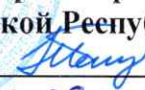


УТВЕРЖДАЮ
Заместитель директора
Департамента лекарственных
средств и медицинских изделий
Министерства здравоохранения
Кыргызской Республики
Бекбоев К.Т. 
« 30 » мая 2022г.

**ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО
ПРЕПАРАТА
СЕЛЛСЕПТ®**

Торговое наименование
Селлсепт®

Международное непатентованное или группировочное наименование
Микофенолата мофетил

Лекарственная форма
Капсулы

Состав

Одна капсула содержит:

действующее вещество: микофенолата мофетил – 250 мг;

вспомогательные вещества: крахмал кукурузный прежелатинизированный – 29.76 мг,
кроскармеллоза натрия – 11.90 мг, повидон (К-90) – 5.95 мг, магния стеарат – 4.50 мг;

оболочка: корпус - желатин, титана диоксид (E171), краситель железа оксид красный (E172), краситель железа оксид желтый (E172); крышечка – желатин, титана диоксид (E171), краситель индигокармин (E132);

чернила для нанесения надписи на капсулу: шеллак, краситель железа оксид черный (E172), калия гидроксид.

Описание

Твердые желатиновые капсулы № 1, состоящие из непрозрачного корпуса светло-коричневого цвета и непрозрачной крышечки светло-голубого цвета. На корпусе имеется надпись «Roche» черного цвета, на крышечке – «CellCept 250» черного цвета; содержимое капсул – мелкий гранулированный порошок, частично скомковавшийся, от белого до почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Иммунодепрессивное средство

Код АТХ: L04AA06

Фармакологические свойства

Селективное иммунодепрессивное средство – микофеноловая кислота

Микофенолата мофетил (ММФ) представляет собой 2-морфолиноэтиловый эфир микофеноловой кислоты (МФК). МФК - мощный селективный неконкурентный и обратимый ингибитор инозинмонофосфатдегидрогеназы (ИМФДГ), который подавляет синтез гуанозиновых нуклеотидов de novo. Механизм, путем которого МФК подавляет

ферментную активность ИМФДГ, по-видимому, связан с тем, что МФК структурно имитирует как кофактор никотинамиддинуклеотидфосфата, так и катализирующую молекулу воды. Это препятствует окислению ИМФ в ксантозо-5-монофосфат – важнейший этап биосинтеза гуанозинового нуклеотида *de novo*. МФК оказывает более выраженное цитостатическое действие на лимфоциты, чем на другие клетки, поскольку пролиферация Т- и В-лимфоцитов очень сильно зависит от синтеза пуринов *de novo*, в то время как клетки других типов могут переходить на обходные пути метаболизма.

Эффективность

В клинических исследованиях по профилактике отторжения после пересадки почки, сердца и печени Селлсепт® применяли в комбинации со следующими препаратами: иммуноглобулином анти тимоцитарным, ОКТЗ (ортоклон мышиных моноклональных антител), циклоспорином и глюкокортикостероидами.

Профилактика отторжения трансплантатов

Взрослые

Безопасность и эффективность препарата Селлсепт® в комбинации с глюкокортикостероидами и циклоспорином оценивались у пациентов после трансплантации почки, сердца и печени.

Дети

Безопасность, фармакокинетика и эффективность препарата Селлсепт® в комбинации с глюкокортикостероидами и циклоспорином у детей после трансплантации почки оценивались в исследовании при участии 100 детей в возрасте от 3 месяцев до 18 лет.

Трансплантация почки

Взрослые

В комбинации с глюкокортикостероидами и циклоспорином Селлсепт® статистически достоверно снижал частоту развития неэффективности терапии в первые 6 месяцев после трансплантации и гистологически доказанного отторжения в ходе терапии, в дозе 2 г/сутки снижает кумулятивную частоту гибели трансплантата и летальности за 12 месяцев после трансплантации почки, но в дозе 3 г в сутки увеличивает частоту преждевременного выбывания из исследования по любой причине.

