

## 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 – 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.

На додаток до інгібування ІМФДГ та пов'язаної з цим депривації лімфоцитів, МФК також впливає на клітинні контрольні точки, відповідальні за метаболічне програмування лімфоцитів. Було продемонстровано при застосуванні людських CD4 Т-клітин, що МФК змінює транскрипційну активність в лімфоцитах з процесів проліферації на процеси катаболізму, значимі для метаболізму та виживаності, що призводить до анергічного стану Т-клітин, в результаті чого клітини перестають реагувати на свій специфічний антиген.

### 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  $AUC_{\text{МФК}}$  (площа під кривою "концентрація-час") становить 94 % від такої ж при його внутрішньовенному введенні. Прийом їжі не впливає на ступінь всмоктування мофетилу мікофенолату ( $AUC_{\text{МФК}}$ ) 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)  $AUC_{\text{МФК}}$  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.

В ранній період після трансплантації (< 40 днів після трансплантації) у пацієнтів з трансплантацією нирки, серця чи печінки середній показник  $AUC$  МФК був приблизно на 30 % меншим і  $C_{\text{max}}$  приблизно на 40 % меншим порівняно з відповідними показниками в пізній період після трансплантації (3-6 місяців після трансплантації).

#### 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<sup>®</sup>, 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.

Кишково-печінкова рециркуляція перешкоджає точному визначенню фармакокінетичних параметрів (окрім абсорбції); можуть бути зазначені лише спостережувані значення. У здорових добровольців та пацієнтів з аутоімунним захворюванням приблизні значення кліренсу становили 10,6 л/годину і 8,27 л/годину відповідно, а значення періоду напіввиведення - 17 годин. У пацієнтів з трансплантацією середні значення кліренсу були більшими (діапазон 11,9-34,9 л/годину), а середні значення періоду напіввиведення - меншими (5-11 годин) і незначно відрізнялися у пацієнтів з трансплантацією нирки, печінки чи серця. У окремих пацієнтів ці параметри елімінації варіюють залежно від супутнього лікування іншими імуносупресантами, часу після трансплантації, концентрації альбуміну в плазмі крові і функції нирок. Ці фактори пояснюють, чому знижується експозиція при супутньому застосуванні препарату Селлсепт<sup>®</sup> із циклоспорином (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій») і чому концентрація в плазмі крові має тенденцію до збільшення з часом порівняно з такою відразу 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 м<sup>2</sup>), 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  $AUC_{0-12}$  для мікофенолової кислоти було порівняне з таким у хворих, у яких трансплантат починав функціонувати після пересадки без затримки. Середнє значення  $AUC_{0-12}$  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 ці процеси залежить від конкретного захворювання. 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/м<sup>2</sup> перорально двічі на день. При застосуванні цієї дози  $AUC_{MФК}$  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  $AUC_{MФК}$  в різних вікових групах була порівняною в ранньому і пізньому посттрансплантаційному періодах.

#### *Пацієнти літнього віку*

Не виявлено, що фармакокінетика мофетилу мікофенолату та його метаболітів змінюється у пацієнтів літнього віку ( $\geq 65$  років) порівняно з молодшими пацієнтами після трансплантації.

#### *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 (0,05–0,20 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. Супутнє застосування препарату Селлсепт® не мало клінічно значимого впливу на фармакокінетику пероральних контрацептивів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

### **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 плазмозна 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 лансопризолом і пантопризолом, спостерігалось зниження експозиції мікофенолової кислоти. Не спостерігалось 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 рециркуляцію (наприклад холестирамін, циклоспорин А, антибіотики).

Необхідно дотримуватися обережності при одночасному прийомі мофетилу мікофенолату з препаратами, що впливають на печінково-кишкову рециркуляцію, 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, спостерігалось зменшення  $AUC_{MFK}$  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 сиролімум або белатасепт і подібні дози препарату Селлсепт® (див. розділи «Особливості застосування»). І навпаки, зміни експозиції мікофенолової кислоти слід очікувати при переведенні пацієнтів з циклоспорину А на один з імуносупресантів, який не впливає на печінково-кишкову циркуляцію.

