

Қазақстан Республикасы  
Денсаулық сақтау министрлігі  
Фармация комитеті төрағасының  
2018 жылғы 26 желтоқсанда  
№ N018964 бұйрығымен  
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік затты медициналық  
қолдану жөніндегі нұсқаулық**

**Селлсепт**

**Саудалық атауы**

Селлсепт

**Халықаралық патенттелмеген атауы**

Микофенол қышқылы

**Дәрілік түрі**

250 мг капсулалар

**Құрамы**

Бір капсуланың құрамында

*белсенді зат* - 250 мг микофенолат мофетил,

*қосымша заттар*: желатинделген крахмал, натрий кроскармеллозасы, повидон (K90), магний стеараты,

*капсула құрамы*: корпус – темірдің (III) қызыл тотығы E172, темірдің (III) сары тотығы E172, титанның қостотығы E171, желатин, қақпақша – индигокармин E132, титанның қостотығы E171, желатин, баспа сиясы.

**Сипаттамасы**

Қара сиямен "CellSept 250" жазуы бар көгілдір түсті мөлдір емес қақпақшасы мен қара сиямен "Roche" жазуы бар қоңыр түсті мөлдір емес корпусы бар қатты желатинді капсулалар.

Капсулалардың ішінде – ішінара түйіртпектелген ақтан ақ дерлік түске дейінгі ұсақ түйіршіктелген ұнтақ.

**Фармакотерапиялық тобы**

Антинеопластикалық және иммуномодуляциялайтын препараттар. Иммуносупрессанттар. Селективті иммуносупрессанттар. Микофенол қышқылы.

АТХ коды L04AA06

**Фармакологиялық қасиеттері**

**Фармакокинетикасы**

### *Сіңуі*

Ішу арқылы қабылдаудан кейін микофенолат мофетилінің (ММФ) тез және толық сіңуі және жүйе алдындағы толық метаболизмі жүріп, белсенді метаболит – микофенол қышқылы (МФҚ) түзіледі. Бүйрек трансплантациясынан соң жедел қабылданбай ажыраудың бәсеңдеу көрсеткіштері айғақтайтындай, Селлсепт препаратының иммунодепрессант ретіндегі әсері МФҚ концентрациясымен өзара байланысты болады. Ішу арқылы қабылдау кезінде микофенолат мофетилінің биожетімділігі, «концентрация – уақыт» қисығы астындағы аудан ( $AUC_{MФҚ}$ ) шамасына сәйкес, оны вена ішіне енгізу кезіндегісінен, орта есеппен, 94% құрайды. Ас ішу бүйрек трансплантациясынан кейінгі пациенттерде тәулігіне екі рет 1,5 г дозада микофенолат мофетилінің сіңу дәрежесіне ( $AUC_{MФҚ}$ ) ықпал етпейді. Алайда, препаратты қабылдау кезінде МФҚ  $C_{max}$  ас ішкен уақытта 40% төмендейді. Ішу арқылы қабылдаудан кейін плазмадан микофенолат мофетилінің концентрациялары анықталмайды.

### *Таралуы*

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

### *Метаболизмі*

МФҚ негізінен глюкуронилтрансферазаның (UGT1A9 изоформасы) әсер етуімен метаболизденіп, фармакологиялық белсенді емес МФҚ фенолды глюкуронидін (МФҚГ) түзеді. *In vivo* МФҚГ бауыр-ішектегі кері айналым барысында бос МФҚ айналады. Қосалқы ацилглюкуронид те түзіледі. Ацилглюкуронид фармакологиялық тұрғыда белсенді әрі, болжамды түрде, ММФ жағымсыз әсерлерінің кейбіріне (диарея, лейкопения) себеп болады.

### *Шығарылуы*

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

Клиникалық тұрғыда айқындалатын МФҚ және МФҚГ концентрациялары гемодиализ арқылы шығарылмайды. Алайда, аса жоғары МФҚГ концентрацияларында (> 100 мкг/мл) оның аздаған бөлігі шығарылуы мүмкін.

Холестирамин типті өт қышқылдарының секвестранттары  $AUC_{MФҚ}$  мәнін төмендетіп, бауыр-ішек кері айналымын тоқтатады.

МФҚ фармакокинетикасы бірнеше тасымалдаушы қосылыстарға байланысты. Органикалық аниондардың тасымалдаушы полипептиді (ОАТП) және көптеген дәрілік төзімділікпен астасқан 2 ақуыз (КДТАА2) МФҚ

фармакокинетикасына қатысады; ОАТІ изоформалары, ҚДТАА 2 және сүт безі обырына төзімді ақуыз (СБОТА) глюкуронидтер өт экскрециясымен байланыстырған тасымалдаушы қосылыстар болып табылады. Көптеген дәрілік төзімділікпен астасқан 1 ақуыз (ҚДТАА1) МФҚ тасымалдауға да қабілетті, алайда оның әсері, бүкіл көрінісі бойынша, сіңірілу үдерісімен шектеледі. Бүйректе МФҚ және оның метаболиттері органикалық аниондардың бүйректік тасымалдаушы полипептидтерімен ықтималды өзара әрекеттеседі.

Трансплантациядан кейінгі ерте кезеңде (бүйрек, жүрек немесе бауырын ауыстырып салудан соң 40 күнге дейін), трансплантациядан кейінгі кешірек кезеңге қарағанда (ауыстырып салудан соң 3-6 ай),  $AUC_{MФҚ}$  орта шамалары шамамен 30% төмен болды, ал ең жоғары концентрациялары шамамен 40% төмен болды.

### Пациенттердің ерекше топтары

#### *Бүйрек жеткіліксіздігі*

Ауыр созылмалы бүйрек жеткіліксіздігі (шумақтық сүзіліс жылдамдығы < 25 мл/мин/1.73 м<sup>2</sup>) бар пациенттерде препарат бір рет қабылданған зерттеуде (6 пациенттен тұратын топта)  $AUC_{MФҚ}$  мәні дені сау еріктілердегіден және бүйрек зақымдануы аз білінетін пациенттердегіден 28-75% көбірек болды. Бүйрек жеткіліксіздігі ауыр пациенттерде бір реттік дозасын қабылдаудан кейін  $AUC_{MФҚ}$  мәні дені сау еріктілердегіден және бүйрек зақымдануы орташа пациенттердегіден 3-6 есе көбірек болды, бұл бүйрекпен МФҚГ шығарылуы туралы белгілі деректерге сай келеді. Созылмалы бүйрек жеткіліксіздігінің ауыр дәрежесіндегі пациенттерде микофенолат мофетилінің бірнеше реттік дозаларын қабылдау зерттелмеген. Ауыр созылмалы бүйрек жеткіліксіздігінде көп реттік ММФ енгізілуі бойынша зерттеулер жүргізілмеген. Ауыр дәрежедегі созылмалы бүйрек жеткіліксіздігінен зардап шегетін жүрегі мен бауырын ауыстырып салудан кейінгі пациенттерге қатысты деректер жоқ.