Дети

У детей после трансплантации почки во всех возрастных группах прием препарата Селлсепт® (порошок для приготовления суспензии) осуществлялся в дозах 600 мг/м² два раза в день (до 1 г два раза в день).

Общая частота случаев гистологически доказанного отторжения к 6 месяцу посттрансплантационного периода была сравнима со значениями данного показателя у взрослых и была сходной в различных возрастных группах. Суммарная частота гибели трансплантата (5%) и летальности (2%) за 12 месяцев после трансплантации была сравнима со значениями, наблюдавшимися у взрослых, перенесших трансплантацию почки.

Трансплантация сердца

Отторжение

Различий в частоте гистологически доказанного отторжения, приведшего к нарушению гемодинамики, в группах препарата Селлсепт® и азатиоприна не было.

Выживаемость

По показателю летальности и повторных трансплантаций при пересадке сердца ММФ превосходит азатиоприн.

Трансплантация печени

Препарат Селлсепт® в комбинации с глюкокортикостероидами и циклоспорином более эффективно, чем азатиоприн, предотвращал острое отторжение и обеспечивал такую же выживаемость, как азатиоприн.

Доклинические данные по безопасности

Применение максимальных доз препарата в исследованиях канцерогенности у животных приводило к ~ 2-3-х кратному увеличению системной экспозиции (площадь под кривой

«концентрация – время» AUC или максимальная концентрация C_{max}) по сравнению с таковой у пациентов после трансплантации почки (получающих препарат в рекомендованной терапевтической дозе 2 г в сутки) и к 1.3-2-х кратному увеличению по сравнению с системной экспозицией у пациентов после пересадки сердца (получающих препарат в рекомендованной терапевтической дозе 3 г в сутки). При этом ММФ не стимулировал образование опухолей и не влиял на фертильность самцов крыс.

Два теста на генотоксичность указали на то, что в дозах, оказывающих серьезный токсический эффект, ММФ потенциально способен вызывать хромосомную нестабильность. В других тестах на генотоксичность наличие у препарата мутагенной активности не было выявлено.

В экспериментах по фертильности и репродуктивности самок крыс пероральный прием препарата вызывал пороки развития (в том числе анофтальмию, агнатию и гидроцефалию) в первом поколении потомства без какого-либо токсического действия на мать. В последующих поколениях потомства влияния на фертильность и репродуктивность не отмечалось.

В исследованиях тератогенности отмечалась резорбция плодов и врожденные пороки развития у потомства (включая анофтальмию, агнатию и гидроцефалию у крыс и пороки развития сердечно-сосудистой системы, почек, эктопию сердца и почек, диафрагмальные и пупочные грыжи у потомства кроликов) без признаков токсического действия на мать.

В токсикологических исследованиях ММФ на животных основные поражения локализовались в кроветворных и лимфоидных органах и возникали при таком уровне системной экспозиции препарата, который эквивалентен или меньше уровня экспозиции при приеме клинической дозы 2 г в сутки, рекомендованной пациентам после пересадки почки. Профиль неклинической токсичности ММФ совпадает с нежелательными явлениями, отмеченными в клинических исследованиях у человека, которые позволили получить данные по безопасности, более значимые для популяции пациентов (см. раздел «Побочное действие»).

Фармакокинетика

Фармакокинетические характеристики ММФ изучались у пациентов, перенесших пересадку почки, сердца и печени. В целом у пациентов после пересадки почки и сердца фармакокинетический профиль ММФ одинаков. В раннем посттрансплантационном периоде у пациентов, перенесших пересадку печени и получающих ММФ в дозе 1.5 г, концентрации ММФ такие же, как у пациентов после пересадки почки, получающих ММФ в дозе 1 г.

