

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
25.05.2017 № 564
Реєстраційне посвідчення
№ UA/6612/01/01

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
02.01.2019 № 6

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

Селлсепт®
(Cellcept®)

Склад:

діюча речовина: мусорphenolic acid;

1 капсула містить мофетилу мікофенолат 250 мг;

допоміжні речовини: крохмаль прежелатинізований; натрію кроскармелоза; повідон (K90); магнію стеарат; *оболонка капсули:* титану діоксид (E 171); заліза оксид жовтий (E 172); заліза оксид червоний (E 172); індигокармін FD та С синій 2 (E 132); желатин; друкарська фарба.

Лікарська форма. Капсули.

Основні фізико-хімічні властивості: тверді желатинові капсули, корпус – непрозорий, коричневого кольору, ковпачок – непрозорий, синього кольору; маркування чорного кольору: "Cellcept 250" – на ковпачку та "Roche" – на корпусі; вміст капсул – дрібний гранульований порошок, що частково згрудкувався, від білого до майже білого кольору.

Фармакотерапевтична група. Селективні імуносупресивні препарати. Кислота мікофенолова.

Код АТХ L04A A06.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Мофетилу мікофенолат – це 2-морфоліноетиловий ефір мікофенолової кислоти (МФК). 2-морфоліноетиловий ефір мікофенолової кислоти – потужний селективний неконкурентний і оборотний інгібітор інозинмонофосфатдегідрогенази (ІМФДГ), що пригнічує синтез гуанозинових нуклеотидів *de novo* без включення в ДНК. 2-морфоліноетиловий ефір мікофенолової кислоти здійснює більш виражену цитостатичну дію на лімфоцити, ніж на інші клітини, оскільки проліферація Т- і В-лімфоцитів дуже залежить від синтезу пуринів *de novo*, в той час як клітини інших типів можуть переходити на обхідні шляхи метаболізму.

Фармакокінетика.

Всмоктування

Після перорального прийому відбувається швидке і повне всмоктування і повний передсистемний метаболізм мофетилу мікофенолату з утворенням активного метаболіту мікофенолової кислоти (МФК). На основі супресії гострого відторгнення трансплантата нирки імуносупресивна активність препарату Селлсепт® корелює з концентрацією мікофенолової кислоти. Середня біодоступність мофетилу мікофенолату при пероральному прийомі відповідно до величини АUC_{МФК} (площа під кривою "концентрація-час") становить 94 % від такої ж при його внутрішньовенному введенні. Прийом їжі не впливає на ступінь

всмоктування мофетилу мікофенолату ($AUC_{MФК}$) при його призначенні по 1,5 г два рази на добу хворим після трансплантації нирки. Однак максимальна концентрація мікофенолової кислоти при застосуванні препарату під час їжі знижується на 40%. Після перорального прийому концентрації мофетилу мікофенолату в плазмі крові не визначаються.

Розподіл

У результаті печінково-кишкової рециркуляції препарату, як правило, приблизно через 6 – 12 годин після прийому препарату спостерігається вторинне підвищення концентрації мікофенолової кислоти у плазмі крові. При одночасному застосуванні з холестираміном (4 г 3 рази на день) $AUC_{MФК}$ знижується приблизно на 40%, що свідчить про значний ступінь печінково-кишкової рециркуляції.

У клінічно значимих концентраціях мікофенолова кислота на 97% зв'язується з альбуміном плазми крові.

Метаболізм

Мікофенолова кислота метаболізується в основному під дією глюкуронілтрансферази (ізоформа UGT1A9) з утворенням неактивного фенольного глюкуроніду мікофенолової кислоти. *In vivo* фенольний глюкуронід мікофенолової кислоти перетворюється назад на вільну мікофенолову кислоту шляхом печінково-кишкової рециркуляції. Також утворюється більш низький ацилглюкуронід (AcMPAG), який є фармакологічно активним і, можливо, є причиною виникнення деяких побічних ефектів мофетилу мікофенолату (діарея, лейкопенія).

Виведення

Незначні кількості препарату (< 1% дози) виводяться із сечею у вигляді мікофенолової кислоти. Після перорального прийому радіоактивно міченого мофетилу мікофенолату 93 % отриманої дози виділяється із сечею, а 6% – з калом. Значна частина (близько 87 %) введеної дози виводиться із сечею у вигляді фенольного глюкуроніду мікофенолової кислоти.

Мікофенолова кислота та фенольний глюкуронід мікофенолової кислоти у концентраціях, що визначаються клінічно, не видаляються шляхом гемодіалізу. Проте при вищих концентраціях фенольного глюкуроніду мікофенолової кислоти (> 100 мкг/мл) невелика його кількість може бути видалена.

Порушуючи печінково-кишкову рециркуляцію препарату Селлсепт[®], секвестранти жовчних кислот типу холестираміну знижують $AUC_{MФК}$ (див. розділ «Передозування»).

Фармакокінетика (усі етапи крім всмоктування) мікофенолової кислоти залежить від кількох переносників. Транспортний поліпептид органічних аніонів і білок 2, асоційований з множинною стійкістю до лікарських засобів, беруть участь у фармакокінетиці (усі етапи крім всмоктування) мікофенолової кислоти; ізоформи транспортного поліпептиду органічних аніонів, білок 2, асоційований з множинною стійкістю до лікарських засобів, і білок резистентності раку грудної залози є переносниками, які пов'язані з біліарною екскрецією глюкуронідів. Білок 1 множинної стійкості до лікарських засобів також може транспортувати мікофенолову кислоту, однак його внесок, схоже, зводиться до процесу всмоктування. В нирках мікофенолова кислота і її метаболіти потужно взаємодіють із нирковими переносниками органічних аніонів.

У ранньому посттрансплантаційному періоді (до 40 днів після трансплантації нирок, серця або печінки) середні величини $AUC_{MФК}$ були приблизно на 30%, а максимальні концентрації – приблизно на 40% нижчими, ніж у пізньому посттрансплантаційному періоді (3 – 6 місяців після трансплантації).

Особливі групи пацієнтів.

Пацієнти з нирковою недостатністю

В дослідженні з разовим прийомом препарату (6 пацієнтів у групі) середня $AUC_{MФК}$ у плазмі крові була на 28 – 75% більша у хворих з тяжкою хронічною нирковою недостатністю (швидкість клубочкової фільтрації < 25 мл/хв/1,73 м²), ніж у здорових добровольців та хворих із менш вираженими ураженнями нирок. Однак після прийому разової дози середня AUC фенольного глюкуроніду мікофенолової кислоти була у 3 – 6 разів більша у хворих з тяжкою нирковою недостатністю, ніж у пацієнтів з легкою нирковою недостатністю та у здорових добровольців, що узгоджується з відомими даними про виведення фенольного глюкуроніду

мікофенолової кислоти нирками. Дослідження багаторазового застосування мофетилу мікофенолату при тяжкій нирковій недостатності не проводилися. Немає даних щодо пацієнтів з тяжкою хронічною нирковою недостатністю після трансплантації серця і печінки.