#### *Бүйректік трансплантат функциясының кешеуілдеуі*

Ауыстырып салудан соң бүйрек трансплантатының функциясы қалпына келуінің іркілісі бар пациенттерде несептегі МФҚ  $AUC_{0-12}$  орташа мәні ауыстырып салудан кейін трансплантат кідіріссіз жұмыс істей бастаған пациенттермен салыстырмалы болды. Плазмадағы МФҚГ  $AUC_{0-12}$  орташа мәні трансплантат ауыстырып салудан кейін кідіріссіз жұмыс істей бастаған пациенттердегіден 2-3 есе артық болды. Бүйрек трансплантаты функциясының қалпына келуінің іркілісі бар пациенттерде қан плазмасында МФҚ бос фракциясының транзиторлы жоғарылауын байқауға болады. Сірә, осы пациенттерде Селлсепт препаратының дозасын түзету қажет емес.

#### *Бауыр зақымдануы бар пациенттер*

Алкогольді бауыр циррозына шалдыққан еріктілерде ішу арқылы ММФ қабылдаудан кейін МФҚ және МФҚГ фармакокинетикасында өзгерістер анықталмаған, бұл бауыр зақымдануы ММФ тағайындауға қарсы көрсетілім емес екенін көрсетеді. Бауыр патологиясының осы үдеріске ықпалы нақты бір ауруға байланысты болуы ықтимал. Өт жолдарының зақымдануы басым

болатын ауру жағдайында (мысалы, бастапқы билиарлы цирроз) МФҚ және МФҚГ фармакокинетикасында болуы мүмкін өзгерістерді жоққа шығаруға болмайды.

### *Балалар*

Бүйрегін ауыстырып салған балалар жасындағы 49 пациентте тәулігіне екі рет 600 мг/м<sup>2</sup> дозада (ең жоғары - тәулігіне екі рет 1 г дейін) ішу арқылы ММФ қабылдаудан кейін МФҚ АUC мәні трансплантациядан кейінгі ерте және кеш кезеңде препаратты тәулігіне екі рет 1 г дозада қабылдаған бүйрегін ауыстырып салудан кейінгі ересек пациенттердегі осындаймен салыстырмалы болды. Трансплантация жасалған ерте және кеш кезеңдегі жас топтары арасында МФҚ АUC мәндерінің айырмашылығы болмаған.

### *Егде жастағы пациенттер*

Егде және қарттық ( $\geq 65$  жас) жастағы пациенттерде препарат фармакокинетикасы зерттелмеген.

### *Ішуге арналған контрацептивтер қабылдайтын пациенттер*

Селлсепт препаратын бірге қолдану ішуге арналған контрацептивтер фармакокинетикасына ықпал етпейді. Трансплантаттарсыз 18 әйелдің қатысуымен жүргізілген зерттеуде 3 етеккір оралымы бойына Селлсепт препаратын құрамында этинилэстрадиол (0.02-0.04 мг) және левоноргестрел (0.05-0.2 мг), дезогестрел (0.15 мг) немесе гестоден (0.05-0.1 мг дейін) бар біріктірілген ішуге арналған контрацептивтермен бір мезгілде қабылдағанда Селлсепт препаратының ішуге арналған контрацептивтердің әсер етуімен овуляцияны бәсеңдетуге клиникалық мәнді әсері анықталмаған. Прогестерон, лютеиндеуші гормон (ЛГ) және фолликул-стимуляциялаушы гормон (ФСГ) концентрациялары елеусіз өзгеріске ұшыраған.

### **Фармакодинамикасы**

Микофенолат мофетил (ММФ) микофенол қышқылының (МФҚ) 2-морфолиноэтил эфирі түрінде болады. МФҚ ДНҚ құрылымына кірігусіз *de novo* гуанозин нуклеотидтерінің синтезін бәсеңдететін инозинмонофосфатдегидрогеназаның (ИМФДГ) қуатты, селективті, бәсекелі емес және қайтымды тежегіші.

МФҚ, басқа жасушаларға қарағанда, лимфоциттерге аса айқын цитостатикалық әсер көрсетеді, өйткені Т- және В-лимфоциттер пролиферациясы *de novo* пуриндер синтезіне өте күшті тәуелденеді, ал осы тұста басқа типті жасушалар «қайта жойылатын» метаболизм жолдарына көшуі мүмкін.

### **Қолданылуы**

Бүйрек, жүрек, бауыр аллотрансплантатының жедел қабылданбай ажырау реакциясының профилактикасы үшін циклоспоринмен және кортикостероидтармен *біріктірілген ем* құрамында

### **Қолдану тәсілі және дозалары**

Селлсепт препаратымен емдеуді ағзаны ауыстырып салу бойынша білікті мамандар жүргізуі тиіс.

## Бүйрек трансплантатының қабылданбай ажырау профилактикасы

### *Ересектер*

Препарат қабылдауды трансплантациядан кейін 72 сағат ішінде бастау қажет. Бүйрек трансплантаттары бар науқастарға циклоспоринмен және кортикостероидтармен біріктірілген ем құрамында тәулігіне екі рет 1 г (тәуліктік доза 2 г) қабылдау ұсынылады.

## Жүрек трансплантатының қабылданбай ажырау профилактикасы

### *Ересектер*

Препарат қабылдауды трансплантациядан кейін 5 күн ішінде бастау қажет. Ұсынылатын дозалау режимі – тәулігіне 2 рет 1.5 г (тәуліктік доза 3 г).

## Бауыр трансплантатының қабылданбай ажырау профилактикасы

### *Ересектер*

Препаратты вена ішіне енгізуді трансплантациядан кейінгі алғашқы 4 күн ішінде бастап, артынша ішу арқылы қабылдауға көшу қажет (пациентке препараттың жағымды болу мүмкіндігіне қарай). Ұсынылатын дозалау режимі – тәулігіне 2 рет 1.5 г (тәуліктік доза 3 г).

## Айрықша жағдайларда дозалануы

### *Егде жастағы және қарттық жастағы пациенттер*

Бүйрегін ауыстырып салған егде және қарттық жастағы пациенттерде ұсынылатын доза тәулігіне 2 рет 1 г, жүрек немесе бауырды ауыстырып салудан соң тәулігіне 2 рет 1.5 г құрайды («Айрықша нұсқаулар» бөлімін қараңыз).

### *Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттер*

Ауыр дәрежедегі созылмалы бүйрек жеткіліксіздігі (шумақтық сүзіліс жылдамдығы  $< 25$  мл/мин/1.73 м<sup>2</sup>) бар бүйрек трансплантациясынан кейінгі пациенттерде трансплантациядан соң бірден препаратты күніне екі рет 1 г-ден асып кететін дозада қолданудан сақтану керек. Ондай пациенттерді мұқият қадағалап отыру қажет. Бүйрек трансплантаты функциясының кідірісі бар пациенттерде дозаны түзету қажет емес. Ауыр дәрежедегі созылмалы бүйрек жеткіліксіздігінен зардап шегетін жүрек немесе бауыр трансплантациясынан кейінгі пациенттерге қатысты деректер жоқ.

### *Бауырдың ауыр жеткіліксіздігі бар пациенттер*

Бауырын ауыстырып салған және бауыр паренхимасы ауыр зақымданған пациенттерге дозаны түзету қажет емес. Жүрегін ауыстырып салған бауыр паренхимасының зақымдануы ауыр пациенттерге қатысты деректер жоқ.