Антибіотики, які зменшують кількість бактерій, що продукують  $\beta$ -глюкуронідазу, у кишечнику (наприклад аміноглікозиди, цефалоспоринони, фторхінолони та пеніциліни), можуть впливати на печінково-кишкову циркуляцію МФКГ (глюкуроніду мікофенолової 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 пересадженою 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.

#### *Норфлуксацин 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 норфлуксацином 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 впливають на глюкуронізацію МФК, може змінити експозицію МФК. Тому рекомендується проявляти обережність під час застосування цих лікарських засобів одночасно з препаратом Селлсепт®.

#### *Ізавуконазол.*

Збільшення експозиції МФК ( $AUC_{0-\infty}$ ) 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-глюкуронілтрансферази (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 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.

Селлсепт® не має клінічно значимого впливу на фармакодинаміку та фармакокінетику 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<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup>, 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.

Мікофенолова кислота чинить цитостатичний вплив на В- і Т-лімфоцити, і тому можливе збільшення тяжкості перебігу COVID-19 і тому слід розглянути питання про відповідні клінічні заходи.

Повідомлялося про випадки гіпогаммаглобулінемії у зв'язку з рецидивуючими інфекціями у пацієнтів, які отримують препарат Селлсепт<sup>®</sup> у комбінації з іншими імуносупресантами. У деяких з цих випадків переведення пацієнтів з лікування препаратом Селлсепт<sup>®</sup> на терапію альтернативним імуносупресантом супроводжувалося поверненням рівня IgG у сироватці крові до нормального рівня. У пацієнтів, які отримують терапію препаратом Селлсепт<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> у комбінації з іншими імуносупресантами. У деяких з цих випадків переведення пацієнтів з лікування препаратом Селлсепт<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>, слід контролювати щодо нейтропенії, яка може бути пов'язана власне з терапією препаратом Селлсепт<sup>®</sup>, супутнім застосуванням інших лікарських засобів, із вірусними інфекціями або з поєднанням цих факторів. При лікуванні препаратом Селлсепт<sup>®</sup> необхідно визначити 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 недостатності 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-Найена і Келлі-Зигміллера.

### 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, додавання або вилучення препарату, що взаємодіє).

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

Співвідношення ризик/користь при застосуванні мофетилу мікофенолату у комбінації з 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>. 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<sup>®</sup>, тому жінкам репродуктивного віку слід застосовувати принаймні один надійний спосіб контрацепції або одночасно два надійні способи контрацепції до початку лікування препаратом Селлсепт<sup>®</sup>, 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.

### *Навчальні матеріали*

Щоб допомогти пацієнтам уникнути впливу мікофенолату на плід і надати додаткову важливу інформацію про безпеку, власник реєстраційного посвідчення надасть навчальні матеріали для медичних працівників. Навчальні матеріали підкріплять попередження про тератогенність мікофенолату, нададуть поради щодо контрацепції перед початком терапії та вказівки щодо необхідності тестування на вагітність. Жінкам дітородного віку та, у відповідних випадках, пацієнтам чоловічої статі лікар повинен надати повну інформацію про тератогенний ризик та заходи запобігання вагітності.

### *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.

*Вміст натрію.* Препарат містить менше 1 ммоль (23 мг) натрію на 1 капсулу, тому вважається вільним від натрію.

*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<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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

Обмежені дані свідчать, що мікофенолова кислота проникає у грудне молоко людини. З огляду на ймовірність виникнення серйозних побічних реакцій при застосуванні мікофенолової кислоти у немовлят, які знаходяться на грудному вигодовуванні, препарат Селлсепт® протипоказаний при годуванні груддю (див. розділ «Протипоказання»).

#### Чоловіки

Наявні 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 малоймовірний. 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.

