кислоты (микофенолата мофетила и микофенолата натрия) в комбинации с другими иммунодепрессантами отмечались случаи развития парциальной красноклеточной аплазии костного мозга. В настоящее время не известен механизм развития парциальной красноклеточной аплазии костного мозга на фоне терапии производными МФК, а также роль других иммунодепрессантов и их комбинаций. Однако следует учитывать, что производные МФК могут вызывать нейтропению и анемию. В ряде случаев при снижении дозы или прекращении терапии производными МФК отмечалась нормализация состояния пациентов. Изменение режима дозирования препарата Никвесел 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 Никвесел может сопровождаться побочными реакциями со стороны желудочно-кишечного тракта (изъязвление слизистой оболочки ЖКТ, желудочно-кишечные кровотечения, перфорации ЖКТ), необходимо соблюдать осторожность при его применении у пациентов с 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 микофеноловой кислоты при ее применении с другими иммуносупрессивными препаратами не изучалась.

Вспомогательные вещества

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.11.2023 № 22761
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Азатиоприн

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

Живые вакцины

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

Ацикловир

У пациентов с нарушением функции почек могут повышаться концентрации в крови как ГМФК, 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 применении 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 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 применении у данных пациентов микофеноловой кислоты вместе с пантопразолом не наблюдалось изменения фармакокинетических параметров микофеноловой кислоты.

Колестирамин и препараты, влияющие на кишечно-печеночную циркуляцию

В связи со своей способностью связывать желчные кислоты в кишечнике колестирамин может снижать концентрацию МФК в крови и AUC. В связи с возможным снижением эффективности микофеноловой кислоты, следует соблюдать осторожность при ее сочетанном применении с колестирамином и препаратами, влияющими на печеночно-кишечную циркуляцию.

Ганцикловир

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.11.2023 № 22761
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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

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 одновременном приеме микофеноловой кислоты и такролимуса были на 19% выше, чем при одновременном 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 препаратом 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)

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).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.11.2023 № 22761
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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 микофеноловой кислотой, 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 микофеноловой кислотой. 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 микофеноловой кислотой, 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 микофеноловой кислоты, включая минимум 1 высокоэффективный метод, при условии, что в качестве метода контрацепции не выбрано сексуальное воздержание.

Пациентам мужского пола, ведущим половую жизнь, рекомендовано использовать презерватив на протяжении терапии препаратом и по меньшей мере в течение 90 дней после приема последней дозы. Данная рекомендация применима как для мужчин с сохраненным репродуктивным потенциалом, так и у мужчин после вазэктомии, так как у мужчин после вазэктомии остается риск передачи семени. Половым партнершам мужчин, принимающих микофеноловую кислоту, рекомендовано применение высокоэффективного метода контрацепции на протяжении терапии и по меньшей мере в течение 90 дней после приема последней дозы.

Беременность

При применении микофеноловой кислоты во время беременности отмечалось повышение риска 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 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:

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.11.2023 № 22761
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

- 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 микофеноловой кислоты.

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

Лактация

Применение препарата 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 препарата микофеноловой кислоты на ребенка, получающего грудное молоко, или на выработку молока. Исследования у крыс показали, что микофенолата мофетил 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 микофеноловой кислоты, либо, учитывая важность терапии данным препаратом для матери, о прекращении грудного вскармливания на протяжении всей терапии и в течение 6 недель после ее прекращения.

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 пероральном приеме в дозе до 40 мг/кг/сутки и 20 мг/кг/сутки соответственно, что в

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.11.2023 № 22761
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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 Никвесел, его фармакодинамические эффекты и зарегистрированные нежелательные явления указывают на небольшую вероятность такого влияния. Тем не менее, следует предупреждать пациентов о возможных нежелательных явлениях препарата и необходимости соблюдения осторожности при работах, требующих концентрации внимания.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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

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

У пожилых пациентов риск развития побочных явлений иммуносупрессии в целом может быть выше. В клинических испытаниях у пожилых пациентов, получающих 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 лимфомы развились у двух пациентов с почечным трансплантатом *de novo* (0,9 %) и у двух

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.11.2023 № 22761
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