## Трансплантат қабылданбай ажырауы кезіндегі емдеу

Микофенол қышқылы (МФҚ) микофенолат мофетилинің белсенді метаболиті болып табылады. Бүйрек трансплантатының қабылданбай ажырауы МФҚ фармакокинетикасы өзгерістеріне әкелмейді; Селлсепт препаратының дозасын азайту немесе емді тоқтату қажет емес. Трансплантаттың қабылданбай ажырауынан кейін Селлсепт препаратының дозасын түзетуге қандай да бір негіздер жоқ. Бауыр трансплантатының қабылданбай ажырау кезеңіне қатысты фармакокинетикалық деректер жоқ.

## Балалар

Капсула құрамында индигокармин бояғышы болуына орай, препарат балалар мен 18 жасқа дейінгі жасөспірімдерге қолдануға ұсынылмайды.

#### Емдеуді бастар алдындағы сақтану шаралары

Үй қояндары мен егеуқұйрықтарға жүргізілген зерттеулерде микофенолат мофетилінің тератогенді әсер көрсетуіне байланысты, капсула ішіндегі зат терімен немесе шырышты қабықтармен тікелей жанасып кетпес үшін Селлсепт препаратының капсуласын ашуға немесе сындыруға болмайды. Жанасу жағдайында тиіп кеткен бөліктерді ұнтақпен, сабынды сумен мұқият жуып алып, көзді ағынды сумен жуып-шаю қажет.

#### **Жағымсыз әсерлері**

Атап көрсетілген жағымсыз құбылыстар клиникалық зерттеулер жүргізу барысында тіркелген.

Селлсепт препаратын циклоспоринмен және кортикостероидтармен біріктіріп қабылдаумен байланысты негізгі жағымсыз құбылыстар өзінде диарея, лейкопения, сепсис пен құсуды қамтиды, сонымен қатар инфекцияның кейбір түрлерінің аса жоғары жиілікте даму жағдайларына айғақтар бар.

#### *Қатерлі жаңа түзілімдер*

Дәрілік препараттар біріктірілімі, соның ішінде Селлсепт қамтылатын иммуносупрессиялық ем қабылдайтын пациенттерде лимфоманың және басқа да, әсіресе, терінің қатерлі жаңа түзілімдерінің жоғары даму қаупі бар. Бүйрегін (2 г доза қабылдау деректері), жүрегін және бауырын ауыстырып салған және кемінде 1 жыл қадағаланған пациенттерде бақыланатын клиникалық зерттеулерде басқа иммунодепрессанттармен біріктіріп Селлсепт (тәулігіне 2 немесе 3 г дозада) қабылдайтын науқастардың 0.6%-да лимфопрлиферациялық аурулар немесе лимфомалар дамыды. Тері обыры (меланоманы қоспағанда) пациенттердің 3.6%-да; басқа типті қатерлі жаңа түзілімдер пациенттердің 1.1%-да дамыған. Бүйрегін немесе жүрегін ауыстырып салудан кейінгі пациенттерде үш жылдық қауіпсіздік деректері, 1 жыл ішіндегі көрсеткіштермен салыстырғанда, қатерлі жаңа түзілімдерге шалдығу көрсеткішінде қандай да бір күтпеген өзгерістер анықталмаған. Бауырын ауыстырып салудан соң пациенттер кемінде 1 жыл, бірақ 3 жылдан аз уақыт қадағаланды.

#### *Оппортунистік инфекциялар*

Трансплантация жасалған барлық пациенттерде оппортунистік инфекциялар қаупі жоғары, әрі иммунсупрессия дәрежесінің артуымен жоғарылайды. Бүйрегін (2 г доза қабылдау деректері), жүрегін және бауырын ауыстырып салудан кейін 1 жыл бойы қадағаланған пациенттерде басқа иммунодепрессанттармен біріктіріп Селлсепт препаратын (тәулігіне 2 немесе 3 г) қолдану кезінде бақыланатын клиникалық зерттеулерде ең жиі инфекциялар терінің және шырышты қабықтардың кандидозы, цитомегаловирустық (ЦМВ) инфекция: ЦМВ виремия/ЦМВ синдромы және Herpes simplex болды. ЦМВ виремия/ЦМВ синдромы жағдайларының саны 13.5% құрады.

### *Егде және қарттық жастағы пациенттер*

Егде және қарттық жастағы (> 65 жас) пациенттерде иммунитеттің төмендеуіне орай жағымсыз реакциялардың даму қаупі жоғары. Иммуносупрессиялық емнің бір бөлігі ретінде Селлсепт қабылдайтын егде жастағы пациенттер кейбір инфекциялардың (манифестік цитомегаловирустық инфекцияның тіндік инвазиялық түрлерін қоса) жоғары даму қаупіне бейім, сонымен қатар, жасырақ пациенттерге қарағанда, асқазан-ішектен қан кетулер мен өкпе ісінуі көбірек болуы мүмкін.

#### *Басқа жағымсыз реакциялар:*

Төменде тиісті бақыланатын клиникалық зерттеулерде  $\geq 1/10$  және  $\geq 1/100$ -ден бастап  $< 1/10$  дейінгі адам санымен бүйрек (2 г доза қабылдау деректері), жүрек және бауыр трансплантаттары бар пациенттер хабарлаған Селлсепт препаратын қабылдаумен байланысты ықтималдық үлесі көп немесе аз жағымсыз реакциялар тізбесі берілген.

Төменде бүйрек, жүрек және бауыр трансплантаттары бар пациенттерде дамыған циклоsporинмен және кортикостероидтармен біріктірілген Селлсепт препаратын қабылдаумен байланысты ықтималдық үлесі көп немесе аз жағымсыз реакциялар тізбесі берілген.

Жүйе-ағза кластары шегінде жағымсыз реакциялар жиілігін сипаттауға келесі жиілік санаттары пайдаланылады: өте жиі ( $\geq 1/10$ ), жиі ( $\geq 1/100$  және  $< 1/10$ ), жиі емес ( $\geq 1/1000$  және  $< 1/100$ ), сирек ( $\geq 1/10\ 000$  және  $< 1/1000$ ), өте сирек ( $< 1/10\ 000$ ), белгісіз (қолда бар деректер жүзінде бағалау мүмкін емес). Әр топта жағымсыз реакциялар мәнінің кему ретімен берілген.

#### *Өте жиі:*

- сепсис, асқазан-ішек жолы кандидозы, несеп шығару жолдарының инфекциялары, қарапайым герпес, белдемелі теміреткі
- лейкопения, тромбоцитопения, анемия
- құсу, іштің ауыруы, диарея, жүрек айнуы

#### *Жиі:*

- пневмония, тұмау, тыныс жолдарының инфекциялары, тыныс алу ағзаларының кандидозы, асқазан-ішек инфекциялары, кандидоз, гастроэнтерит, инфекциялар, бронхит, фарингит, синусит, терінің зеңді инфекциялары, тері кандидозы, қынаптық кандидоз, ринит
- тері обыры, терінің қатерсіз жаңа түзілімдері
- панцитопения, лейкоцитоз
- ацидоз, гиперкалиемия, гипокалиемия, гипергликемия, гипوماгнемия, гипокальциемия, гиперхолестеринемия, гиперлипидемия, гипофосфатемия, гиперурикемия, подагра, анорексия
- ажитация, сананың шатасуы, депрессия, мазасыздық, ойлаудың бұзылуы, ұйқысыздық
- құрысулар, гипертония, тремор, ұйқышылдық, миастениялық синдром, бас айналу, бас ауыру, парестезиялар, дәм сезудің бұрмалануы
- тахикардия
- гипотония, гипертония, тамырлар кеңеюі