### Фертильність

Мофетилу мікофенолат не впливав на фертильність самців щурів в пероральних дозах до 20 мг/кг/день. Системна експозиція в цій дозі у 2-3 рази перевищує клінічну експозицію при застосуванні рекомендованої клінічної дози 2 г/день у пацієнтів з трансплантацією нирки і у 1,3-2 рази перевищує клінічну експозицію при застосуванні рекомендованої клінічної дози 3 г/день у пацієнтів з трансплантацією серця. В дослідженні фертильності та репродуктивної функції у самок щурів пероральні дози 4,5 мг/кг/день спричинили вроджені вади (у тому числі анофтальмію, агнатію та гідроцефалію) у потомства першого покоління, при цьому токсичного впливу на материнський організм не спостерігалось. Системна експозиція в цій дозі становила приблизно половину клінічної експозиції при застосуванні рекомендованої клінічної дози 2 г/день у пацієнтів з трансплантацією нирки і приблизно третину клінічної експозиції при застосуванні рекомендованої клінічної дози 3 г/день у пацієнтів з трансплантацією серця. У самок та потомства не спостерігалось впливу на фертильність чи репродуктивну функцію.

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

Селлсепт® має помірний вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами.

Селлсепт® може спричиняти сонливість, сплутаність свідомості, запаморочення, тремор або артеріальну гіпотензію, і тому пацієнтам рекомендується бути обережними під час керування транспортними засобами або іншими механізмами.

### **Спосіб застосування та дози.**

Лікування повинен призначати і контролювати спеціаліст з трансплантації з відповідною кваліфікацією.

### Дозування

#### Застосування при трансплантації нирки

## *Дорослі*

Прийом 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/м<sup>2</sup> перорально двічі на добу (до максимальної добової дози 2 г). Капсули слід призначати лише пацієнтам з площею поверхні тіла не менше 1,25 м<sup>2</sup>. Пацієнтам з площею поверхні тіла від 1,25 до 1,5 м<sup>2</sup> мофетилу мікофенолат, капсули, можна призначати у дозі 750 мг двічі на добу (добова доза – 1,5 г). Пацієнтам з площею поверхні тіла більше 1,5 м<sup>2</sup> мофетилу мікофенолат, 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. 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.

## Застосування при трансплантації серця

### *Дорослі*

Прийом 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 для дітей після трансплантації серця немає.

## Застосування при трансплантації 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 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 м<sup>2</sup>), 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<sup>®</sup> 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.

### *Діти*

Немає даних щодо лікування першого епізоду або рефрактерного відторгнення після трансплантації у дітей.

### Спосіб застосування

#### Пероральне застосування

#### *Запобіжні заходи, яких слід взяти до прийому даного лікарського засобу*

Оскільки мофетилу мікофенолат продемонстрував тератогенну дію у щурів і кролів, капсули препарату Селлсепт<sup>®</sup> не слід відкривати або розламувати з метою уникнення вдихання порошку, що міститься в капсулах препарату Селлсепт<sup>®</sup>, 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.

Будь-який невикористаний лікарський засіб або його відходи слід утилізувати згідно з місцевими вимогами.

### *Діти.*

Даних з безпеки та ефективності застосування препарату Селлсепт<sup>®</sup> 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.

Немає даних щодо лікування першого епізоду або рефрактерного відторгнення після трансплантації у дітей.



## **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.**

### Резюме профілю безпеки

Найбільш поширеними та/або серйозними побічними реакціями, пов'язаними із застосуванням препарату Селлсепт® у комбінації з циклоспорином і кортикостероїдами, були діарея (до 52,6 %), лейкопенія (до 45,8 %), бактеріальні інфекції (до 39,9 %) і блювання (до 39,1 %). Існують також дані про підвищення частоти деяких типів інфекцій (див. розділ «Особливості застосування»).

У таблиці нижче зазначено побічні реакції, які спостерігалися у клінічних дослідженнях та під час післяреєстраційного застосування, за класами систем органів відповідно до MedDRA та частотою. Відповідна категорія частоти для кожної побічної реакції на препарат заснована на таких критеріях: дуже поширені ( $\geq 1/10$ ), поширені (від  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), непоширені (від  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), рідко поширені (від  $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1000$ ) та дуже рідко поширені ( $< 1/10\ 000$ ). Через значні відмінності, що спостерігаються в частоті певних побічних реакцій для різних показань трансплантації, частота наведена окремо для пацієнтів із трансплантацією нирки, печінки та серця.

