|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | «Қазақстан РеспубликасыДенсаулық сақтау министрлігіМедициналық және фармацевтикалық бақылау комитеті» РММ төрағасының20\_\_ ж. «\_\_» \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_№ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ бұйрығымен**БЕКІТІЛГЕН** |  |
|  |  |  |

**ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ ЖАЛПЫ СИПАТТАМАСЫ**

**1. ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТ АТАУЫ**

[САУДАЛЫҚ АТАУЫ], 250 мг, капсулалар

**2. САПАЛЫҚ ЖӘНЕ САНДЫҚ ҚҰРАМЫ**

2.1 Жалпы сипаттамасы

Микофенолат мофетилі

2.2 Сапалық және сандық құрамы

Бір капсуланың құрамында

*белсенді зат -* 250 мг микофенолат мофетилі,

Дәрілік препараттың құрамында болатыны ескерілуі тиіс қосымша заттар: [ҚР НҚ ЖӘНЕ 10 БҰЙРЫҚТЫҢ 17 ҚОСЫМШАСЫНА СӘЙКЕС]

Қосымша заттардың толық тізімін 6.1 бөлімнен қараңыз.

**3. ДӘРІЛІК ТҮРІ**

Капсулалар.

[СИПАТТАМАСЫ ҚР НҚ СӘЙКЕС]

**4. КЛИНИКАЛЫҚ ДЕРЕКТЕР**

**4.1 Қолданылуы**

[САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препараты циклоспоринмен және кортикостероидтармен біріктірілімде бүйрек, жүрек немесе бауыр аллотрансплантатының жедел қабылданбай ажырауының алдын алу үшін көрсетілген.

**4.2 Дозалау режимі және қолдану тәсілі**

[САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратымен емдеу тәжірибелі трансплантологтың бақылауымен басталуы және жүргізілуі керек.

***Дозалау режимі***

Бүйрек трансплантатының қабылданбай ажырауын алдын алу

[САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратын пероральді қабылдауды трансплантациядан кейін 72 сағат ішінде бастау қажет. Бүйрек трансплантаты бар пациенттерде ұсынылатын доза тәулігіне екі рет 1 г (тәуліктік доза 2 г) құрайды.

Жүрек трансплантатының қабылданбай ажырауын алдын алу

[САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратын пероральді қабылдауды трансплантациядан кейін 5 күн ішінде бастау қажет. Жүрек трансплантаты бар пациенттерде ұсынылатын доза тәулігіне екі рет 1.5 г (тәуліктік доза 3 г) құрайды.

Бауыр трансплантатының қабылданбай ажырауын алдын алу

[САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратын вена ішіне енгізуді бауыр трансплантациясынан кейінгі алғашқы 4 күн ішінде бастау керек, содан кейін жағымдылығына қарай пероральді қабылдауға ауысу керек. Бауыр трансплантаты бар пациенттерде ұсынылатын пероральді доза тәулігіне екі рет 1.5 г (тәуліктік доза 3 г) құрайды.

**Пациенттердің ерекше топтары**

*Егде жастағы пациенттер*

Бүйрек трансплантаты бар егде жастағы пациенттерде ұсынылатын доза тәулігіне екі рет 1 г, жүрек немесе бауыр трансплантаттары бар пациенттерде тәулігіне екі рет 1.5 г құрайды.

*Бүйрек функциясы бұзылған пациенттер*

Бүйрегін ауыстырып салған созылмалы бүйрек жеткіліксіздігінің ауыр дәрежесіне шалдыққан пациенттерде трансплантациядан кейінгі тікелей кезеңді қоспағанда, препаратты тәулігіне екі рет 1 г асатын дозада қолдануға болмайды. Операциядан кейінгі кезеңде бүйрек трансплантаты функциясының кідірісі бар пациенттерде дозаны түзету талап етілмейді. (5.2 бөлімді қараңыз). Жүрек немесе бауыр трансплантациясынан кейін созылмалы бүйрек жеткіліксіздігінің ауыр дәрежесіне шалдыққан пациенттерде препаратты қолдану туралы деректер жоқ.

*Бауырдың ауыр жеткіліксіздігі*

Бүйректің ауыстырып салуын бастан өткерген бауыр паренхимасы ауыр зақымданған пациенттерде дозаны түзету талап етілмейді. Жүрек трансплантациясынан кейін бауыр паренхимасы ауыр зақымданған пациенттерде препаратты қолдану туралы деректер жоқ.

*Қабылданбай ажырау кризі кезеңіндегі ем*

Бүйрек трансплантатының қабылданбай ажырауы МФҚ фармакокинетикасындағы өзгерістерге әкелмейді; дозаны төмендету немесе [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратымен емді тоқтату талап етілмейді. Жүрек трансплантатының қабылданбай ажырауынан кейін [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препараты дозасын түзетуге негіз жоқ. Бауыр трансплантатының қабылданбай ажырауы кезінде фармакокинетикалық деректер жоқ.

**Қолдану тәсілі**

Ішке қабылдауға арналған.

*Дәрілік препаратты пайдалану немесе қолдану кезіндегі сақтық шаралары*

Микофенолат мофетилі егеуқұйрықтар мен қояндарда тератогендік әсерді көрсеткендіктен, капсуладағы ұнтақтың деммен ішке жұтылуын немесе оның терімен немесе шырышты қабықтармен тікелей жанасуын болдырмау үшін [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препараты капсуласын ашуға немесе тұтастығын бұзуға болмайды. Жанасу жағдайында бұл аймақты сабынды сумен мұқият жуу керек; көзді ағынды сумен жуып-шаю қажет.

**4.3 Қолдануға болмайтын жағдайлар**

* микофенолат мофетиліне, микофенол қышқылына (МФҚ) немесе 6.1 бөлімде көрсетілген қосымша заттардың кез келгеніне аса жоғары сезімталдық. [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратына аса жоғары сезімталдық реакциялары байқалған (4.8 бөлімді қараңыз)
* [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратын контрацепцияның жоғары тиімді әдістерін пайдаланбайтын, бала туу әлеуеті сақталған әйелдерге тағайындауға болмайды (4.6 бөлімді қараңыз)
* бала туу әлеуеті сақталған әйелдерде жүктілік кезеңінде препаратты абайсызда қолдануды болдырмау үшін жүктілікке тестілеу нәтижелері болмаса емді бастауға болмайды (4.6 бөлімді қараңыз)
* трансплантаттың қабылданбай ажырауын болдырмау үшін баламалы ем болмаған жағдайларды қоспағанда, жүктілік кезеңінде қолдануға болмайды (4.6 бөлімді қараңыз)
* бала емізетін әйелдерге тағайындауға болмайды (4.6 бөлімді қараңыз)
* капсуланың құрамында бояғыштың (индигокармин Е132) болуына байланысты балаларға және 18 жасқа толмаған жасөспірімдерге тағайындауға болмайды (2 бөлімді қараңыз)

**4.4 Айрықша нұсқаулар және қолдану кезіндегі сақтық шаралары**

*Жаңа түзілімдер*

[САУДАЛЫҚ АТАУЫ препаратын қоса алғанда, біріктірілген иммуносупрессивті ем қабылдайтын пациенттер лимфомалардың және басқа да қатерлі жаңа түзілімдердің, атап айтқанда, тері жаңа түзілімдерінің дамуының жоғары қаупіне ұшырағыш болады (4.8 бөлімді қараңыз). Қауіп белгілі бір препаратты қолданумен емес, иммуносупрессияның қарқындылығы мен ұзақтығына байланысты секілді.

Тері обырының даму қаупін азайтуға арналған жалпы ұсынымдар ретінде күн және ультракүлгін сәулелерінен қорғайтын киімді киіп, қорғаныс факторының мәні жоғары күннен қорғайтын кремді пайдалану керек.

*Инфекциялар*

[САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратын қоса алғанда, иммуносупрессанттарды қабылдайтын пациенттерде оппортунистік инфекциялардың (бактериялық, зеңдік, вирустық және протозойлық), өлімге әкелетін инфекциялар мен сепсистің даму қаупі жоғары болады. (4.8 бөлімді қараңыз). Мұндай жағдайларға латентті вирустық инфекцияның реактивациясы мысалы, В гепатиті немесе С гепатиті мен полиомавирустар туындататын инфекциялар (BK-вируспен байланысты нефропатия, JC вирусымен байланысты үдемелі мультифокальді лейкоэнцефалопатия (ҮМЛ)) жатады. Иммуносупрессивті ем қабылдаған тасымалдаушы пациенттерде В гепатиті немесе С гепатиті вирустарының реактивациясы салдарынан гепатиттің даму жағдайлары хабарланды. Микофенол қышқылы В- және Т-лимфоциттерге салдарынан коронавирустық инфекцияның (COVID-19) ауыр ағымы дамуы мүмкін цитостатикалық әсер береді. COVID-19 инфекциясының айқын клиникалық көріністері бар пациенттерде [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препараты дозасын азайту немесе қабылдауды тоқтату туралы мәселені қарастыру керек.

Микофенолат мофетилін басқа иммуносупрессанттармен біріктіріп қолданған кезде қайталанатын инфекциялармен астасқан гипогаммаглобулинемияның даму жағдайлары тіркелген. Осы жағдайлардың кейбірінде препаратты қабылдаудан [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] баламалы иммуносупрессантты қабылдауға ауысу қан сарысуындағы IgG деңгейінің қалыпқа келуіне әкелді. Препаратты қабылдау аясында қайталанатын инфекциясы бар пациенттерде [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] қан сарысуындағы иммуноглобулиндердің деңгейін бақылау керек. Тұрақты клиникалық маңызды гипогаммаглобулинемия жағдайында микофенол қышқылының Т және В лимфоциттеріне күшті цитостатикалық әсерін ескере отырып, тиісті клиникалық шараларды қабылдау мүмкіндігін қарастыру қажет.