Затримка функції ниркового трансплантата

У хворих із затримкою функції ниркового трансплантата після пересадки середнє значення AUC₀₋₁₂ для мікофенолової кислоти було порівняне з таким у хворих, у яких трансплантат починав функціонувати після пересадки без затримки. Середнє значення AUC₀₋₁₂ для фенольного глюкуроніду мікофенолової кислоти в плазмі крові було в 2 – 3 рази більше, ніж у хворих, у яких трансплантат починав функціонувати після пересадки без затримки. Можливе транзиторне підвищення вільної фракції і концентрації мікофенолової кислоти в плазмі крові у пацієнтів із затримкою функції ниркового трансплантата. Корекція дози препарату Селлсепт® в таких випадках не потрібна.

Пацієнти з печінковою недостатністю

У добровольців з алкогольним цирозом печінки було виявлено, що ураження паренхіми печінки відносно не впливає на процес глюкуронідації мікофенолової кислоти. Вплив печінкової патології на цей процес залежить від конкретного захворювання. Однак у разі захворювання печінки з переважанням ураження жовчних шляхів (наприклад, первинний біліарний цироз) ефект може бути іншим.

Діти

Фармакокінетичні параметри вивчалися у 49 дітей після трансплантації нирки (віком від 2 до 18 років), які отримували мофетилу мікофенолат у дозі 600 мг/м² перорально двічі на день. При застосуванні цієї дози AUC_{МФК} була подібною до такої у дорослих пацієнтів після трансплантації нирки, які отримували препарат Селлсепт® у дозі 1 г 2 рази на день в ранньому і пізньому посттрансплантаційному періодах. Величина AUC_{МФК} в різних вікових групах була порівняною в ранньому і пізньому посттрансплантаційному періодах.

Пацієнти літнього віку

У пацієнтів літнього віку (≥ 65 років) фармакокінетика не вивчалася.

Пацієнти, які приймають пероральні контрацептиви

Мофетилу мікофенолат не впливає на фармакокінетику пероральних контрацептивів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

При одночасному прийомі з комбінованими пероральними контрацептивами, що містять етинілестрадіол (0,02-0,04 мг) і левоноргестрел (0,05–0,15 мг), дезогестрел (0,15 мг) або гестоден (0,05-0,1 мг), препарат Селлсепт® (1 г 2 рази на добу) у дослідженні за участю 18 жінок після трансплантації, які не отримували інші імуносупресанти, не виявляв клінічно значимого впливу на пригнічення овуляції під дією пероральних контрацептивів. Рівень прогестерону, лютеїнізуючого гормону і фолікулостимулюючого гормону суттєво не змінювався.

Клінічні характеристики.

Показання.

Профілактика гострого відторгнення органа у хворих після алогенної трансплантації нирки, серця, печінки у складі комбінованої терапії з циклоспорином і кортикостероїдами.

Протипоказання.

Препарат Селлсепт® не слід застосовувати пацієнтам з гіперчутливістю до мофетилу мікофенолату, мікофенолової кислоти або до будь-якого іншого компонента препарату. При застосуванні препарату Селлсепт® спостерігалися випадки реакцій гіперчутливості (див. розділ «Побічні реакції»).

Препарат Селлсепт® не слід застосовувати жінкам репродуктивного віку, які не використовують високоефективну контрацепцію (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Лікування препаратом Селлсепт® не слід розпочинати жінкам репродуктивного віку без отримання результатів тесту на вагітність, щоб виключити ненавмисне застосування під час вагітності (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Препарат Селлсепт® не слід застосовувати вагітним, крім випадків, коли немає відповідного альтернативного лікування для запобігання відторгнення трансплантата (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Препарат Селлсепт® не слід застосовувати жінкам, які годують груддю (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Особливі заходи безпеки.

Оскільки мофетилу мікофенолат у ході експериментів на тваринах виявив тератогенну дію, капсули препарату Селлсепт® не слід відкривати або розламувати. Необхідно уникати вдихання порошку, що міститься в капсулах препарату Селлсепт®, або його прямого потрапляння на шкіру або слизові оболонки. Якщо це відбулося, потрібно ретельно промити уражену ділянку водою з милом, а очі – лише водою.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Ацикловір.

При призначенні мофетилу мікофенолату разом з ацикловіром спостерігалися більш високі концентрації ацикловіру в плазмі крові, ніж при застосуванні ацикловіру окремо. Зміни у фармакокінетиці фенольного глюкуроніду мікофенолової кислоти (збільшення на 8% для фенольного глюкуроніду мікофенолової кислоти) були мінімальними і не вважалися клінічно значимими. Оскільки плазмова концентрація фенольного глюкуроніду мікофенолової кислоти, як і ацикловіру, підвищується при нирковій недостатності, є ймовірність, що мофетилу мікофенолат і ацикловір або його проліки, такі як валацикловір, конкурують за каналцеву секрецію і ще більше підвищують концентрації обох лікарських засобів.

Антациди та інгібітори протонного насоса.

При сумісному застосуванні препарату Селлсепт® разом з антацидами (алюмінію і магнію гідроксид) та інгібіторами протонного насоса, у тому числі з лансопразолом і пантопразолом, спостерігалася зниження експозиції мікофенолової кислоти. Не спостерігалася значної різниці у частоті відторгнення трансплантата у пацієнтів, які отримували препарат Селлсепт® і інгібітори протонного насоса, та у пацієнтів, які отримували препарат Селлсепт® і не отримували інгібітори протонного насоса. Цей результат дає змогу екстраполювати ці дані на всі антациди, оскільки зниження експозиції при одночасному застосуванні препарату Селлсепт® з магнію і алюмінію гідроксидами було суттєво меншим, ніж при одночасному застосуванні препарату Селлсепт® з інгібіторами протонного насоса.

Лікарські засоби, що впливають на печінково-кишкову циркуляцію (наприклад холестирамін, циклоспорин А, антибіотики).

Необхідно дотримуватися обережності при одночасному прийомі мофетилу мікофенолату з препаратами, що впливають на печінково-кишкову циркуляцію, оскільки вони можуть зменшити ефективність препарату Селлсепт®.

Холестирамін.

Після застосування разової дози 1,5 г мофетилу мікофенолату здоровим добровольцям, які попередньо застосовували по 4 г холестираміну 3 рази на добу протягом 4 днів, спостерігалася зменшення АУС_{мфк} на 40% (див. розділи «Особливості застосування», «Фармакокінетика»). Необхідно бути обережним при одночасному призначенні мофетилу мікофенолату і холестираміну у зв'язку з можливістю зниження ефективності препарату Селлсепт®.

Циклоспорин А.

Мофетилу мікофенолат не впливає на фармакокінетику циклоспорину А. Якщо одночасне застосування циклоспорину припинено, може очікуватися збільшення площі під кривою залежності концентрації від часу приблизно на 30%. Циклоспорин А впливає на печінково-кишкову рециркуляцію, що призводить до зниження експозиції мікофенолової кислоти на 30 – 50% у пацієнтів з трансплантацією нирок, які отримували лікування препаратом

Селлсепт® і циклоспорином А, у порівнянні з пацієнтами, які отримували сиролімус або белатасепт і подібні дози препарату Селлсепт® (див. розділи «Особливості застосування»). І навпаки, зміни експозиції мікофенолової кислоти слід очікувати при переведенні пацієнтів з циклоспоринолу А на один з імуносупресантів, який не впливає на печінково-кишкову циркуляцію.