| <b>Побічні реакції (MedDRA)</b>  | <b>Трансплантація нирки</b> | <b>Трансплантація печінки</b> | <b>Трансплантація серця</b> |
|--|-----------------------------|-------------------------------|-----------------------------|
| <b>Клас системи органів</b>  | Частота                     | Частота                       | Частота                     |
| <b>Інфекції та інвазії</b>   |                             |                               |                             |
| Бактеріальні інфекції  | Дуже поширені               | Дуже поширені                 | Дуже поширені               |
| Грибкові інфекції  | Поширені                    | Дуже поширені                 | Дуже поширені               |
| Протозойні інфекції  | Непоширені                  | Непоширені                    | Непоширені                  |
| Вірусні інфекції   | Дуже поширені               | Дуже поширені                 | Дуже поширені               |
| <b>Новоутворення доброякісні, злоякісні та неуточної етіології (включаючи кісти та поліпи)</b> |                             |                               |                             |
| Доброякісне новоутворення шкіри  | Поширені                    | Поширені                      | Поширені                    |
| Лімфома  | Непоширені                  | Непоширені                    | Непоширені                  |

|   |               |               |               |
|---|---------------|---------------|---------------|
| Лімфопроліферативне захворювання  | Непоширені    | Непоширені    | Непоширені    |
| Новоутворення   | Поширені      | Поширені      | Поширені      |
| Рак шкіри   | Поширені      | Непоширені    | Поширені      |
| <b>Порушення з боку крові та лімфатичної системи</b>                              |               |               |               |
| Анемія  | Дуже поширені | Дуже поширені | Дуже поширені |
| Істинна еритроцитарна аплазія   | Непоширені    | Непоширені    | Непоширені    |
| Недостатність кісткового мозку  | Непоширені    | Непоширені    | Непоширені    |
| Екхімози  | Поширені      | Поширені      | Дуже поширені |
| Лейкоцитоз  | Поширені      | Дуже поширені | Дуже поширені |
| Лейкопенія  | Дуже поширені | Дуже поширені | Дуже поширені |
| Панцитопенія  | Поширені      | Поширені      | Непоширені    |
| Псевдолімфома   | Непоширені    | Непоширені    | Поширені      |
| Тромбоцитопенія   | Поширені      | Дуже поширені | Дуже поширені |
| <b>Порушення обміну речовин і харчування</b>                                      |               |               |               |
| Ацидоз  | Поширені      | Поширені      | Дуже поширені |
| Гіперхолестеринемія   | Дуже поширені | Поширені      | Дуже поширені |
| Гіперглікемія   | Поширені      | Дуже поширені | Дуже поширені |
| Гіперкаліємія   | Поширені      | Дуже поширені | Дуже поширені |
| Гіперліпідемія  | Поширені      | Поширені      | Дуже поширені |
| Гіпокальціємія  | Поширені      | Дуже поширені | Поширені      |
| Гіпокаліємія  | Поширені      | Дуже поширені | Дуже поширені |
| Гіпомагніємія   | Поширені      | Дуже поширені | Дуже поширені |
| Гіпофосфатемія  | Дуже поширені | Дуже поширені | Поширені      |
| Гіперурикемія   | Поширені      | Поширені      | Дуже поширені |
| Подагра   | Поширені      | Поширені      | Дуже поширені |
| Зменшення маси тіла   | Поширені      | Поширені      | Поширені      |
| <b>Порушення з боку психіки</b>   |               |               |               |
| Сплутаність свідомості  | Поширені      | Дуже поширені | Дуже поширені |
| Депресія  | Поширені      | Дуже поширені | Дуже поширені |
| Безсоння  | Поширені      | Дуже поширені | Дуже поширені |
| Збудження   | Непоширені    | Поширені      | Дуже поширені |
| Тривожність   | Поширені      | Дуже поширені | Дуже поширені |
| Порушення мислення  | Непоширені    | Поширені      | Поширені      |
| <b>Порушення з боку нервової системи</b>  |               |               |               |
| Запаморочення   | Поширені      | Дуже поширені | Дуже поширені |
| Головний біль   | Дуже поширені | Дуже поширені | Дуже поширені |
| Гіпертонус  | Поширені      | Поширені      | Дуже поширені |
| Парестезія  | Поширені      | Дуже поширені | Дуже поширені |
| Сонливість  | Поширені      | Поширені      | Дуже поширені |
| Тремор  | Поширені      | Дуже поширені | Дуже поширені |
| Судоми  | Поширені      | Поширені      | Поширені      |
| Порушення смаку   | Непоширені    | Непоширені    | Поширені      |
| <b>Порушення з боку серця</b>   |               |               |               |
| Тахікардія  | Поширені      | Дуже поширені | Дуже поширені |
| <b>Порушення з боку судин</b>   |               |               |               |
| Артеріальна гіпертензія   | Дуже поширені | Дуже поширені | Дуже поширені |
| Артеріальна гіпотензія  | Поширені      | Дуже поширені | Дуже поширені |
| Лімфоцеле   | Непоширені    | Непоширені    | Непоширені    |
| Венозний тромбоз  | Поширені      | Поширені      | Поширені      |
| Вазодилатація   | Поширені      | Поширені      | Дуже поширені |
| <b>Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння</b> |               |               |               |
| Бронхоектази  | Непоширені    | Непоширені    | Непоширені    |
| Кашель  | Дуже поширені | Дуже поширені | Дуже поширені |
| Задишка   | Дуже поширені | Дуже поширені | Дуже поширені |