Микофенолат мофетилін басқа иммуносупрессанттармен бірге қолданған кезде қайталанатын инфекциялармен байланысты гипогаммаглобулинемияның даму жағдайлары тіркелген. Осы жағдайлардың кейбірінде микофенолат мофетилін қабылдаудан басқа иммуносупрессант қабылдауға ауысу тыныс алу симптомдарының жеңілдеуіне әкелді. Бронхоэктаздың даму қаупі гипогаммаглобулинемиямен немесе өкпеге тікелей әсер етумен байланысты болуы мүмкін. Сондай-ақ, өкпенің интерстициальді ауруы және кейбіреулері өліммен аяқталған өкпе фиброзы (4.8 бөлімді қараңыз) туралы жеке хабарламалар бар. Жөтел және ентігу секілді өкпенің тұрақты белгілері дамыған кезде пациенттерді тексеру ұсынылады.

*Қан түзу жүйесі және иммундық жүйе*

[САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратын алатын пациенттер [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратын, ілеспе препараттарды қабылдаумен вирустық инфекциялармен немесе осы себептердің жиынтығымен байланысты болуы мүмкін нейтропенияның дамуына бақылау керек. [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратымен емдеу кезінде пациенттердегі қан талдауы емделудің екінші және үшінші айларында айына екі рет, содан кейін бірінші жылы ай сайын жүргізілуі керек. Нейтропенияның даму кезінде (нейтрофилдердің абсолютті саны <1.3×103/мкл) [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратымен емді тоқтату немесе тоқтата тұру жөн болуы мүмкін.

Микофенолат мофетилін басқа иммуносупрессанттармен біріктіріп қабылдаған пациенттерде парциалды қызыл жасушалы аплазияның (ПҚЖА) даму жағдайлары туралы хабарланды. Микофенолат мофетилін қолдану кезінде ПҚЖА даму механизмі белгісіз. ПҚЖА препаратының дозасын төмендеткеннен кейін [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] немесе емді тоқтатқаннан кейін қайтымды болуы мүмкін. Препаратпен емдеудегі өзгерістер [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] реципиенттерде қабылдамау қаупін азайту үшін тек мұқият бақылаумен жүргізілуі керек (4.8 бөлімді қараңыз)

[САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратын қабылдайтын пациенттер инфекцияның кез келген белгілері, гематомалардың кенеттен пайда болуы, қан кету немесе сүйек кемігі жеткіліксіздігінің кез келген басқа белгілері туралы дереу хабарлау қажеттігі туралы хабарлы болуға тиіс.

Пациенттерге [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратымен ем кезінде вакцинацияның тиімділігі аз болуы мүмкін екендігі, тірі әлсіреген вакциналарды қолданудан аулақ болу керектігі туралы хабарлы болуы керек; (4.5 бөлімді қараңыз). Тұмауға қарсы вакцинация жүргізуге рұқсат етіледі. Тұмауға қарсы вакциналарды тағайындаған кезде профилактикалық егулердің Ұлттық күнтізбесін басшылыққа алған жөн.

*Асқазан-ішек жолы*

Микофенолат мофетилін қабылдау АІЖ ойықжара ауруының, қан кетудің және тесілудің сирек жағдайларын қоса, ас қорыту жүйесі тарапынан жағымсыз реакциялардың даму жиілігінің жоғарылауымен астасқан. Асқорыту сатысында асқазан-ішек жолдарының ауыр аурулары бар пациенттерде [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратын тағайындау кезінде сақ болу керек.

[САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препараты ИМДГ (инозин монофосфат дегидрогеназа) тежегіші болып табылады. Препаратты сирек генетикалық негізделген тұқым қуалайтын гипоксантин-гуанин фосфорибозилтрансфераза тапшылығы, мысалы, Леш-Найен синдромы және Келли-Зигмиллер синдромы бар пациенттерде қолдануға болмайды.

*Өзара әрекеттесу*

Бауыр рециркуляциясына кедергі ететін микофенол қышқылының иммуносупрессанттары (мысалы, циклоспорин) кіретін біріктірілген емнен осындай әсері жоқ басқа препараттарға (мысалы, такролимус, сиролимус, белатасепт) ауысу немесе керісінше емге ауысу кезінде сақ болу керек. Энтерогепатикалық рециркуляға кедергі ететін микофенол қышқылының дәрілік препараттарын (мысалы, холестирамин, антибиотиктер) сақтықпен пайдалану керек. (4.5 бөлімді қараңыз). Иммунологиялық қаупі жоғары пациенттерде иммуносупрессияның талапқа сай деңгейін қамтамасыз ету үшін (мысалы, трансплантациядан бас тарту қаупі, антибиотикалық терапия, МФК фармакокинетикасына әсер ететін препаратты қосу немесе тоқтату) бір аралас терапия препаратын қабылдаудан екіншісіне (мысалы, циклоспориннен такролимусқа немесе керісінше) ауысқан кезде МФК емдік дәрілік мониторингі ұсынылады.

Өзара әрекеттесулерге зерттеулер жүргізілмегендіктен [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратын азатиопринмен бір мезгілде қолдану ұсынылмайды.

Микофенолат мофетилінің сиролимуспен біріктірілімдегі қаупі/пайдасы анықталмаған. (4.5 бөлімді қараңыз).

*Пациенттердің ерекше топтары*

Егде жастағы пациенттер жас пациенттермен салыстырғанда кейбір инфекциялар (манифестті цитомегаловирустық инфекцияның тіндік инвазиялық түрін қоса алғанда) және АІЖ-дан қан кету және өкпенің ісінуі секілді жағымсыз реакциялар дамуының жоғары қаупіне ұшырауы мүмкін. (4.8 бөлімді қараңыз).

*Тератогендік әсер*

Микофенолат адамдар үшін күшті тератоген болып табылады. Жүктілік кезінде микофенолат мофетилінің әсері кезінде түсіктің өздігінен түсуі (жиілігі 45% - дан 49% - ға дейін) және туа біткен даму кемістіктері (есептік жиілік 23% - дан 27% - ға дейін) жағдайлары туралы хабарланды. Сондықтан трансплантаттың қабылданбай ажырауын болдырмау үшін емдеудің баламалы әдістері болмаған жағдайларды қоспағанда, жүктілік кезінде [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратын қолдануға болмайды. Бала туу әлеуеті сақталған пациенттер қауіптер туралы хабардар болуы және [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратымен емделгенге дейін, емделу кезінде және емделгеннен кейін төменде (мысалы, контрацепция әдістері, жүктіліктің болуына тестілеу) 4.6. бөлімде көрсетілген ұсынылған ұсынымдарды ұстануы тиіс. Микофенолатты қабылдайтын пациенттердің балаға зиян келтіру қаупін, тиімді контрацепция қажеттілігін, сондай-ақ жүктілікке күдік туындаған жағдайда дереу дәрігерге бару қажеттілігін түсінгеніне көз жеткізу қажет.

*Контрацепция (4.6 бөлімді қараңыз)*

Жүктілік кезінде микофенолат мофетилін қолдану кезінде түсіктің өздігінен түсуі және туа біткен даму кемістіктерінің жоғары қаупі туралы куәландыратын сенімді клиникалық деректердің болуына байланысты емдеу кезінде жүктілікті алдын алу бойынша барлық мүмкін шараларды қабылдау керек. Демек, бала туу әлеуеті сақталған әйелдер контрацепцияның (4.3 бөлімді қараңыз) таңдалған әдісі жыныстық қатынастан тартыну болып табылатын жағдайларды қоспағанда, [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратымен емдеу басталғанға дейін, емдеу кезінде және емдеу аяқталғаннан кейін алты апта ішінде кем дегенде бір сенімді контрацепция әдісін пайдалануы тиіс. Контрацепцияның тиімсіздігі және қолайсыз жүктілік қаупін азайту мақсатында бір мезгілде бір-бірін толықтыратын екі контрацепция әдісін қолданған жөн.

Жыныстық қатынасқа түсетін еркек жынысты пациенттерге немесе олардың әйел серіктестеріне ем кезінде және микофенолат мофетилді қабылдауды тоқтатқаннан кейін кемінде 90 күн бойы контрацепцияның сенімді әдістерін пайдалану ұсынылады. Ұрпақ өрбіту әлеуеті сақталған еркек жынысты пациенттерге бала біту кезіндегі ықтимал қауіптер туралы хабар беріліп, сол туралы дәрігермен сөйлесу ұсынылуы керек. Контрацепцияның тиімсіздігі және қолайсыз жүктілік қаупін азайту мақсатында бір мезгілде бір-бірін толықтыратын екі контрацепция әдісін қолданған жөн.

Еркектер үшін контрацепция бойынша ұсыныстарды 4.6 бөлімнен қараңыз.