пациентов (1,3 %) с пересаженной почкой, получавших поддерживающую терапию в течение периода до 1 года; немеланомные карциномы кожи развились у 0,9 % пациентов с почечным трансплантатом *de novo* и у 1,8 % пациентов с пересаженной почкой, ранее получавших поддерживающую терапию 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.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные лекарственные реакции приведены в соответствии с классификацией органов и систем по MedDRA и перечислены по частоте. Частота развития нежелательных реакций оценивается следующим образом: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, но <1/10); нечасто (≥1/1000, но <1/100); редко (≥1/10000, но <1/1000); очень редко (<1/10 000), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 1. Нежелательные реакции по системно-органным классам и частоте проявления

Системно-органный класс	Категория частоты	Нежелательные реакции
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
	Очень редко	сепсис, остеомиелит

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.11.2023 № 22761
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	Нечасто	лимфопролиферативные нарушения
	Очень редко	папиллома кожи, базальноклеточная карцинома, саркома Капоши, плоскоклеточная карцинома
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Очень часто	лейкопения (19,2 %)
	Часто	анемия, тромбоцитопения
	Очень редко	лимфоцеле, лимфопения, нейтропения
Нарушения метаболизма и питания	Очень часто	гипокальциемия, гипокалиемия, гиперурикемия
	Часто	гиперкалиемия, гипомагниемия
	Нечасто	потеря аппетита, гиперлипидемия, гипофосфатемия
	Очень редко	сахарный диабет, гиперхолестеринемия
Психические нарушения	Часто	тревожность
	Очень редко	бредовое восприятие
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	головокружение, головная боль
	Нечасто	тремор
	Очень редко	бессонница
Нарушения со стороны органа зрения	Очень редко	конъюнктивит, затуманивание зрения
Нарушения со стороны сердца	Нечасто	тахикардия
	Очень редко	отек легких, желудочковые экстрасистолы
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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.11.2023 № 22761
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

	Очень редко	«застойное» легкое, стридор
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
	Очень редко	галитоз (неприятный запах изо рта), кишечная непроходимость, эзофагит, пептическая язва, субилеус, сухость во рту, изъязвление губ, закупорка выводного протока околоушной слюнной железы, гастро-эзофагеальная рефлюксная болезнь, гиперплазия десен, перитонит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Часто	отклонения результатов тестов функции печени
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Нечасто	алопеция, ушибы, акне
	Редко	кожная сыпь
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Часто	артралгия, астения, миалгия
	Нечасто	мышечные судороги
	Очень редко	боль в спине, артрит
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Часто	повышение уровня креатинина в крови
	Нечасто	стриктура уретры
	Очень редко	гематурия, некроз почечных канальцев
Общие нарушения и реакции в месте введения	Часто	утомляемость, пирексия
	Нечасто	гриппоподобные заболевания, периферические отеки, боль
	Очень редко	отеки нижних конечностей, озноб, слабость

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.11.2023 № 22761
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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

Системно-органный класс	Категория частоты	Нежелательные реакции
Инфекции и инвазии	Частота неизвестна	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
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Частота неизвестна	агранулоцитоз, нейтропения, панцитопения, парциальная красноклеточная аплазия костного мозга
Нарушения со стороны нервной системы	Частота неизвестна	прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия, в отдельных случаях с летальным исходом
Желудочно-кишечные нарушения	Частота неизвестна	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

Пострегистрационные данные

Врожденные аномалии

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

Беременность, послеродовый период, перинатальный период

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

Общие нарушения и реакции в месте введения

На основании полученных спонтанных сообщений и литературных данных в пострегистрационном периоде использования препарата микофеноловая кислота, была

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.11.2023 № 22761
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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 (Росздравнадзор)

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

Телефон: +7 (499) 578-06-70 (доб. 187), +7 (499) 578-02-20

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Интернет-сайт: https: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

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

Симптомы

При передозировке микофеноловой кислотой возможно возникновение признаков гипериммуносупрессии и повышения восприимчивости к различным инфекциям, в том числе оппортунистическим, приводящим к летальному исходу и сепсису. Следует рассмотреть необходимость прерывания терапии при развитии дискразии крови (например, нейтропении с абсолютным количеством нейтрофилов $<1,5\times10^3$/мкл или анемии).

Лечение

Хотя неактивный метаболит ГМФК выводится гемодиализом, не следует ожидать, что этот метод будет эффективно выводить клинически значимые количества активной МФК. Это в значительной степени обусловлено высокой степенью (97%) связывания МФК с белками плазмы. Колестирамин и другие секвестранты желчных кислот нарушают всасывание МФК из кишечника и, следовательно, могут приводить к снижению ее концентрации в крови.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.11.2023 № 22761
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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 зависит в основном от синтеза пуринов *de novo*.