Антибіотики, які зменшують кількість бактерій, що продукують β-глюкуронідазу, у кишечнику (наприклад аміноглікозиди, цефалоспорини, фторхінолони та пеніциліни), можуть впливати на печінково-кишкову циркуляцію МФКГ (глюкороніду мікофенольної кислоти)/МФК, що може призводити до зниження системної експозиції МФК. Наявна інформація щодо зазначених нижче антибіотиків:

Ципрофлоксацин або амоксицилін з клавулоновою кислотою.

Протягом декількох днів відразу після перорального застосування ципрофлоксацину чи амоксициліну з клавулоновою кислотою у пацієнтів з пересаженою ниркою спостерігалось зниження предозової (мінімальної) концентрації мікофенолової кислоти приблизно на 50%. Із продовженням антибіотикотерапії даний ефект мав тенденцію до зменшення та зникав після припинення лікування антибіотиками. Зміни предозового рівня мікофенолової кислоти не можуть точно відображати зміни загальної експозиції мікофенолової кислоти. Тому зміна дози препарату Селлсепт® зазвичай не є необхідною з огляду на відсутність клінічних даних щодо дисфункції трансплантата. Однак необхідний ретельний клінічний моніторинг під час комбінованого лікування і відразу після закінчення антибіотикотерапії.

Норфлоксацин та метронідазол.

У здорових добровольців не спостерігалось значимої взаємодії при одночасному призначенні препарату Селлсепт® з одним із зазначених антибактеріальних препаратів. Однак, одночасне застосування препарату Селлсепт® в комбінації з норфлоксацином та метронідазолом знижує експозицію мікофенолової кислоти приблизно на 30% після одноразового застосування препарату Селлсепт®.

Триметоприм/сульфаметоксазол.

Не спостерігалось впливу на біодоступність мікофенолової кислоти.

Лікарські засоби, які впливають на глюкуронізацію (наприклад ізавуконазол, телмісартан).

Одночасне застосування лікарських засобів, які інгібують глюкуронізацію МФК, може підвищити експозицію МФК. Тому рекомендується проявляти обережність під час застосування цих лікарських засобів одночасно з Селлсептом®.

Ізавуконазол.

Збільшення $AUC_{0-\infty}$ МФК на 35% спостерігалось під час одночасного застосування з ізавуконазолом.

Телмісартан.

Одночасне застосування телмісартану і препарату Селлсепт® призводило до зниження концентрації мікофенолової кислоти приблизно на 30%. Телмісартан змінює виведення мікофенолової кислоти шляхом посилення експресії рецептора, активованого проліфератором пероксисом, гамма (PPAR gamma), що, у свою чергу, призводить до посилення експресії та активності ізоформи 1A1 уридин-дифосфат-глюкоронілтрансферази (UGT1A9). При порівнянні частоти відторгнення трансплантата або профілю побічних реакцій у пацієнтів, які отримували препарат Селлсепт® з чи без одночасного застосування телмісартану, не спостерігалось клінічних наслідків фармакокінетичної взаємодії між зазначеними лікарськими засобами.

Ганцикловір.

За результатами дослідження з разовим пероральним прийомом рекомендованих доз мофетилу мікофенолату і внутрішньовенним введенням ганцикловіру, з урахуванням відомого впливу ниркової недостатності на фармакокінетику препарату Селлсепт® (див. розділ «Спосіб застосування та дози») і ганцикловіру, можна припустити, що одночасне застосування цих препаратів (що конкурують за механізми каналцевої секреції) спричинить підвищення концентрацій фенольного глюкуроніду мікофенолової кислоти і ганцикловіру. Істотної зміни фармакокінетики мікофенолової кислоти не очікується, тому коригувати дозу

препарату Селлсепт® не потрібно. Якщо препарат Селлсепт® і ганцикловір або його проліки, наприклад, валганцикловір, призначають одночасно хворим із нирковою недостатністю, необхідно дотримуватися рекомендованого для ганцикловіру режиму дозування і ретельно спостерігати за хворими.

Пероральні контрацептиви.

Препарат Селлсепт® не впливає на фармакокінетику та фармакодинаміку пероральних контрацептивів при одночасному застосуванні (див. розділ «Фармакокінетика»).

Рифампіцин.

У пацієнтів, які не приймають циклоспорин, одночасне застосування препарату Селлсепт® і рифампіцину супроводжувалося зниженням експозиції мікофенолової кислоти від 18% до 70% ($AUC_{0-12\text{годин}}$). Рекомендується контроль за експозицією мікофенолової кислоти та корекція дози препарату Селлсепт® для підтримання клінічного ефекту при сумісному застосуванні.

Севеламер.

Зниження $C_{\text{макс}}$ і $AUC_{(0-12\text{ г})}$ мікофенолової кислоти на 30% та 25% відповідно спостерігалось при одночасному застосуванні препарату Селлсепт® з севеламером без будь-яких клінічних наслідків (тобто без відторгнення трансплантата). Однак з метою зведення до мінімуму впливу севеламеру на всмоктування мікофенолової кислоти рекомендується приймати препарат Селлсепт® щонайменше за 1 годину до або через 3 години після прийому севеламеру. Немає даних щодо застосування препарату Селлсепт® із іншими фосфатзв'язуючими речовинами, крім севеламеру.

Такролімус.

При одночасному застосуванні такролімусу і препарату Селлсепт® не виявлено значимого впливу на AUC та $C_{\text{макс}}$ мікофенолової кислоти, активного метаболіту препарату Селлсепт®, у пацієнтів після пересадки печінки. У хворих з печінковим трансплантатом AUC такролімусу після багаторазового застосування препарату Селлсепт® у дозі 1,5 г двічі на добу зростала приблизно на 20%. Однак, у пацієнтів після трансплантації нирок прийом препарату Селлсепт® не впливав на концентрацію такролімусу (див. розділ «Особливості застосування»).

Живі вакцини.

Живі вакцини не слід вводити пацієнтам із порушеною імунною відповіддю. Антитілоутворення у відповідь на інші вакцини може бути знижене (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти.

Дослідження взаємодії проводилися лише у дорослих.

Потенційні взаємодії.

Одночасне застосування пробенециду та мофетилу мікофенолату у мавп супроводжувалося збільшенням AUC фенольного глюкуроніду мікофенолової кислоти в плазмі крові у 3 рази. Таким чином, інші лікарські засоби, які піддаються канальцевій секреції у нирках, можуть конкурувати з фенольним глюкуронідом мікофенолової кислоти, що призводить до збільшення концентрації фенольного глюкуроніду мікофенолової кислоти або іншого препарату в плазмі крові, який також піддається канальцевій секреції.

Особливості застосування.

