

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА (информация для специалистов)

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

МИКОФЕНОЛАТ МОФЕТИЛ, таблетки, покрытые оболочкой, 500 мг.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Каждая таблетка содержит действующее вещество – микофенолата мофетил – 500 мг.
Список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые оболочкой.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, бледно-розового цвета, овальные, двояковыпуклые. На поверхности таблеток допускается неровность пленочного покрытия.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

В комбинации с циклоспорином и кортикостероидами для профилактики острого отторжения трансплантата у пациентов после аллогенной пересадки почки, сердца или печени.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Лечение лекарственным средством Микофенолат мофетил следует проводить под контролем квалифицированного специалиста в области трансплантологии.

Трансплантация почки

Взрослые. Пероральный прием лекарственного средства Микофенолат мофетил следует начинать в течение 72 часов после трансплантации. Рекомендованная доза пациентам с почечным трансплантатом – 1 г два раза в сутки (суточная доза 2 г).

Дети. В связи с отсутствием данных по безопасности и эффективности, применение лекарственного средства Микофенолат мофетил у детей не рекомендовано.

Трансплантация сердца

Взрослые. Пероральный прием лекарственного средства Микофенолат мофетил следует начинать в течение 5 дней после трансплантации. Рекомендованная доза пациентам, перенесшим трансплантацию сердца, составляет 1,5 г два раза в сутки (суточная доза 3 г).

Дети. Данные по безопасности и эффективности применения микофенолата мофетила после трансплантации сердца у детей отсутствуют.

Трансплантация печени

Взрослые. Пероральный прием лекарственного средства Микофенолат мофетил следует начинать как можно раньше (в зависимости от переносимости данного препарата пациентом), но не ранее, чем через первые 4 суток внутривенного назначения Микофенолата мофетила. Рекомендованный режим дозирования – 1,5 г два раза в сутки (суточная доза 3 г).

Дети. Данные по безопасности и эффективности применения микофенолата мофетила после трансплантации печени у детей отсутствуют.

Пациенты пожилого возраста (≥ 65 лет). У пациентов пожилого возраста, перенесших пересадку почки, рекомендуемая доза Микофенолата мофетила составляет 1 г два раза в

сутки, а после пересадки сердца или печени – 1,5 г два раза в сутки. Почечная недостаточность. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клубочковой фильтрации < 25 мл/мин/1,73 м²), перенесших трансплантацию почки, следует избегать доз препарата превышающих 1 г 2 раза в сутки после окончания ближайшего посттрансплантационного периода. Такие пациенты должны находиться под тщательным наблюдением. Коррекции дозы у пациентов с задержкой начала функционирования почечного трансплантата в постоперационном периоде не требуется (см. раздел 5.2). Данные о применении пациентами с тяжелой хронической почечной недостаточностью, перенесших пересадку сердца или печени, отсутствуют.

Тяжелая печеночная недостаточность. Коррекции дозы у пациентов с тяжелыми паренхиматозными заболеваниями печени, перенесших пересадку почки, не требуется. Данные о применении у пациентов с тяжелыми паренхиматозными заболеваниями печени, которые перенесли пересадку сердца, отсутствуют.

Лечение при отторжении трансплантата. Микофеноловая кислота (МФК) – активный метаболит микофенолата мофетила. Отторжение трансплантата почки не приводит к изменениям в фармакокинетике МФК; снижение дозы Микофенолат мофетил или прерывания лечения не требуется. Коррекции дозы Микофенолат мофетил при отторжении сердечного трансплантата не требуется. Нет данных по фармакокинетике МФК при отторжении печеночного трансплантата.

Способ применения

Внутрь.

Особые указания по приему препарата

Поскольку микофенолата мофетил проявлял тератогенное действие в испытаниях на крысах и кроликах, не следует измельчать таблетки данного лекарственного средства.

4.3 Противопоказания

- Гиперчувствительность к микофенолату мофетила или микофеноловой кислоте (МФК), а также любому из вспомогательных веществ, указанных в разделе 6.1. Имелись сообщения о реакциях гиперчувствительности (см. раздел 4.8);
- женщины с сохраненной репродуктивной функцией, не использующие высокоэффективные методы контрацепции (см. раздел 4.6);
- женщины с сохраненной репродуктивной функцией, не имеющие отрицательных результатов теста на беременность перед началом приема препарата для исключения непреднамеренного применения во время беременности (см. раздел 4.6);
- период беременности, за исключением отсутствия альтернативных способов предупреждения отторжения трансплантата (см. раздел 4.6);
- период грудного вскармливания (см. раздел 4.6).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Новообразования

Пациенты, получающие комбинированную иммунодепрессивную терапию, в том числе с назначением микофенолата мофетила, подвержены повышенному риску развития лимфом и других злокачественных новообразований, особенно кожи. Такой риск, по-видимому, связан с интенсивностью и продолжительностью иммуносупрессии, а не с применением какого-либо лекарственного средства как такового. В качестве общей рекомендации по сведению к минимуму риска рака кожи следует ограничить воздействие солнечных и ультрафиолетовых лучей ношением соответствующей закрытой одежды и использованием солнцезащитного крема с высоким коэффициентом защиты.

Инфекции

Пациенты, получающие лечение иммунодепрессивными лекарственными средствами, в том числе микофенолатом мофетила, подвержены повышенному риску развития оппортунистических инфекций (бактериальных, грибковых, вирусных или протозойных),

инфекциям с летальным исходом и сепсису (см. раздел 4.8) включают реактивацию латентной вирусной инфекции, например, реактивацию гепатита В или С или инфекций, вызванных полиомавирусами (нефропатии, ассоциированной с ВК-вирусом, прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ), ассоциированной с JC-вирусом). Сообщалось о случаях развития гепатита вследствие реактивации вирусов гепатита В или С у пациентов-носителей вирусов В или С, получающих иммунодепрессивные препараты. Данные инфекции часто связаны с высокой суммарной иммуносупрессией и могут привести к серьезным или летальным последствиям, врачам следует учитывать их при проведении дифференциальной диагностики у пациентов с иммуносупрессией при наличии нарушения функции почек или неврологических симптомов.