|                                      |                     |                     |                     |
|--------------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Інтерстиціальне захворювання легенів | Непоширені          | Дуже рідко поширені | Дуже рідко поширені |
| Плевральний випіт                    | Поширені            | Дуже поширені       | Дуже поширені       |
| Фіброз легенів                       | Дуже рідко поширені | Непоширені          | Непоширені          |

#### **Порушення з боку шлунково-кишкового тракту**

|                                   |               |               |               |
|-----------------------------------|---------------|---------------|---------------|
| Здуття живота                     | Поширені      | Дуже поширені | Поширені      |
| Абдомінальний біль                | Дуже поширені | Дуже поширені | Дуже поширені |
| Коліт                             | Поширені      | Поширені      | Поширені      |
| Запор                             | Дуже поширені | Дуже поширені | Дуже поширені |
| Зниження апетиту                  | Поширені      | Дуже поширені | Дуже поширені |
| Діарея                            | Дуже поширені | Дуже поширені | Дуже поширені |
| Диспепсія                         | Дуже поширені | Дуже поширені | Дуже поширені |
| Езофагіт                          | Поширені      | Поширені      | Поширені      |
| Відрижка                          | Непоширені    | Непоширені    | Поширені      |
| Метеоризм                         | Поширені      | Дуже поширені | Дуже поширені |
| Гастрит                           | Поширені      | Поширені      | Поширені      |
| Шлунково-кишкова кровотеча        | Поширені      | Поширені      | Поширені      |
| Виразка шлунково-кишкового тракту | Поширені      | Поширені      | Поширені      |
| Гіперплазія ясен                  | Поширені      | Поширені      | Поширені      |
| Кишкова непрохідність             | Поширені      | Поширені      | Поширені      |
| Виразки ротової порожнини         | Поширені      | Поширені      | Поширені      |
| Нудота                            | Дуже поширені | Дуже поширені | Дуже поширені |
| Панкреатит                        | Непоширені    | Поширені      | Непоширені    |
| Стоматит                          | Поширені      | Поширені      | Поширені      |
| Блювання                          | Дуже поширені | Дуже поширені | Дуже поширені |

#### **Порушення з боку імунної системи**

|                       |            |                     |                     |
|-----------------------|------------|---------------------|---------------------|
| Гіперчутливість       | Непоширені | Поширені            | Поширені            |
| Гіпогаммаглобулінемія | Непоширені | Дуже рідко поширені | Дуже рідко поширені |

