

Селлсепт — CellCept (Микофенолата мофетин)

- профилактика острого отторжения трансплантата у больных после аллогенной пересадки почки.
- лечение первого или рефрактерного к терапии отторжения трансплантата у больных после аллогенной пересадки почки;
- профилактика острого отторжения трансплантата и улучшение его выживаемости и выживаемости пациентов после аллогенной пересадки сердца;
- профилактика острого отторжения трансплантата у больных после аллогенной пересадки печени.

Владелец регистрационного удостоверения: F.Hoffmann-La Roche, Ltd.
(Швейцария)

Произведено: Roche, S.p.A. (Италия) или OPTAT

Контакты для обращений: Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд. (Швейцария)

Код АТХ: L04AA06 (Mycophenolic acid)

Активное вещество: микофенолат мофетил (mycophenolate mofetil) USAN
принятое к употреблению в США

Форма выпуска, упаковка и состав препарата Селлсепт®

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой бледно-лилового цвета, с гравировкой «CellCept 500» на одной стороне и «Roche» — на другой.

	1 таб.
--	---------------

микофенолата мофетил	500 мг
----------------------	--------

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая — 244 мг, кроскармеллоза натрия — 32.5 мг, повидон K90 — 24.4 мг, магния стеарат — 12.2 мг.

Состав оболочки: опадрай лавандовый (Opadry Lavender) Y-5-10272-A (гипромеллоза, гипролоза, титана диоксид (E171), макрогол 400, краситель индигокармин (E132), краситель железа оксид красный (E172)) — 24 мг.

10 шт. — блистеры (5) — пачки картонные.

Капсулы твердые желатиновые, размер №1, с непрозрачным корпусом коричневого цвета и непрозрачной крышечкой синего цвета; на корпусе надпись «Roche» черного цвета, на крышечке — «CellCept 250»; содержимое капсул — мелкий гранулированный порошок, частично скомковавшийся, от белого до почти белого цвета.

	1 капс.
микофенолата мофетил	250 мг

Вспомогательные вещества: крахмал кукурузный прежелатинизированный — 29.76 мг, кроскармеллоза натрия — 11.9 мг, повидон K90 — 5.95 мг, магния стеарат — 4.5 мг.

Состав корпуса капсулы: желатин, титана диоксид (E171), краситель железа оксид красный (E172), краситель железа оксид желтый (E172).

Состав крышечки капсулы: желатин, титана диоксид (E171), краситель индигокармин (E132).

Состав чернил: шеллак, краситель железа оксид черный (E172), калия гидроксид.

10 шт. — блистеры (10) — пачки картонные.

Клинико-фармакологическая группа: Иммунодепрессивный препарат

Фармако-терапевтическая группа: Иммунодепрессивное средство

Фармакологическое действие

Иммунодепрессант, ингибитор инозинмонофосфатдегидрогеназы — микофенолата мофетил (ММФ) представляет собой 2-морфолиноэтиловый эфир микофеноловой кислоты (МФК). МФК — мощный селективный неконкурентный и обратимый ингибитор инозинмонофосфатдегидрогеназы (ИМФДГ), который подавляет синтез гуанозинового нуклеотида *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 назначали в комбинации со следующими препаратами: иммуноглобулином антиtimoцитарным, ОКТЗ (ортоклон мышинных моноклональных антител), циклоспорином и кортикостероидами. Кроме того, Селлсепт назначали в комбинации с циклоспорином и кортикостероидами для лечения рефрактерного отторжения пересаженной почки. До начала приема препарата Селлсепт пациенты также могли получать иммуноглобулин антиtimoцитарный, антилимфоцитарный глобулин и ОКТЗ. Позднее Селлсепт использовался в клинических исследованиях вместе с даклизумабом и такролимусом.

Профилактика отторжения трансплантатов

Безопасность и эффективность препарата Селлсепт в комбинации с кортикостероидами и циклоспорином оценивались в трех рандомизированных, двойных слепых, многоцентровых исследованиях у взрослых после трансплантации почки, в одном рандомизированном, двойном слепом, многоцентровом исследовании у больных после трансплантации сердца и в одном рандомизированном, двойном слепом,

многоцентровом исследовании у больных после трансплантации печени.

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

Трансплантация почки

У взрослых в комбинации с кортикостероидами и циклоспорином Селлсепт статистически достоверно ($p < 0.05$) снижал частоту развития неэффективности терапии в первые 6 месяцев после трансплантации и гистологически доказанного отторжения в ходе терапии, в дозе 2 г/сут снижает кумулятивную частоту гибели трансплантата и летальности за 12 месяцев после трансплантации почки, но в дозе 3 г/сут увеличивает частоту преждевременного выбывания из исследования по любой причине.

У детей (от 3 месяцев до 18 лет) в открытом исследовании препарата Селлсепт (порошок для приготовления суспензии) при участии детей после трансплантации почки во всех возрастных группах прием препарата Селлсепт осуществлялся в дозах 600 мг/м^2 два раза в день (до 1 г два раза в день).

Частота гистологически доказанного отторжения была сходной в различных возрастных группах (от 3 месяцев до <6 лет, от 6 лет до <12 лет, от 12 лет до 18 лет). Общая частота случаев гистологически доказанного отторжения к 6 месяцу посттрансплантационного периода была сравнима со значениями данного показателя у взрослых. 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

При проведении первичного анализа (intent-to-treat- всех включенных больных) Селлсепт в комбинации с кортикостероидами и циклоспорином более эффективно, чем азатиоприн, предотвращал острое отторжение ($p=0.025$) и обеспечивал такую же выживаемость, как азатиоприн.