Имелись сообщения о гипогаммаглобулинемии в сочетании с рецидивирующими инфекциями у пациентов, получавших микофенолата мофетил в сочетании с другими иммунодепрессантами. В некоторых из этих случаев переход с микофенолата мофетила на альтернативный иммунодепрессант приводил к нормализации уровня сывороточного IgG. Пациентам, принимающим микофенолата мофетил, у которых развиваются рецидивирующие инфекции, необходимо измерить уровень сывороточных иммуноглобулинов. В случаях длительной, клинически значимой гипогаммаглобулинемии следует предпринять соответствующие клинические действия с учетом потенциальных цитостатических эффектов, которые микофеноловая кислота оказывает на Т- и В-лимфоциты.

Имелись сообщения о бронхоэктазии у взрослых и детей, которые получали микофенолата мофетил в сочетании с другими иммунодепрессантами. В некоторых из этих случаев замена микофенолата мофетила на другой иммунодепрессант приводила к улучшению респираторных симптомов. Риск бронхоэктазии может быть связан с гипогаммаглобулинемией или с прямым воздействием на легкое. Также были единичные сообщения об интерстициальных заболеваниях легких и легочном фиброзе, некоторые из которых имели летальный исход (см. раздел 4.8). Рекомендуется проводить обследование пациентов с постоянными легочными симптомами, такими как кашель и одышка.

Кровеносная и иммунная системы

Необходимо проведение наблюдения за состоянием пациентов, принимающих микофенолата мофетил, на предмет развития нейтропении, которая может быть вызвана как применением микофенолата мофетила, так и других лекарственных средств, вирусными инфекциями или сочетанием всех указанных причин. Пациентам, принимающим микофенолат мофетил, необходимо проводить определение развернутой формулы крови в течение первого месяца еженедельно, в течение второго и третьего месяцев лечения – 2 раза в месяц, а затем на протяжении первого года – ежемесячно. В случае развития нейтропении (абсолютное число нейтрофилов $< 1,3 \times 10^3/\text{мкл}$), возможно, потребуется прервать или прекратить лечение микофенолатом мофетила.

Сообщалось о случаях развития парциальной красноклеточной аплазии (ПККА) у пациентов, принимавших микофенолата мофетил в комбинации с другими иммунодепрессивными лекарственными средствами. Механизм развития ПККА при применении микофенолата мофетила не известен. ПККА может быть обратима при снижении дозы или отмене терапии микофенолата мофетилем. В целях сведения к минимуму риска отторжения трансплантата, изменения в терапии микофенолатом мофетила следует осуществлять только при условии соответствующего наблюдения пациентов после трансплантации органов (см. раздел 4.8).

Пациенты, принимающие микофенолата мофетил, должны быть проинформированы о необходимости сразу же сообщить врачу о любых признаках инфекции, кровоточивости, кровотечениях или других признаках угнетения функции костного мозга.

Пациенты должны быть проинформированы о том, что в ходе лечения микофенолата мофетилем эффективность вакцинации может быть снижена, а также о противопоказаниях

применения живых ослабленных вакцин (см. раздел 4.5) противогриппозной вакцинации. При ее назначении следует руководствоваться национальными руководствами по вакцинации.

Желудочно-кишечный тракт

Необходимо соблюдать осторожность при назначении микофенолата мофетила пациентам с тяжелыми заболеваниями пищеварительного тракта в стадии обострения, поскольку его прием может сопровождаться более частыми случаями возникновения побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта, а также в редких случаях изъязвлениями слизистой оболочки ЖКТ, желудочно-кишечными кровотечениями, перфорациями ЖКТ. Микофенолата мофетил – ингибитор инозинмонофосфатдегидрогеназы. Поэтому, его не следует назначать пациентам с редким генетическим наследственным дефицитом гипоксантингуанинфосфорибозилтрансферазы, например, с синдромом Леша-Найена и Келли-Зигмиллера.

Взаимодействия

Необходимо соблюдать осторожность при переходе с комбинированной терапии, включающей иммуносупрессанты, обладающие влиянием на печеночно-кишечную рециркуляцию МФК (например, циклоспорин), на терапию препаратами, лишенными данного эффекта (например, такролимус, сиролимус и белатацепт) и наоборот. Данный переход может привести к изменению экспозиции МФК. Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении препаратов, оказывающих влияние на печеночно-кишечный цикл МФК (например, холестирамин, антибиотики), вследствие их способности понижать плазменную концентрацию и эффективность препарата Микофенолат мофетил (см. раздел 4.5). Терапевтический лекарственный мониторинг МФК может быть целесообразным при смене комбинированной терапии (например, с циклоспорина на такролимус или наоборот) или для обеспечения адекватной иммуносупрессии у пациентов с высоким иммунологическим риском (например, риск отторжения, лечение антибиотиками).

Не рекомендуется назначение микофенолата мофетила совместно с азатропином, так как их одновременное применение не было изучено.

Отношение риска и пользы при сопутствующем применении микофенолата мофетила и сиролимуса не установлено (см. также раздел 4.5).

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты, по сравнению с более молодыми, могут быть подвержены повышенному риску побочных эффектов, таких как определенные инфекции (включая инвазивную тканевую цитомегаловирусную инфекцию), а также возможным желудочно-кишечным кровотечениям и отеку легких (см. раздел 4.8).

Тератогенные эффекты

Микофенолат является сильным тератогеном для человека. Самопроизвольный аборт (частота от 45% до 49%) и врожденные аномалии (предполагаемая частота от 23% до 27%) были зарегистрированы после воздействия МФК во время беременности. Поэтому Микофенолат мофетил противопоказан при беременности, за исключением случаев, когда нет подходящих альтернативных методов лечения для предотвращения отторжения трансплантата. Пациентки с сохраненной репродуктивной функцией должны быть осведомлены о рисках и следовать рекомендациям, приведенным в разделе 4.6 (например, методы контрацепции, тест на беременность) до, во время и после терапии с микофенолата мофетил. Врачи должны убедиться, что женщины, принимающие микофенолат, понимают риск причинения вреда ребенку, необходимость эффективной контрацепции и необходимость немедленно проконсультироваться со своим врачом, если есть вероятность беременности.