Всасывание

После перорального приема происходит быстрое и полное всасывание и полный пресистемный метаболизм ММФ с образованием активного метаболита – МФК. Средняя биодоступность ММФ при пероральном приеме, в соответствии с величиной площади под кривой «концентрация – время» (AUC_{MFK}), составляет, в среднем, 94% от таковой при его внутривенном введении. После перорального приема концентрации ММФ в плазме не определяются (ниже порога определения - 0.4 мкг/мл).

В раннем посттрансплантационном периоде (до 40 дней после пересадки почки, сердца или печени) средние величины AUC_{MFK} были примерно на 30% ниже, а максимальные концентрации – примерно на 40% ниже, чем в позднем посттрансплантационном периоде (3-6 месяцев после пересадки). Прием пищи не влияет на степень всасывания ММФ (AUC_{MFK}) при его применении по 1.5 г два раза в сутки у пациентов после трансплантации почки. Однако максимальная концентрация МФК при приеме препарата во время еды снижается на 40%.

При исследовании биоэквивалентности двух пероральных форм выпуска ММФ было показано, что две таблетки по 500 мг эквивалентны четырем капсулам по 250 мг.

Распределение

Как правило, примерно через 6-12 часов после приема препарата наблюдается вторичное повышение концентрации МФК в плазме, что свидетельствует о печеночно-кишечной рециркуляции препарата. При одновременном применении колестирамина $AUC_{\text{МФК}}$ снижается примерно на 40%, что свидетельствует о прерывании печеночно-кишечной рециркуляции.

В клинически значимых концентрациях МФК на 97% связывается с альбумином плазмы.

Метаболизм

МФК метаболизируется, в основном, под действием глюкуронилтрансферазы (изоформа гена UGT1A9) с образованием фармакологически неактивного фенольного глюкуронида МФК (МФКГ). In vivo МФКГ обратно превращается в свободную МФК в ходе печеночно-кишечной рециркуляции с образованием ацилглюкуронида, который обладает фармакологической активностью и возможно является причиной некоторых побочных эффектов МФК (диарея, лейкопения).

Выведение

После перорального приема радиоактивно меченного ММФ 93% полученной дозы выводится почками, а 6% - через кишечник. Большая часть (около 87%) введенной дозы выводится почками в виде МФКГ. Незначительные количества препарата (<1% дозы) выводятся почками в виде МФК.

Клинически определяемые концентрации МФК и МФКГ не удаляются путем гемодиализа. Однако при более высоких концентрациях МФКГ (>100 мкг/мл) некоторая его часть может быть удалена. Секвестранты желчных кислот типа колестирамина снижают $AUC_{\text{МФК}}$, прерывая печеночно-кишечную рециркуляцию.

Распределение МФК зависит от нескольких транспортеров: транспортный полипептид органических анионов (ТПОА) и белок, ассоциированный с множественной лекарственной устойчивостью -2 (БАМЛУ-2). Изоформы ТПОА, БАМЛУ-2, а также белок резистентности рака молочной железы (БРРМ) являются транспортерами, ассоциированными с экскрецией глюкуронида с желчью. Белок множественной лекарственной резистентности -1 также может принимать участие в переносе МФК, но его участие ограничено процессом всасывания. МФК и его метаболиты потенциально могут вступать в реакцию с транспортерами органических анионов в почках.

Печеночно-кишечная рециркуляция мешает точному определению параметров диспозиции МФК, давая возможность определить лишь кажущиеся объемы. Примерные значения клиренса у здоровых добровольцев составляли 10.6 л/ч, при этом период полувыведения составлял 17 часов. У пациентов после трансплантации средние значения клиренса были выше (в пределах 11.9-34.9 л/ч), а средний период полувыведения короче (5-11 часов). При этом разница между пациентами после трансплантации почки, печени или сердца была небольшая. У отдельных пациентов данные параметры выведения различаются в зависимости от типа сопутствующей терапии другими иммуносупрессантами, времени после трансплантации, концентрации альбумина в плазме крови и функции почек. Указанные факторы объясняют снижение экспозиции при одновременном применении препарата Селлсепт® и циклоспорина (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»), а также тенденцию к увеличению концентрации МФК в плазме по прошествии времени после трансплантации по сравнению с концентрацией сразу после трансплантации (см. подразделы «Всасывание» и «Распределение» выше).