Новоутворення

У пацієнтів, які отримують імуносупресивну терапію, у тому числі комбіновану, включаючи препарат Селлсепт®, спостерігається підвищений ризик розвитку лімфом та інших злоякісних новоутворень, особливо шкіри (див. розділ «Побічні реакції»). Цей ризик вочевидь пов'язаний не із застосуванням будь-якого препарату як такого, а з інтенсивністю і тривалістю імуносупресії. Для мінімізації ризику раку шкіри слід обмежити вплив сонячних і ультрафіолетових променів носінням відповідного закритого одягу і використанням сонцезахисних кремів з високим значенням захисного фактора.

Інфекції

У пацієнтів, які отримують імуносупресивну терапію, у тому числі препарат Селлсепт[®], спостерігається підвищений ризик виникнення опортуністичних інфекцій (бактеріальних, грибкових, вірусних і протозойних), інфекцій із летальним наслідком та сепсису (див. розділ «Побічні реакції»). До таких інфекцій належать реактивація латентних вірусних інфекцій, таких як реактивація гепатиту В чи реактивація гепатиту С, та інфекцій, викликаних поліомавірусами (ВК-вірусасоційована нефропатія, прогресивна мультифокальна лейкоенцефалопатія, асоційована з вірусом JC). У пацієнтів-носіїв, які отримували імуносупресивну терапію, повідомлялося про випадки реактивації гепатиту В або гепатиту С. Ці інфекції часто пов'язані із високим загальним імуносупресивним навантаженням і можуть призвести до серйозних чи летальних наслідків, що лікар має взяти до уваги при диференційній діагностиці щодо пацієнтів з імуносупресією з порушеною функцією нирок чи неврологічними симптомами.

Повідомлялося про випадки гіпогаммаглобулінемії у зв'язку з рецидивуючими інфекціями у пацієнтів, які отримують препарат Селлсепт[®] у комбінації з іншими імуносупресантами. У деяких з цих випадків переведення пацієнтів з лікування препаратом Селлсепт[®] на терапію альтернативним імуносупресантом супроводжувалося поверненням рівня IgG у сироватці крові до нормального рівня. У пацієнтів, які отримують терапію препаратом Селлсепт[®] і у яких розвинулись рецидивуючі інфекції, слід визначити рівень імуноглобулінів в сироватці крові. У разі стійкої, клінічно значимої гіпогаммаглобулінемії слід розглянути питання про відповідні клінічні заходи, беручи до уваги потенційні цитостатичні ефекти мікофенолової кислоти на Т- і В-лімфоцити.

Опубліковано повідомлення про бронхоектази у дорослих і дітей, які отримували препарат Селлсепт[®] у комбінації з іншими імуносупресантами. У деяких з цих випадків переведення пацієнтів з лікування препаратом Селлсепт[®] на терапію іншим імуносупресантом призводило до позитивної динаміки респіраторних симптомів. Ризик бронхоектазів може бути пов'язаний із гіпогаммаглобулінемією або із безпосереднім впливом на легені. Також є окремі повідомлення про інтерстиційне захворювання легень і фіброз легень, деякі з них були летальними (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнтам, у яких розвинулися стійкі легеневі симптоми, такі як кашель і задишка, рекомендується пройти обстеження.

Кров та лімфатична система

Пацієнтів, які отримують препарат Селлсепт[®], слід контролювати щодо нейтропенії, яка може бути пов'язана власне з терапією препаратом Селлсепт[®], супутнім застосуванням інших лікарських засобів, із вірусними інфекціями або з поєднанням цих факторів. При лікуванні препаратом Селлсепт[®] необхідно визначати розгорнуту формулу крові протягом першого місяця – щотижнево, протягом другого і третього місяців лікування – два рази на місяць, а далі протягом першого року – щомісячно. При розвитку нейтропенії (абсолютна кількість нейтрофілів < 1300 в 1 мкл) необхідно перервати або припинити лікування препаратом Селлсепт[®].

Повідомлялося про випадки істинної еритроцитарної аплазії у пацієнтів, які отримували лікування препаратом Селлсепт[®] у комбінації з іншими імуносупресантами. Механізм виникнення істинної еритроцитарної аплазії при застосуванні мофетилу мікофенолату невідомий. Істинна еритроцитарна аплазія може бути оборотною при зменшенні дози або припиненні лікування препаратом Селлсепт[®]. Зміни в лікуванні препаратом Селлсепт[®] слід проводити лише при відповідному спостереженні пацієнтів після трансплантації з метою мінімізації ризику відторгнення трансплантата (див. розділ «Побічні реакції»).

Хворих, які приймають препарат Селлсепт[®], потрібно проінформувати про необхідність відразу ж повідомляти лікаря про будь-які ознаки інфекції, кровоточивості (гематом), кровотеч або інші ознаки пригнічення кісткового мозку.

Пацієнтів слід проінформувати про те, що під час лікування препаратом Селлсепт[®] вакцинація може бути менш ефективною і необхідно уникати застосування живих ослаблених вакцин (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Лікарям слід керуватися національними рекомендаціями щодо вакцинації проти грипу.

Шлунково-кишковий тракт

Так як застосування препарату Селлсепт® асоціювалося з підвищеним ризиком побічних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту, включаючи нечасті випадки звиразкування шлунково-кишкового тракту, шлунково-кишкові кровотечі, перфорації шлунково-кишкового тракту, препарат Селлсепт® слід застосовувати з обережністю пацієнтам із активними серйозними захворюваннями шлунково-кишкового тракту.

Препарат Селлсепт® є інгібітором інозинмонофосфатдегідрогенази. Тому слід уникати застосування препарату Селлсепт® пацієнтам із рідкісним спадковим дефіцитом гіпоксантингуанінфосфорибозилтрансферази, таким як синдром Леша–Найєна і Келлі–Зигмільєра.

Взаємодії

Необхідно дотримуватися обережності при переведенні пацієнта з комбінованої терапії, що містить імуносупресанти, які впливають на печінково-кишкову рециркуляцію мікофенолової кислоти, наприклад, циклоспорин та інші препарати, які не мають такого впливу, наприклад, такролімус, сиролімус, белатасепт, або навпаки, оскільки це може призвести до змін експозиції мікофенолової кислоти. Лікарські засоби, які впливають на печінково-кишкову циркуляцію мікофенолової кислоти (наприклад, холестирамін, антибіотики) слід застосовувати з обережністю у зв'язку з їх потенційною можливістю зменшувати рівень у плазмі крові та ефективність препарату Селлсепт® (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Терапевтичний моніторинг мікофенолової кислоти може бути доцільним у разі зміни комбінованої терапії (наприклад, з циклоспорину на такролімус або навпаки) або з метою забезпечення відповідної імуносупресії у пацієнтів з високим імунологічним ризиком (наприклад, ризик відторгнення, лікування із застосуванням антибіотиків).

Не рекомендується призначати препарат Селлсепт® одночасно з азатіоприном, оскільки їх одночасне застосування не вивчалось.