Контрацепция (см. раздел 4.6)

Из-за наличия убедительных клинических данных, свидетельствующих о высоком риске самопроизвольного аборта и врожденных пороков развития при применении

микофенолата мофетила во время беременности, необходимо избегать наступления беременности во время лечения. Сохраненной репродуктивной функцией должны использовать хотя бы один надежный метод контрацепции (см. раздел 4.3) перед началом, во время и в течение шести недель после прекращения терапии с микофенолата мофетилем, если воздержание не является выбранным методом контрацепции. Предпочтителен двойной метод контрацепции для минимизирования вероятности неэффективности контрацепции и нежелательной беременности.

Рекомендации по контрацепции для мужчин приведены в разделе 4.6

Дополнительные меры предосторожности

Пациентам не следует сдавать кровь во время приема и в течение не менее 6 недель после прекращения приема микофенолата.

Мужчинам не должны быть донорами спермы во время приема и в течение 90 дней после прекращения приема микофенолата.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Ацикловир. При одновременном применении микофенолата мофетила и ацикловира концентрации ацикловира в плазме крови превышали наблюдаемые при монотерапии ацикловиром. Изменение фармакокинетики фенольного глюкуронида МФК (концентрация в крови повышалась на 8 %) было незначительным и не имело клинической значимости. Поскольку плазменные концентрации фенольного глюкуронида МФК, как и ацикловира, повышаются при почечной недостаточности, существует вероятность конкуренции микофенолата мофетила и ацикловира, или его пролекарства, например, валацикловира, в отношении канальцевой секреции, и тем самым дальнейшего увеличения концентрации в плазме обоих лекарственных средств.

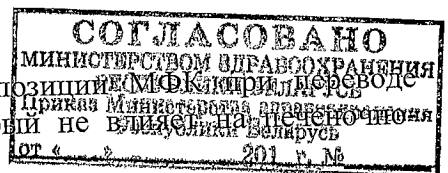
Антациды и ингибиторы протонной помпы (ИПП). При одновременном применении микофенолата мофетила с такими антацидами, как алюминия и магния гидроксиды, и с ИПП, включая лансопразол и пантопразол, наблюдалось уменьшение экспозиции микофеноловой кислоты. Значительной разницы между частотой отторжения или потери трансплантата у пациентов, принимавших микофенолат мофетил одновременно с ИПП и без, не наблюдалось. Данное заключение теоретически распространяется и на все антациды, так как при сопутствующем применении микофенолата мофетила с алюминия и магния гидроксидами экспозиция снижается в гораздо меньшей степени, чем при сопутствующем применении микофенолата мофетила с ИПП.

Лекарственные средства, влияющие на печеночно-кишечную рециркуляцию (н-р, холестирамин, циклоспорин А, антибиотики).

Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении лекарственных средств, влияющих на печеночно-кишечную рециркуляцию, поскольку они могут снижать эффективность микофенолата мофетила.

Холестирамин. После однократного приема микофенолата мофетила, в дозе равной 1,5 г, у здоровых добровольцев, предварительно принимавших холестирамин в дозе 4 г 3 раза в сутки на протяжении 4 дней, наблюдалось уменьшение AUC МФК на 40% (см. разделы 4.4 и 5.2). Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении данных лекарственных средств в связи с вероятностью снижения эффективности микофенолата мофетила.

Циклоспорин А. Микофенолат мофетил не влияет на фармакокинетику циклоспорина А (CsA). Однако при прекращении приема циклоспорина есть вероятность увеличения AUC МФК примерно на 30%. CsA мешает печеночно-кишечной рециркуляции МФК, что приводит к снижению экспозиции МФК на 30-50% у пациентов с трансплантацией почек, получавших микофенолата мофетил и CsA, по сравнению с пациентами, получающими сиролimus или белатацепт и аналогичные дозы микофенолата мофетила (см. также раздел



4.4). И соответственно, следует ожидать изменения экспозиции МФК у пациентов с CsA на один из иммунодепрессантов, который не влияет на печеночную кишечную рециркуляцию МФК.

Антибиотики, элиминирующие бактерии, продуцирующие β -глюкуронидазу, в кишечнике (например, антибиотики классов аминогликозидов, цефалоспоринов, фторхинолонов и пенициллинов), могут мешать печеночно-кишечной рециркуляции фенольного глюкуронида МФК / МФК и приводить к снижению системной экспозиции МФК. Доступна информация касательно следующих антибиотиков:

Ципрофлоксацин и амоксициллин в комбинации с клавулановой кислотой. У пациентов с трансплантацией почки отмечено снижение минимальной концентрации МФК на 50% перед введением дозы в дни последующие за пероральным применением ципрофлоксацина или амоксициллина в комбинации с клавулановой кислотой. При продолжении антибактериальной терапии данный эффект, как правило, снижается, а после прекращения терапии исчезает в течение нескольких дней. Изменение минимальной концентрации может неточно отражать изменение суммарной экспозиции МФК. Поэтому при отсутствии клинических признаков нарушения функции трансплантата, изменять дозу микофенолата мофетила обычно не требуется. Тем не менее, необходимо тщательное наблюдение за состоянием пациента во время комбинированного лечения и непосредственно после окончания антибактериальной терапии.

Норфлоксацин и метронидазол. При сопутствующем применении микофенолата мофетила с норфлоксацином или метронидазолом здоровыми добровольцами значительного взаимодействия данных лекарственных средств не происходит. Однако после однократного применения микофенолата мофетила в комбинации с норфлоксацином и метронидазолом экспозиция МФК снижалась приблизительно на 30%.

Триметоприм и сульфаметоксазол. Не влияют на биодоступность МФК.
Лекарственные средства, которые влияют на глюкуронирование (например, изавуконазол, телмисартан).