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

В исследовании с разовым пероральным приемом препарата у пациентов с тяжелой хронической почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации <25 мл/мин/1.73 м²) среднее значение $AUC_{\text{МФК}}$ в плазме было на 28-75% выше, чем у здоровых добровольцев и пациентов с менее выраженным поражением почек. После приема разовой дозы $AUC_{\text{МФКГ}}$ была в 3-6 раз больше у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью,

чем у здоровых добровольцев и пациентов с умеренным поражением почек, что согласуется с данными о почечном выведении МФКГ.

Исследований по многократному введению ММФ при тяжелой хронической почечной недостаточности не проводилось.

У пациентов с задержкой функции почечного трансплантата после пересадки среднее значение AUC_{0-12} для МФК сравнимо с таковым у пациентов, у которых трансплантат начинал функционировать после пересадки без задержки. У пациентов с задержкой функции почечного трансплантата может наблюдаться транзиторное увеличение свободной фракции и концентрации МФК в плазме крови. Вероятно, необходимости в коррекции дозы препарата Селлсепт® у этих пациентов нет (см. раздел «Способ применения и дозы», подраздел «Дозирование в особых случаях»). Среднее значение AUC_{0-12} для МФКГ в плазме было в 2-3 раза больше, чем у пациентов, у которых трансплантат начинал функционировать после пересадки без задержки.

У пациентов с первично нефункционирующим трансплантатом после трансплантации почки наблюдалось увеличение концентрации МФКГ в плазме крови; кумуляция МФК, если и отмечалась, то в гораздо меньшей степени по сравнению с МФКГ.

Пациенты с печеночной недостаточностью

У добровольцев с алкогольным циррозом печени после перорального приема ММФ не выявлено изменений в фармакокинетике МФК и МФКГ. Влияние печеночной патологии на этот процесс, вероятно, зависит от конкретного заболевания. В случае болезни печени с преобладанием поражения желчевыводящих путей (например, первичный билиарный цирроз) изменения в фармакокинетике МФК и МФКГ нельзя исключить.

Пациенты детского возраста

У пациентов детского возраста (≤ 18 лет), перенесших пересадку почки, после перорального приема ММФ в дозе 600 мг/м² два раза в сутки (максимально до 1 г два раза в сутки) AUC для МФК сравнима с таковой у взрослых пациентов после пересадки почки, получающих препарат в дозе 1 г два раза в сутки, в раннем и позднем посттрансплантационном периоде. Значения AUC для МФК не различались между возрастными группами в раннем и позднем трансплантационном периоде.

Пациенты пожилого возраста

Изменений фармакокинетики ММФ и его метаболитов у пациентов пожилого возраста (≥ 65 лет) по сравнению с пациентами более молодого возраста после трансплантации не обнаружено.

Показания к применению

Селлсепт® применяют в виде комбинированной терапии с циклоспорином и глюкокортикостероидами.

Взрослые и дети с площадью поверхности тела > 1.25 м² (примерный детский возраст старше 12 лет):

- профилактика острого отторжения трансплантата у пациентов после аллогенной пересадки почки.

Взрослые:

- профилактика острого отторжения трансплантата у пациентов после аллогенной пересадки сердца;
- профилактика острого отторжения трансплантата у пациентов после аллогенной пересадки печени.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к ММФ, МФК и другим компонентам препарата.

Дефицит гипоксантингуанинфосфорибозилтрансферазы (редкое генетическое заболевание, обусловленное наследственным дефицитом гипоксантингуанинфосфорибозилтрансферазы - синдрома Леша-Найена и Келли-Зигмиллера).