- плевралық жалқық, ентігу, жөтел
- гепатит, сарғаю, гипербилирубинемия
- терінің гипертрофиясы, тері бөртпесі, акне, алопеция
- бүйрек функциясының бұзылулары
- артралгия
- ісінулер, қызба, қалтырау, ауыру, дімкәстану, астения
- бауыр ферменттері белсенділігінің жоғарылауы, креатинин деңгейінің көтерілуі, лактатдегидрогеназа деңгейінің жоғарылауы, мочеви́на деңгейінің артуы, сілтілі фосфатаза деңгейінің артуы, салмақ төмендеуі

#### Тіркеуден кейінгі кезеңдегі жағымсыз реакциялар

Селлсепт препаратын қабылдаған тіркеуден кейінгі кезеңде хабарланған жағымсыз реакциялар бүйрек, жүрек және бауыр трансплантаттары бар пациенттердің қатысуымен бақыланатын зерттеулер аясында тіркелгендерге ұқсас. Тіркеуден кейінгі кезеңде хабарланған қосымша жағымсыз реакциялар туындау жиілігі санаттарының жақшаларда көрсетілуімен төменде сипатталған.

#### *Асқазан-ішек жолы тарапынан бұзылулар*

Қызылиектер гиперплазиясы ( $\geq 1/100$ -ден  $< 1/10$  дейін), колит, цитомегаловирусты колитті қоса ( $\geq 1/100$ -ден  $< 1/10$  дейін), панкреатит ( $\geq 1/100$ -ден  $< 1/10$  дейін), ішек түктерінің атрофиясы.

#### *Инфекциялар*

Күрделі, өмірге қатерлі инфекциялар, менингит, эндокардит, туберкулез және атипиялық микобактериялық инфекцияларды қоса.

Иммунодепрессанттармен, соның ішінде Селлсепт қабылдаған пациенттерде ВК вирусымен байланысты нефропатия жағдайлары, сондай-ақ JC вирусымен байланысты үдемелі мультифокальді лейкоэнцефалопатия жағдайлары тіркелді.

Агранулоцитоз ( $\geq 1/1000$ -ден  $< 1/100$  дейін) және нейтропения жағдайлары жөнінде хабарламалар түскен; осыған орай, Селлсепт қабылдайтын пациенттерді жүйелі мониторингпен қамтамасыз ету кеңесі беріледі. Селлсепт қабылдаған пациенттерде кейбіреуі өліммен аяқталған апластикалық анемия және сүйек кемігі функциясының бәсеңдеу жағдайлары да хабарланған.

#### *Қан және лимфа жүйесі тарапынан бұзылулар*

Селлсепт қабылдаған пациенттерде парциальді қызыл жасушалы аплазия жағдайлары тіркелді.

Жүре пайда болған Пельгер-Хьюит гранулоцит ядросының құрылым аномалиясын қоса, нейтрофилдердің атипиялық морфологиясының бірлі-жарым жағдайлары байқалды. Аталған өзгерістер нейтрофилдер функциясының бұзылуымен байланысты емес. Осы өзгерістер «солға қарай жылжу» түрінде болады, бұл иммунитеті әлсіреген пациенттерде, мысалы, Селлсепт қабылдаған пациенттерде инфекция белгісі ретінде қате түсіндірілуі мүмкін.

#### *Жоғары сезімталдық реакциялары*



Ангиневроздық ісіну мен анафилаксиялық реакцияны қоса, аса жоғары сезімталдық реакцияларының даму хабарламалары түскен.

*Жүктілік және босанудан кейінгі әрі перинатальді кезеңдердегі жай-күйлер*  
Селлсепт қабылдаған пациент әйелдерде бірінші триместрде жиірек жүктіліктің мерзімінен бұрын тоқтау жағдайлары байқалған.

*Туа біткен даму ақаулары*

Басқа иммунодепрессанттармен біріктіріп Селлсепт қабылдаған пациент балаларда маркетингтен кейінгі кезеңде туа біткен даму ақаулары байқалған.

*Тыныс алу, кеуде қуысы және көкірек ортасы ағзалары тарапынан бұзылулар*

Басқа иммунодепрессанттармен біріктіріп Селлсепт қабылдаған пациенттерде кейбірі өліммен аяқталған интерстициальді өкпе ауруының және өкпе фиброзының жағдайлары жөнінде жекелеген хабарламалар түскен. Балалар мен ересектерде бронхоэктаздар туралы да хабарланған (жиілігі белгісіз).

*Иммундық жүйе тарапынан бұзылулар*

Басқа иммунодепрессанттармен біріктіріп Селлсепт қабылдаған пациенттерде гипогаммаглобулинемия жағдайлары хабарланған (жиілігі белгісіз).

### **Қолдануға болмайтын жағдайлар**

- микофенолат мофетиліне, микофенол қышқылына немесе препарат компоненттерінің кез келгеніне жоғары сезімталдық
- Селлсепт тиімділігі жоғары контрацепция дәрілерін пайдаланбайтын ұрпақ өрбіту жасындағы әйелдерге тағайындалмау керек
- препаратты жүктілік кезеңінде кездейсоқ қолдануға жол бермес үшін ұрпақ өрбіту жасындағы әйелдерде Селлсепт препаратымен емделуді жүктіліктің бар-жоғына алдын-ала тест өткізусіз бастауға болмайды
- Селлсепт, трансплантаттың ажырауын болдырмау үшін басқа баламалы ем болмаған жағдайларды қоспағанда, жүктілік кезінде тағайындалмауы керек
- Селлсепт бала емізетін әйелдерге қарсы көрсетілімді
- капсулалар қабығында индигокармин бояғышының болуына байланысты балалар мен 18 жасқа дейінгі жасөспірімдерге қарсы көрсетілімді

### **Дәрілермен өзара әрекеттесуі**

*Ацикловир*

Микофенолат мофетил мен ацикловир бір мезгілде қолданылғанда плазмада ацикловирді бөлек қолдану кезіндегіден жоғарырақ ацикловир концентрациясы байқалды. МФҚГ (МФҚ фенолды глюкуронидтері) фармакокинетикасының өзгерістері тым аз болды (МФҚГ 8% ұлғайды) және клиникалық мәнді болып саналмайды. Ацикловир сияқты, МФҚГ плазмалық концентрациялары бүйрек жеткіліксіздігінде артады, микофенолат мофетилі

мен ацикловирдің, сондай-ақ оның ізашарларының, мысалы, валацикловирдің өзекшелік секрецияға қатысты бәсекелесу ықтималдығы бар, бұл екі дәрілік заттың да концентрацияларын әріқарай арттыруы мүмкін.  
*Антацидтер және протон сорғысы тежегіштері (ПСТ)*

Селлсепт препаратын антацидтермен (алюминий және магний гидроксиді) және протон сорғысы тежегіштерімен (лансопразол және пантопразол) МФҚ концентрациясының төмендеуі байқалды. PST препараттарымен бір мезгілде және оларсыз Селлсепт препаратын қабылдаған пациенттерде трансплантаттың қабылданбай ажырау жиілігін салыстырғанда елеулі айырмашылық байқалмаған. Осы қорытынды теория жүзінде антацидтерге де қатысты болады, өйткені Селлсепт препаратымен бір мезгілде магний және алюминий гидроксидтерін қабылдағанда МФҚ концентрациясы Селлсепт препаратын PST-мен бір мезгілде қабылдау кезіндегіден едәуір аз дәрежеде төмендейді.