Одновременный прием лекарств, ингибирующих глюкуронирование МФК, может увеличить экспозицию МФК. Поэтому рекомендуется соблюдать осторожность при приеме этих препаратов одновременно с микофенолата мофетилем.

Изавуконазол

При одновременном приеме изавуконазола наблюдалось увеличение $AUC_{0-\infty}$ МФК на 35%.

Телмисартан

Одновременный прием телмисартана и микофенолата мофетила приводил к снижению концентрации МФК примерно на 30%. Телмисартан изменяет элиминацию МФК путем усиления экспрессии PPAR-гамма (гамма-рецептор, активируемый пролифератором пероксисом), что, в свою очередь, приводит к повышенной экспрессии и активности UGT1A9. При сравнении показателей отторжения трансплантата, частоты потери трансплантата или профилей нежелательных явлений у пациентов, принимавших микофенолата мофетил, с сопутствующим лечением телмисартаном и без него, не было выявлено никаких клинических последствий фармакокинетического взаимодействия данных препаратов.

Ганцикловир. По результатам исследования однократного перорального приема рекомендованных доз микофенолата мофетила и внутривенного введения ганцикловира, а также учитывая влияние почечной недостаточности на фармакокинетику микофенолата мофетила и ганцикловира, можно предположить, что сопутствующее применение двух указанных лекарственных средств (конкурирующих в процессе канальцевой секреции) приведет к повышению концентраций фенольного глюкуронида МФК и ганцикловира в крови (см. раздел 4.2). Существенного изменения фармакокинетики МФК не ожидается, поэтому коррекции дозы микофенолата мофетила не требуется. Следует соблюдать рекомендации по дозированию ганцикловира, а также тщательно контролировать

состояние пациентов с почечной недостаточностью, в случае его применения одновременно с микофенолатом мофетилом, например, микофенолата мофетила и ганцикловира или валганцикловира.

Пероральные контрацептивы. Микофенолат мофетил не влиял на фармакокинетику и фармакодинамику пероральных контрацептивов при одновременном применении (см. также 5.2).

Рифампицин. У пациентов, не принимающих циклоспорин, одновременное применение микофенолата мофетила с рифампицином привело к уменьшению экспозиции МФК (AUC_{0-12}) на 18-70%. Для поддержания клинического эффекта при сопутствующем назначении с рифампицином, рекомендуется контролировать экспозицию МФК и корректировать дозу микофенолата мофетила.

Севеламер. При сопутствующем применении микофенолата мофетила и севеламера наблюдалось снижение C_{max} и AUC_{0-12} МФК на 30% и 25%, соответственно, без клинических последствий (т.е. без отторжения трансплантата). Тем не менее, рекомендуется принимать микофенолат мофетил не менее чем за 1 час до или через 3 часа после приема севеламера, чтобы уменьшить влияние на всасывание МФК. Данные по применению микофенолата мофетила с другими фосфатсвязывающими препаратами отсутствуют.

Такролимус. Одновременное применение микофенолата мофетила и такролимуса у пациентов после трансплантации печени не оказывало значительного влияния на AUC и C_{max} МФК. Однако при применении такролимуса одновременно с многократным применением микофенолата мофетила (в дозе 1,5 г 2 раза в сутки), AUC такролимуса возрастало на 20%. При этом применение микофенолата мофетила не влияло на концентрацию такролимуса у пациентов после трансплантации почки (см. также 4.4).

Живые вакцины. Живые вакцины не следует вводить пациентам с ослабленным иммунитетом. Антителообразование в ответ на другие вакцины может быть снижено (см. также 4.4).

Педиатрическая популяция

Исследования взаимодействия проводились только у взрослых.

Потенциальные взаимодействия. В опытах на обезьянах при одновременном применении пробенецида и микофенолата мофетила наблюдалось увеличение AUC фенольного глюкуронида МФК в плазме крови в 3 раза. Таким образом, другие лекарственные средства, подвергающиеся канальцевой секреции, могут конкурировать с фенольным глюкуронидом МФК, что вызовет увеличение концентрации в плазме фенольного глюкуронида МФК или других лекарственных средств, также подвергающихся канальцевой секреции.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Женщины с репродуктивным потенциалом. Необходимо предпринять все усилия, чтобы избежать наступления беременности во время лечения. В данной связи женщины с сохраненной репродуктивной функцией должны использовать хотя бы один надежный метод контрацепции (см. раздел 4.3) перед началом, во время и в течение шести недель после прекращения терапии с микофенолата мофетилем, если воздержание не является выбранным методом контрацепции. Предпочтителен двойной метод контрацепции для минимизирования вероятности неэффективности контрацепции и нежелательной беременности.

Беременность. Применение микофенолата мофетила во время беременности противопоказано, за исключением тех случаев, когда альтернативный способ предупреждения отторжения трансплантата отсутствует. Не рекомендуется начинать лечение до получения отрицательного результата обследования на беременность (см. раздел 4.3).

Необходимо информировать пациенток репродуктивного возраста о высоком риске

самопроизвольного аборта и врожденных пороков развития, эффективной контрацепции и планирования беременности.

Перед началом приема микофенолата мофетила у женщин репродуктивного возраста необходимо дважды провести тесты на беременность с чувствительностью не менее 25 мМЕ/мл, при проведении которых используется сыворотка крови или моча; второй тест необходимо провести через 8-10 дней. В случае трансплантации органов от умерших доноров, когда невозможно провести два теста с интервалом в 8-10 дней до начала приема препарата (из-за ограниченного времени для пересадки), тест на беременность должен быть выполнен непосредственно перед началом лечения и в дальнейшем через 8-10 дней. Тесты на беременность следует повторять в соответствии с клинической необходимостью (например, при пропуске приема контрацептива или повторном визите). Результаты тестов на беременность следует обсуждать с пациентом. Пациенты должны быть проинформированы о необходимости немедленно проконсультироваться с врачом в случае наступления беременности.