#### **Порушення з боку гепатобіліарної системи**

|  |            |               |               |
|--|------------|---------------|---------------|
| Підвищення рівня лужної фосфатази в крові    | Поширені   | Поширені      | Поширені      |
| Підвищення рівня лактатдегідрогенази в крові | Поширені   | Непоширені    | Дуже поширені |
| Підвищення рівнів печінкових ферментів       | Поширені   | Дуже поширені | Дуже поширені |
| Гепатит                                      | Поширені   | Дуже поширені | Непоширені    |
| Гіпербілірубінемія                           | Поширені   | Дуже поширені | Дуже поширені |
| Жовтяниця                                    | Непоширені | Поширені      | Поширені      |

#### **Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини**

|                   |          |               |               |
|-------------------|----------|---------------|---------------|
| Акне              | Поширені | Поширені      | Дуже поширені |
| Алопеція          | Поширені | Поширені      | Поширені      |
| Висипання         | Поширені | Дуже поширені | Дуже поширені |
| Гіпертрофія шкіри | Поширені | Поширені      | Дуже поширені |

#### **Порушення з боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини**

|                   |          |          |               |
|-------------------|----------|----------|---------------|
| Артралгія         | Поширені | Поширені | Дуже поширені |
| М'язова слабкість | Поширені | Поширені | Дуже поширені |

#### **Порушення з боку нирок та сечовидільних шляхів**

|                                     |               |               |               |
|-------------------------------------|---------------|---------------|---------------|
| Підвищення рівня креатиніну в крові | Поширені      | Дуже поширені | Дуже поширені |
| Підвищення рівня сечовини в крові   | Непоширені    | Дуже поширені | Дуже поширені |
| Гематурія                           | Дуже поширені | Поширені      | Поширені      |
| Порушення функції нирок             | Поширені      | Дуже поширені | Дуже поширені |

## Загальні порушення та стани в місці введення

|  |               |               |               |
|--|---------------|---------------|---------------|
| Астенія  | Дуже поширені | Дуже поширені | Дуже поширені |
| Озноб  | Поширені      | Дуже поширені | Дуже поширені |
| Набряк   | Дуже поширені | Дуже поширені | Дуже поширені |
| Грижа  | Поширені      | Дуже поширені | Дуже поширені |
| Нездужання   | Поширені      | Поширені      | Поширені      |
| Болі   | Поширені      | Дуже поширені | Дуже поширені |
| Підвищення температури тіла  | Дуже поширені | Дуже поширені | Дуже поширені |
| Гострий запальний синдром, асоційований з інгібіторами синтезу пурину <i>de novo</i> | Непоширені    | Непоширені    | Непоширені    |

## Опис окремих побічних реакцій

### *Злоякісні новоутворення*

У пацієнтів, які отримують режими імуносупресивної терапії, у тому числі комбінації лікарських засобів, включаючи Селлсепт<sup>®</sup>, підвищений ризик виникнення лімфом та інших злоякісних новоутворень, зокрема шкіри (див. розділ «Особливості застосування»). 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.

### *Інфекції*

У всіх пацієнтів, які отримували лікування імуносупресантами, підвищений ризик бактеріальних, вірусних та грибкових інфекцій (деякі з них можуть призвести до летального наслідку), у тому числі спричинених збудниками опортуністичних інфекцій, а також реактивації латентної вірусної інфекції. Цей ризик зростає зі збільшенням загального імуносупресивного навантаження (див. розділ «Особливості застосування»). Найбільш серйозними інфекціями були сепсис, перитоніт, менінгіт, ендокардит, туберкульоз та атипова мікобактеріальна інфекція. Найбільш поширеними опортуністичними інфекціями у пацієнтів із трансплантатом нирки, серця та печінки, які отримували Селлсепт<sup>®</sup> (2 г або 3 г на добу) з іншими імуносупресантами в контрольованих клінічних дослідженнях та яких спостерігали протягом щонайменше 1 року, були кандидоз шкіри та слизових оболонок, ЦМВ-віремія/синдром та простий герпес. Частка пацієнтів із ЦМВ-віремією/синдромом становила 13,5%. У пацієнтів, які отримували лікування імуносупресантами, у тому числі препаратом Селлсепт<sup>®</sup>, повідомлялося про випадки ВК-вірусної нефропатії, а також випадки JC-вірусної прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії.