*Бауыр-ішек кері айналымын бөгейтін дәрілік препараттар (мысалы, холестирамин, циклоспорин А, антибиотиктер)*

Селлсепт препараты тиімділігінің ықтималды төмендеуіне орай, бауыр-ішек кері айналымын бөгейтін дәрілік заттармен бірге сақтықпен пайдалану керек.

*Холестирамин*

Дені сау еріктілерде ММФ 1.5 г бір реттік дозасын тағайындаудан кейін 4 күн бойы тәулігіне 3 рет 4 г холестираминді алдын ала қабылдау аясында  $AUC_{\text{МФҚ}}$  40% азаюы байқалды. Селлсепт препараты тиімділігінің төмендеуі ықтималдығының жоғары екеніне орай, бір мезгілде тағайындағанда сақ болу қажет.

*Циклоспорин А*

Циклоспорин А микофенолат мофетилінің фармакокинетикасына ықпал етпейді. Алайда, циклоспоринді бір мезгілде қабылдауды тоқтатқанда  $AUC_{\text{МФҚ}}$  шамамен 30% ұлғаюын күтуге болады. Циклоспорин А МФҚ бауыр-ішек кері айналымын бөгейді, бұл бүйрек трансплантациясынан соң Селлсепт пен циклоспорин А қабылдайтын пациенттерде МФҚ экспозициясының, сиролimus немесе белатасепт және Селлсепт препаратының ұқсас дозаларын қабылдайтын пациенттермен салыстырғанда, 30-50% төмендеуіне әкеледі. Ал, керісінше, МФҚ экспозиция өзгерісін пациенттерді А циклоспоринінен МФҚ энтерогепатиттік кері айналымын бөгемейтін иммунодепрессанттардың біреуіне ауыстырғанда күтуге болады. Ішекте  $\beta$ -глюкуронидаза өндіретін бактериялардың жойылуына әкелетін антибиотиктер (мысалы, аминогликозидтер, цефалоспориндер, фторхинолондар және пенициллиндер тобының антибиотиктері) МФҚГ/МФҚ бауыр-ішек қайта айналымын бұзуы мүмкін, бұл өз кезегінде МФҚ жүйелік экспозициясының төмендеуіне әкелуі мүмкін.

*Клавулан қышқылымен біріктірілген ципрофлоксацин және амоксициллин*

Клавулан қышқылымен біріктірілген ципрофлоксацин немесе амоксициллинді ішу арқылы қабылдаудан кейінгі күндері тікелей жасалған бүйрек трансплантациясынан соң пациенттерде МФҚ ең аз концентрациясының шамамен 50% төмендеуі байқалады. Бактерияға қарсы

емді жалғастырғанда осы әсері төмендейді, ал емді тоқтатқан соң жоғалады. Осы құбылыстың клиникалық мәні белгісіз, өйткені ең аз концентрация өзгерісі МФҚ жиынтық экспозиция өзгерісін талапқа сай көріністемеуі мүмкін. Осылайша, трансплантат дисфункциясының клиникалық белгілері болмаса, әдетте, Селлсепт препаратының дозасын өзгерту қажет емес. Дегенмен де, біріктірілген ем кезінде және антибиотиктермен емдеуден кейін бірден клиникалық бақылауды қамтамасыз ету керек.

#### *Норфлоксацин және метронидазол*

Дені сау еріктілерде Селлсепт препаратын норфлоксацинмен немесе метронидазолмен қатарлас қолданғанда елеулі өзара әрекеттесу байқалмаған. Дегенмен де, Селлсепт препаратын бір рет қабылдаудан кейін норфлоксацин мен метронидазол біріктірілімі МФҚ экспозиция деңгейін шамамен 30% төмендетеді.

#### *Триметоприм/сульфаметоксазол*

МФҚ биожетімділігіне ықпалы байқалмаған.

Глюкуронизацияға әсер ететін препараттар (мысалы, изавуконазол, телмисартан)

МФҚ глюкуронизациясын тежейтін препараттарды бір мезгілде қабылдау оның экспозициясының артуына әкелуі мүмкін. Осыған ұқсас препараттарды Селлсепт препаратымен бір мезгілде тағайындаған кезде сақ болу керек.

#### *Изавуконазол*

Изавуконазолды бір мезгілде қолданғанда МФҚ  $AUC_{0-\infty}$  35%-ға ұлғайғаны анықталды.

#### *Телмисартан*

Селлсепт препараты мен телмисартанды қатарлас қабылдау МФҚ концентрациясын шамамен 30% төмендеткен. Телмисартан пероксисомдық пролифераторлармен белсенділенген гамма-рецептор экспрессиясының күшеюі есебінен МФҚ шығарылуын өзгертеді, өз кезегінде, бұл UGT1A9 гені экспрессиясы мен белсенділігінің күшеюіне әкеледі. Телмисартанды қатарлас қабылдаумен/онсыз Селлсепт алатын пациенттерде трансплантаттың қабылданбай ажырау, трансплантаттан айрылу немесе жағымсыз құбылыстар туындау жағдайларының жиілігін салыстырғанда, фармакокинетикалық дәрілік өзара әрекеттесудің клиникалық зардаптары анықталмаған.

#### Ганцикловир

Селлсепт препараты мен ганцикловир фармакокинетикасына бүйрек жеткіліксіздігінің белгілі әсерін ескеріп, ұсынылатын микофенолат дозалары бір рет ішу арқылы қабылданатын және ганцикловир вена ішіне енгізілетін зерттеу нәтижелері бойынша осы екі препаратты (өзекшелік секреция үдерісінде бәсекелесетін) бір мезгілде қолданудың МФҚ және ганцикловир концентрацияларын арттыратынын жорамалдауға болады. МФҚ фармакокинетикасының елеулі өзгерісі күтілмейді, сондықтан Селлсепт препаратының дозасын түзету қажет емес. Егер Селлсепт және ганцикловир (немесе оның ізашарлары, мысалы, валганцикловир) бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде қолданылса, ганцикловир дозасын таңдау және науқастарды мұқият қадағалау қажет.

### Ішуге арналған контрацептивтер

Селлсепт препаратын бірге қабылдау ішуге арналған контрацептивтер фармакокинетикасы мен фармакодинамикасына әсерін тигізбейді.

### Рифампицин

Селлсепт препаратын (циклоспоринсіз) рифампицинмен бірге енгізу МФҚ экспозициясының ( $AUC_{0-12}$ ) 18%-70% төмендеуіне әкелді. Рифампицин бірге тағайындалғанда МФҚ экспозициясын бақылау және клиникалық тиімділігін сақтау үшін тиісінше Селлсепт препаратының дозасын түзету ұсынылады.