Микофенолат является мощным человеческим тератогеном и повышает риск самопроизвольных абортов и врожденных пороков развития в случае приема во время беременности:

- у беременных, получавших микофенолата мофетил, спонтанные аборты наблюдались в 45-49% случаев в сравнении с 12-33% у беременных пациенток после трансплантации солидных органов, получающих другие препараты-иммунодепрессанты,
- пороки развития отмечены у 23-27% новорожденных, матери которых получали микофенолата мофетил во время беременности в сравнении с 2-3% новорожденных в общей популяции и примерно 4- 5% у пациентов после трансплантации солидных органов, получающих другие препараты-иммунодепрессанты.

Сообщалось о случаях врожденных пороков развития, включая множественные, у детей, родившихся у пациенток, получавших во время беременности микофенолата мофетил в комбинации с другими иммунодепрессантами. Наиболее часто сообщалось о следующих пороках развития плода:

- нарушения развития органа слуха (например, аномалии формы или отсутствие наружного/среднего уха), атрезия наружного слухового прохода;
- нарушение формирования тканей лица, такие как заячья губа, расщелина неба, микрогнатия и орбитальный гипертелоризм;
- пороки развития глаз (например, колобома);
- врожденные патологии сердца, такие как дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок;
- нарушения строения пальцев (например, полидактилия, синдактилия);
- пороки развития трахеи и пищевода (например, атрезия пищевода);
- нарушения формирования нервной системы, такие как расщелина позвоночника;
- патологии почек.

Были получены отдельные сообщения о следующих пороках развития:

- микрофтальмия;
- киста сосудистого сплетения;
- агенезия прозрачной перегородки;
- агенезия обонятельного нерва;

В исследованиях на животных установлена репродуктивная токсичность (см. раздел 5.3).

Грудное вскармливание. В исследованиях на животных было показано, что микофенолат мофетил выделяется с молоком у крыс. Информация о выделении микофенолата мофетила с женским молоком отсутствует. Микофенолат мофетил противопоказан при грудном вскармливании в связи с вероятностью развития серьезных побочных реакций у грудных детей (см. раздел 4.3).

Пациенты мужского пола.

Ограниченные клинические данные не указывают на повышенный риск пороков развития

или невынашивания беременности в случае приема микофенолата мофетила. МФК является мощным тератогеном. Не известно, выделяется ли жидкость. Расчеты, основанные на данных, полученных у животных, показывают, что максимальное количество МФК, которое потенциально может быть передано женщине, настолько низкое, что вряд ли окажет эффект. В исследованиях на животных было показано, что микофенолат является генотоксичным в концентрациях лишь незначительно превышающих терапевтические для человека; таким образом, риск генотоксического воздействия на сперматозоиды не может быть полностью исключен.

В данной связи рекомендованы следующие меры предосторожности: сексуально активным пациентам-мужчинам и их партнерам-женщинам рекомендуется использовать надежную контрацепцию во время лечения и в течение не менее 90 дней после прекращения приема микофенолата мофетила. Пациенты мужского пола с репродуктивным потенциалом должны быть осведомлены врачом о потенциальных рисках отцовства.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Влияние микофенолата мофетила на способность к управлению автотранспортом и другими механизмами не изучалось. На основании фармакодинамического профиля и известных побочных реакций микофенолата мофетила вероятность такого влияния низка.

4.8 Нежелательные реакции

Побочные реакции, наблюдаемые в клинических исследованиях:

К основным побочным реакциям, связанным с применением микофенолата мофетила в комбинации с циклоспорином и кортикостероидами, относятся диарея, лейкопения, сепсис и рвота. Также есть данные о повышении частоты встречаемости некоторых типов инфекций (см. раздел 4.4).

Злокачественные новообразования

У пациентов, получающих комбинированную иммунодепрессивную терапию, в том числе с применением микофенолата мофетила, имеется повышенный риск развития лимфом и других злокачественных новообразований, особенно на коже. В контролируемых клинических исследованиях у пациентов, получавших микофенолат мофетил (в дозах 2 г или 3 г в сутки) в комбинации с другими иммунодепрессантами, перенесших пересадку почки (данные по дозе 2 г), сердца и печени и наблюдавшихся не менее 1 года, лимфопролиферативные заболевания или лимфомы развились в 0,6% случаев. Рак кожи, исключая меланому, отмечался у 3,6% пациентов, злокачественные новообразования других типов – у 1,1% пациентов. Трехлетние данные по безопасности у пациентов после пересадки почки или сердца не выявили каких-либо неожиданных изменений в частоте заболеваемости злокачественными новообразованиями, по сравнению с годовыми показателями. После пересадки печени пациенты находились под наблюдением в течение от 1 года до 3-х лет.

Опportunистические инфекции

Риск опportunистических инфекций повышен у всех посттрансплантационных пациентов и возрастает с увеличением суммарной иммуносупрессии. В контролируемых клинических исследованиях при применении микофенолата мофетила (в дозах 2 г или 3 г в сутки) в комбинации с другими иммунодепрессантами у пациентов, наблюдавшихся в течение не менее 1 года после пересадки почки (доза 2 г в сутки), сердца и печени, самыми частыми опportunистическими инфекциями были кандидоз кожи и слизистых оболочек, цитомегаловирусная (ЦМВ) вирусемия/ЦМВ синдром и простой герпес. Доля пациентов с ЦМВ вирусемией/ЦМВ синдромом составила 13,5%.