Співвідношення ризик/користь при застосуванні мофетилу мікофенолату у комбінації з такролімусом або сиролімусом не встановлене (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Особливі групи пацієнтів

У пацієнтів літнього віку може спостерігатися підвищення ризику виникнення небажаних явищ, зокрема деяких інфекцій (включаючи інвазивну тканинну цитомегаловірусну інфекцію) і, ймовірно, шлунково-кишкових кровотеч і набряку легень, у порівнянні із пацієнтами молодшого віку (див. розділ «Побічні ефекти»).

Тератогенна дія

Мікофенолат є сильним тератогеном для людини. Повідомлялося про спонтанний аборт (з частотою 45 – 49%) і вроджені вади розвитку (з частотою 23 – 27% за оцінками) після експозиції мофетилу мікофенолату під час вагітності. Тому препарат Селлсепт® протипоказаний під час вагітності, крім випадків, коли немає відповідного альтернативного лікування для запобігання відторгнення трансплантата. Жінок і чоловіків репродуктивного віку слід проінформувати про ризики і необхідність дотримуватися рекомендацій, зазначених у розділі «Застосування у період вагітності або годування груддю» (наприклад, методи контрацепції, тести на вагітність), до, під час і після терапії препаратом Селлсепт®. Лікарям слід впевнитися, що жінки і чоловіки, які приймають мікофенолат, розуміють ризик заподіяння шкоди дитині, необхідність застосування ефективної контрацепції і необхідність негайної консультації з лікарем, якщо є ймовірність настання вагітності.

Контрацепція (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»)

Чіткі клінічні докази вказують на високий ризик викидня та вроджених вад розвитку при застосуванні мофетилу мікофенолату під час вагітності, тому слід вжити всіх заходів, щоб уникнути вагітності під час лікування препаратом Селлсепт®, тому жінкам репродуктивного віку слід застосовувати принаймні один надійний спосіб контрацепції або одночасно два надійні способи контрацепції до початку лікування препаратом Селлсепт®, під час лікування

та протягом шести тижнів після припинення лікування якщо утримання від статевих контактів не є обраним способом контрацепції. Для мінімізації ймовірності неефективності контрацепції та настання незапланованої вагітності віддається перевага одночасному застосуванню двох взаємодоповнюючих способів контрацепції.

Додаткові запобіжні заходи

Пацієнти не повинні здавати кров під час терапії та протягом щонайменше 6 тижнів після припинення прийому мікофенолату. Чоловіки не повинні бути донорами сперми під час терапії та протягом 90 днів після припинення прийому мікофенолату.

Утилізація невикористаного препарату та препарату із простроченим терміном придатності: надходження лікарського засобу у зовнішнє середовище необхідно звести до мінімуму. Лікарський засіб не слід викидати у стічні води і побутові відходи. Для утилізації необхідно використовувати так звану «систему збору відходів» при наявності такої.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Жінки репродуктивного віку

Необхідно уникати вагітності під час застосування мофетилу мікофенолату. Тому жінкам репродуктивного віку слід застосовувати принаймні один надійний спосіб контрацепції до початку лікування препаратом Селлсепт[®], під час лікування та протягом шести тижнів після припинення лікування, якщо утримання від статевих контактів не є обраним способом контрацепції. Віддається перевага одночасному застосуванню двох взаємодоповнюючих способів контрацепції.

Вагітність

Застосування препарату Селлсепт[®] протипоказане під час вагітності, крім випадків, коли немає відповідного альтернативного лікування для запобігання відторгнення трансплантата. Лікування не слід розпочинати жінкам репродуктивного віку без отримання негативних результатів тесту на вагітність, щоб виключити ненавмисне застосування під час вагітності. Жінок і чоловіків репродуктивного віку на початку лікування слід проінформувати про підвищений ризик втрати плода під час вагітності і вроджених вад розвитку, а також проконсультувати щодо попередження і планування вагітності.

До початку лікування препаратом Селлсепт[®] у жінок репродуктивного віку повинні бути два негативні тести сечі або сироваткові тести на вагітність з чутливістю щонайменше 25 мМО/мл для виключення ненавмисного впливу на ембріон мофетилу мікофенолату. Рекомендуються два сироваткові тести або тести сечі на вагітність з чутливістю щонайменше 25 мМО/мл; другий тест рекомендується проводити через 8–10 днів після першого тесту та безпосередньо перед початком застосування мофетилу мікофенолату. При трансплантаціях від померлих донорів, якщо відсутня можливість проведення двох тестів до початку лікування з інтервалом 8–10 днів (з причини невизначеності часового проміжку, коли буде наявний орган для трансплантації), тест на вагітність слід провести безпосередньо перед початком лікування, а наступний – через 8–10 днів.

Тести на вагітність слід повторити, якщо це необхідно з клінічної точки зору (наприклад, після повідомлення про перерву у контрацепції). Результати всіх тестів на вагітність слід обговорити з пацієнтом. Пацієнтів слід проінструктувати про необхідність консультації з лікарем негайно після настання вагітності.

Мікофенолат є сильним тератогеном для людини і характеризується підвищеним ризиком спонтанних абортів і вроджених вад розвитку при експозиції під час вагітності:

- Спонтанні аборти спостерігалися у 45 – 49% вагітних жінок, які отримували мофетилу мікофенолат, у порівнянні з повідомленою частотою 12 – 33% у пацієнтів після трансплантації солідного органа, які отримували лікування іншими імуносупресантами, ніж мофетилу мікофенолат.
- За даними наукової літератури, вроджені вади спостерігалися у 23 – 27% дітей, народжених живими, чиї матері отримували мофетилу мікофенолат під час вагітності (у порівнянні з 2 – 3% дітей, народжених живими, в загальній популяції і приблизно 4

– 5% дітей, народжених живими, чиї матері після трансплантації солідного органу отримували лікування іншими імуносупресантами, ніж мофетилу мікофенолат).

Вроджені вади розвитку, включаючи повідомлення про множинні вроджені вади, спостерігалися у постмаркетинговому періоді у дітей пацієток, які отримували препарат Селлсепт® у комбінації з іншими імуносупресантами під час вагітності. Найчастіше повідомлялося про такі вроджені вади:

- аномалії вуха (наприклад, аномально сформоване або відсутнє зовнішнє/середнє вухо), атрезія зовнішнього слухового проходу;
- вроджена вада серця, наприклад, дефекти міжпередсердної і міжшлуночкової перегородки;
- вроджена вада обличчя, наприклад, розщеплення губи, розщеплення піднебіння, мікрогнатія і гіпертелоризм орбіт;
- аномалії ока (наприклад, колобома);
- вроджені вади пальців (наприклад, полідактилія, синдактилія);
- трахео-езофагеальні вроджені вади (наприклад, атрезія стравоходу);
- вроджені вади нервової системи, такі як незрощення дуг хребців;
- аномалії нирок.

Крім того, були отримані окремі повідомлення про такі вроджені вади:

- мікрофтальмія;
- вроджена кіста судинних сплетінь;
- агенез прозорої перегородки;
- агенез нюхового нерва.

Дослідження на тваринах продемонстрували репродуктивну токсичність.