### Севеламер

Селлсепт препаратын севеламер препаратымен бірге қолданғанда қандай да бір клиникалық зардаптарсыз (яғни, трансплантаттың қабылданбай ажырауынсыз) МФҚ  $C_{max}$  және  $AUC_{0-12}$ , тиісінше, 30% және 25% төмендеуі білінді. Алайда, МФҚ сіңірілу әсерін азайта түсу үшін севеламер қабылдаудан, кем дегенде, бір сағат бұрын немесе одан кейін үш сағаттан соң Селлсепт енгізу ұсынылады. Севеламерден тыс, фосфаттық байланысатын басқа заттарды қатарлас қолдану деректері жоқ.

### Такролимус

Селлсепт препаратымен және такролимуспен емделе бастаған бауыр трансплантаты бар пациенттерде МФҚ AUC немесе  $C_{max}$  мәндері өзгермеген. Салыстыру үшін, такролимус AUC шамамен 20% ұлғаюы бауыр трансплантациясынан соң такролимус қабылдайтын пациенттерге Селлсепт препаратының дозаларын (күніне 2 рет 1,5 г) көп рет енгізгенде байқалды. Дегенмен де, бүйрек трансплантациясынан кейінгі пациенттерде Селлсепт препаратын қабылдау кезінде такролимус концентрациялары өзгермеген.

### Тірі вакциналар

Тірі вакциналарды иммундық жауабы әлсіз пациенттерге енгізуге болмайды. Басқа вакциналарға жауап ретінде антиденелердің түзілуі төмендеуі мүмкін.

### *Басқа потенциалды өзара әрекеттесулер*

Пробенецид пен микофенолат мофетилін бір мезгілде қолданғанда маймылдар плазмасында МФҚГ AUC 3 есе ұлғаюы білінді. Осылайша, өзекшелік секрецияға ұшырайтын басқа дәрілік заттар МФҚГ-мен бәсекелесуі мүмкін, бұл МФҚГ немесе өзі де өзекшелік секрецияға ұшырайтын басқа препараттың плазмадағы концентрациясының ұлғаюына алып келеді.

### **Айрықша нұсқаулар**

#### *Жаңа түзілімдер*

Селлсепт қамтылатын дәрілік заттар біріктірілуімен иммундепрессанттар негізінде ем қабылдайтын пациенттер, атап айтқанда, терінің лимфомалары мен басқа қатерлі ісіктері дамитын жоғары қауіп тобында болады. Аталған қауіп, сірә, қандай да бір агентті пайдаланумен емес, иммунсупрессия қарқынына және ұзақтығына байланысты.

Тері обырының жоғары даму қауіпі бар барлық науқастардағы сияқты, жабық киім киюмен және қорғау факторы мәні жоғары күннен қорғайтын кремдер пайдаланумен күн және ультракүлгін сәулелерінің әсерін шектеу керек.

## *Инфекциялар*

Селлсепт препаратын қоса, иммуносупрессиялық ем қабылдайтын пациенттер, сепсис пен өліммен аяқталатын басқа инфекцияларды қоса, оппортунистік (бактериялық, зендік, вирустық және протозойлық) инфекциялардың жоғары даму қаупіне бейім. Ондай жағдайлар жасырын вирустық инфекцияның, мысалы, В немесе С гепатитінің немесе полиомавирустар туғызған инфекциялардың (ВК-вирустық нефропатия, JC-вируспен астасқан ҮМЛ жағдайлары) қайта белсенділенуін қамтиды. Иммуносупрессиялық ем қабылдаған В немесе С гепатиттері вирустарын тасымалдаушы науқастарда В немесе С гепатиттері вирустарының қайта белсенділенуі салдарынан гепатит даму жағдайлары хабарланған. Бұл инфекциялар жоғары жалпы иммуносупрессиялық жүктемемен жиі байланысты және дәрігерлер бүйрек функциясының бұзылуы немесе неврологиялық симптомдар білінетін иммунитеті әлсіреген пациенттердің дифференциялық диагностикасы кезінде ескеруге тиісті өліммен аяқталуға дейін апаратын ауыр зардаптарға әкелуі мүмкін.

Басқа иммуносупрессиялық препараттармен біріктіріп Селлсепт қабылдаған пациенттерде қайталамалы инфекциялармен астасқан гипогаммаглобулинемия дамыған жағдайлар байқалды. Осы жағдайлардың кейбірінде Селлсепт қабылдаудан баламалы иммуносупрессантқа ауысу IgG сарысулық деңгейлерінің қалыпқа түсуіне алып келді. Селлсепт қабылдау аясында қайталамалы инфекциялары бар пациенттерде қанда да иммуноглобулиндер деңгейін бақылау қажет. Ұзаққа созылатын клиникалық мәнді гипогаммаглобулинемия жағдайында микофенол қышқылының Т-және В-лимфоциттерге күшті цитостатикалық әсерін ескеріп, емді қайта қарау қажеттілігін қарастыру керек.

Басқа иммунодепрессанттармен біріктіріп Селлсепт қабылдаған ересектер мен балаларда бронхоэктаздар дамуы туралы бірқатар есеп жарияланған. Осы жағдайлардың кейбірінде Селлсепт препаратынан басқа иммунодепрессантқа көшу респираторлы симптомдар жақсаруына алып келді. Бронхоэктаздар даму қаупі гипогаммаглобулинемиямен немесе өкпеге тікелей әсер етумен байланысты болуы мүмкін. Кейбіреулері өлімге соқтыруы мүмкін интерстициальді өкпе ауруы және өкпе фиброзы туралы жекелеген хабарламалар да бар. Пациенттерде өкпе симптомдарының, мысалы, жөтел мен еңтігудің даму жағдайларына мұқият талдау жасау ұсынылады.

### *Қан тұзу жүйесі және иммундық жүйе*

Селлсепт қабылдайтын пациенттер препарат қабылдаудың өзінен, қатарлас препараттарды қабылдаудан, вирустық инфекциялардан немесе аталған себептердің қандай да бір біріктірілімінен болуы мүмкін нейтропенияның дамуы тұрғысынан мониторингтен өткізіледі. Селлсепт қабылдайтын пациенттер емдеудің алғашқы айында апта сайын, екінші және үшінші айының ішінде айына екі рет, ал артынан бірінші жыл ішінде ай сайын толық қан талдауын тапсыруы тиіс. Нейтропения (нейтрофилдердің абсолютті саны

<  $1.3 \times 10^3$ /мкл) дамуында Селлсепт препаратын қабылдауды ұзу немесе тоқтату мақсатқа сай болуы мүмкін.

Парциальді қызыл жасушалы аплазияның (ПҚЖА) даму жағдайлары басқа иммуносупрессиялық препараттармен біріктіріп Селлсепт қабылдаған пациенттерде байқалған. Микофенолат мофетилін қолданғанда ПҚЖА даму механизмі белгісіз. Препарат дозасын азайтудан немесе оны тоқтатудан кейін ПҚЖА қайтымды болуы мүмкін. Ағзалар трансплантациясы жасалған пациенттерде Селлсепт препаратымен емдеуге өзгерістерді трансплантаттың қабылданбай ажырау қаупін төмендету мақсатында мұқият қадағалаумен жүргізу қажет.

Селлсепт қабылдайтын пациенттер инфекцияның, қанағыштықтың, қан кетудің кез келген белгілері немесе сүйек кемігі функциясы бәсеңдеуінің басқа белгілері туралы дәрігерге бірден мәлімдеу қажеттілігінен хабардар болуы тиіс.