Лечение рефрактерного отторжения трансплантатов

Терапия ММФ снижала частоту гибели трансплантата или летальных исходов через 6 месяцев после начала терапии на 45% ($p=0.062$) у пациентов, перенесших пересадку почки, с рефрактерным к терапии острым, клеточно-опосредованным отторжением трансплантата.

Доклинические данные по безопасности

В дозах, в 2-3 раза превышающих терапевтические при пересадке почки и в 1.3-2 раза – по сравнению с таковым у пациентов после пересадки сердца, ММФ не стимулировал образование опухолей и не влиял на фертильность самцов крыс. Два теста на генотоксичность (определение тимидинкиназы в клетках мышинной лимфомы и тест с микроядрышками мышцы) указали на то, что в дозах, оказывающих серьезный токсический эффект, ММФ потенциально способен вызывать хромосомную нестабильность. В других тестах на генотоксичность (тест на мутации бактерий, тест конверсии митотического гена дрожжей или тест хромосомных aberrаций в клетках яичника китайского хомячка) наличие у препарата мутагенной активности не было выявлено.

В экспериментах по фертильности и репродуктивности самок крыс пероральный прием препарата в дозе, в 0.5 раза превышающей системное воздействие дозы 2 г/сут после пересадки почки и примерно в 0.3 раза превышающей системное воздействие клинической дозы 3 г/сут, рекомендованной после пересадки сердца, 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 у крыс, получавших препарат в дозе по системному воздействию примерно в 0.5 раза превышающей дозу 2 г/сут, рекомендованную пациентам после трансплантации почки, и примерно в 0.3 раза превышающей системную экспозицию при приеме дозы 3 г/сут, рекомендованной больным после трансплантации сердца, отмечалась резорбция плодов и врожденные пороки развития у потомства (включая анофтальмию, агнатию и гидроцефалию у крыс и пороки развития сердечно-сосудистой системы, почек, эктопия 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/сут, рекомендованной больным 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.

Фармакокинетика

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

Всасывание

После перорального приема происходит быстрое и полное всасывание и полный пресистемный метаболизм ММФс образованием активного метаболита – МФК. Биодоступность ММФ при пероральном приеме, в соответствии с величиной $AUC_{\text{МФК}}$, составляет, в среднем, 94% от таковой при его в/в 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 $AUC_{MФК}$ были примерно на 30% ниже, а C_{max} - примерно на 40% ниже, чем в позднем посттрансплантационном периоде (3-6 мес в после пересадки). У пациентов, перенесших трансплантацию почки, значения $AUC_{MФК}$ после в/в введения препарата Селлсепт в дозе 1 г 2 раза/сут в раннем посттрансплантационном периоде были сравнимы с таковыми при пероральном приеме (скорость в/в введения соответствовала рекомендованной для данной группы пациентов). У пациентов, перенесших трансплантацию печени, значения $AUC_{MФК}$ после в/в введения препарата Селлсепт 1 г два раза в день с последующим пероральным приемом препарата в дозе 1.5 г два раза в день не отличались от таковых, наблюдавшихся у пациентов, перенесших трансплантацию почки, и принимавших препарат в дозе 1 г два раза в день.

Прием пищи не влияет на степень всасывания МФК ($AUC_{MФК}$) при его назначении по 1.5 г два раза в сутки больным после трансплантации почки. Однако C_{max} МФК при приеме препарата во время еды снижается на 40%.

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 назначении колестирамина $AUC_{MФК}$ 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 с образованием фармакологически неактивного фенольного глюкуронида МФК (МФКГ). In vivo МФКГ превращается в свободную МФК в ходе печеночно-кишечной рециркуляции.

Выведение

После перорального приема радиоактивно меченного ММФ 93% полученной дозы выводится с мочой, а 6% — с калом. Большая часть (около 87%) введенной дозы выводится с мочой в виде МФКГ. Незначительные количества препарата (<1% дозы) выводятся с мочой 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.

Биоэквивалентность

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

Фармакокинетика в особых клинических случаях

В исследовании с разовым приемом препарата (в группе 6 испытуемых) у больных с тяжелой хронической почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации <25 мл/мин/1.73 м²) $AUC_{\text{МФК}}$ была на 28-75% больше, чем у здоровых добровольцев и больных с менее выраженным поражением почек. После приема разовой дозы $AUC_{\text{МФКГ}}$ в 3-6 раз больше у больных 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 больных с задержкой функции почечного трансплантата после пересадки среднее значение AUC_{0-12} для МФК сравнимо с таковым у больных, 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 «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.

Больные с поражением печени. 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.

У пациентов детского возраста (≤ 18 лет), перенесших пересадку почки (в исследовании $n=55$, пациенты от 1 года до 18 лет), после перорального приема ММФ в дозе 600 мг/м^2 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.

У больных пожилого и старческого возраста (≥ 65 лет) фармакокинетика не изучалась.

Показания препарата Селлсепт®

Взрослым и детям с площадью поверхности тела $>1.25 \text{ м}^2$ (примерный возраст 12 лет):

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

Взрослым:

- лечение первого или рефрактерного к терапии отторжения трансплантата у больных после аллогенной пересадки почки;
- профилактика острого отторжения трансплантата и улучшение его выживаемости и выживаемости пациентов после аллогенной пересадки сердца;
- профилактика острого отторжения трансплантата у больных после аллогенной пересадки печени.

Селлсепт назначают в виде комбинированной терапии с циклоспорином и кортикостероидами.