Годування груддю

Мофетилу мікофенолат виділяється у грудне молоко лактуючих щурів. Невідомо, чи проникає ця діюча речовина у грудне молоко людини. З огляду на ймовірність виникнення серйозних побічних реакцій при застосуванні мофетилу мікофенолату у немовлят, які знаходяться на грудному вигодовуванні, препарат Селлсепт® протипоказаний при годуванні груддю (див. розділ «Протипоказання»).

Чоловіки

Обмежені клінічні дані не вказують на підвищений ризик вроджених вад або викидня, якщо батько піддався впливу мофетилу мікофенолату.

МФК є потужним тератогеном. Невідомо, чи присутня МФК у спермі. Розрахунки на основі даних досліджень на тваринах показують, що максимальна кількість МФК, яка потенційно може бути передана жінці, настільки мала, що ефект малоімовірний. У дослідженнях на тваринах продемонстровано, що мофетилу мікофенолат є генотоксичним при концентраціях, що незначно перевищують терапевтичні експозиції людини, тому неможливо повністю виключити ризик генотоксичного впливу на клітини сперми.

Таким чином, рекомендуються такі запобіжні заходи: сексуально активним пацієнтам чоловічої статі або їх партнеркам рекомендується застосування надійного способу контрацепції під час лікування пацієнта чоловічої статі та принаймні 90 днів після припинення застосування мофетилу мікофенолату. Кваліфікований медичний працівник повинен проінформувати та обговорити з пацієнтами чоловічої статі з репродуктивним потенціалом можливі ризики при зачатті дитини.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Дослідження впливу на швидкість реакції при керуванні транспортними засобами та роботу з машинами і складними механізмами не проводились. Профіль фармакодинаміки і повідомлених побічних реакцій свідчить про те, що такий вплив малоімовірний.

Спосіб застосування та дози.

Лікування препаратом Селлсепт® повинен призначати і контролювати спеціаліст з трансплантації з відповідною кваліфікацією.

Дозування

Профілактика відторгнення нирки

Дорослі

Прийом препарату необхідно починати протягом 72 годин після проведення трансплантації. Хворим із нирковими трансплантатами рекомендується прийом по 1 г двічі на добу (добова доза 2 г).

Діти віком від 2 до 18 років

Рекомендована доза мофетилу мікофенолату становить 600 мг/м² перорально двічі на добу (до максимальної добової дози 2 г). Селлсепт®, капсули, слід призначати лише пацієнтам з площею поверхні тіла не менше 1,25 м². Пацієнтам з площею поверхні тіла від 1,25 до 1,5 м² Селлсепт®, капсули, можна призначати у дозі 750 мг двічі на добу (добова доза – 1,5 г). Пацієнтам з площею поверхні тіла більше 1,5 м² Селлсепт®, капсули, можливо призначати у дозі 1 г двічі на добу (добова доза – 2 г). Оскільки деякі побічні реакції виникають частіше у дітей і підлітків, ніж у дорослих (див. розділ «Побічні реакції»), може виникнути потреба у тимчасовому зниженні дози або припиненні лікування препаратом Селлсепт®. При цьому слід враховувати важливі клінічні фактори, у тому числі тяжкість реакції.

Діти віком до 2 років

Існують обмежені дані щодо безпеки та ефективності препарату для дітей віком до 2 років. У зв'язку з цим наявних даних недостатньо для рекомендацій щодо дозування і тому застосування препарату Селлсепт® дітям віком до 2 років не рекомендується.

Профілактика відторгнення серця

Дорослі

Прийом препарату перорально необхідно починати протягом 5 днів після проведення трансплантації. Хворим із трансплантатом серця рекомендується прийом по 1,5 г двічі на добу (добова доза – 3 г).

Діти

Даних з безпеки та ефективності препарату Селлсепт® для дітей після трансплантації серця немає.

Профілактика відторгнення печінки

Дорослі

Препарат Селлсепт® перорально слід призначати якомога швидше залежно від можливості пацієнта переносити препарат. Рекомендований режим дозування – по 1,5 г 2 рази на добу (добова доза – 3 г).

Діти

Даних з безпеки та ефективності препарату Селлсепт® для дітей після трансплантації печінки немає.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку

Для хворих літнього віку (≥ 65 років) після трансплантації нирки, рекомендована доза становить 1 г 2 рази на добу, а після трансплантації серця і печінки – 1,5 г 2 рази на добу.

Пацієнти з нирковою недостатністю

Хворим з тяжкою хронічною нирковою недостатністю (швидкість клубочкової фільтрації менше 25 мл/хв/1,73 м²), що знаходяться за межами безпосереднього посттрансплантаційного періоду, слід уникати доз, що перевищують 1 г 2 рази на добу. За такими пацієнтами необхідно ретельно спостерігати. Корекція дози хворим із затримкою функції ниркового трансплантата після операції не потрібна (див. розділ «Фармакокінетика»). Немає даних щодо пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю, які перенесли пересадку серця або печінки.

Пацієнти з печінковою недостатністю

Хворим після трансплантації нирки, які мають тяжке ураження паренхіми печінки, корекція дози не потрібна. Даних щодо пацієнтів з тяжким ураженням паренхіми печінки, які перенесли трансплантацію серця, немає.

Лікування протягом епізодів відторгнення

Мікофенолова кислота (МФК) є активним метаболітом мофетилу мікофенолату. Відторгнення ниркового трансплантата не призводить до зміни фармакокінетики мікофенолової кислоти. У таких випадках припинення лікування препаратом Селлсепт® або зменшення його дози не потрібне. Немає обґрунтування щодо необхідності корекції дози при відторгненні трансплантата серця. Немає даних щодо фармакокінетики мікофенолової кислоти під час відторгнення трансплантата печінки.

Спосіб застосування

Пероральне застосування

Запобіжні заходи, яких слід вжити до прийому даного лікарського засобу

Оскільки мофетилу мікофенолат продемонстрував тератогенну дію у щурів і кролів, капсули препарату Селлсепт® не слід відкривати або розламувати з метою уникнення вдихання порошку, що міститься в капсулах препарату Селлсепт®, та його прямого потрапляння на шкіру або слизові оболонки. Якщо це відбулося, потрібно ретельно промити забруднену ділянку шкіри водою з милом, а очі – лише проточною водою.

Діти.

Даних з безпеки та ефективності застосування препарату Селлсепт® для дітей після трансплантації печінки та після трансплантації серця немає. Існують обмежені дані щодо безпеки та ефективності препарату у дітей віком до 2 років після трансплантації нирки.

Передозування.

Дані про передозування мофетилу мікофенолату були отримані в ході клінічних досліджень та післяреєстраційного застосування. У багатьох з них про побічні реакції не повідомлялося. Побічні реакції, що виникли при передозуванні, співпадали з відомим профілем безпеки препарату.

Очікується, що передозування мофетилу мікофенолату може призвести до надмірного пригнічення імунної системи і підвищеної чутливості до інфекцій та пригнічення кісткового мозку (див. розділ «Особливості застосування»). У разі розвитку нейтропенії застосування препарату Селлсепт® слід припинити або знизити дозу препарату (див. розділ «Особливості застосування»).