Пациенттерді Селлсепт препаратымен емделу кезінде вакцинация тиімділігі аз болуы мүмкін екенінен хабардар ету керек; тірі әлсіретілген вакциналарды қолданудан сақтану қажет. Тұмауға қарсы вакцинация жасауға рұқсат етіледі. Вакциналар тағайындалғанда ұлттық нұсқауларды жетекшілікке алған жөн.

#### *Асқазан-ішек жолы*

Селлсепт препаратын қабылдау, АІЖ шырышты қабығының ойық жаралануын, асқазан-ішектен қан кетулерді, АІЖ тесілуін қоса, асқазан-ішек жолы тарапынан болатын жағымсыз реакциялардың жоғары даму қаупімен қатар жүруі мүмкін. Препаратты ас қорыту жолының өршу сатысындағы ауыр аурулары бар пациенттерде қолданғанда сақ болу қажет.

Селлсепт ИМФДГ (инозин моно фосфат дегидрогеназа) тежегіші болып табылады. Сондықтан, генетикалық текте сирек тұқым қуалайтын гипоксантигуанин фосфорибозилтрансфераза тапшылығы (Леш-Найен және Келли-Зигмиллер синдромы) бар пациенттерде оны қолдануға болмайды.

#### *Өзара әрекеттесулер*

Құрамында бауырдағы МФҚ кері айналымын бөгейтін иммунодепрессанттар, мысалы, циклоспорин бар препараттар енгізу көзделетін біріктірілген емнен ондай әсері жоқ, мысалы, такролимус, сиролимус, белатасепт қолданылатын немесе керісінше басқа емге ауысқанда сақтық таныту керек, өйткені бұл МФҚ тиімділігінің өзгерістеріне әкелуі мүмкін. Бауыр-ішектегі МФҚ қайта айналымын бөгейтін басқа класс препараттары (мысалы, холестирамин, антибиотиктер), олардың плазмадағы Селлсепт препаратының концентрациясын және оның тиімділігін төмендетуге қуатты әсеріне байланысты сақтықпен пайдаланылу керек.

Біріктірілген емнен ауысқанда (мысалы, циклоспориннен такролимуске, немесе керісінше), сондай-ақ иммуносупрессияның адекватты деңгейін сақтау мақсатында трансплантат қабылданбай ажырауының қаупі жоғары пациенттерде немесе антибиотиктерді бір мезгілде қабылдағанда МФҚ дәрілік мониторинг жүргізу керек.

Селлсепт азатиопринмен бір мезгілде қолдануға ұсынылмайды, өйткені олардың бір мезгілде қабылдау кезіндегі өзара әрекеттесуіне зерттеу жүргізілмеген.

Бір мезгілде ММФ және такролимус немесе сиролимус қолданудың қауіп/пайда арақатынасы анықталмаған.

#### *Пациенттердің ерекше санаттары*

Егде жастағы пациенттерде, жасырақ пациенттермен салыстырғанда, кейбір инфекциялар (инвазиялық тіндік цитомегаловирустық инфекцияны қоса) және, мүмкін, АІЖ-нан қан кету және өкпе ісінуі сияқты жағымсыз құбылыстардың даму қаупі жоғары.

#### *Тератогенді әсері*

Микофенолаттың қуатты тератогенді әсері бар. Жүктілік кезінде ММФ қолданудан кейін өздігінен болатын түсіктер (45-49%) және туа біткен даму ақаулары (23-27%) жағдайлары хабарланған. Сондықтан Селлсепт жүктілік кезінде трансплантаттың қабылданбай ажырауына жол бермейтін баламалы емдеу әдістері болмаған жағдайда қарсы көрсетілді. Ұрпақ өрбіту жасындағы ер және әйел жынысты пациенттер қауіптер туралы мәліметтенген болуы және Селлсепт препаратымен емделуге дейін, ем кезінде және одан кейін тестіден өткізілуі және контрацепция әдістеріне қатысты нұсқауларды қадағалауы тиіс. Емдеуші дәрігер міндеті - микофенолат қабылдайтын әйелдер мен ерлердің сәбиге зиян келуі мүмкін қауіпті, тиімді контрацепция қажеттілігін, сондай-ақ жүктіліктің бар-жоғына күдік туындаған жағдайда дереу дәрігерге қаралу қажеттілігін түсініп алуын қамтамасыз ету.

#### *Контрацепция*

Селлсепт жоғары тиімді контрацепция әдістерін пайдаланбайтын ұрпақ өрбіту жасындағы әйелдерде қолдануға қарсы көрсетілді.

Микофенолат мофетилді қабылдау кезінде өздігінен болатын түсіктің және туа біткен ақаулардың дамуының расталған қаупі болуына байланысты емдеу кезінде жүктілікті болдырмау үшін мүмкін болатын барлық шараларды жасау керек.

Ұрпақ өрбіту жасындағы әйелдер Селлсепт препаратымен ем басталар алдында, емделу кезінде және емді тоқтатудан кейін 6 апта бойы контрацепцияның ең болмаса бір сенімді әдісін пайдалануы тиіс; жыныстық қатынастан бас тарту жағдайлары қосылмайды. Контрацепцияның пайдаланылатын әдісінің тиімсіздігінің және қалаусыз жүктіліктің қаупін азайту үшін бір мезгілде контрацепцияның 2 тәсілін пайдаланған дұрыс.

Ұрпақ өрбіту функциясы қалыпты ер жынысты пациенттерге емделу кезінде және ол аяқталған соң 90 күн бойы мүшеқап пайдалануға кеңес беру керек. Ұрық сұйықтығының құйылу қаупіне байланысты, ұрықтандыру қабілеті бар пациенттерге де, вазэктомия жасалған пациенттерге де мүшеқаптар пайдалану міндетті. Сонымен қатар, Селлсепт препаратымен ем қабылдайтын пациенттердің жұптастарына емделу кезінде және препараттың соңғы дозасын қабылдаудан кейін 90 күн бойы жоғары тиімді контрацепция әдістерін пайдалану ұсынылады.

### *Оқытып-үйрету материалдары*

Микофенолаттың шаранаға әсер етуін болдырмау және пациенттерге көмек ретінде қауіпсіздікке қатысты қосымша ақпарат беру мақсатында тіркеу куәлігінің иесі емдеуші дәрігерлерге оқытып-үйрету материалын ұсынады. Оқытып-үйрету материалында препараттың тератогенділігі туралы сақтандырулар, ем басталар алдында контрацепция әдістерін пайдалану және жүктілікке тест өткізу қажеттілігі туралы кеңестер мазмұндалады. Ұрпақ өрбіту жасындағы әйелдерге, қажет болса, ер жынысты пациенттерге тератогенді қауіп және жүктіліктен сақтанудың профилактикалық әдістері туралы толық ақпарат беру керек.

### *Қосымша сақтану шаралары (донорлық)*

Пациенттер ем кезінде немесе микофенолат қабылдауды тоқтатудан кейін, кем дегенде, 6 апта бойы қан донорлары болмауы тиіс. Ерлер ем кезінде немесе микофенолат қабылдауды тоқтатудан кейін 90 күн бойы шәуһет донорлары болмауы тиіс.

