

# **СЕЛЛСЕПТ (МИКОФЕНОЛАТА МОФЕТИЛ): риск тератогенности**

## **РУКОВОДСТВО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ**

### **Введение**

Данное руководство разработано с целью подчеркнуть риски для детей, связанные с экспозицией микофенолата во время беременности, и свести к минимуму число случаев беременности при лечении этим тератогенным лекарственным препаратом.

Используйте это руководство во время беседы с пациентом и для решения любых вопросов или проблем, которые могут возникнуть у пациента.

Несмотря на то, что в данном руководстве представлена важная информация о неблагоприятных исходах беременности, связанных с применением микофенолата, для получения полной информации о микофенолате обратитесь к общей характеристике лекарственного препарата (ОХЛП) Селлсепт.

### **Риски беременности, связанные с применением микофенолата**

#### Доклинические данные

Микофенолат – это мощный тератоген, связанный с повышенной частотой выкидышей и врожденных пороков развития по сравнению с другими иммунодепрессантами. Конкретный механизм тератогенности и мутагенности не выявлен. Тем не менее, доклинические испытания показали резорбцию плодов и пороки развития у крыс и кроликов при отсутствии токсического действия на материнский организм. Два анализа на генотоксичность показали, что микофенолат способен вызывать повреждения хромосом при сильно цитотоксических дозах.

#### Клинические данные в случаях воздействия на материнский организм

Обзор совокупных данных показал, что от 45 % до 49 % случаев беременности у женщин, подвергшихся воздействию микофенолата, закончились выкидышем, по сравнению с частотой 12–33 % у пациенток, перенесших трансплантацию паренхиматозных органов и получавших другие иммунодепрессанты. По имеющимся данным, частота пороков развития у детей, родившихся от матерей, получавших микофенолат во время беременности, составляет 23–27 % по сравнению с 4–5 % у пациентов, перенесших трансплантацию и получавших другие иммунодепрессанты, и частотой 2–3 % в общей популяции.

Пороки развития, связанные с применением микофенолата, включают патологии уха, глаз и лица; врожденные пороки сердца, включая дефекты межпредсердной или межжелудочковой перегородки; полидактилию или синдактилию; пороки трахео-эзофагеальной системы, такие как атрезия пищевода; эффекты на нервную систему, такие как развитие *spina bifida*; нарушение функции почек.

К пациенткам, подверженным риску неблагоприятного исхода беременности после экспозиции микофенолата, относятся:

- Беременные пациентки.
- Все пациентки с детородным потенциалом (т.е. девочки, вступившие в период полового созревания, и все женщины, имеющие матку и не прошедшие менопаузу).

#### Клинические данные в случаях воздействия на отцовский организм

Имеющиеся ограниченные клинические данные о случаях беременности, где воздействию препарата подвергся отцовский организм, не указывают на повышенный риск пороков развития или выкидыша после воздействия микофенолата на отцовский организм.

Микофенолат является мощным тератогеном и потенциально может присутствовать в сперме, однако расчеты количества, которое потенциально может быть передано женщине, показывают, что оно находится на уровне, не способном оказать влияние. В исследованиях на животных было показано, что микофенолат обладает генотоксичностью при концентрациях, превышающих терапевтические экспозиции для человека лишь на небольшую величину. Таким образом, нельзя полностью исключить риск генотоксического воздействия на сперматозоиды.

В качестве меры предосторожности пациенты мужского пола и их партнерши должны быть осведомлены об этом потенциальном риске и получить рекомендации о надежных мерах контрацепции.

### **Консультирование пациентов**

Перед началом или продолжением лечения микофенолатом пациенты женского и мужского пола должны быть проинформированы о повышенном риске выкидыша и врожденных пороков развития, связанных с воздействием микофенолата. Вам следует убедиться в том, что женщины и мужчины, принимающие микофенолат, осознают риск причинения вреда плоду, необходимость использования эффективных методов контрацепции и необходимость незамедлительного обращения к лечащему врачу в случае подозрения о наступлении беременности. Информация, которой Вы поделитесь в ходе этого обсуждения, будет подкреплена руководством для пациентов и листком-вкладышем препарата Селлсепт.