Не слід очікувати, що клінічно значиму кількість мікофенолової кислоти чи глюкуронід 2-морфолінового ефіру мікофенолової кислоти можна видалити з організму методом гемодіалізу. Препарати, що зв'язують жовчні кислоти, наприклад холестирамін, можуть виводити мікофенолову кислоту з організму, зменшуючи його кишково-печінкову рециркуляцію (див. розділ «Фармакокінетика»).

Побічні реакції.

Дані клінічних досліджень

Основними побічними реакціями, пов'язаними із застосуванням препарату Селлсепт® в комбінації з циклоспорином і кортикостероїдами, є діарея, лейкопенія, сепсис і блювання; існують також дані про підвищення частоти деяких типів інфекцій (див. розділ «Особливості застосування»).

Злоякісні новоутворення

У пацієнтів, які отримують комбіновану імуносупресивну терапію, у тому числі препаратом Селлсепт®, підвищений ризик виникнення лімфом та інших злоякісних новоутворень, зокрема шкіри (див. розділ «Особливості застосування»). Лімфопрліферативні захворювання або лімфоми розвинулися у 0,6 % пацієнтів, які отримували лікування препаратом Селлсепт® (у дозі 2 чи 3 г на добу) у комбінації з іншими імунодепресантами в контрольованих клінічних дослідженнях у пацієнтів після трансплантації нирки (у дозі 2 г), а також після трансплантації серця і печінки і за якими проводили спостереження не менше одного року. Карцинома шкіри (за винятком меланоми) спостерігалася у 3,6 % хворих, злоякісні новоутворення інших типів – у 1,1 % хворих. Трирічні дані з безпеки стосовно пацієнтів після пересадки нирки або серця

не містять інформації про будь-які неочікувані зміни частоти злоякісних новоутворень порівняно з показниками за рік. Після пересадки печінки за хворими спостерігали не менше 1 року, але менше 3 років.

Опортуністичні інфекції

Ризик опортуністичних інфекцій підвищений у всіх пацієнтів; ризик зростав зі збільшенням сумарної дози імунодепресантів (див. розділ «Особливості застосування»). Найчастішими опортуністичними інфекціями у пацієнтів, які отримували препарат Селлсепт® (2 чи 3 г на добу) в комбінації з іншими імунодепресантами в контрольованих клінічних дослідженнях у пацієнтів після пересадки нирки (у дозі 2 г), серця та печінки і за якими проводили спостереження щонайменше протягом року після пересадки нирки (у дозі 2 г), серця та печінки, були кандидоз шкіри і слизових оболонок, цитомегаловірусна віремія/цитомегаловірусний синдром (13,5%), інфекція, спричинена вірусом простого герпесу.

Діти

Тип і частота побічних реакцій в клінічному дослідженні, за участю 92 дітей віком від 2 до 18 років, які отримували мофетилу мікофенолат у дозі 600 мг/м² перорально двічі на день, в цілому були подібними до тих, що спостерігалися у дорослих, які отримували препарат Селлсепт® у дозі 1 г двічі на добу. Однак при порівнянні з дорослими у дітей частіше спостерігалися такі побічні явища, пов'язані з лікуванням, зокрема у дітей віком до 6 років: діарея, сепсис, лейкопенія, анемія та інфекції.

Пацієнти літнього віку

У пацієнтів літнього віку в цілому може бути підвищений ризик побічних реакцій у зв'язку з імуносупресією. У хворих літнього віку при лікуванні препаратом Селлсепт® у складі комбінованої імуносупресивної терапії ризик деяких інфекцій (включаючи тканинні інвазивні форми цитомегаловірусної інфекції), а також можливо шлунково-кишкових кровотеч і набряку легень може бути вищий, ніж у пацієнтів молодшого віку.

Інші побічні реакції

Нижче наведені побічні реакції, які вірогідно або можливо були пов'язані із застосуванням препарату Селлсепт®, були повідомлені у $\geq 1/10$ і у $\geq 1/100$ і $< 1/10$ пацієнтів, які отримували лікування препаратом Селлсепт® у комбінації з циклоспорином та кортикостероїдами в контрольованих клінічних дослідженнях після трансплантації нирки (при застосуванні препарату у дозі 2 г), серця або печінки.

Для визначення частоти побічних реакцій використовують такі категорії: дуже поширені ($\geq 1/10$), поширені ($\geq 1/100$ і $< 1/10$), непоширені ($\geq 1/1000$ і $< 1/100$), рідко поширені ($\geq 1/10000$ і $< 1/1000$), дуже рідко поширені ($< 1/10000$), частота невідома (не може бути розрахована з відомих даних). В кожній частотній групі побічні реакції наведені у порядку зменшення серйозності.

Інфекції та інвазії: дуже поширені – сепсис, кандидоз шлунково-кишкового тракту, інфекції сечових шляхів, інфекція, спричинена вірусом простого герпесу, інфекція, спричинена вірусом оперізувального герпесу; поширені – пневмонія, грип, інфекція дихальних шляхів, кандидоз дихальних шляхів, інфекції шлунково-кишкового тракту, кандидоз, гастроентерит, інфекція, бронхіт, фарингіт, синусит, грибкава інфекція шкіри, кандидоз шкіри, вагінальний кандидоз, риніт.

Доброякісні та злоякісні новоутворення (включаючи кісти та поліпи): поширені – рак шкіри, доброякісне новоутворення шкіри.

Порушення з боку системи крові та лімфатичної системи: дуже поширені – лейкопенія, тромбоцитопенія, анемія (в тому числі гіпохромна анемія), екхімози; поширені – панцитопенія, лейкоцитоз, поліцитемія, петехії, збільшення протромбінового і тромбoplastинового часу.

Порушення обміну речовин, метаболізму: дуже поширені – білірубінемія, підвищення рівня креатиніну, гіперволемія, гіпонатріємія, збільшення маси тіла, підвищення азоту сечовини крові, порушення загоєння ран, гіпопротеїнемія; поширені – ацидоз (метаболічний або респіраторний), гіперкаліємія, гіпоглікемія, гіпокаліємія, гіперглікемія, гіпомагніємія,

гіпокальціємія, гіперхолестеринемія, гіперліпідемія, гіпофосфатемія, гіперурикемія, подагра, анорексія, дегідратація, гіповолемія, гіпоксія, спрага, зменшення маси тіла, алкалоз.

Психічні розлади: поширені – збудження, сплутаність свідомості, депресія, тривога, порушення мислення, безсоння.

Неврологічні розлади: дуже поширені – психомоторне збудження; поширені – судоми, гіпертонус, тремор, сонливість, міастенічний синдром, запаморочення, головний біль, парестезії, порушення смаку, емоційна лабільність, галюцинації, нейропатія, делірій, сухість у роті, психоз.