### *Порушення з боку крові та лімфатичної системи*

Цитопенії, у тому числі лейкопенія, анемія, тромбоцитопенія та панцитопенія, є відомими ризиками, асоційованими із застосуванням мофетилу мікофенолату, і можуть призводити або сприяти виникненню інфекцій та кровотеч (див. розділ «Особливості застосування»). Повідомлялося про агранулоцитоз та нейтропенію; тому рекомендується регулярне спостереження за пацієнтами, які отримують Селлсепт<sup>®</sup> (див. розділ «Особливості застосування»). Надходили повідомлення про випадки анемії та недостатності кісткового мозку в пацієнтів, які отримували Селлсепт<sup>®</sup>, деякі з випадків мали летальний наслідок.

Повідомлялося про випадки істинної еритроцитарної аплазії у пацієнтів, які отримували Селлсепт<sup>®</sup> (див. розділ «Особливості застосування»).

У пацієнтів, які отримували Селлсепт<sup>®</sup>, повідомлялося про окремі випадки порушення морфології нейтрофілів, у тому числі аномалія Пельгера – Хюета (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, в тому числі спричиненою застосуванням препарату Селлсепт<sup>®</sup>.

#### *Порушення з боку шлунково-кишкового тракту*

Найсерйознішими порушеннями з боку шлунково-кишкового тракту були утворення виразки та кровотеча, які є відомими ризиками, пов'язаними із застосуванням мофетилу мікофенолату. Під час базових клінічних досліджень зазвичай повідомляли про виразки слизової оболонки ротової порожнини, стравоходу, шлунка, дванадцятипалої кишки та кишечника, часто ускладнені кровотечею, а також гематемезисом, меленою та геморагічними формами гастриту та коліту. Однак найбільш поширеними порушеннями з боку шлунково-кишкового тракту були діарея, нудота та блювання. При ендоскопічному обстеженні пацієнтів із діареєю, пов'язаною із застосуванням препарату Селлсепт<sup>®</sup>, були виявлені окремі випадки атрофії кишкових ворсинок (див. розділ «Особливості застосування»).

#### *Гіперчутливість*

Повідомлялося про реакції гіперчутливості, включаючи ангіоневротичний набряк та анафілактичні реакції.

#### *Вагітність, післяпологові та перинатальні стани*

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

#### *Вроджені захворювання.*

Під час післяреєстраційного застосування спостерігалися вроджені вади розвитку у дітей, матері яких під час вагітності отримували Селлсепт<sup>®</sup> 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 легенів і фіброзу легенів, деякі з летальним наслідком, у пацієнтів, які отримували Селлсепт<sup>®</sup> у комбінації з іншими імуносупресантами. Також повідомлялося про бронхоектази у дітей і дорослих.

#### *Порушення з боку імунної системи*

У пацієнтів, які отримували Селлсепт<sup>®</sup> у комбінації з іншими імуносупресантами, повідомлялося про гіпогаммаглобулінемію.

#### *Загальні порушення та стани в місці введення*

У базових дослідженнях дуже часто повідомлялося про набряки, у тому числі периферичні, обличчя та мошонки. Також дуже часто повідомлялося про м'язово-скелетний біль, такий як міалгія, а також біль у шиї та спині.

Гострий запальний синдром, асоційований з інгібіторами синтезу пурину *de novo*, описаний за даними досвіду післяреєстраційного застосування як парадоксальна прозапальна реакція, пов'язана із застосуванням мофетилу мікофенолату та мікофенолової кислоти, і характеризується лихоманкою, артралгією, артритом, болем у м'язах та підвищенням рівня маркерів запалення. Опубліковані описи клінічних випадків свідчать про швидке покращення стану після припинення застосування лікарського засобу.

### Особливі групи пацієнтів

#### *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/м<sup>2</sup> 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.

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через національну систему звітності (<https://aisf.dec.gov.ua>).

**Термін придатності.** 3 роки.

#### **Умови зберігання.**

Зберігати у недоступному для дітей місці. Зберігати в захищеному від світла та вологи місці при температурі не вище 25 °С.

#### **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.**

Вурмісвег, 4303 Кайсераугст, Швейцарія

Грензахерштрассе 124, 4058 Базель, Швейцарія