Дети и подростки

Тип побочных реакций и частота их возникновения в клиническом исследовании при пероральном применении 600 мг/м² микофенолата мофетила 2 раза в сутки у детей в

Класс системы органов		Побочные реакции
Нарушения со стороны нервной системы	Очень частые	-
	Частые	Судороги, гипертония, тремор, сонливость, миастенический синдром, головокружение, головная боль, парестезия, дисгевзия (извращение вкуса)
Нарушения со стороны сердца	Очень частые	-
	Частые	Тахикардия
Нарушения со стороны сосудистой системы	Очень частые	-
	Частые	Понижение артериального давления, повышение артериального давления, вазодилатация
Нарушения со стороны дыхательной системы, грудной клетки и средостения	Очень частые	-
	Частые	Плевральный выпот, одышка, кашель
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Очень частые	Рвота, боли в животе, диарея, тошнота
	Частые	Желудочно-кишечное кровотечение, перитонит, кишечная непроходимость, колит, язва желудка, язва двенадцатиперстной кишки, гастрит, эзофагит, стоматит, запор, диспепсия, метеоризм, отрыжка
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Очень частые	-
	Частые	Гепатит, желтуха, гипербилирубинемия
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	Очень частые	-
	Частые	Гипертрофия кожи, сыпь, акне, выпадение волос
Нарушения со стороны опорно-двигательной системы	Очень частые	-
	Частые	Боли в суставах
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Очень частые	-
	Частые	Почечная недостаточность
Системные нарушения и осложнения в месте введения	Очень частые	-
	Частые	Отек, пирексия, озноб, боль, недомогание, слабость
Лабораторные показатели	Очень частые	-
	Частые	Повышение активности печеночных ферментов, повышение концентрации креатинина сыворотки крови, повышение активности лактатдегидрогеназы, повышение мочевины в крови, повышение активности щелочной фосфатазы, снижение веса

Примечание: В исследование III фазы эффективности терапии микофенолатом мофетилем в целях профилактики отторжения почечного, сердечного и печеночного трансплантата, было включено 501 (2 г микофенолата мофетила в сутки), 289 (3 г микофенолата мофетила в сутки) и 277 (2 г в сутки внутривенно / 3 г в сутки перорально микофенолата мофетила) пациентов, соответственно.

Опыт пострегистрационного применения:



Профиль побочных реакций, регистрируемых при пострегистрационном мониторинге микофенолата мофетил у пациентов после пересадки почки, соответствовал профилю побочных реакций в контролируемых клинических исследованиях. Другие побочные реакции, о которых сообщалось в пострегистрационный период, описаны ниже с указанием частоты встречаемости при наличии информации.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: гипертрофический гингивит ($\geq 1/100$, $< 1/10$), колит, включая цитомегаловирусный колит ($\geq 1/100$, $< 1/10$), панкреатит ($\geq 1/100$, $< 1/10$) и атрофия кишечных ворсинок.

Нарушения, связанные с иммуносупрессией: тяжелые, угрожающие жизни инфекции, включая менингит, эндокардит, туберкулез и атипичные микобактериальные инфекции. Сообщалось о случаях развития нефропатии, ассоциированной с ВК-вирусом, а также прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ), ассоциированной с JC-вирусом, у пациентов, принимавших иммунодепрессивные лекарственные средства, в том числе микофенолата мофетил.

Сообщалось о случаях развития агранулоцитоза ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) и нейтропении, в связи с чем, рекомендуется тщательное наблюдение пациентов, принимающих микофенолата мофетил. Известны случаи (иногда фатальные) апластической анемии и угнетения костного мозга у пациентов, принимавших микофенолата мофетил.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

Сообщалось о случаях развития парциальной красноклеточной аплазии (ПККА) у пациентов, принимавших микофенолата мофетил.

Наблюдались отдельные случаи нарушения морфологии нейтрофилов, включая приобретенную аномалию Пельгера-Хьюэта, у пациентов, принимавших микофенолата мофетил. Данные изменения не связаны с нарушением функции нейтрофилов и вероятно, вызваны «сдвигом влево» показателя зрелости нейтрофилов при исследовании крови, которая может ошибочно восприниматься как признак инфекции у пациентов с иммуносупрессией, например, принимавших микофенолата мофетил.

Гиперчувствительность:

Сообщалось о реакциях гиперчувствительности, включая ангионевротический отек и анафилактическую реакцию.

Беременность, перинатальный и послеродовой периоды:

Сообщалось о случаях самопроизвольного выкидыша у пациенток, принимавших микофенолат мофетил, в основном в первом триместре. Подробную информацию см. в разделе 4.6.

Врожденные пороки развития:

Сообщалось о случаях врожденных пороков развития детей, родившихся у пациенток, получавших во время беременности микофенолат мофетил в комбинации с другими иммунодепрессантами. Подробную информацию см. в разделе 4.6.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

Сообщалось об отдельных случаях, иногда летальных, интерстициального заболевания легких и фиброза легких у пациентов, принимавших микофенолата мофетил в комбинации с другими иммуносупрессивными средствами (частота не известна).

Нарушения со стороны иммунной системы:

Сообщалось о случаях гипогаммаглобулинемии у пациентов, принимавших микофенолата мофетил в комбинации с другими иммунодепрессантами (частота не известна).

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 национальную систему сообщения о нежелательных реакциях (УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении МЗ РБ», <http://www.rceth.by>).

4.9 Передозировка

Данные о передозировке микофенолата мофетилем были получены в клинических исследованиях и в период пострегистрационного применения. В большинстве случаев побочные реакции отсутствовали. Возникшие при передозировке побочные реакции совпадали с известным профилем безопасности данного лекарственного средства. Существует вероятность развития чрезвычайной иммуносупрессии, повышения чувствительности к инфекциям и угнетения костного мозга при передозировке микофенолата мофетилем. В случае развития нейтропении следует прекратить прием Микофенолата мофетилем или снизить дозу препарата (см. раздел 4.4). МФК или фенольный глюкуронид МФК, вероятно, не выводятся с помощью гемодиализа. Выведению МФК из организма, путем увеличения его экскреции, могут способствовать препараты, связывающие желчные кислоты, например, холестирамин (см. раздел 5.2).

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: селективные иммунодепрессанты.
Код АТС: L04AA06.

Микофенолат мофетилем представляет собой 2-морфолиноэтиловый эфир микофеноловой кислоты (МФК). Микофеноловая кислота (МФК) – мощный селективный неконкурентный и обратимый ингибитор инозинмонофосфатдегидрогеназы, который подавляет процесс синтеза гуанозиновых нуклеотидов *de novo* без включения в ДНК. 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, МФК оказывает более выраженное цитостатическое действие на лимфоциты, чем на другие клетки.