### *Жүктілік*

Селлсепт, трансплантаттың ажырауына жол бермейтін баламалы емдеу әдістері болмаған жағдайларды қоспағанда, жүктілік кезінде қарсы көрсетілімді. Ұрпақ өрбіту жасындағы әйелдерді Селлсепт препаратымен емдеуді жүктілік кезеңінде препараттың кездейсоқ қолданылуына жол бермес үшін жүктіліктің бар-жоғына алдын ала тест өткізбей бастауға болмайды.

Ұрпақ өрбіту қабілеті зор екі жыныстың да пациенттері емдеуді бастар алдында жүктілікті тоқтатудың жоғары қаупінен және туа біткен даму ақауларынан хабардар болып, жүктіліктің жоспарлануы мен профилактикасы тұрғысынан кеңес алуы тиіс.

Селлсепт препаратымен емді бастар алдында, ұрпақ өрбіту жасындағы әйелдерге микофенолаттың эмбрионға әсерін жоққа шығару мақсатында жүктілікке тест өткізілуі тиіс. Кем дегенде, 25 мХБ/мл қан сарысуына және несепке сезімталдыққа 2 тест өткізу ұсынылады; екінші тест тура емдеуді бастар алдында біріншісінен кейін 8-10 күннен соң өткізілу керек. Жүктілікке тест клиникалық көрсетілімдер бар болса (мысалы, жеткіліксіз контрацепцияда) қайталану керек. Барлық өткізілген тест нәтижелерін пациент әйелмен талқылап алу керек. Пациент әйелге жүкті болып қалған жағдайда емдеуші дәрігерге қаралу қажеттілігі туралы нұсқау беру керек.

Микофенолаттың препарат жүктілік кезеңінде қабылданған жағдайда жүктіліктің мерзімінен бұрын тоқтауының және туа біткен даму ақауларының қаупі жоғары болатын қуатты тератогенді әсері бар;

- басқа иммуносупрессанттармен ем қабылдаған ауқымды ағзалар трансплантациясы жасалған 12% - 33% пациентпен салыстырғанда, микофенолат мофетилін қабылдаған 45% - 49% жүкті пациент әйелде жүктіліктің мерзімінен бұрын тоқтауы байқалған.
- Әдеби деректер бойынша, даму ақаулары жалпы қауымдағы жүктілік кезеңінде микофенолат мофетилін қабылдаған пациенттерде 23% - 27% босану жағдайларында және басқа иммуносупрессанттармен ем



қабылдаған ауқымды ағзалар трансплантациясы жасалған пациенттерде шамамен 4% - 5% босану жағдайларында байқалды.

Туа біткен даму ақаулары, көптеген даму ақаулары жағдайларын қоса, жүктілік кезінде басқа иммуносупрессанттармен біріктіріп Селлсепт қабылдаған пациенттердің балаларында байқалды. Ең көп жиі даму ақаулары мыналар болды:

- құлақтың даму бұзылулары (мысалы, сыртқы/ортаңғы құлақтың дұрыс дамымауы немесе болмауы), сыртқы есту өзегінің атрезиясы;
- жүрекшеаралық және қарыншааралық қалқалар ақаулары сияқты туа біткен жүрек ақаулары;
- қоян жырық, жарық таңдай, микрогнатия мен орбиталар гипертелоризмі сияқты беттің даму ақаулары;
- көздің даму ақаулары (мысалы, колобома);
- саусақтардың даму ақаулары (мысалы, полидактилия, синдактилия);
- трахея-эзофагеальді даму ақаулары (мысалы, эзофагеальді атрезия);
- жүйке жүйесінің даму ақаулары (мысалы, омыртқа доғаларының қабылданбай ажырауы);
- бүйректің даму ақаулары.

Келесі ақаулардың жекелеген жағдайлары жөнінде де хабарланды:

- микрофтальмия;
- хориоидты өрім кистасы;
- мөлдір қалқа қуысы агенезиясы;
- көру жүйкесінің агенезиясы.

Жануарларға жүргізілген зерттеулер препараттың тұқым өрбітуге уыттылығын көрсетті.

*Бала емізу*

Микофенолат мофетилі емізетін егеуқұйрықтарда сүтпен бөлінеді. Заттың адамның емшек сүтімен бөліну дерегі анықталмаған. Селлсепт, сәбилерде ауыр жағымсыз реакциялар туындауының жоғары ықтималдығына орай, бала емізетін әйелдерге қарсы көрсетілімді.

*Препараттың көлік құралдарын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсер ету ерекшеліктері*

Препараттың көлік құралдарын және механизмдерді басқару қабілетіне әсер ету зерттеуі жүргізілмеген. Препараттың фармакодинамикалық бейіні және жағымсыз реакциялар туралы ақпарат осындай ықпал ету ықтималдығының аз екенін айғақтайды.

### **Артық дозалануы**

Клиникалық зерттеулерден және тіркеуден кейінгі қолдану кезеңінде микофенолат мофетилімен артық дозалану деректері алынды. Көпшілік жағдайларда жағымсыз құбылыстар байқалмаған. Жағымсыз құбылыстарымен орын алған артық дозалану жағдайларында соңғылары препараттың белгілі қауіпсіздік бейіні аясында болды.

Микофенолат мофетилімен артық дозалану шектен тыс иммуносупрессияға (соның салдарынан инфекцияларға сезімталдықтың жоғарылауына) және

сүйек кемігі функциясының бәсеңдеуіне әкелуі ықтимал деп күтіледі. Нейтропения дамыған жағдайда Селлсепт препаратын қабылдау тоқтатылуы тиіс немесе препарат дозасын азайту керек.

Клиникалық жоғары МФҚ немесе МФҚГ деңгейлерін организмнен гемодиализ әдісімен шығарудың мүмкін болуы ықтималдығы аз. Өт қышқылдарын байланыстыратын препараттар, мысалы, холестирамин МФҚ экскрециясын арттыра отырып, оның организмнен жойылуына ықпал ете алады.

### **Шығарылу түрі және қаптамасы**

Поливинилхлоридті үлбірден және алюминий фольгадан жасалған пішінді ұяшықты қаптамада 10 капсуладан. Пішінді ұяшықты 10 қаптамадан медициналық қолдану жөніндегі мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынады.

### **Сақтау шарттары**

Құрғақ жерде 30 °С-ден аспайтын температурада сақтау керек.  
Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

### **Сақтау мерзімі**

3 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

### **Дәріханалардан босатылу шарттары**

Рецепт арқылы

### **Өндіруші**

Делфарм Милано С.р.л., Сеграте, Италия

### **Қаптаушы**

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Кайзераугст, Швейцария

### **Тіркеу куәлігінің иесі**

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Базель, Швейцария

**Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан дәрілік заттың сапасына қатысты шағымдарды (ұсыныстарды) қабылдайтын және дәрілік заттың қауіпсіздігін тіркеуден кейін қадағалауға жауапты ұйымның атауы мекенжайы және байланыс деректері (телефон, факс, электронды пошта)**

«Рош Қазақстан» ЖШС

А26А3D8, Алматы қ., Луганский к-сі, 137

Тел.: +7 (727) 321 24 24, факс: + 7 (727) 321 24 25

e-mail: [kz.safety@roche.com](mailto:kz.safety@roche.com), [kz.quality@roche.com](mailto:kz.quality@roche.com)