*Ақпараттық материалдар*

Микофенолаттың шаранаға әсерін болдырмау және пациенттерге көмек көрсету мақсатында қауіпсіздік туралы қосымша маңызды ақпаратты беру үшін Тіркеу куәлігінің ұстаушысы ақпараттық материалдарды ұсынады. Ақпараттық материалдарда микофенолаттың тератогендігі туралы ескерту, ем басталғанға дейін контрацепцияны пайдалану мен жүктілікке тестілеуді жүргізу қажеттілігі туралы ұсынымдар болады. Бала туу мүмкіндігі бар әйелдерге және қажет болған жағдайда ер пациенттерге тератогендік қауіп және жүктіліктің алдын алу шаралары туралы толық ақпарат берілуі керек

*Қосымша сақтық шаралары*

Пациенттер ем кезінде немесе микофенолат қабылдауды тоқтатқаннан кейін кемінде 6 апта бойы қан доноры болмауға тиіс. Еркектерге ем кезінде немесе микофенолатты қабылдауды тоқтатқаннан кейін 90 күн ішінде шәуһет доноры болуға тыйым салынады

**4.5 Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі және өзара әрекеттесудің басқа түрлері**

*Ацикловир*

Микофенолат мофетилі мен ацикловирді бірге қолданған кезде ацикловирді қолданғанға қарағанда қан плазмасында ацикловирдің тек анағұрлым жоғары концентрациясы байқалды. МФҚГ (МФҚ фенолды глюкуронид) фармакокинетикалық көрсеткіштерінің өзгерістері ең төмен болды (МФҚГ концентрациясының 8%-ға жоғарылауы) және клиникалық маңызды болып саналмайды. МФҚГ (МФҚ фенолды глюкуронид) плазмалық концентрациясы, ацикловир концентрациясы секілді, бүйрек функциясының бұзылуы болған кезде жоғарылайтын болғандықтан, микофенолат мофетилі және ацикловир немесе оның ізашар дәрісі, мысалы, валацикловир, екі дәрілік зат концентрациясының одан әрі жоғарылауына әкеле отырып, өзекшелі секрецияға қарсы бәсекелес болуы мүмкін.

*Антацидтер және протонды сорғының тежегіштері (ПСТ)*

Микофенолат мофетилі магний және алюминий гидроксиді секілді антацидтермен, сондай-ақ лансопразолды және пантопразолды қоса алғанда, протонды сорғы тежегіштерімен бірге қолданғанда МФҚ экспозициясының төмендеуі байқалды. Микофенолата мофетилін қабылдайтын және микофенолата мофетилін ПСТ-пен бірге алатын пациенттерде қабылданбай ажырау жиілігін немесе трансплантаттың ажырап кету жиілігін салыстыру кезінде елеулі айырмашылықтар байқалған жоқ. [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратының концентрациясы магний және алюминий гидроксидімен бірге қолданғанда ПСТ-пен бірге қолданғанғаға қарағанда едәуір аз дәрежеде төмендейтін болғандықтан, көрсетілген деректер барлық антацидтерге қолданылады.

*Энтерогепатикалық рециркуляцияға кедергі келтіретін дәрілік препараттар (мысалы, холестирамин, циклоспорин А, антибиотиктер)*

[САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препараты тиімділігінің әлеуетті төмендеуіне байланысты энтерогепатикалық рециркуляцияға кедергі ететін дәрілік препараттарды қолданғанда сақ болу қажет.

*Холестирамин*

4 күн бойы тәулігіне 3 рет 4 г холестираминді алдын ала қабылдаған дені сау еріктілерде 1.5 г микофенолат мофетилінің бір реттік дозасын қолданғаннан кейін МФҚ AUC 40%-ға төмендеуі байқалды (4.4 және 5.2 бөлімдерді қараңыз). [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препараты тиімділігінің әлеуетті төмендеуіне байланысты бір мезгілде қолданғанда сақ болу қажет.

*Циклоспорин А*

Циклоспорин А (ЦсА) микофенолат мофетилінің фармакокинетикасына әсер етпейді.

Алайда, ЦсА қатар қолдануды тоқтатқан кезде МФҚ AUC шамамен 30%-ға артуын күту керек. микофенолат мофетилі [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] мен ЦсА препаратын қабылдайтын бүйрек трансплантациясынан кейін пациенттерде микофенолат мофетилі ұқсас дозалары бар сиролимус немесе белатасепт алатын пациенттермен салыстырғанда МФҚ экспозициясының 30-50%-ға төмендеуіне әкеле отырып, энтерогепатикалық рециркуляциясына кедергі келтіреді (сондай-ақ 4.4 бөлімді қараңыз). Соған керісінше, пациенттер ЦсА-дан МФҚ энтерогепатикалық рециркуляциясына кедергі келтірмейтін иммуносупрессанттардың бірін қабылдауға ауысқанда МФҚ экспозициясының өзгеруін күту керек.

Ішекте β-глюкуронидаза өндіретін бактериялардың қырылуына әкелетін антибиотиктер (мысалы, аминогликозидтер, цефалоспориндер, фторхинолондар және пенициллиндер тобындағы антибиотиктер) МФҚ жүйелі экспозициясының төмендеуіне әкеліп, МФҚГ/МФҚ энтерогепатикалық рециркуляцияға кедергі келтіруі мүмкін. Келесі антибиотиктер туралы ақпарат қолжетімді:

*Клавулан қышқылымен біріктірілген ципрофлоксацин немесе амоксициллин*

Клавулан қышқылымен біріктіріп ципрофлоксацин немесе амоксициллинді тікелей пероральді қабылдағаннан кейінгі күндері бүйрек трансплантатының реципиенттерінде МФҚ қалдық концентрациясының шамамен 50%-ға төмендегені туралы хабарланды. Бактерияға қарсы емді жалғастырған кезде бұл әсер төмендейді және антибиотиктерді қабылдауды тоқтатқаннан кейін бірнеше күн ішінде жойылады. Қалдық концентрацияның өзгеруі МФҚ жалпы экспозициясының өзгеруін сәйкес көрсетпеуі мүмкін. Осылайша, трансплантат дисфункциясының клиникалық белгілері болмаған кезде, әдетте, [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратының дозасын өзгерту қажет емес. Алайда, біріктірілген ем барысында және тікелей антибиотиктермен емдеуден кейін мұқият клиникалық мониторингті қамтамасыз ету керек.

*Норфлоксацин және метронидазол*

Дені сау еріктілерде микофенолат мофетилін норфлоксацинмен немесе метронидазолмен бірге қолданғанда елеулі өзара әрекеттесу байқалған жоқ. Дегенмен, норфлоксацин мен метронидазолдың біріктірілімі микофенолат мофетилі бір рет қабылдағаннан кейін МФҚ экспозициясының деңгейін шамамен 30%-ға төмендетеді.

*Триметоприм/сульфаметоксазол*

МФҚ биожетімділігіне әсері байқалмады.

*Глюкурондауға әсер ететін дәрілік препараттар (мысалы, изавуконазол, телмисартан)*

МФҚ глюкурондалуына әсер ететін препараттармен бірге қолдану МФҚ экспозициясын өзгертуі мүмкін.

Мұндай препараттарды [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратымен бір мезгілде қолданғанда сақ болу керек.

*Изавуконазол*

Изавуконазолмен бір мезгілде қолданған кезде AUC0-∞ МФҚ-ның 35%-ға ұлғаюы байқалды.

*Телмисартан*

Телмисартан мен микофенолат мофетилін бір мезгілде қолдану МФҚ концентрациясының шамамен 30%-ға төмендеуіне алып келеді. Телмисартан өз кезегінде UGT1A9 генінің экспрессиясы мен белсенділігінің артуына әкелетін пероксисомалық пролифераторлар белсендіретін гамма-рецепторлардың (PPAR) экспрессиясын күшейту арқылы МФҚ элиминациясын өзгертеді. Трансплантаттың қабылданбай ажырауы, трансплантаттан ажырап кетуі немесе қауіпсіздік бейіндері (жағымсыз реакциялар) жағдайларының жиілігін салыстыру кезінде телмисартанды микофенолат мофетилімен қатар немесе онсыз ем қабылдайтын пациенттерде фармакокинетикалық дәрілік өзара әрекеттесу нәтижесінде клиникалық салдарлар анықталған жоқ.

*Ганцикловир*

Бүйрек жеткіліксіздігінің микофенолат (4.2 бөлімді қараңыз) пен ганцикловирдің фармакокинетикасына белгілі әсерін ескере отырып, микофенолаттың ұсынылған дозаларын бір рет пероральді қабылданған және ганцикловирді вена ішіне енгізілген зерттеу нәтижелері бойынша осы препараттарды бірге қолдану (өзекшелі секреция процесінде бәсекелес) МФҚ мен ганцикловир концентрациясының жоғарылауына әкеледі деп болжауға болады. МФҚ фармакокинетикасында елеулі өзгерістер күтілмейді, [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратының дозасын түзету талап етілмейді. [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратын және ганцикловирді немесе оның ізашар дәрісін, мысалы, валганцикловирді, бірге қолданғанда бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттер мұқият бақылауда болуы тиіс; ганцикловирді дозалау жөніндегі ұсынымдарды ұстану қажет.

*Пероральді контрацептивтер*

Микофенолат мофетилі бірге қабылдау пероральді контрацептивтердің фармакокинетикасы мен фармакодинамикасына әсер етпейді (сондай-ақ 5.2 бөлімді қараңыз).

*Рифампицин*

Микофенолат мофетилі (циклоспоринсіз) рифампицинмен бірге енгізу МФҚ (AUC0-12) экспозициясының 18%-70%-ға төмендеуіне әкелді. Рифампицинді бірге қолданған кезде МФҚ экспозициясын бақылау және тиісінше клиникалық тиімділікті қолдау үшін [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратының дозасын түзету ұсынылады.

*Севеламер*

Cmax және AUC0-12 МФҚ 30%-ға және тиісінше 25%-ға төмендеуі, [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратын және севеламерді қандай да бір клиникалық салдарсыз (яғни трансплантаттың қабылданбай ажырауы) бірге қолданған кезде байқалды. Дегенмен, МФҚ сіңірілуіне әсерін барынша азайту үшін микофенолат мофетилі севеламерді қабылдаудан кемінде бір сағат бұрын немесе үш сағаттан кейін қабылдау ұсынылады. Микофенолат мофетилі севеламерден басқа өзге фосфат байланыстыратын препараттармен қолдану туралы деректер жоқ. (4.4 бөлімді қараңыз).

*Такролимус*

Бауырын ауыстырып салғаннан кейін микофенолат мофетилі және такролимус препаратымен ем бастаған пациенттерде такролимуспен AUC және МФҚ Сmax (микофенолат мофетилі препаратының белсенді метаболиті) бірге қолданудың елеулі әсері байқалған жоқ. Салыстыру үшін такролимус қабылдайтын бауыр трансплантаты бар пациенттерде микофенолат мофетилі препаратының дозаларын бірнеше рет енгізгеннен кейін (тәулігіне екі рет 1.5 г) такролимустың AUC шамамен 20% - ға ұлғаюы байқалды. Дегенмен, бүйрек трансплантаты бар пациенттерде такролимус концентрациясы микофенолат мофетилі препаратын қабылдау кезінде өзгерген жоқ. (сондай-ақ 4.4 бөлімді қараңыз).

*Тірі вакциналар*

Иммундық жауабы әлсіреген пациенттерге тірі вакциналар енгізілмеуі тиіс. Басқа вакциналарға жауап ретінде антидене түзілуі төмендеуі мүмкін. (4.4 бөлімді де қараңыз).

*Әлеуетті өзара әрекеттесу*

Маймылдарда пробенецид пен микофенолат мофетилімен бірге қолданған кезде плазмадағы AUC МКГ 3 есе артқаны байқалды. Осылайша, өзекшелік секрецияға ұшырайтын басқа препараттар сол секілді өзекшелік секрецияға ұшырайтын плазмадағы МФҚГ немесе басқа дәрілік препарат концентрациясының жоғарылауына әкеле отырып, МФҚГ-мен бәсекелесе алады.

**4.6 Фертильділік, жүктілік және лактация**

*Бала туу әлеуеті сақталған әйелдер*

Микофенолатпен емдеу кезінде жүктіліктің алдын алу бойынша шаралар қабылдануы тиіс. Демек, бала туу әлеуеті сақталған әйелдер жыныстық қатынастан тартыну контрацепцияның таңдалған әдісі болып табылатын жағдайларды қоспағанда, [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратымен емдеу басталғанға дейін, емдеу кезінде және емдеу аяқталғаннан кейін алты апта ішінде кем дегенде бір сенімді контрацепция әдісін (4.3 бөлімді қараңыз) пайдалануы тиіс. Бір мезгілде бір-бірін толықтыратын екі контрацепция әдісін қолданған дұрыс.

*Жүктілік*

[САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препараты трансплантаттың қабылданбай ажырауын болдырмау бойынша баламалы ем болмаған жағдайларды қоспағанда, жүктілік кезеңінде қарсы көрсетілген. Жүктілік кезеңінде препаратты абайсызда қолдануды болдырмау үшін емді жүктілікке тест өткізудің теріс нәтижесі болмаған кезде бастауға болмайды.

Бала туу әлеуеті сақталған пациенттерді емдеуді бастар алдында түсік түсіру және туа біткен даму кемістіктері қаупінің жоғарылығы туралы хабардар ету, сондай-ақ жүктілікті болдырмау және жоспарлау мәселелері бойынша кеңес беру қажет.

Бала туу әлеуеті сақталған әйелдерде [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратымен емдеу басталғанға дейін микофенолаттың эмбрионға абайсызда әсер етуін болдырмау үшін сезімталдығы кемінде 25 мХБ/мл сарысуды немесе несепті талдау әдістерін пайдалану кезінде жүктілікке арналған 2 тестінің теріс нәтижелері алынуы тиіс. Екінші тестілеуді біріншіден 8-10 күн өткен соң өткізу ұсынылады. Қайтыс болған донорлардың ағзаларын транспланттау жағдайында, егер емдеу басталғанға дейін 8-10 күн аралықпен жүктілікке екі тест жүргізу мүмкіндігі болмаса (транспланттың өміршеңдік кезеңінің шектелуіне байланысты) жүктілікке тест өткізу емдеуді бастамас бұрын дереу жүргізілуі керек, ал екінші тест біріншіден 8-10 күн өткен соң жүргізілуі керек. Жүктілікке тестілеуді клиникалық қажеттілік кезінде (мысалы, контрацепция қағидаларының бұзылғаны туралы хабарламадан кейін) қайталау керек. Барлық жүктілікке тест өткізу нәтижелері пациентпен талқылануы керек. Пациенттерге жүктілік басталған жағдайда емдеуші дәрігерге дереу жүгіну қажеттігі туралы хабарлануы тиіс.

Микофенолат жүктілік кезеңінде қолданғанда өздігінен түсік түсіру және туа біткен даму кемістіктері қаупі жоғары адам үшін күшті тератоген болып табылады:

* тығыз ағзаларды трансплантациялағаннан кейін, микофенолат мофетилінен басқа, басқа иммуносупрессанттармен ем алған пациенттердің 12%-33% салыстырғанда, микофенолат мофетилін алған жүкті әйелдердің 45%-49%-да түсіктің өздігінен түсу жағдайлары байқалды.
* әдеби мәліметтерге сәйкес, туа біткен кемістіктер жүктілік кезінде микофенолат мофетилін қабылдаған әйелдерде тірі туылу жағдайларының 23%-27%-да байқалды (микофенолат мофетилінен басқа, өзге иммуносупрессанттармен ем алған, тығыз ағзаларды трансплантациясын өткерген пациенттерде жалпы популяцияда тірі туудың 2-3% жағдайларымен және шамамен 4-5% тірі туудың жағдайларымен салыстырғанда).

Көптеген даму кемістіктері жағдайларын қоса алғанда, туа біткен даму кемістіктері микофенолат мофетилін жүктілік кезеңінде басқа иммуносупрессанттармен біріктіріп қабылдаған пациенттердің балаларында байқалды. Көбінесе келесі даму кемістіктері байқалды:

* құлақ дамуының ауытқулары (мысалы, сыртқы құлақтың пішіні немесе болмауы), сыртқы есту жолының (ортаңғы құлақтың) атрезиясы;
* қоян жырық, жырық таңдай, микрогнатия және орбитальді гипертелоризм секілді беттің даму кемістіктері ;
* көз дамуының ауытқулары (мысалы, колобома);
* жүрекшеаралық және қарыншааралық қалқаның ақаулары секілді туа біткен жүрек ақаулары,;
* саусақтың даму кемістіктері (мысалы, полидактилия, синдактилия);
* трахео-эзофагеальді даму кемістіктері (мысалы, өңеш атрезиясы);
* жүйке жүйесінің даму кемістіктері (мысалы, омыртқаның ажырауы);
* бүйректің даму кемістіктері

Сондай-ақ, келесі даму кемістіктері туралы жеке хабарламалар алынды:

* микрофтальм;
* қантамырлардың туа біткен өрімдену кистасы;
* мөлдір қалқаның агенезиясы;
* иіс сезу жүйкесінің агенезиясы.

Жануарларға жүргізілген зерттеулер репродуктивтік уыттылықты көрсетті (5.3 бөлімді қараңыз).

*Бала емізу*

Микофенолат мофетилі лактацияланатын егеуқұйрықтардың сүтімен бөлінетіні көрсетілген. Микофенолат мофетилінің адамда емшек сүтімен бөлінетіні белгісіз. [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препараты емшек еметін нәрестелерде елеулі жағымсыз реакциялардың әлеуетті дамуына байланысты бала емізу кезеңінде қарсы көрсетілген (4.3 бөлімді қараңыз).

*Ерлер*

Шектеулі клиникалық деректер микофенолат мофетилінің әке организміне әсер етуі нәтижесінде туа біткен кемістіктердің немесе жүктіліктің соңына дейін жетпеуінің жоғары қаупін көрсетпейді.

МФҚ күшті тератоген болып табылады. МФҚ шәуһетте бар-жоғы белгісіз. Жануарлардың зерттеу нәтижелеріне негізделген есептеулерге сәйкес, әйелге берілуі ықтимал МФҚ-ның ең жоғары мөлшері өте аз, сондықтан оның әсері екіталай болады. Жануарлардағы зерттеулерде микофенолаттың адамдағы емдік концентрациядан сәл ғана асатын концентрацияларда гендік уытты екендігі көрсетілді, сондықтан шәуһетке гендік уытты әсер ету қаупін толығымен жоққа шығаруға болмайды.

Осылайша, мынадай сақтық шаралары ұсынылады: жыныстық қатынасқа түсетін еркек жынысты пациенттерге немесе олардың әріптестеріне ем кезінде және микофенолат мофетилді қабылдауды тоқтатқаннан кейін кемінде 90 күн бойы контрацепцияның сенімді әдістерін пайдалану ұсынылады. Ұрпақ өрбіту әлеуеті сақталған еркек жынысты пациенттерді хабардар ету және бала біту кезінде ықтимал қауіптер туралы дәрігермен талқылау керек.

**4.7 Көлік құралдарын және қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсері**

[САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препараты көлік құралдары мен механизмдерді басқару қабілетіне орташа әсер етеді.

[САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препараты ұйқышылдықты, сананың шатасуын, бас айналуды, треморды немесе артериялық гипотензияны туындатуы мүмкін, сондықтан пациенттерге көлік құралдарын немесе механизмдерді басқару кезінде сақ болу ұсынылады.

**4.8 Жағымсыз реакциялар**

*Қауіпсіздік бейінінің түйіндемесі*

Жалпы алғанда, бес клиникалық зерттеу барысында трансплантаттың қабылданбай ажырауын алдын алу үшін 1557 пациент микофенолат мофетилі препаратын алды. Оның ішінде 991 пациент бүйрегін ауыстырып салғаннан кейін үш зерттеуге, 227 пациент бауырын ауыстырып салғаннан кейін бір зерттеуге және 289 пациент жүрегін ауыстырып салғаннан кейін бір зерттеуге қатысты. Азатиоприн бауыры мен жүрегін ауыстырып салғаннан кейінгі зерттеулерде және бүйрек ауыстырып салғаннан кейінгі екі зерттеуде салыстыру препараты ретінде қолданылды; бір зерттеуде бүйрек ауыстырып салғаннан кейін салыстыру тобындағы пациенттер плацебо алды. Клиникалық зерттеулердің барлық топтарында пациенттер циклоспорин мен кортикостероидтарды да қабылдады. Микофенолат мофетилі қолданудың тіркеуден кейінгі кезеңінде хабарланған жағымсыз реакциялардың түрлері бүйрек, жүрек және бауыр трансплантаттары бар пациенттерде бақыланатын клиникалық зерттеулер барысында байқалған реакцияларға ұқсас болды.

Микофенолат мофетилі циклоспоринмен және глюкокортикостероидтармен біріктіріп қолданумен байланысты неғұрлым жиі және/немесе елеулі жағымсыз реакциялар диарея, лейкопения, сепсис және құсу болды. Сондай-ақ, инфекциялардың кейбір түрлерінің даму жиілігінің артуы туралы деректер бар (4.4 бөлімді қараңыз).

*Жағымсыз реакциялардың кесте түріндегі түйіндемесі*

Клиникалық зерттеулер барысында және тіркеуден кейінгі кезеңде байқалған жағымсыз реакциялар (ЖР) MedDRA жүйелік-ағзалық кластары (ЖАК) мен туындау жиілігі санаттары бойынша бөліністегі 1-кестеде келтірілген. Жағымсыз реакциялардың жиілігін сипаттау үшін мынадай жіктеу пайдаланылады: өте жиі (≥1/10), жиі (≥1/100-ден <1/10-ға дейін), жиі емес (≥1/1000-нан <1/100-ге дейін), сирек (≥1/10 000-нан <1/1000-ға дейін) және өте сирек (<1/10000). Трансплантацияға деген көрсетілімдерге байланысты елеулі айырмашылықтарға байланысты бүйрек, жүрек және бауыр трансплантаттары бар пациенттерде кейбір жағымсыз реакциялардың даму жиілігі бөлек ұсынылған.

**1-кесте клиникалық зерттеулерде және тіркеуден кейінгі кезеңде [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратын қабылдаған пациенттердегі жағымсыз реакциялардың тізбесі**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Жағымсыз реакциялар****(MedDRA)** **Жүйе-ағза класы** | **Бүйрек трансплантаты****n=991** | **Бауыр трансплантаты** **n=277** | **Жүрек трансплантаты****n=289** |
|  | Жиілігі | Жиілігі | Жиілігі |
| **Инфекциялар және инвазиялар** |
| Бактериялық инфекциялар | Өте жиі  | Өте жиі  | Өте жиі  |
| Зеңдік инфекциялар | Жиі  | Өте жиі  | Өте жиі  |
| Протозой инфекциялары | Жиі емес | Жиі емес | Жиі емес |
| Вирусты инфекциялар | Өте жиі  | Өте жиі  | Өте жиі  |
| **Қатерсіз, қатерлі және анықталмаған жаңа түзілімдер (кисталар мен полиптерді қоса)** |
| Терідегі қатерсіз жаңа түзілім  | Жиі  | Жиі  | Жиі  |
| Лимфома | Жиі емес | Жиі емес | Жиі емес |
| Лимфопролиферативті аурулар | Жиі емес | Жиі емес | Жиі емес |
| Жаңа түзілімдер | Жиі  | Жиі  | Жиі  |
| Тері обыры | Жиі  | Жиі емес | Жиі  |
| **Қан және лимфа жүйелері тарапынан бұзылулар**  |
| Анемия | Өте жиі  | Өте жиі  | Өте жиі  |
| Парциалдық қызыл жасушалы аплазия | Жиі емес | Жиі емес | Жиі емес |
| Сүйек кемігінің жеткіліксіздігі  | Жиі емес | Жиі емес | Жиі емес |
| Экхимоз | Жиі  | Жиі  | Өте жиі  |
| Лейкоцитоз | Жиі  | Өте жиі  | Өте жиі  |
| Лейкопения | Өте жиі  | Өте жиі  | Өте жиі  |
| Панцитопения | Жиі  | Жиі  | Жиі емес |
| Псевдолимфома | Жиі емес | Жиі емес | Жиі  |
| Тромбоцитопения | Жиі  | Өте жиі  | Өте жиі  |
| **Метаболизмнің және қоректенудің бұзылуы**  |
| Ацидоз | Жиі  | Жиі  | Өте жиі  |
| Гиперхолестеринемия | Өте жиі  | Жиі  | Өте жиі  |
| Гипергликемия | Жиі  | Өте жиі  | Өте жиі  |
| Гиперкалиемия | Жиі  | Өте жиі  | Өте жиі  |
| Гиперлипидемия | Жиі  | Жиі  | Өте жиі  |
| Гипокальциемия | Жиі  | Өте жиі  | Жиі  |
| Гипокалиемия | Жиі  | Өте жиі  | Өте жиі  |
| Гипомагниемия | Жиі  | Өте жиі  | Өте жиі  |
| Гипофосфатемия | Өте жиі  | Өте жиі  | Жиі  |
| Гиперурикемия | Жиі  | Жиі  | Өте жиі  |
| Подагра | Жиі  | Жиі  | Өте жиі  |
| Дене салмағының азаюы | Жиі  | Жиі  | Жиі  |
| **Психиканың бұзылуы**  |
| Сананың шатасуы | Жиі  | Өте жиі  | Өте жиі  |
| Депрессия | Жиі  | Өте жиі  | Өте жиі  |
| Ұйқысыздық  | Жиі  | Өте жиі  | Өте жиі  |
| Ажитация | Жиі емес | Жиі  | Өте жиі  |
| Мазасыздық | Жиі  | Өте жиі  | Өте жиі  |
| Патологиялық ойлау | Жиі емес | Жиі  | Жиі  |
| **Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар**  |
| Бас айналуы | Жиі  | Өте жиі  | Өте жиі  |
| Бас ауыруы | Өте жиі  | Өте жиі  | Өте жиі  |
| Гипертонус | Жиі  | Жиі  | Өте жиі  |
| Парестезия | Жиі  | Өте жиі  | Өте жиі  |
| Ұйқышылдық  | Жиі  | Жиі  | Өте жиі  |
| Діріл  | Жиі  | Өте жиі  | Өте жиі  |
| Құрысулар  | Жиі  | Жиі  | Жиі  |
| Дисгевзия | Жиі емес | Жиі емес | Жиі  |
| **Жүрек тарапынан бұзылулар**  |
| Тахикардия | Жиі  | Өте жиі  | Өте жиі  |
| **Қантамырлар тарапынан бұзылулар** |
| Артериялық гипертензия | Өте жиі  | Өте жиі  | Өте жиі  |
| Артериялық гипотензия | Жиі  | Өте жиі  | Өте жиі  |
| Лимфоцеле | Жиі емес | Жиі емес | Жиі емес |
| Венозды тромбоз | Жиі  | Жиі  | Жиі  |
| Вазодилатация | Жиі  | Жиі  | Өте жиі  |
| **Тыныс алу жүйесі, кеуде қуысы ағзалары және көкірекорта тарапынан бұзылулар** |
| Бронхоэктазия | Жиі емес | Жиі емес | Жиі емес |
| Жөтел | Өте жиі  | Өте жиі  | Өте жиі  |
| Ентігу | Өте жиі  | Өте жиі  | Өте жиі  |
| Өкпенің интерстициальді ауруы | Жиі емес | Өте сирек | Өте сирек |
| Плевра жалқығы | Жиі  | Өте жиі  | Өте жиі  |
| Өкпе фиброзы | Өте сирек | Жиі емес | Жиі емес |
| **Асқазан-ішек бұзылулары**  |
| Іштің кебуі | Жиі  | Өте жиі  | Жиі  |
| Іштің ауыруы  | Өте жиі  | Өте жиі  | Өте жиі  |
| Колит | Жиі  | Жиі  | Жиі  |
| Іш қатуы | Өте жиі  | Өте жиі  | Өте жиі  |
| Тәбеттің болмауы | Жиі  | Өте жиі  | Өте жиі  |
| Диарея | Өте жиі  | Өте жиі  | Өте жиі  |
| Диспепсия | Өте жиі  | Өте жиі  | Өте жиі  |
| Эзофагит | Жиі  | Жиі  | Жиі  |
| Кекірік | Жиі емес | Жиі емес | Жиі  |
| Метеоризм | Жиі  | Өте жиі  | Өте жиі  |
| Гастрит | Жиі  | Жиі  | Жиі  |
| Асқазан-ішектен қан кету  | Жиі  | Жиі  | Жиі  |
| Асқазан-ішек жолының ойық жарасы | Жиі  | Жиі  | Жиі  |
| Қызылиек гиперплазиясы | Жиі  | Жиі  | Жиі  |
| Ішек бітелісі | Жиі  | Жиі  | Жиі  |
| Ауыз қуысының ойық жарасы | Жиі  | Жиі  | Жиі  |
| Жүрек айнуы | Өте жиі  | Өте жиі  | Өте жиі  |
| Панкреатит | Жиі емес | Жиі  | Жиі емес |
| Стоматит | Жиі  | Жиі  | Жиі  |
| Құсу | Өте жиі  | Өте жиі  | Өте жиі  |
| **Иммун жүйесі тарапынан бұзылулар** |
| Аса жоғары сезімталдық | Жиі емес | Жиі | Жиі  |
| Гипогаммаглобулинемия | Жиі емес | Өте сирек | Өте сирек |
| **Бауыр және өт шығару жолдары тарапынан бұзылулар** |
| Сілтілік фосфатаза белсенділігінің жоғарылауы | Жиі  | Жиі  | Жиі  |
| Лактатдегидрогеназа белсенділігінің жоғарылауы | Жиі  | Жиі емес | Өте жиі  |
| Бауыр ферменттері белсенділігінің жоғарылауы | Жиі  | Өте жиі  | Өте жиі  |
| Гепатит | Жиі  | Өте жиі  | Жиі емес |
| Гипербилирубинемия | Жиі  | Өте жиі  | Өте жиі  |
| Сарғаю | Жиі емес | Жиі  | Жиі  |
| **Тері және теріасты тіндері тарапынан бұзылулар** |
| Акне | Жиі  | Жиі  | Өте жиі  |
| Алопеция | Жиі  | Жиі  | Жиі  |
| Бөртпе | Жиі  | Өте жиі  | Өте жиі  |
| Тері гипертрофиясы | Жиі  | Жиі  | Өте жиі  |
| **Бұлшықет, қаңқа және дәнекер тіндер тарапынан бұзылулар** |
| Артралгия | Жиі  | Жиі  | Өте жиі  |
| Бұлшықет әлсіздігі | Жиі  | Жиі  | Өте жиі  |
| **Бүйрек және несеп шығару жолдары тарапынан бұзылулар** |
| Қанда креатинин деңгейінің жоғарылауы | Жиі  | Өте жиі  | Өте жиі  |
| Қанда мочевина деңгейінің жоғарылауы | Жиі емес | Өте жиі  | Өте жиі  |
| Гематурия | Өте жиі  | Жиі  | Жиі  |
| Бүйрек функциясының бұзылуы | Жиі  | Өте жиі  | Өте жиі  |
| **Жалпы бұзылулар және енгізген жердегі реакциялар** |
| Астения | Өте жиі  | Өте жиі  | Өте жиі  |
| Қалтырау  | Жиі  | Өте жиі  | Өте жиі  |
| Ісіну  | Өте жиі  | Өте жиі  | Өте жиі  |
| Жарық  | Жиі  | Өте жиі  | Өте жиі  |
| Дімкәстік  | Жиі  | Жиі  | Жиі  |
| Ауыру | Жиі  | Өте жиі  | Өте жиі  |
| Қызба  | Өте жиі  | Өте жиі  | Өте жиі |
| Пуриндер синтезінің тежегіштерімен байланысты алғаш туындаған жедел қабыну синдромы | Жиі емес | Жиі емес | Жиі емес |

Ескертпе: 991 пациент (тәулігіне 2 г/3 г препараты), 289 пациент (тәулігіне 3 г препараты) және 277 пациент (вена ішіне 2 г препараты/тәулігіне 3 г препараты) тиісінше бүйрек, жүрек және бауыр трансплантаттарының қабылданбай ажырауын болдырмау үшін III фаза зерттеулері барысында ем алды.

*Жекелеген жағымсыз реакциялардың сипаттамасы*

*Қатерлі жаңа түзілімдер*

[САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратын қоса алғанда, біріктірілген иммуносупрессивті ем қабылдайтын пациенттер лимфомалардың және басқа да қатерлі жаңа түзілімдердің, атап айтқанда, тері жаңа түзілімдерінің даму қаупі жоғары болады (4.4 бөлімді қараңыз). Бүйрек және жүрек трансплантаттары бар пациенттердегі қауіпсіздік жөніндегі үш жылдық деректер 1 жылғы деректермен салыстырғанда қатерлі жаңа түзілімдердің даму жиілігінің қандай да бір күтпеген өзгерістерін анықтаған жоқ. Бауырын ауыстырып салғаннан кейін пациенттер кем дегенде 1 жыл, бірақ кем дегенде 3 жыл бақылауда болды.

*Инфекциялар*

Иммуносупрессанттарды қабылдаған барлық пациенттер бактериялық, вирустық және зеңдік инфекцияларының (олардың кейбіреулері өлімге әкелуі мүмкін), соның ішінде оппортунистік инфекциялар мен латентті вирустық реактивацияны дамыту қаупі жоғары. Иммуносупрессия деңгейі жоғарылаған сайын қауіп артады (4.4 бөлімді қараңыз). Сепсис, перитонит, менингит, эндокардит, туберкулез және атипиялық микобактериялық инфекция анағұрлым ауыр инфекциялар болды. Бүйрек, жүрек және бауыр трансплантациясынан кейін 1 жыл ішінде байқалған басқа иммуносупрессанттармен біріктірілімде микофенолат мофетилі (тәулігіне 2 г немесе 3 г) препаратын алған пациенттерде жиі оппортунистік инфекциялармен бақыланатын клиникалық зерттеулерде *Candida mucocutaneous* туындатқан инфекциялар, цитомегаловирустық (ЦМВ) виремия/ЦМВ синдром және қарапайым герпес вирусы (*Herpes simplex*) болды. ЦМВ виремиясы/ЦМВ синдромы бар пациенттердің үлесі 13.5%-ды құрады. микофенолат мофетилі препаратын қоса алғанда, иммуносупрессанттарды қабылдаған пациенттерде BK-вируспен астасқан нефропатия жағдайлары, сондай-ақ JC-вируспен астасқан үдемелі мультифокальді лейкоэнцефалопатия (ҮМЛ) жағдайлары байқалды.

*Қан және лимфа жүйесі тарапынан бұзылулар*

Лейкопенияны, анемияны, тромбоцитопенияны және панцитопенияны қоса алғанда, цитопениялар микофенолат мофетилін қолданумен астасқан белгіленген қауіп болып табылады және инфекциялар мен қан кетудің дамуына әкелуі немесе ықпал етуі мүмкін (4.4 бөлімді қараңыз). Агранулоцитоз және нейтропения жағдайлары туралы хабарланды; сондықтан препаратын алатын пациенттерді тұрақты бақылау ұсынылады (4.4 бөлімді қараңыз). Микофенолат мофетилімен ем қабылдаған пациенттерде кейбір жағдайлар өліммен аяқталған апластикалық анемияның дамуы және сүйек кемігінің жеткіліксіздігі туралы хабарланды. Микофенолат мофетилімен ем қабылдаған пациенттерде парциалдық қызыл жасушалы аплазия (ПҚЖА) жағдайлары байқалған (4.4 бөлімді қараңыз).

Микофенолат мофетилімен ем қабылдаған пациенттерде нейтрофилдер функциясының бұзылуымен қатар жүрмеген, жүре пайда болған Пельгер-Хьюэт аномалиясын қоса алғанда, нейтрофилдер аномалиясының оқшауланған жағдайлары байқалды. Бұл өзгерістер қан талдауында иммуносупрессиясы бар пациенттерде (микофенолат мофетилін алатын пациенттерде) инфекцияның белгісі ретінде қате түсіндірілуі мүмкін нейтрофилдердің жетілу дәрежесінің солға жылжуын көрсетуі мүмкін.

*Асқазан-ішек бұзылыстары*

Микофенолат мофетилін қолданумен байланысты белгіленген қауіптер болып табылатын жаралар мен қан кетулер асқазан-ішек жолдарының ең ауыр бұзылулары болды. Негізгі клиникалық зерттеулер кезінде ауыз қуысында, өңеште, асқазанда, он екі елі ішекте және ішекте жиі қан кетумен асқынған ойықжаралардың дамуы, сондай-ақ гематемез, мелена және гастрит пен колиттің геморрагиялық түрлерінің дамуы туралы жиі айтылды. Асқазан-ішек жолдарының жиі кездесетін аурулары диарея, жүрек айну және құсу болды. препаратын қабылдаумен байланысты диареясы бар пациенттерде эндоскопиялық зерттеу нәтижелері бойынша ішек түктері атрофиясының бірлі-жарым жағдайлары анықталды (4.4 бөлімді қараңыз).

*Аса жоғары сезімталдық*

Ангионевроздық ісінуді және анафилаксиялық реакцияны қоса алғанда, аса жоғары сезімталдық реакцияларының дамуы туралы хабарланды.

*Жүктілік, босанғаннан кейінгі және перинаталды кезеңдердің жағдайы*

Микофенолат мофетилін алған пациенттерде негізінен жүктіліктің бірінші триместрінде өздігінен түсік тастау жағдайлары тіркелген, 4.6 бөлімді қараңыз.

*Туа біткен даму кемістіктері*

Тіркеуден кейінгі кезеңде жүктілік кезеңінде препаратын басқа иммуносупрессанттармен біріктіріп қабылдаған пациенттердің балаларында туа біткен даму кемістіктері туралы хабарланды, 6.6 бөлімді қараңыз.

*Тыныс алу жолдары, кеуде ағзалары жүйесінің және көкірек ортасы тарапынан бұзылулар*

Микофенолат мофетилін басқа иммуносупрессанттармен біріктіріп алған пациенттерде осы жағдайлардың кейбірі өліммен аяқталған өкпенің интерстициальді ауруы және өкпе фиброзы туралы жекелеген хабарламалар тіркелген. Сондай-ақ балалар мен ересектерде бронхоэктазия туралы хабарланды.

*Иммундық жүйенің тарапынан бұзылулар*

Микофенолат мофетилін басқа иммуносупрессанттармен біріктіріп қабылдаған пациенттерде гипогаммаглобулинемияның даму жағдайлары туралы хабарланды.

*Жалпы бұзылулар мен енгізу орнындағы реакциялар*

Негізгі клиникалық зерттеулер барысында шеткергі ісінуді, бет пен ұманың ісінуін қоса, ісінудің дамуы туралы жиі хабарланды. Сондай-ақ, миалгия, мойынның және арқаның ауыруы түрінде қаңқа-бұлшықеттің ауыруы туралы жиі айтылды.

Маркетингтен кейінгі кезеңде пуриндер синтезінің тежегіштерімен байланысты алғаш туындаған жедел қабыну синдромы сипатталды. Бұл синдром микофенолат мофетил мен микофенол қышқылынан туындаған, қабынуға ізашар парадокстық реакция ретінде сипатталған. Аталған реакция қызбамен, артралгиямен, артритпен, бұлшықет ауыруымен және қабыну маркерлері деңгейінің жоғарылауымен сипатталады. Әдебиеттердегі есептерге сәйкес, препараты қолдануды тоқтатқаннан кейін жағдайдың жылдам жақсарғаны байқалады.

*Пациенттердің ерекше топтары*

*Егде жастағы пациенттер*

Егде жастағы пациенттер (≥65 жас) иммуносупрессия салдарынан жағымсыз реакциялардың даму қаупі жоғары болуы мүмкін. Біріктірілген иммуносупрессивті ем шеңберінде [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратын алатын егде жастағы пациенттер жас пациенттермен салыстырғанда кейбір инфекциялардың (манифестті цитомегаловирустық инфекцияның тіндік инвазиялық түрін қоса алғанда) және асқазан-ішектен қан кетулердің және өкпе ісінуінің жоғары даму қаупіне ұшырауы мүмкін.

**Күдік тудырған жағымсыз реакциялар туралы хабарлау**

ДП «пайда – қауіп» арақатынасына үздіксіз мониторинг жүргізілуін қамтамасыз ету мақсатында, ДП тіркеуден кейін күдік тудырған жағымсыз реакциялар туралы хабарлаудың маңызы зор. Медицина қызметкерлеріне ДП күдік тудырған кез келген жағымсыз реакциялары туралы ҚР жағымсыз реакциялар туралы хабарлаудың ұлттық жүйелері арқылы хабарлап отыру ұсынылады.

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Медициналық және фармацевтикалық бақылау комитеті «Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК

http://www.ndda.kz

**4.9 Артық дозалануы**

Микофенолат мофетилімен артық дозалануы туралы хабарламалар клиникалық зерттеулер барысында және тіркеуден кейінгі қолдану кезеңінде алынды. Көптеген жағдайларда жағымсыз құбылыстар тіркелген жоқ. Артық дозаланғанда байқалған жағымсыз реакциялар препараттың белгілі қауіпсіздік бейініне сәйкес келді.

Микофенолат мофетилімен артық дозалануы шамадан тыс иммуносупрессияға және инфекцияларға сезімталдықтың жоғарылауына, сондай-ақ сүйек кемігі функциясының бәсеңдеуіне әкелуі мүмкін. (4.4 бөлімді қараңыз). Нейтропения дамыған жағдайда [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратымен емді тоқтату немесе дозаны азайту қажет. (4.4 бөлімді қараңыз)

Гемодиализ арқылы МФҚ немесе МФҚГ клиникалық маңызды деңгейлерінің шығарылу мүмкіндігі екіталай. Холестирамин секілді өт қышқылдарының секвестранттары препараттың энтерогепатикалық рециркуляциясын төмендете отырып, МФҚ-ды шығаруы мүмкін. (5.2 бөлімді қараңыз).

**5. ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ**

**5.1 Фармакодинамикалық қасиеттері**

Фармакотерапиялық тобы: Иммуносупрессанттар. Селективті иммуносупрессанттар. Микофенол қышқылы.

АТХ коды L04AA06

*Әсер ету механизмі*

Микофенолат мофетилі микофенол қышқылының (МФҚ) 2-морфолиноэтил эфирі түрінде болады. МФҚ ДНҚ құрылымына кірігусіз *de novo* гуанозин нуклеотидтерінің синтезін бәсеңдететін инозинмонофосфатдегидрогеназаның (ИМФДГ) қуатты, селективті, бәсекелі емес және қайтымды тежегіші. МФҚ, басқа жасушаларға қарағанда, лимфоциттерге аса айқын цитостатикалық әсер көрсетеді, өйткені Т- және В-лимфоциттер пролиферациясы *de novo* пуриндер синтезіне өте күшті тәуелденеді, ал осы тұста басқа типті жасушалар «қайта жойылатын» метаболизм жолдарына көшуі мүмкін.

**5.2 Фармакокинетикалық қасиеттері**

*Сіңуі*

Ішу арқылы қабылдаудан кейін микофенолат мофетилінің тез және толық сіңуі және жүйе алдындағы толық метаболизмі жүріп, белсенді метаболит – микофенол қышқылы (МФҚ) түзіледі. Бүйрек трансплантациясынан соң жедел қабылданбай ажыраудың бәсеңдеу көрсеткіштері айғақтайтындай, Селлсепт препаратының иммунодепрессант ретіндегі микофенолат мофетилінің әсері МФҚ концентрациясымен өзара байланысты болады. Ішу арқылы қабылдау кезінде микофенолат мофетилінің биожетімділігі, «концентрация – уақыт» қисығы астындағы аудан (AUC МФҚ) шамасына сәйкес, оны вена ішіне енгізу кезіндегісінен, орта есеппен, 94% құрайды. Ас ішу бүйрек трансплантациясынан кейінгі пациенттерде тәулігіне екі рет 1.5 г дозада микофенолат мофетилінің сіңу дәрежесіне (AUC МФҚ) ықпал етпейді. Алайда, препаратты қабылдау кезінде МФҚ Cmax ас ішкен уақытта 40% төмендейді. Ішу арқылы қабылдаудан кейін плазмадан микофенолат мофетилінің концентрациялары анықталмайды.

*Таралуы*

Препаратты қабылдаудан кейін, әдетте, шамамен 6-12 сағаттан соң плазмадағы МФҚ концентрацияларының салдарлы жоғарылауы байқалады, бұл препараттың энтерогепатикалық кері айналымын айғақтайды. Бір мезгілде холестирамин (күніне үш рет 4 г) қолданғанда AUC МФҚ мәні шамамен 40% төмендейді, ол энтерогепатикалық кері айналымының тоқтауын айғақтайды. Клиникалық мәнді концентрацияларда МФҚ плазма альбуминімен 97% байланысады.

*Биотрансформациясы*

МФҚ көбінесе глюкуронилтрансферазаның (UGT1A9 изоформасы) әсер етуімен метаболизденіп, фармакологиялық белсенді емес МФҚ фенолды глюкуронидін (МФҚГ) түзеді. *In vivo* МФҚГ энтерогепатикалық кері айналым барысында бос МФҚ айналады. Қосалқы ацилглюкуронид те түзіледі. Ацилглюкуронид фармакологиялық белсенділікке ие, болжамды түрде, микофенолат мофетилі жағымсыз әсерлерінің кейбіріне (диарея, лейкопения) себеп болады.

*Элиминациясы*

Препараттың мардымсыз мөлшері (<1% доза) МФҚ түрінде несеппен шығарылады. Радиобелсенді таңбаланған микофенолат мофетилін ішу арқылы қабылдаған соң алынған дозадан 93% несеппен, ал 6% нәжіспен шығарылады. Енгізілген дозаның үлкен бөлігі (87% жуық) МФҚГ түрінде несеппен шығарылады.

Клиникалық тұрғыда айқындалатын МФҚ және МФҚГ концентрациялары гемодиализ кезінде шығарылмайды. Алайда, жоғары МФҚГ концентрацияларында (>100 мкг/мл) оның аздаған бөлігі шығарылады. Холестирамин секілді өт қышқылдарының секвестранттары AUC МФҚтөмендетіп, энтерогепатикалық кері айналымын тоқтатады (4.9 бөлімін қара).

МФҚ таралуы бірнеше тасымалдаушы қосылыстарға байланысты. Органикалық аниондардың тасымалдаушы полипептиді (ОАТП) және көптеген дәрілік төзімділікпен астасқан 2 ақуыз (КДТАА2) МФҚ таралуына қатысады; ОАТП изоформалары, КДТАА 2 және сүт безі обырына төзімді ақуыз (СБОТА) глюкуронидтер өт экскрециясымен байланыстырған тасымалдаушы қосылыстар болып табылады. Көптеген дәрілік төзімділікпен астасқан 1 ақуыз (КДТАА1) МФҚ тасымалдауға да қабілетті, алайда оның әсері, бүкіл көрінісі бойынша, сіңірілу үдерісімен шектеледі. Бүйректе МФҚ және оның метаболиттері органикалық аниондардың бүйректік тасымалдаушы полипептидтерімен ықтималды өзара әрекеттеседі.

Трансплантациядан кейінгі ерте кезеңде (бүйрек, жүрек немесе бауырын ауыстырып салудан соң 40 күнге дейін), трансплантациядан кейінгі кешірек кезеңге қарағанда (ауыстырып салудан соң 3-6 ай), AUC МФҚ орта шамалары шамамен 30% төмен болды, ал Cmax - шамамен 40% төмен болды.

*Пацинеттердің ерекше топтары*

*Бүйрек функциясы бұзылған пациенттер*

Ауыр созылмалы бүйрек жеткіліксіздігі (шумақтық сүзіліс жылдамдығы <25 мл/мин/1.73 м2) бар пациенттерде препарат бір рет қабылданған зерттеуде (6 пациенттен тұратын топта) AUC МФҚ мәні дені сау еріктілердегіден және бүйрек зақымдануы аз білінетін пациенттердегіден 28-75% көбірек болды. Бүйрек жеткіліксіздігі ауыр пациенттерде бір реттік дозасын қабылдаудан кейін AUC МФҚГ мәні дені сау еріктілердегіден және бүйрек зақымдануы орташа пациенттердегіден 3-6 есе көбірек болды, бұл бүйрекпен МФҚГ шығарылуы туралы белгілі деректерге сай келеді. Созылмалы бүйрек жеткіліксіздігінің ауыр дәрежесіндегі пациенттерде микофенолат мофетилінің бірнеше реттік дозаларын қабылдау зерттелмеген. Ауыр созылмалы бүйрек жеткіліксіздігінде көп реттік ММФ енгізілуі бойынша зерттеулер жүргізілмеген. Ауыр дәрежедегі созылмалы бүйрек жеткіліксіздігінен зардап шегетін жүрегі мен бауырын ауыстырып салудан кейінгі пациенттерге қатысты деректер жоқ.

*Бүйректік трансплантат функциясының кешеуілдеуі*

Ауыстырып салудан соң бүйрек трансплантатының функциясы қалпына келуінің іркілісі бар пациенттерде несептегі МФҚ AUC0-12 орташа мәні ауыстырып салудан кейін трансплантат кідіріссіз жұмыс істей бастаған пациенттермен салыстырмалы болды. Плазмадағы МФҚГ AUC0-12 орташа мәні трансплантат ауыстырып салудан кейін кідіріссіз жұмыс істей бастаған пациенттердегіден 2-3 есе артық болды. Бүйрек трансплантаты функциясының қалпына келуінің іркілісі бар пациенттерде қан плазмасында МФҚ бос фракциясының транзиторлы жоғарылауын байқауға болады. Сірә, Селлсепт препаратының дозасын түзету талап етілмейді.

*Бауыр функциясы бұзылған пациенттер*

Бауырдың алкогольдік циррозына шалдыққан еріктілерде бауырдың паренхималық зақымдануы нәтижесінде процестер нәтижесінде МФҚ глюкурондау процестері әсер етпеді. Бауыр патологиясының бұл процеске әсері белгілі бір ауруға байланысты болуы мүмкін. Алайда, өт шығару жолдарының басым зақымдануы бар бауыр ауруы, мысалы, бауырдың бастапқы билиарлы циррозы басқа әсер етуі мүмкін.

*Егде жастағы пациенттер*

Жас пациенттермен салыстырғанда трансплантациядан кейін егде жастағы пациенттерде (≥65 жас) микофенолат мофетилінің және оның метаболиттерінің фармакокинетикасында өзгерістер табылған жоқ.

*Пероральді контрацептивтерді қабылдайтын пациенттер*

Құрамында этинилэстрадиол (0.020.04 мг) және левоноргестрел (0.050.2 мг), дезогестрел (0.15 мг) немесе гестоден (0.050.1 мг) бар біріктірілген пероральді контрацептивтермен Селлсепт препаратын (тәулігіне екі рет 1 г) бір мезгілде қабылдау кезінде ағзалардың трансплантациясын жасатпаған (басқа иммуносупрессанттарды қабылдамаған) 18 әйелдің қатысуымен жүргізілген зерттеуде қатарынан 3 етеккір оралымының бойына Селлсепт препаратының пероральді контрацептивтер әсерінен овуляцияны басуға клиникалық маңызды әсері анықталған жоқ. Лютеиндеуші гормонның (ЛГ), фолликулстимуляциялайтын гормонның (ФСГ) және прогестеронның сарысулық концентрациялары айтарлықтай әсер етпеді. Селлсепт препаратын бірге қолдану пероральді контрацептивтердің фармакокинетикасына әсер етпейді (сондай-ақ 4.5 бөлімді қараңыз).

**5.3 Клиникаға дейінгі қауіпсіздік деректері**

Микофенолат мофетилінің эксперименттік модельдерінде ісіктердің пайда болуына ықпал ететін әсерге ие болмады. Жануарларда канцерогендік зерттеулерде препараттың ең жоғары дозасын қолдану бүйрек трансплантаты (тәулігіне 2 г ұсынылған емдік доза) бар пациенттерде байқалған жүйелік экспозицияның (AUC немесе Сmax) шамамен 2-3 есе артуына және жүрек трансплантаты (тәулігіне 3 г ұсынылған емдік доза) бар пациенттерде байқалған жүйелік экспозицияның (AUC немесе Сmax) 1.3 - 2 есе артуына әкелді.

Гендік уыттылыққа арналған екі талдау (*in vitro* тышқандардың лимфома жасушаларын талдау және *in vivo* сүйек кемігі жасушаларында микроядролық тест) микофенолат мофетилінің хромосомалық аберрацияны тудыруы мүмкін екенін көрсетті. Бұл әсерлер препараттың әсер ету механизмімен, яғни сезімтал жасушалардағы нуклеотидтер синтезін тежеумен байланысты болуы мүмкін. Гендік мутацияны анықтауға арналған басқа *in vitro* тестілері гендік уытты белсенділікті көрсетпеді.

Микофенолат мофетилі тәулігіне 20 мг/кг дейінгі пероральді дозаларды қабылдағанда еркек егеуқұйрықтардың фертильділігіне әсер етпеді. Жүйелік экспозиция осы дозаны қолдану кезінде бүйрек трансплантаты бар пациенттерде (тәулігіне 2 г ұсынылған емдік доза) 2-3 есе және жүрек трансплантаты бар пациенттерде (тәулігіне 3 г ұсынылған емдік доза) 1.3-2 есе байқалған емдік экспозициядан асып түсті. Репродуктивті уыттылықты зерттеуде аналық егеуқұйрықтарда тәулігіне 4.5 мг/кг препараттың пероральді дозаларын қолдану ұрпақтардың бірінші буынында ана организміне уытты әсер етпестен даму кемістіктерін (анофтальмияны, агнатияны және гидроцефалияны қоса) тудырды. Жүйелік экспозиция осы дозаны қолдану кезінде бүйрек трансплантаты бар пациенттерде (тәулігіне 2 г ұсынылған емдік доза) шамамен 0.5 есе және жүрек трансплантаты бар пациенттерде (тәулігіне 3 г ұсынылған емдік доза) шамамен 0.3 есе байқалған емдік экспозициядан асып түсті. Ұрғашыларда немесе кейінгі ұрпақтарда фертильділікке немесе репродуктивтілікке әсер еткен жоқ.

Тератогенділік зерттеулерінде 6 мг/кг/тәулік (анофтальмияны, агнатияны және гидроцефалияны қоса алғанда) дозаларын және 90 мг/кг/тәулік дозаларын (жүрек және бүйрек эктопиясы, диафрагматикалық және кіндік жарығы секілді жүрек-қантамыр және бүйрек аномалияларын қоса алғанда) енгізген кезде егеуқұйрықтардың ұрпақтарында ұрықтың резорбциясы және даму кемістіктеріанықталды. Жүйелік экспозиция осы дозаларды қолдану кезінде бүйрек трансплантаты бар пациенттерде (тәулігіне 2 г ұсынылған емдік доза) шамамен немесе 0.5 еседен аз және жүрек трансплантаты бар пациенттерде (тәулігіне 3 г ұсынылған емдік доза) шамамен 0.3 есе байқалған емдік экспозициядан асып түсті (4.6 бөлімді қараңыз).

Микофенолат мофетилінің уыттылығын зерттеуде егеуқұйрықтарда, тышқандарда, иттерде және маймылдарда негізгі зақымданулар қан түзу және лимфоидты ағзаларда орналасқан. Зақымданулар бүйрек трансплантатының реципиенттеріне тәулігіне 2 г ұсынылған емдік дозасын тағайындау кезінде экспозицияға баламалы немесе одан төмен жүйелік экспозиция деңгейінде пайда болды. Асқазан-ішек зақымдануы иттерде ұсынылған дозаны қабылдаған кезде емдік экспозицияға баламалы немесе одан төмен жүйелік экспозиция кезінде пайда болды. Сусыздануды көрсететін асқазан-ішек және бүйрек зақымданулары маймылдарда ең жоғары дозаны қолдану кезінде де байқалды (емдік дозаларды қабылдау кезінде экспозицияға баламалы немесе одан жоғары жүйелік экспозиция деңгейі). Микофенолат мофетилінің клиникаға дейінгі уыттылық бейіні қазіргі уақытта өзекті қауіпсіздік деректерін қамтамасыз ететін адамдардың қатысуымен клиникалық зерттеулер барысында байқалған жағымсыз оқиғалардың бейініне сәйкес келеді (4.8 бөлімді қараңыз).

**6. ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ**

**6.1 Қосымша заттардың тізбесі**

[ҚР НҚ СӘЙКЕС]

xxxxx

xxxxx

xxxxx

xxxxx

**6.2 Үйлесімсіздігі**

Қатысты емес.

**6.3 Сақтау мерзімі**

[ҚР НҚ СӘЙКЕС]

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

**6.4 Сақтау кезіндегі айрықша сақтандыру шаралары**

[САҚТАУ ШАРТТАРЫ ҚР НҚ СӘЙКЕС]

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

**6.5 Шығарылу түрі және қаптамасы**

[ҚАПТАМНЫҢ СИПАТТАМАСЫ ҚР НҚ СӘЙКЕС]

**6.6 Пайдаланылған дәрілік препаратты немесе дәрілік препаратты қолданғаннан немесе онымен жұмыс істегеннен кейін алынған қалдықтарды жою кезіндегі ерекше сақтық шаралары**

Дәрілік препараттың пайдаланылмаған кез келген мөлшерін және қалдықтарды белгіленген тәртіппен жою керек.

**6.7 Дәріханалардан босатылу шарттары**

Рецепт арқылы

**7. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ ҰСТАУШЫСЫ**

[Ұлттық деңгейде толтырылады]

**7.1 ТІРКЕУ КУӘЛІГІН ҰСТАУШЫСЫНЫҢ ӨКІЛІ**

[Ұлттық деңгейде толтырылады]

**8. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ НӨМІРІ**

[Ұлттық деңгейде толтырылады]

**9. БАСТАПҚЫ ТІРКЕЛГЕН КҮНІ (ТІРКЕЛГЕНІН РАСТАУ, ҚАЙТА ТІРКЕУ)**

[Ұлттық деңгейде толтырылады]

**10. МӘТІН ҚАЙТА ҚАРАЛҒАН КҮН**

Дәрілік заттың жалпы сипаттамасын [www.ndda.kz](http://www.ndda.kz) ресми сайтынан көруге болады