Кардіальні розлади: дуже поширені – аритмія, брадикардія, серцева недостатність, перикардіальний випіт; поширені – тахікардія, стенокардія, аритмії (суправентрикулярні й шлуночкові екстрасистоли, мерехтіння та тріпотіння передсердь, суправентрикулярні й шлуночкові тахікардії), зупинка серця, застійна серцева недостатність.

Судинні розлади: поширені – артеріальна гіпотензія, у тому числі ортостатична, артеріальна гіпертензія, вазодилатація, тромбоз, легенева гіпертензія, втрата свідомості, вазоспазм, підвищення венозного тиску, артеріальний тромбоз.

Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: дуже поширені – посилення кашлю, фарингіт, пневмонія, бронхіт, бронхіальна астма, риніт, синусит, ателектаз; поширені – плевральний випіт, задишка, кашель, набряк легень, апное, носові кровотечі, кровохаркання, новоутворення, пневмоторакс, посилення виділення мокротиння, зміна голосу, гіпервентиляція, кандидоз дихальних шляхів, гикавка.

Шлунково-кишкові розлади: дуже поширені – блювання, абдомінальний біль, діарея, нудота, диспепсія, анорексія; поширені – шлунково-кишкова кровотеча, перитоніт, кишкова непрохідність, коліт, виразка шлунка, виразка дванадцятипалої кишки, гастрит, езофагіт, стоматит, запор, диспепсія, метеоризм, відрижка, дисфагія, гінгівіт, гіперплазія ясен, гастроентерит, мелена, ураження прямої кишки, виразки в роті.

Розлади з боку гепатобіліарної системи: дуже поширені – холангіт; поширені – гепатит, жовтяниця, гіпербілірубінемія.

Розлади з боку шкіри і підшкірної клітковини: дуже поширені – свербіж, підвищена пітливість; поширені – гіпертрофія шкіри, висипання, акне, алопеція, грибовий дерматит, гірсутизм, шкірні виразки, крововиливи, везикулобульозні висипання.

Розлади з боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини: дуже поширені – судоми в ногах, біль у м'язах, м'язова слабкість; поширені – артралгія, остеопороз.

Розлади з боку сечовидільної системи: дуже поширені – гематурія, некроз ниркових каналців, інфекції сечовивідних шляхів, олігурія; поширені – порушення функції нирок, альбумінурія, дизурія, гідронефроз, імпотенція, пієлонефрит, часте сечовипускання, гематурія, ніктурія, ниркова недостатність, нетримання і затримка сечі, гостра ниркова недостатність, набряк мошонки.

Загальні розлади: дуже поширені – грижі, перитоніт, асцит; поширені – набряк, гарячка, озноб, болі (у тому числі абдомінальні болі, болі в спині, болі в грудній клітці), нездужання, астенія, кісти (у тому числі лімфоцеле і гідроцеле), набряки обличчя, грипopodobний синдром, кровотечі, болі в ділянці таза, целюліт, біль у шиї, блідість шкірних покривів, абсцес.

Лабораторні показники: поширені – підвищення рівня печінкових ферментів, підвищення рівня креатиніну в крові, підвищення рівня лактатдегідрогенази в крові, підвищення рівня сечовини в крові, підвищення рівня лужної фосфатази в крові, зниження маси тіла.

Розлади з боку органів чуття: дуже поширені – амбліопія; поширені – катаракта, кон'юнктивіт, порушення зору, глухота, біль у вухах, крововилив в око.

Ендокринні розлади: поширені – цукровий діабет, захворювання паразитовидних залоз, синдром Кушинга, гіпотиреоз.

Досвід постмаркетингового застосування

Тип побічних реакцій, про які повідомлялося під час постмаркетингового застосування препарату Селлсепт[®], були подібними до таких, що реєструвалися в ході контрольованих досліджень після трансплантації нирок, серця і печінки. Додаткові побічні реакції, про які

повідомлялося при постмаркетинговому застосуванні, описані нижче (частота, якщо відома, вказана у дужках).

Шлунково-кишкові розлади.

Гіперплазія ясен ($\geq 1/100$ і $< 1/10$), коліт, у тому числі цитомегаловірусний коліт ($\geq 1/100$ і $< 1/10$), панкреатит ($\geq 1/100$ і $< 1/10$), атрофія кишкових ворсин.

Розлади, пов'язані з імуносупресією.

Серйозні інфекції, що загрожують життю, в тому числі менінгіт, ендокардит, туберкульоз, атипова мікобактеріальна інфекція. У пацієнтів, які отримують імуносупресивні препарати, в тому числі препарат Селлсепт[®], були випадки ВК-вірусасоційованої нефропатії, а також випадки JC-вірусасоційованої прогресивної мультифокальної лейкоенцефалопатії. Повідомлялося про агранулоцитоз ($\geq 1/1000$ і $< 1/100$) і нейтропенію. Тому рекомендується регулярний моніторинг стану пацієнтів, які отримують препарат Селлсепт[®] (див. розділ «Особливості застосування»). У пацієнтів, які отримували лікування препаратом Селлсепт[®], повідомлялося про випадки апластичної анемії і пригнічення кісткового мозку, деякі з них мали летальний наслідок.

Порушення з боку системи крові та лімфатичної системи.

Були зареєстровані випадки істинної еритроцитарної аплазії у пацієнтів, які отримували лікування препаратом Селлсепт[®] (див. розділ «Особливості застосування»). У пацієнтів, які отримували лікування препаратом Селлсепт[®], повідомлялося про окремі випадки порушення морфології нейтрофілів, у тому числі аномалія Pelger-Huet. Ці зміни не асоціювалися з порушенням функції нейтрофілів і можуть свідчити про зсув вліво показника зрілості нейтрофілів при дослідженні крові, що може помилково сприйматися як ознака інфекції у пацієнтів з імуносупресією, таких як, наприклад, ті, хто отримує лікування препаратом Селлсепт[®].

Реакції гіперчутливості.

Були повідомлення про реакції гіперчутливості, в тому числі про ангіоневротичний набряк і анафілактичну реакцію.

Вагітність, післяпологові і перинатальні стани

Випадки спонтанних абортів спостерігалися у пацієток, які отримували мофетилу мікофенолат, в основному у першому триместрі (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Вроджені захворювання.

Вроджені вади розвитку спостерігалися під час постмаркетингового застосування у дітей, народжених від пацієнтів, які отримували препарат Селлсепт[®] у комбінації з іншими імуносупресантами (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння.

Повідомлялося про окремі випадки інтерстиціального захворювання легень і фіброзу легень, інколи з летальним наслідком, у пацієнтів, які отримували препарат Селлсепт[®] у комбінації з іншими імуносупресивними засобами. Також повідомлялося про бронхоектази у дітей і дорослих (частота невідома).

Розлади імунної системи.

У пацієнтів, які отримували препарат Селлсепт[®] у комбінації з іншими імуносупресивними засобами, повідомлялося про гіпогаммаглобулінемію (частота невідома).

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці. Зберігати в захищеному від світла та вологи місці при температурі не вище 30°C.

Упаковка.

По 10 капсул у блістері, 10 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Грензахерштрассе 124, 4070 Базель, Швейцарія

Дата останнього перегляду.

02.01.2019