В частности, Вы должны:

- Проконсультировать пациентов, подверженных риску, чтобы убедиться, что они понимают риски и меры, необходимые для их минимизации.
- Предоставить пациентам женского и мужского пола из группы риска руководство для пациентов препарата Селлсепт и ответить на любые вопросы и опасения, которые могут у них возникнуть.
- Объяснить важность, методы и сроки проведения тестов на беременность до и во время лечения микофенолатом.
- Проводить консультации по вопросам использования эффективных средств контрацепции до начала и в течение всего периода лечения микофенолатом, а также в течение 6 недель (пациентки женского пола) или 90 дней (пациенты мужского пола) после прекращения приема микофенолата.
- Предупредить пациентов, принимающих микофенолат, о том, что они должны заранее сообщить Вам, если они планируют забеременеть или зачать ребенка, чтобы Вы могли обсудить с ними возможные альтернативы лечения.
- Посоветовать пациентам, получающим лечение микофенолатом, не сдавать кровь во время лечения или в течение 6 недель после прекращения лечения. Пациенты мужского пола не должны сдавать сперму во время терапии и в течение 90 дней после прекращения лечения.
- Предупредить пациентов, что этот препарат предназначен для их личного использования, они не должны передавать его никому другому и должны вернуть неиспользованный лекарственный препарат фармацевту по окончании лечения.

### **Диагностика беременности**

Микофенолат не следует применять во время беременности, за исключением тех случаев, когда отсутствует подходящая альтернатива для предотвращения отторжения трансплантата.

Перед началом лечения микофенолатом женщинам с детородным потенциалом необходимо получить два отрицательных результата теста мочи и крови на беременность

с чувствительностью не менее 25 мМЕ/мл, чтобы исключить непреднамеренное воздействие микофенолата на эмбрион. Второй тест рекомендуют проводить через 8–10 дней после первого и непосредственно перед началом приема микофенолата мофетила. Повторные тесты на беременность должны проводиться по мере необходимости (например, после любого перерыва в контрацепции). Результаты всех тестов на беременность необходимо обсудить с пациенткой. Пациенток нужно проинформировать о том, что в случае наступления беременности им необходимо незамедлительно проконсультироваться с лечащим врачом.

## **Требования к контрацептивам**

### Женщины

Микофенолат противопоказан женщинам с детородным потенциалом, не использующим высокоэффективные средства контрацепции. Из-за значительного риска выкидыша и тератогенного потенциала микофенолата женщины с детородным потенциалом должны использовать как минимум одну из форм эффективной контрацепции до начала терапии микофенолатом, во время терапии и в течение 6 недель после прекращения терапии за исключением случаев, когда выбранным методом контрацепции является воздержание.

Две взаимодополняющие формы контрацепции более эффективны и поэтому предпочтительны.

### Мужчины

В отсутствие достаточных данных, позволяющих исключить риск причинения вреда плоду, рекомендуют принять следующие меры предосторожности: пациентам мужского пола, ведущим половую жизнь, или их партнерам рекомендуют использовать надежные средства контрацепции во время лечения пациентов мужского пола и в течение как минимум 90 дней после прекращения приема микофенолата мофетила.

## **Что делать, если наступила беременность**

При выборе плана действий после экспозиции микофенолата во время беременности следует исходить из соотношения польза-риск у конкретной пациентки и определять их в каждом конкретном случае путем обсуждения между лечащим врачом и пациенткой.

Если Вам нужны дополнительные экземпляры руководств для пациентов или медицинских работников, обратитесь в:

**ТОО «Рош Казахстан»**

по номеру +7 701 757 92 02 и/или

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

## **Важное напоминание**

Медицинским работникам необходимо сообщать о любом случае экспозиции препарата Селлсепт во время беременности (независимо от результата).

Важно сообщать обо всех случаях нежелательных реакций, связанных с применением зарегистрированных лекарственных препаратов компании «Рош», в соответствии с действующим законодательством, а также сообщить напрямую в компанию.

**РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

website: [www.ndda.kz](http://www.ndda.kz), e-mail: [pdlc@dari.kz](mailto:pdlc@dari.kz),

+7 7172 235 135

**ТОО «Рош Казахстан»**

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

+7 (727) 321 24 24