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

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 препарата сравнения продаваемого на рынке лекарственного препарата ММФ. Оба исследования продемонстрировали сопоставимую эффективность и безопасность по отношению к ММФ. Первое исследование включало 423 взрослых пациента, перенесших трансплантацию почки *de novo* (ERLB301), и продемонстрировало результат, при котором МФК эквивалентен ММФ по эффективности, профиль безопасности сопоставим. Второе исследование было проведено на 322 реципиентах почечного трансплантата на поддерживающей терапии (ERLB302) и продемонстрировало, что реципиенты почечного трансплантата, получавшие ММФ в качестве 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) было проведено с участием 423 пациентов с почечным трансплантатом (МФК=213, ММФ=210) в возрасте 18 – 75 лет и было разработано проспективно для проверки терапевтической эквивалентности МФК и ММФ путем определения частоты неэффективности (то есть подтвержденное при проведении биопсии острое отторжение (BPAR), потеря трансплантата, смерть или выбывание из исследования) в течение первых 6 месяцев лечения (первичная конечная точка) и частоты потери трансплантата, смерти и

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.11.2023 № 22761
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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 кортикостероидами. В группах МФК и ММФ 39,4 % и 42,9 %, соответственно, получали терапию антителами в качестве индукционной терапии.

На основании частоты неэффективности была продемонстрирована терапевтическая эквивалентность в течение 6 месяцев (МФК 25,8 % против ММФ 26,2 %; 95 % CI: [–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 2. 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% CI МФК-ММФ**
6 месяцев	n (%)	n (%)	
Подтверждённое при проведении биопсии острое отторжение (BPAR), потеря трансплантата, смерть или выбывание из исследования	55 (25.8)	55 (26.2)	(-8.7, 8.0)
Подтвержденное при проведении биопсии 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 при проведении биопсии острое отторжение (BPAR), потеря трансплантата, смерть или выбывание из исследования	60 (28.2)	59(28.1)	(-8.5, 8.6)
Подтвержденное при проведении биопсии острое отторжение	48 (22.5)	51 (24.3)	(-9.8, 6.3)
Смерть или потеря трансплантата	10 (4.7)	14 (6.7)	(-6.4, 2.4)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.11.2023 № 22761
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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 острого отторжения при проведении биопсии, потери трансплантата или смерти. Критерии терапевтической эквивалентности соответствовали: 95 % CI 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, возникшие после приема лекарственного препарата, составляли 51,1 % и 60,5 % в группах МФК и ММФ, соответственно. Не отмечалось различий в общей частоте инфицирования. Общая заболеваемость серьезными инфекциями составляла 22,1 % в группе МФК и 27,1 % в группе ММФ. Заболеваемость тяжелой пневмонией была ниже в группе МФК (0,5 % против 4,3 %, p = 0,01). Не отмечалось различий в общей частоте возникновения желудочно-кишечных нежелательных реакций (80,8 % против 80 %, p = ns, МФК против ММФ, соответственно).

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

Исследование поддерживающей терапии было 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 кортикостероидов как минимум в течение 4 недель до начала исследования. Пациенты были 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), подтвержденное при проведении биопсии острое отторжение (МФК 1,3 %; ММФ 3,1 %; p = ns) и подтвержденное при проведении биопсии хроническое отторжение (МФК 3,8 %; ММФ 4,9 %; p = ns) были обнаружены в обеих группах.

Таблица 3. Вторичные конечные точки эффективности (исследование ERLB302)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.11.2023 № 22761
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

	МФК 1.44 г/сут (n = 159)	**ММФ 2 г/сут (n = 163)**	**95% CI МФК-ММФ**
6 месяцев	n (%)	n (%)	
Подтверждённое при проведении биопсии острое отторжение, потеря трансплантата, смерть или выбывание из исследования	6 (3.8)	10 (6.1)	(-7.1, 2.4)
Подтверждённое при проведении биопсии острое отторжение, подтверждённое при проведении биопсии хроническое отторжение, потеря трансплантата, смерть или выбывание из исследования	9(5.7)	11(6.7)	(-64, 4.2)
Острое отторжение	2(1.3)	3 (1.8)	(-10.9, 5.5)
Подтверждённое при проведении биопсии острое отторжение	2 (1.3)	2 (1.2)	-
Подтверждённое при проведении биопсии хроническое отторжение	4 (2.5)	4 (2.5)	-
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 при проведении биопсии острое отторжение, потеря трансплантата, смерть или выбывание из исследования	10 (9.1)	14 (12.4)	
Подтверждённое при проведении биопсии острое отторжение, подтверждённое при проведении биопсии 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 острого отторжения при проведении биопсии, 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). Случаи общих инфекций составляли 59 % в каждой группе. В группе, принимавшей МФК, наблюдалась меньшая заболеваемость пневмонией (1,9 %), в