5.2 Фармакокинетические свойства

Всасывание

После перорального приема микофенолата мофетилем происходит его быстрое и полное всасывание и далее полный пресистемный метаболизм с образованием активного метаболита – МФК. Иммуносупрессивная активность микофенолата мофетилем зависит от концентрации МФК, о чем свидетельствует подавление острого отторжения трансплантата после пересадки почек. Биодоступность микофенолата мофетилем при пероральном применении, согласно AUC_{MFK} , составляет, в среднем, 94% от таковой при его внутривенном введении. Прием пищи не влиял на степень всасывания микофенолата мофетилем (AUC_{MFK}) при его применении пациентами после трансплантации почки в дозе 1,5 г два раза в сутки. Однако при приеме микофенолата мофетилем во время еды C_{max} МФК снижалась на 40%. После перорального применения микофенолата мофетилем не измеряется системно в плазме.

Распределение

В результате печеночно-кишечной рециркуляции, примерно через 6-12 часов после приема микофенолата мофетилем обычно наблюдается вторичное повышение концентрации МФК в плазме. Снижение AUC_{MFK} примерно на 40 % связано с одновременным применением холестирамина (4 г три раза в сутки), что свидетельствует о существенной печеночно-кишечной рециркуляции препарата. МФК в клинически значимых концентрациях на 97% связывается с альбумином плазмы.

Метаболизм

МФК метаболизируется, в основном, под действием глюкуронилтрансферазы (изоформа UGT1A9) с образованием фармакологически неактивного фенольного глюкуронида МФК (МФКГ). *In vivo* МФКГ превращается обратно в свободную МФК посредством печеночно-кишечной рециркуляции. При этом образуется незначительное количество

ацилглюкуронида (АцМФКГ). АцМФКГ является фармакологически неактивным и предположительно отвечает за некоторые побочные эффекты МФК (диарея, тошнота).

Выведение

Незначительные количества препарата выводятся с мочой в виде МФК (<1% дозы). После перорального применения радиоактивно меченный микофенолат мофетил полностью выводится из организма, при этом 93% полученной дозы выводится с мочой, а 6% - с калом. Большая часть (около 87%) введенной дозы выводится с мочой в виде МФКГ.

Клинически определяемые концентрации МФК и МФКГ не удаляются путем гемодиализа. Однако при более высоких концентрациях МФКГ (>100 мкг/мл) в плазме крови некоторая его часть может быть удалена. Препятствуя печеночно-кишечной циркуляции, секвестранты желчных кислот, такие как холестирамин, снижают AUC МФК (см. раздел 4.9).

Фармакокинетика МФК зависит от нескольких переносчиков. Органические анион-транспортирующие полипептиды (OATPs) и белок 2, связанный с множественной лекарственной устойчивостью (MRP2), участвуют в распределении МФК; изоформы OATPs, MRP2 и белок устойчивости рака молочной железы (BCRP) являются переносчиками, связанными с экскрецией глюкуронидов с желчью. Белок 1 множественной лекарственной устойчивости (MDR1) также способен транспортировать МФК, но его вклад, по-видимому, ограничен процессом абсорбции. В почках МФК и ее метаболиты эффективно взаимодействуют с переносчиками органических анионов почек. В ранний посттрансплантационный период (< 40 дней после трансплантации) у пациентов после пересадки почек, сердца и печени значения AUC_{МФК}, в среднем, были ниже приблизительно на 30%, а C_{max} - приблизительно на 40%, по сравнению с поздним посттрансплантационным периодом (3-6 месяцев после трансплантации).

Почечная недостаточность

В исследовании при однократном применении препарата (6 испытуемых в группе) пациентами с тяжелой хронической почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации < 25 мл/мин/1,73 м²) среднее значение AUC_{МФК} было на 28-75 % больше, чем у здоровых добровольцев и пациентов с менее выраженным поражением почек. Среднее значение AUC_{МФК} после применения однократной дозы было в 3-6 раз выше у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, чем у пациентов с умеренным поражением почек и здоровых добровольцев, что согласуется с данными о почечном выведении МФК. Исследования влияния многократного последовательного применения микофенолата мофетила на уровень AUC у пациентов с тяжелой хронической почечной недостаточностью не проводилось. Данные по пациентам с тяжелой хронической почечной недостаточностью после трансплантации сердца или печени отсутствуют.

Задержка функции почечного трансплантата

У пациентов с задержкой функции почечного трансплантата в послеоперационный период среднее значение AUC₀₋₁₂ для МФК было сравнимо с таковым у пациентов, у которых трансплантат начинал функционировать сразу после пересадки. Среднее значение AUC₀₋₁₂ для МФКГ в плазме было в 2-3 раза выше, чем у пациентов, с началом функционирования трансплантата сразу после пересадки. У пациентов с задержкой функции почечного трансплантата в послеоперационный период может происходить транзиторное увеличение свободной фракции и концентрации МФК в плазме крови. Необходимость коррекции дозы лекарственного средства Микофенолат мофетил, вероятно, отсутствует.

Печеночная недостаточность

В исследовании на добровольцах с алкогольным циррозом печени поражение паренхимы печени, в целом, не влияло на процессы глюкуронизации МФК в печени. Влияние печеночной патологии на данный процесс, вероятно, индивидуально. Вместе с тем, болезни печени с преобладанием поражения желчевыводящих путей, например, первичный билиарный цирроз, могут оказывать различное влияние в каждом отдельном случае.

Дети и подростки (в возрасте от 2 до 18 лет)

Фармакокинетические параметры оценивали у 49 детей после получения микофенолата мофетил в дозе 600 мг/м² перорально 2 раза в сутки. При применении данной дозы значения AUC_{мофк} были подобны таковым у взрослых пациентов после трансплантации почек, получавших микофенолата мофетил в дозе 1 г 2 раза в сутки в ранний и поздний посттрансплантационный период. Значения AUC_{мофк} во всех возрастных группах были сопоставимы в ранний и поздний посттрансплантационный период.

Пациенты пожилого возраста (≥ 65 лет)

Фармакокинетика микофенолата мофетил у пациентов пожилого возраста (≥ 65 лет) отдельно не изучалась.