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.11.2023 № 22761
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

сравнении с группой ММФ (4,9 %), что не было статистически значимым. Наблюдалась аналогичная частота возникновения общих нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта (69,2 % против 61,8 %, МФК против ММФ), несмотря на то, 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 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 желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – 93%, а абсолютная биодоступность – 72%. В диапазоне доз от 180 до 2160 мг фармакокинетика микофеноловой кислоты имеет линейный дозозависимый характер. Величина площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC), при приеме микофеноловой кислоты натощак не отличалась от таковой при приеме препарата с пищей с высоким содержанием жира (55 г жира, 1000 калорий). Однако, при этом максимальная концентрация МФК (C_{max}) уменьшается на 33%.

Распределение

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

Биотрансформация

МФК преимущественно метаболизируется с участием глюкуронилтрансферазы с образованием основного фармакологически неактивного метаболита фенолового ГМФК. У пациентов со стабильно функционирующим почечным трансплантатом, получающих

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.11.2023 № 22761
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

базовую иммуносупрессивную терапию циклоспорином в форме микроэмульсии, около 28% пероральной дозы МФК метаболизируется в ГМФК при «первом прохождении» через печень.

Элиминация

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

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

В таблице 4 представлены средние значения фармакокинетических параметров МФК после приёма микофеноловой кислоты. Значения фармакокинетических параметров МФК при приеме однократной дозы позволяют предсказывать возможные значения этих параметров при повторном и длительном применении. Средние значения AUC и C_{max} МФК, измеренные в раннем посттрансплантационном периоде, составляли приблизительно 50% от значений, определенных спустя 6 месяцев после трансплантации.

Таблица 4. Средние значения (SD) фармакокинетических параметров МФК после перорального приема микофеноловой кислоты у пациентов, перенесших трансплантацию почки и получающих базовую иммуносупрессивную терапию циклоспорином в форме микроэмульсии.

Принятые в таблице сокращения:

C_{max} – максимальная концентрация в плазме крови

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

AUC – площадь под кривой «концентрация-время»

SD – стандартное отклонение

Взрослые Однократная доза (n=24)	Доза (прием внутрь)	T_{max} (ч)	C_{max} (мкг/мл)	$AUC_{0-\infty}$ (мкг*ч/мл)
	720 мг	2	26.1 (12.0)	66.5 (22.6)
Взрослые Повторные дозы × 6 дней (2 раза в сутки) (n=12)	Доза (прием внутрь)	T_{max} (ч)	C_{max} (мкг/мл)	AUC_{0-12} (мкг*ч/мл)
	720 мг	2	37.0 (13.3)	67.9 (20.3)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.11.2023 № 22761
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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)
6 месяцев после трансплантации	720 мг	2	23.0 (10.1)	55.7 (14.6)
Дети Однократная доза (n=10)	Доза 450 мг/м^2	T_{max} (ч) 2-2.5	C_{max} (мкг/мл) 31.9 (18.2)	$AUC_{0-\infty}$ (мкг*ч/мл) 76.2 (25.2)

Лица пожилого возраста

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

Почечная недостаточность

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.

Печеночная недостаточность

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

Пол

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

Дети

Опыт применения микофеноловой кислоты у детей ограничен. В таблице 4 приведены средние значения фармакокинетических параметров у детей со стабильным трансплантатом почки, получающих микроэмульсию циклоспорина в качестве

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.11.2023 № 22761
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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.

5.3. Данные доклинической безопасности

Канцерогенность, мутагенность, снижение фертильности

В исследовании канцерогенности препарата, продолжавшемся в течение 104 недель перорального введения микофенолата натрия крысам ежедневно в дозе 9 мг/кг массы тела, не было обнаружено возникновения опухолей. Наивысшая протестированная доза привела примерно к 0,6–1,2-кратному системному воздействию, наблюдаемому у пациентов с почечным трансплантатом при рекомендуемой дозе 1,44 г/сут. Похожие результаты наблюдались при 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 дозировке до 200 мг/кг массы тела, не было обнаружено возникновение опухолей.

Наивысшая протестированная доза составляла 200 мг/кг массы тела, результатом было примерно 5–кратное системное воздействие, наблюдаемое у пациентов с почечным трансплантатом (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), наблюдаемую у пациентов с почечным трансплантатом при протестированной клинической дозе микофеноловой кислоты, составляющей 1,44 г в сутки. Вероятно, наблюдаемая мутагенная активность была связана с изменением относительного количества нуклеотидов в клеточном пуле, используемом в синтезе ДНК.

Микофенолат натрия не оказывал эффекта на фертильность самцов крыс при пероральном введении препарата в дозировке до 40 мг/кг/сут. Системное воздействие такой дозы представляет собой примерно 9-кратное клиническое воздействие при тестировании клинической дозировки, составляющей 1,44 г микофеноловой кислоты в сутки. Не было

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.11.2023 № 22761
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

оказано эффектов на фертильность самок при дозировке, составляющей 20 мг/кг, дозировке, при которой токсичное действие на материнский организм и эмбриотоксичность уже были обнаружены.

Фармакология и исследование токсичности на животных

Гемопоэтическая и лимфоидная системы были основными органами, затронутыми в токсикологических исследованиях, проведенных с введением микофенолата натрия крысам и мышам. Апластическая, регенеративная анемия была определена как дозо-лимитирующая токсичность у грызунов, подвергшихся воздействию МФК. Оценка миелограмм показала значительное уменьшение количества эритроидных клеток (полихромных эритробластов и нормобластов) и дозозависимое увеличение селезенки, усиление экстрамедуллярного кроветворения. Эти эффекты наблюдались при уровнях системного воздействия, которые были эквивалентны или ниже уровня клинического воздействия в рекомендуемой дозе микофеноловой кислоты 1,44 г/сут пациентам с почечным трансплантатом.

Профиль доклинического исследования токсичности микофенолата натрия, вероятно, согласуется с нежелательными реакциями, наблюдаемыми у людей, подвергшихся воздействию МФК, которые теперь предоставляют данные по безопасности, более релевантные для популяции пациентов (см. раздел 4.8).

Однократные пероральные введения доз МФК умеренно хорошо переносятся крысами (LD50 составляет от 350 до 700 мг/кг), хорошо переносятся мышами и обезьянами (LD50 более 1000 мг/кг) и очень хорошо переносятся кроликами (LD50 более 6000 мг/кг).

В исследовании тератогенности, проведенном с микофенолатом натрия на крысах в дозе 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 микофеноловая кислота (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 безводная

гипромеллоза Е5

кросповидон

повидон К30

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.11.2023 № 22761
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

крахмал кукурузный

кремния диоксид коллоидный

натрия стеарилфумарат

Готовая кишечнорастворимая оболочка

метакриловой кислоты и этилакрилата сополимер (1:1)

макрогол 6000

тальк

титана диоксид

триэтилцитрат

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной марки ЭП-73 и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 30, 50, 60, 100, 120, 150, 250 таблеток в банку полимерную из полиэтилена низкого давления с крышкой натягиваемой с контролем первого вскрытия из полиэтилена высокого давления. На банки наклеивают этикетки из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов, самоклеящиеся

По 3, 5, 6, 10, 12, 15, 25 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем) помещают в пачку из картона для потребительской тары. На пачку может наклеиваться самоклеящаяся этикетка с маркировкой из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов. Пачки помещают в групповую упаковку.

По 1 банке вместе с инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем) помещают в пачку из картона для потребительской тары. На пачку может наклеиваться самоклеящаяся этикетка с маркировкой из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов. Дополнительно на пачку могут наклеивать два прозрачных фиксирующих стикера из полимерных материалов. Пачки помещают в групповую упаковку.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.11.2023 № 22761
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «Фармасинтез»,

664007, Иркутская обл., г. Иркутск, ул. Красногвардейская, д. 23, офис 3

Тел.: +7 (3952) 55-03-55

Адрес электронной почты: info@pharmasyntez.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Фармасинтез»

664040, г. Иркутск, ул. Розы Люксембург, д. 184

Тел: 8-800-100-15-50

Адрес электронной почты: info@pharmasyntez.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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