Пероральные контрацептивы

Микофенолата мофетил не влияет на фармакокинетику пероральных контрацептивов при сопутствующем применении. В исследовании по изучению сопутствующего применения микофенолата мофетил (1 г два раза в сутки) на протяжении 3-х последовательных менструальных циклов с комбинированными пероральными контрацептивами, содержащими этинилэстрадиол (0,02-0,04 мг) и левоноргестрел (0,05-0,15 мг), дезогестрел (0,15 мг) или гестоден (0,05-0,10 мг), с участием 18 женщин, не получавших трансплантацию органов и не принимавших другие иммунодепрессивные лекарственные средства, не было выявлено клинически значимого влияния микофенолата мофетил на активность пероральных контрацептивов в отношении подавления овуляции. Микофенолат мофетил не оказывал значительного влияния на концентрации ЛГ, ФСГ и прогестерона в сыворотке крови (см. раздел 4.5).

5.3 Доклинические данные по безопасности

В экспериментальных исследованиях микофенолата мофетил не обладал канцерогенностью. В исследованиях канцерогенности, проводимых на животных, при самых высоких исследуемых дозах микофенолата мофетил уровень системного воздействия (AUC или C_{max}) превышал приблизительно в 2-3 раза наблюдаемый уровень у пациентов после трансплантации почек при рекомендованной терапевтической дозе 2 г в сутки и в 1,3-2 раза по сравнению с полученным уровнем у пациентов после трансплантации сердца при рекомендованной клинической дозе 3 г в сутки.

По результатам двух тестов на генотоксичность (определение тимидинкиназы в клетках мышинной лимфомы *in vitro* и тест с микроядрышками мыши *in vivo*) была показана потенциальная способность микофенолата мофетил вызывать хромосомные aberrации. Данный эффект вероятно связан с фармакодинамическим механизмом действия, т.е. подавлением синтеза нуклеотидов в чувствительных клетках.

В результате других тестов на выявление генных мутаций *in vitro* генотоксичной активности микофенолата мофетил не обнаружено.

Микофенолата мофетил не влиял на фертильность самцов крыс при пероральном применении в дозе до 20 мг/кг/сутки. В данной дозе уровень системного воздействия в 2-3 раза превышает наблюдаемый при рекомендованной терапевтической дозе 2 г в сутки у пациентов после трансплантации почек и в 1,3-2 раза при рекомендованной дозе 3 г в сутки у пациентов после трансплантации сердца. В исследованиях по воздействию на фертильность и репродуктивность пероральное введение микофенолата мофетил в дозе 4,5 мг/кг/сутки самкам крыс приводило к развитию пороков (в том числе анофтальмии, агнатии и гидроцефалии) в первом поколении потомства без какого-либо токсического действия на материнский организм. Уровень системного воздействия у животных в данной дозе был приблизительно в 0,5 раз выше уровня системного воздействия при рекомендованной клинической дозе 2 г в сутки у пациентов после трансплантации почек и в 0,3 раза, чем у пациентов после трансплантации сердца при рекомендованной терапевтической дозе 3 г в сутки. Не было отмечено влияния микофенолата мофетил на

показатели фертильности и репродуктивности самок крыс или кроликов нескольких поколений.

В исследованиях тератогенности микофенолата мофетила на крысах (доза 6 мг/кг/сутки) и кроликах (90 мг/кг/сутки) отмечались резорбция плода и врожденные пороки развития у крыс (включая анофтальмию, агнатию и гидроцефалию) и кроликов (включая пороки развития сердечно-сосудистой системы и почек, такие, как эктопию сердца и почек, диафрагмальные и пупочные грыжи) без признаков токсического действия на материнский организм. Уровень системного воздействия при данных дозах приблизительно эквивалентен или в 0,5 раз ниже уровня системного воздействия в клинической практике при рекомендованной терапевтической дозе 2 г в сутки у пациентов после трансплантации почек и приблизительно в 0,3 раза ниже, чем у пациентов после трансплантации сердца при рекомендованной дозе 3 г в сутки (см. раздел 4.6).

В токсикологических исследованиях микофенолата мофетила на крысах, мышах, собаках и обезьянах основные поражения локализовались в кроветворных и лимфоидных органах. Данные изменения возникали при уровне системной экспозиции микофенолата мофетила, эквивалентном или ниже уровня системного воздействия в клинической практике при приеме рекомендованной дозы 2 г в сутки пациентами после трансплантации почки. При самой высокой дозе (уровень системного воздействия эквивалентен или выше уровня системного воздействия у человека) у обезьян наблюдалась дегидратация, вызванная воздействием микофенолата мофетила на желудочно-кишечный тракт и почки. Профиль неклинической токсичности микофенолата мофетила совпадает с нежелательными явлениями, наблюдавшимися в клинических исследованиях у человека (см. раздел 4.8).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Кроскармеллоза натрия, повидон К-90, магния стеарат (E572), целлюлоза микрокристаллическая (тип 101) (E460), опадрай пурпурный (20A).
Состав пленочной оболочки (опадрай пурпурный (20A)): ГПМЦ 2910/гипромеллоза, гидроксипропилцеллюлоза (E463), тальк (E553b), титана диоксид (E171), железа оксид красный (E172), железа (II, III) оксид/железа оксид черный (E172).

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности

2 года.

Не использовать по истечении срока годности.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

В оригинальной упаковке при температуре не выше 25°C.

Храните препарат в недоступном и невидимом для детей месте.

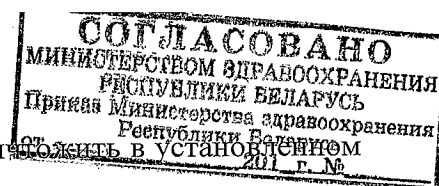
6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой. Пять контурных упаковок вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

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

Нет особых требований к утилизации.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует утилизировать в установленном порядке.



6.7 Условия отпуска

По рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РУП «Белмедпрепараты»,
Республика Беларусь, 220007, г. Минск,
ул. Фабрициуса, 30, тел./факс: (+375 17) 220 37 16,
e-mail: medic@belmedpreparaty.com



8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА