

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета фармации
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от 26 декабря 2018 г.
№ N018964

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

Селлсепт

Торговое название

Селлсепт

Международное непатентованное название

Микофеноловая кислота

Лекарственная форма

Капсулы 250 мг

Состав

Одна капсула содержит

активное вещество - микофенолата мофетил 250 мг,

вспомогательные вещества: крахмал прежелатинизированный, натрия кроскармеллоза, повидон (K90), магния стеарат,

состав капсулы: корпус – железа (III) оксид красный E172, железа (III) оксид желтый E172, титана диоксид E171, желатин, крышечка – индигокармин E132, титана диоксид E 171, желатин, чернила печатные.

Описание

Твердые желатиновые капсулы с непрозрачной крышечкой голубого цвета с надписью "CellSept 250" черными чернилами и непрозрачным корпусом коричневого цвета с надписью "Roche" черными чернилами.

Содержимое капсул - мелкий гранулированный порошок, частично скомковавшийся, от белого до почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Антинеопластические и иммуномодулирующие препараты. Иммуносупрессанты. Иммуносупрессанты селективные. Микофеноловая кислота.

Код АТХ L04AA06

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Всасывание

После перорального приема происходит быстрое и полное всасывание и полный пресистемный метаболизм микофенолата мофетила (ММФ) с образованием активного метаболита – микофеноловой кислоты (МФК). Как свидетельствуют показатели подавления острого отторжения после трансплантации почки, действие препарата Селлсепт в качестве иммунодепрессанта коррелирует с концентрацией МФК. Биодоступность микофенолата мофетила при пероральном приеме, в соответствии с величиной площади под кривой «концентрация – время» ($AUC_{\text{МФК}}$), составляет, в среднем, 94% от таковой при его внутривенном введении. Прием пищи на степень всасывания микофенолата мофетила ($AUC_{\text{МФК}}$) в дозе 1,5 г два раза в сутки у пациентов после трансплантации почки не влияет. Однако, C_{max} МФК при приеме препарата во время еды снижается на 40%. После перорального приема концентрации микофенолата мофетила в плазме не определяются.

Распределение

Как правило, примерно через 6–12 часов после приема препарата наблюдается вторичное повышение концентрации МФК в плазме, что свидетельствует о печеночно-кишечной рециркуляции препарата. При одновременном применении холестирамина (4 г три раза в день) значение $AUC_{\text{МФК}}$ снижается примерно на 40%, что свидетельствует о прерывании печеночно-кишечной рециркуляции. В клинически значимых концентрациях МФК на 97% связывается с альбумином плазмы.

Метаболизм

МФК метаболизируется, в основном, под действием глюкуронилтрансферазы (изоформа UGT1A9) с образованием фармакологически неактивного фенольного глюкуронида МФК (МФКГ). *In vivo* МФКГ в ходе печеночно-кишечной рециркуляции превращается в свободную МФК. Также образуется второстепенный ацилглюкуронид. Ацилглюкуронид фармакологически активен и, предположительно, обуславливает некоторые из побочных эффектов ММФ (диарея, лейкопения).

Выведение

Незначительные количества препарата (< 1% дозы) выводятся с мочой в виде МФК. После перорального приема радиоактивно меченного микофенолата мофетила 93% полученной дозы выводится с мочой, а 6% - с калом. Большая часть (около 87%) введенной дозы выводится с мочой в виде МФКГ.

Клинически определяемые концентрации МФК и МФКГ путем гемодиализа не удаляются. Однако при более высоких концентрациях МФКГ (> 100 мкг/мл) некоторая его часть может быть удалена. Секвестранты желчных кислот типа холестирамина снижают значение $AUC_{\text{МФК}}$, прерывая печеночно-кишечную рециркуляцию.

Фармакокинетика МФК зависит от нескольких транспортных соединений. Транспортный полипептид органических анионов (ТПОА) и белок 2, ассоциированный с множественной лекарственной устойчивостью (БАМЛУ2) участвуют в фармакокинетике МФК; изоформы ТПОА, БАМЛУ2 и белок резистентности рака молочной железы (БРРМЖ) являются транспортными соединениями, связанными экскрецией желчи глюкуроонидами. Белок 1, ассоциированный с множественной лекарственной устойчивостью (БАМЛУ1), также способен транспортировать МФК, однако его действие, по всей видимости, ограничивается процессом абсорбции. В почке МФК и его метаболиты потенциально взаимодействуют с почечными транспортными полипептидами органических анионов.

В раннем посттрансплантационном периоде (до 40 дней после пересадки почки, сердца или печени) средние величины $AUC_{\text{МФК}}$ были примерно на 30% ниже, а максимальные концентрации – примерно на 40% ниже, чем в позднем посттрансплантационном периоде (3-6 месяцев после пересадки).

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

В исследовании с разовым приемом препарата (в группе из 6 пациентов) у пациентов с тяжелой хронической почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации < 25 мл/мин/1.73 м²) значение $AUC_{\text{МФК}}$ было на 28–75% больше, чем у здоровых добровольцев и пациентов с менее выраженным поражением почек. После приема разовой дозы значение $AUC_{\text{МФКГ}}$ было в 3–6 раз больше у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, чем у здоровых добровольцев и пациентов с умеренным поражением почек, что согласуется с известными данными о почечном выведении МФКГ. Исследования по многократному введению ММФ при тяжелой хронической почечной недостаточности не проводилось. Данные в отношении пациентов после пересадки сердца и печени, страдающих тяжелой степенью хронической почечной недостаточности отсутствуют.

Отсроченная функция почечного трансплантата

У пациентов с задержкой восстановления функции почечного трансплантата после пересадки среднее значение AUC_{0-12} МФК было сравнимо с таковым у пациентов, у которых трансплантат начинал функционировать после пересадки без задержки. Среднее значение AUC_{0-12} МФКГ в плазме было в 2-3 раза больше, чем у пациентов, у которых трансплантат начинал функционировать после пересадки без задержки. У пациентов с задержкой восстановления функции почечного трансплантата может наблюдаться транзиторное увеличение свободной фракции и концентрации МФК в плазме крови. Скорее всего, необходимости в коррекции дозы препарата Селлсепт у этих пациентов нет.

Пациенты с поражением печени

У добровольцев с алкогольным циррозом печени после перорального приема ММФ изменений в фармакокинетике МФК и МФКГ не выявлено,

что указывает на то, что поражение печени не является противопоказанием для назначения ММФ. Влияние печеночной патологии на этот процесс, вероятно, зависит от конкретного заболевания. В случае заболевания с преобладанием поражения желчевыводящих путей (например, первичный билиарный цирроз) нельзя исключать возможные изменения в фармакокинетике МФК и МФКГ.

Дети

У 49 пациентов детского возраста, перенесших пересадку почки, после перорального приема ММФ в дозе 600 мг/м² два раза в сутки (максимально до 1 г два раза в сутки) значение AUC МФК было сравнимо с таковым у взрослых пациентов после пересадки почки, получающих препарат в дозе 1 г два раза в сутки, в раннем и позднем посттрансплантационном периоде. Значения AUC МФК между возрастными группами в раннем и позднем трансплантационном периоде различий не имели.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого и старческого возраста (≥ 65 лет) фармакокинетика препарата не изучалась.

Пациенты, принимающие пероральные контрацептивы

Совместное применение препарата Селлсепт на фармакокинетику пероральных контрацептивов не влияет. В исследовании при участии 18 женщин без трансплантатов при одновременном приеме на протяжении 3 менструальных циклов препарата Селлсепт (1 г 2 раза в сутки) с комбинированными пероральными контрацептивами, содержащими этинилэстрадиол (0.02–0.04 мг) и левоноргестрел (0.05–0.2 мг), дезогестрел (0.15 мг) или гестоден (0.05–0.1 мг), клинически значимого воздействия препарата Селлсепт на подавление овуляции под действием пероральных контрацептивов выявлено не было. Концентрации прогестерона, лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) затрагивались незначительно.

Фармакодинамика

Микофенолата мофетил (ММФ) представляет собой 2-морфолиноэтиловый эфир микофеноловой кислоты (МФК). МФК – мощный селективный неконкурентный и обратимый ингибитор инозинмонофосфатдегидрогеназы (ИМФДГ), который подавляет синтез гуанозиновых нуклеотидов *de novo*, без встраивания в структуру ДНК. МФК оказывает более выраженное цитостатическое действие на лимфоциты, чем на другие клетки, поскольку пролиферация Т- и В-лимфоцитов очень сильно зависит от синтеза пуринов *de novo*, в то время как клетки других типов могут переходить на «реутилизационные» пути метаболизма.

Показания к применению

В составе *комбинированной терапии* с циклоспорином и кортикостероидами для профилактики реакции острого отторжения аллотрансплантата почки, сердца, печени

Способ применения и дозы

Лечение препаратом Селлсепт должно проводиться квалифицированными специалистами по пересадке органов.

Профилактика отторжения трансплантата почки

Взрослые

Прием препарата необходимо начать в течение 72 часов после трансплантации. Больным с почечными трансплантатами рекомендуется прием по 1 г два раза в сутки (суточная доза 2 г) в составе комбинированной терапии с циклоспорином и кортикостероидами.

Профилактика отторжения трансплантата сердца

Взрослые

Прием препарата необходимо начать в течение 5 дней после трансплантации. Рекомендованный режим дозирования – по 1.5 г 2 раза в сутки (суточная доза 3 г).

Профилактика отторжения трансплантата печени

Взрослые

Внутривенное введение препарата необходимо начинать в течение первых 4 дней после трансплантации и затем перейти на пероральный прием (в зависимости от возможности пациента переносить препарат). Рекомендованный режим дозирования – по 1.5 г 2 раза в сутки (суточная доза 3 г).

Дозирование в особых случаях

Пациенты пожилого и старческого возраста

У пациентов пожилого и старческого возраста, перенесших пересадку почки, рекомендуемая доза составляет 1 г 2 раза в сутки, а после пересадки сердца или печени – 1.5 г 2 раза в сутки (см. раздел «Особые указания»).

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов после трансплантации почек с тяжелой степенью хронической почечной недостаточности (скорость клубочковой фильтрации < 25 мл/мин /1.73 м²) непосредственно после трансплантации следует избегать применения препарата в дозе, превышающей 1 г два раза в день. За данными пациентами необходимо вести тщательное наблюдение. Коррекция дозы у пациентов с задержкой функции почечного трансплантата не требуется. Данные в отношении пациентов после трансплантации сердца или печени, страдающих тяжелой степенью хронической почечной недостаточности отсутствуют.

Пациенты с тяжелой печеночной недостаточностью

Пациентам, перенесшим пересадку почки и имеющим тяжелое поражение паренхимы печени, коррекция дозы не требуется. Данные по пациентам с тяжелым поражением паренхимы печени, перенесшим пересадку сердца, отсутствуют.

Лечение при отторжении трансплантата

Микофеноловая кислота (МФК) является активным метаболитом микофенолата мофетила. Отторжение почечного трансплантата не

приводит к изменениям в фармакокинетике МФК; уменьшение дозы или прерывание терапии препаратом Селлсепт не требуется. Нет каких-либо оснований для коррекции дозы препарата Селлсепт после отторжения трансплантата. Фармакокинетические данные в отношении периода отторжения печеночного трансплантата отсутствуют.

Дети

Ввиду наличия в составе капсулы красителя индигокармин препарат не рекомендуется к применению в детском и подростковом возрасте до 18 лет.

Меры предосторожности перед началом терапии

В связи с тем, что в исследованиях на кроликах и крысах микофенолата мофетил показал тератогенное действие, капсулы препарата Селлсепт не следует открывать или ломать для исключения риска прямого контакта содержимого капсулы с кожей или слизистыми оболочками. В случае контакта необходимо тщательно вымыть участки, подвергшиеся контакту с порошком, водой с мылом, промыть глаза проточной водой.

Побочные действия

Перечисленные нежелательные явления были зарегистрированы в ходе проведения клинических исследований.

Основные неблагоприятные явления, связанные с приемом препарата Селлсепт в сочетании с циклоспорином и кортикостероидами, включают в себя диарею, лейкопению, сепсис и рвоту, а также имеются свидетельства более высокой частоты случаев развития некоторых видов инфекций.

Злокачественные новообразования

У пациентов, получающих иммуносупрессивное лечение, включающее комбинации лекарственных препаратов, в т. ч. Селлсепт, имеется повышенный риск развития лимфом и других злокачественных новообразований, особенно кожи. В контролируемых клинических исследованиях у пациентов, перенесших пересадку почки (данные при приеме дозы 2 г), сердца или печени и наблюдавшихся не менее 1 года, лимфопролиферативные заболевания или лимфомы развились у 0.6% больных, получавших Селлсепт (в дозе 2 или 3 г в сутки) в комбинации с другими иммунодепрессантами. Рак кожи (исключая меланому) развивался у 3.6% пациентов; злокачественные новообразования других типов – у 1.1% пациентов. Трехлетние данные по безопасности у пациентов после пересадки почки или сердца не выявили каких-либо неожиданных изменений в показателе заболеваемости злокачественных новообразований, по сравнению с показателями за 1 год. После пересадки печени пациентов наблюдали не менее 1 года, но меньше 3 лет.

Опportunистические инфекции

Риск опportunистических инфекций повышен у всех пациентов, перенесших трансплантацию, и возрастает с увеличением степени иммуносупрессии. В контролируемых клинических исследованиях при применении препарата Селлсепт (2 или 3 г в сутки) в комбинации с

другими иммунодепрессантами у пациентов, наблюдавшихся в течение 1 года после пересадки почки (данные при приеме дозы 2 г), сердца и печени, самыми частыми инфекциями были кандидоз кожи и слизистых оболочек, цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция: ЦМВ виремия/ЦМВ синдром и Herpes simplex. Количество случаев ЦМВ виремии/ЦМВ синдрома составило 13.5%.

Пациенты пожилого и старческого возраста

У пациентов пожилого и старческого возраста (> 65 лет) повышен риск развития нежелательных реакций ввиду снижения иммунитета. Пожилые пациенты, принимающие Селлсепт как часть иммуносупрессивной терапии, подвержены повышенному риску развития некоторых инфекций (включая тканевые инвазивные формы манифестной цитомегаловирусной инфекции), а также, возможно, желудочно-кишечных кровотечений и отека легких больше, чем пациенты более молодого возраста.

Другие побочные реакции:

Ниже приведен перечень побочных реакций, с большей или меньшей долей вероятности связанных с приемом препарата Селлсепт, о которых сообщалось пациентами с почечными (данные при приеме дозы 2 г), сердечными и печеночными трансплантатами в количестве $\geq 1/10$ и $\geq 1/100$ до $< 1/10$ человек в соответствующих контролируемых клинических исследованиях.

Ниже приведен перечень побочных реакций, с большей или меньшей долей вероятности, связанных с приемом препарата Селлсепт в комбинации с циклоспорином и кортикостероидами, развивавшихся у пациентов с трансплантатами почек, сердца и печени.

В пределах системно-органных классов для описания частоты побочных реакций используются следующие категории частотности: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), неизвестно (не может быть оценено по имеющимся данным). В каждой группе побочные реакции представлены в порядке уменьшения значимости.

Очень часто:

- сепсис, кандидоз желудочно-кишечного тракта, инфекции мочевыводящих путей, простой герпес, опоясывающий лишай
- лейкопения, тромбоцитопения, анемия
- рвота, боли в животе, диарея, тошнота

Часто:

- пневмония, грипп, инфекции дыхательных путей, кандидоз органов дыхания, желудочно-кишечные инфекции, кандидоз, гастроэнтерит, инфекции, бронхит, фарингит, синусит, грибковые инфекции кожи, кандидоз кожи, вагинальный кандидоз, ринит
- рак кожи, доброкачественные новообразования кожи
- панцитопения, лейкоцитоз

- ацидоз, гиперкалиемия, гипокалиемия, гипергликемия, гипомагниемия, гипокальциемия, гиперхолестеринемия, гиперлипидемия, гипофосфатемия, гиперурикемия, подагра, анорексия
- ажитация, спутанность сознания, депрессия, беспокойство, нарушение мышления, бессонница
- судороги, гипертония, тремор, сонливость, миастенический синдром, головокружение, головная боль, парестезии, извращение вкуса
- тахикардия
- гипотония, гипертония, расширение сосудов
- плевральный выпот, одышка, кашель
- гепатит, желтуха, гипербилирубинемия
- гипертрофия кожи, кожная сыпь, акне, алопеция
- нарушения функции почек
- артралгия
- отеки, лихорадка, озноб, боль, недомогание, астения
- повышение активности печеночных ферментов, повышение уровня креатинина, повышение уровня лактатдегидрогеназы, повышение уровня мочевины, повышение уровня щелочной фосфатазы, снижение веса

Нежелательные реакции в пострегистрационном периоде

Побочные реакции, о которых сообщалось в пострегистрационный период при приеме препарата Селлсепт, аналогичны зарегистрированным в рамках контролируемых исследований с участием пациентов с трансплантатами почек, сердца и печени. Дополнительные побочные реакции, о которых сообщалось в пострегистрационный период, описаны ниже с указанием категории частоты возникновения в скобках.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Гиперплазия десен ($\geq 1/100$ до $<1/10$), колит, включая цитомегаловирусный колит ($\geq 1/100$ до $<1/10$), панкреатит ($\geq 1/100$ до $<1/10$) и атрофия ворсинок кишечника.

Инфекции

Серьезные, угрожающие жизни инфекции, включая менингит, эндокардит, туберкулез и атипичные микобактериальные инфекции.

Были зарегистрированы случаи нефропатии, связанной с вирусом ВК, а также случаи прогрессивной мультифокальной лейкоэнцефалопатии, связанной с вирусом JC у пациентов, получавших иммунодепрессанты, в том числе Селлсепт.

Поступали сообщения о случаях агранулоцитоза ($\geq 1/1000$ до $<1/100$) и нейтропении; в связи с этим рекомендуется обеспечение регулярного мониторинга пациентов, принимающих Селлсепт. Также сообщалось о случаях апластической анемии и угнетении функции костного мозга у пациентов, получавших Селлсепт, некоторые из которых закончились смертельным исходом.

Нарушения со стороны кровеносной и лимфатической системы

Были зарегистрированы случаи парциальной красноклеточной аплазии у пациентов, принимавших Селлсепт.

Наблюдались единичные случаи атипичной морфологии нейтрофилов, включая приобретенную аномалию Пельгера-Хьюита. Данные изменения не связаны с нарушением функции нейтрофилов. Эти изменения могут иметь вид «сдвига влево», что может быть ошибочно интерпретировано как признак инфекции у пациентов с ослабленным иммунитетом, например, у пациентов, получающих Селлсепт.

Реакции повышенной чувствительности

Поступали сообщения о развитии реакций гиперчувствительности, включая ангионевротический отек и анафилактическую реакцию.

Беременность, состояния послеродового и перинатального периодов

У пациенток, принимавших Селлсепт, наблюдались случаи преждевременного прерывания беременности, чаще в первом триместре.

Врожденные пороки развития

В постмаркетинговый период у детей пациентов, получавших Селлсепт в комбинации с другими иммуносупрессантами, наблюдались врожденные пороки развития.

Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения

Поступали отдельные сообщения о случаях интерстициальной болезни легких и фиброза легких у пациентов, получавших Селлсепт в сочетании с другими иммунодепрессантами, некоторые из которых закончились смертельным исходом. Также сообщалось о бронхоэктазах у детей и взрослых (частота не известна).

Нарушения со стороны иммунной системы

Сообщалось о случаях гипогаммаглобулинемии у пациентов, получавших Селлсепт в комбинации с другими иммунодепрессантами (частота не известна).

Противопоказания

- повышенная чувствительность к микофенолата мофетилу, микофеноловой кислоте или любому из компонентов препарата
- Селлсепт не следует назначать женщинам репродуктивного возраста, не использующим высокоэффективные средства контрацепции
- терапию препаратом Селлсепт у женщин репродуктивного возраста не следует начинать без предварительного теста на наличие беременности для исключения случайного применения препарата в период беременности
- Селлсепт не следует назначать при беременности, за исключением случаев отсутствия альтернативной терапии для предотвращения отторжения трансплантата
- Селлсепт противопоказан женщинам, кормящим грудью

- препарат противопоказан к применению у детей и подростков в возрасте до 18 лет ввиду наличия в оболочке капсул красителя индигокармин

Лекарственные взаимодействия

Ацикловир

При одновременном применении микофенолата мофетила и ацикловира наблюдались более высокие концентрации ацикловира в плазме, чем при применении ацикловира отдельно. Изменения фармакокинетики МФКГ (фенольные глюкурониды МФК) были минимальными (МФКГ увеличился на 8%) и не считаются клинически значимыми. Поскольку плазменные концентрации МФКГ, как и ацикловира, повышаются при почечной недостаточности, есть вероятность, что микофенолата мофетил и ацикловир, а также его предшественники, например, валацикловир, конкурируют в отношении канальцевой секреции, что может приводить к дальнейшему повышению концентрации обоих лекарственных средств.

Антациды и ингибиторы протонного насоса (ИПН)

При совместном применении препарата Селлсепт с антацидами (алюминия и магния гидроксид) и с ингибиторами протонного насоса (лансопризол и пантопризол) наблюдалось снижение концентрации МФК. При сравнении частоты отторжения трансплантата у пациентов, принимающих препарат Селлсепт одновременно с препаратами ИПН и без таковых, значительной разницы не наблюдалось. Данное заключение теоретически распространяется и на антациды, так как при приеме гидроксидов магния и алюминия одновременно с препаратом Селлсепт концентрация МФК снижается в гораздо меньшей степени, чем при одновременном приеме препарата Селлсепт с ИПН.

Лекарственные препараты, препятствующие печеночно-кишечной рециркуляции (например, холестирамин, циклоспорин А, антибиотики)

Следует с осторожностью использовать совместно лекарственные средства, препятствующие печеночно-кишечной рециркуляции ввиду потенциального снижения эффективности препарата Селлсепт.

Холестирамин

После назначения разовой дозы ММФ 1.5 г у здоровых добровольцев, на фоне предварительного приема 4 г холестирамина 3 раза в сутки на протяжении 4 дней, наблюдалось уменьшение $AUC_{МФК}$ на 40%. При одновременном назначении необходимо соблюдать осторожность ввиду высокой вероятности снижения эффективности препарата Селлсепт.

Циклоспорин А

Циклоспорин А не влияет на фармакокинетику микофенолата мофетила. Однако при прекращении одновременного приема циклоспорина можно ожидать увеличение $AUC_{МФК}$ примерно на 30%. Циклоспорин А препятствует печеночно-кишечной рециркуляции МФК, что приводит к снижению экспозиции МФК на 30-50% у пациентов после трансплантации почек, получающих Селлсепт и циклоспорин А, по сравнению с

пациентами, получающими сиролimus или белатасепт и аналогичные дозы препарата Селлсепт. И наоборот, изменения экспозиции МФК следует ожидать при переключении пациентов с циклоспорина А на один из иммунодепрессантов, который не препятствует энтерогепатической рециркуляции МФК.

Антибиотики, приводящие к гибели бактерий, продуцирующих β -глюкуронидазу в кишечнике (например, антибиотики из группы аминогликозидов, цефалоспоринов, фторхинолонов и пенициллинов), могут нарушать печеночно-кишечную рециркуляцию МФКГ/МФК, что в свою очередь может привести к снижению системной экспозиции МФК.

Ципрофлоксацин или амоксициллин в комбинации с клавулановой кислотой
У пациентов после трансплантации почек в дни непосредственно после перорального приема ципрофлоксацина или амоксициллина в комбинации с клавулановой кислотой наблюдается снижение минимальной концентрации МФК приблизительно на 50%. При продолжении антибактериальной терапии данный эффект снижается, а после прекращения терапии - исчезает. Клиническое значение этого явления не известно, поскольку изменение минимальной концентрации может неадекватно отражать изменение суммарной экспозиции МФК. Таким образом, при отсутствии клинических признаков дисфункции трансплантата изменение дозы препарата Селлсепт обычно не требуется. Тем не менее, следует обеспечивать клинический контроль при комбинированном лечении и сразу после лечения антибиотиками.

Норфлоксацин и метронидазол

У здоровых добровольцев значимого взаимодействия при сопутствующем применении препарата Селлсепт с норфлоксацином или метронидазолом не наблюдалось. Тем не менее, комбинация норфлоксацина и метронидазола снижает уровень экспозиции МФК примерно на 30% после однократного приема препарата Селлсепт.

Триметоприм/сульфаметоксазол

Влияния на биодоступность МФК не наблюдалось.

Препараты, оказывающие влияние на глюкуронизацию (например, изавуконазол, телмисартан)

Одновременный прием препаратов, ингибирующих глюкуронизацию МФК, может приводить к увеличению экспозиции последнего. Рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном назначении подобных препаратов с препаратом Селлсепт.

Изавуконазол

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

Телмисартан

Сопутствующий прием телмисартана и препарата Селлсепт приводил к снижению концентрации МФК приблизительно на 30%. Телмисартан изменяет выведение МФК за счет усиления экспрессии гамма-рецептора, активируемого пероксисомными пролифераторами, что, в свою очередь,

приводит к усилению экспрессии и активности гена UGT1A9. При сравнении частоты случаев отторжения трансплантата, потери трансплантата или возникновения неблагоприятных явлений у пациентов, получающих Селлсепт, с/без сопутствующего приема телмисартана, клинических последствий фармакокинетического лекарственного взаимодействия выявлено не было.

Ганцикловир

По результатам исследования с однократным пероральным приемом рекомендованных доз микофенолата и внутривенным введением ганцикловира с учетом известного влияния почечной недостаточности на фармакокинетику препарата Селлсепт и ганцикловира можно предположить, что одновременное применение этих двух препаратов (конкурирующих в процессе канальцевой секреции) приведет к повышению концентраций МФКГ и ганцикловира. Существенного изменения фармакокинетики МФК не ожидается, поэтому корректировать дозу препарата Селлсепт не нужно. Если Селлсепт и ганцикловир (или его пролекарства, например, валганцикловир) применяют у пациентов с почечной недостаточностью, необходимо подобрать дозу ганцикловира и тщательно наблюдать больных.

Пероральные контрацептивы

Совместный прием препарата Селлсепт не оказывает воздействия на фармакокинетику и фармакодинамику пероральных контрацептивов.

Рифампицин

Введение препарата Селлсепт (без циклоспорина) совместно с рифампицином приводило к снижению экспозиции МФК (AUC_{0-12}) на 18% - 70%. При совместном назначении рифампицина рекомендуется контролировать экспозицию МФК и соответственно корректировать дозу препарата Селлсепт для поддержания клинической эффективности.

Севеламер

Снижение C_{max} МФК и AUC_{0-12} на 30 % и 25 %, соответственно, отмечалось при совместном применении препарата Селлсепт с препаратом севеламер без каких-либо клинических последствий (т. е. отторжения трансплантата). Рекомендуются, однако, вводить Селлсепт, по меньшей мере, за один час до или через три часа после приема севеламера, чтобы свести к минимуму воздействие на абсорбцию МФК. Данные о сопутствующем применении Селлсепт с другими, кроме севеламера, фосфатными связующими веществами, отсутствуют.

Такролимус

У пациентов с трансплантатом печени, начавших лечение препаратом Селлсепт и такролимусом, значения AUC и C_{max} МФК существенно не менялись. Для сравнения, увеличение AUC такролимуса примерно на 20% наблюдалось при многократном введении доз препарата Селлсепт (1,5 г 2 раза в день) пациентам, принимающим такролимус после трансплантации печени. Тем не менее, у пациентов после трансплантации почек, концентрации такролимуса при приеме препарата Селлсепт не изменялись.

Живые вакцины

Живые вакцины пациентам с ослабленным иммунным ответом вводиться не должны. Антителообразование в ответ на другие вакцины может быть снижено.

Другие потенциальные взаимодействия

При одновременном применении пробенецида и микофенолата мофетила у обезьян отмечалось увеличение AUC МФКГ в плазме в 3 раза. Таким образом, другие лекарственные средства, подвергающиеся канальцевой секреции, могут конкурировать с МФКГ, что приводит к увеличению концентрации МФКГ или другого препарата в плазме, который также подвергается канальцевой секреции.

Особые указания

Новообразования

Пациенты, получающие лечение на основе иммунодепрессантов с комбинациями лекарственных средств, включая Селлсепт, находятся в группе повышенного риска развития лимфом и других злокачественных опухолей, в частности, кожи. Данный риск, по-видимому, связан с интенсивностью и продолжительностью иммуносупрессии, а не с использованием какого-либо конкретного агента.

Как и у всех пациентов с повышенным риском развития рака кожи, следует ограничить воздействие солнечных и ультрафиолетовых лучей ношением закрытой одежды и использованием солнцезащитных кремов с высоким значением защитного фактора.

Инфекции

Пациенты, получающие иммуносупрессивную терапию, включая препарат Селлсепт, подвержены повышенному риску развития оппортунистических инфекций (бактериальные, грибковые, вирусные и протозойные), включая сепсис и другие инфекции с летальным исходом. Подобные случаи включают реактивацию латентной вирусной инфекции, например, гепатита В или С, или инфекции, вызванные полиомавирусами (ВК-вирусная нефропатия, случаи ПМЛ, ассоциированные с JC-вирусом). Сообщалось о случаях развития гепатита вследствие реактивации вирусов гепатита В или С у больных-носителей вирусов гепатита В или С, получавших иммуносупрессивную терапию. Эти инфекции часто связаны с высокой общей иммуносупрессивной нагрузкой и могут привести к тяжелым последствиям вплоть до летального исхода, которое врачи должны принимать во внимание при дифференциальной диагностике пациентов с ослабленным иммунитетом, у которых отмечаются нарушение функции почек или неврологические симптомы.

Случаи развития гипогаммаглобулинемии, ассоциированной с рецидивирующими инфекциями, наблюдались у пациентов, принимавших Селлсепт в комбинации с другими иммуносупрессивными препаратами. В некоторых из этих случаев переход с приема Селлсепт на альтернативный иммуносупрессант приводил к нормализации сывороточных уровней IgG.

Необходимо контролировать уровень иммуноглобулинов в крови у пациентов с рецидивирующими инфекциями на фоне приема Селлсепт. В случаях длительной, клинически значимой гипогаммаглобулинемии следует рассматривать необходимость пересмотра терапии с учетом сильного цитостатического действия, оказываемого микофеноловой кислотой на Т- и В-лимфоциты.

Был опубликован ряд отчетов о развитии бронхоэктазов у взрослых и детей, получавших Селлсепт в сочетании с другими иммунодепрессантами. В некоторых из этих случаев переход с приема препарата Селлсепт на другой иммунодепрессант приводил к улучшению респираторных симптомов. Риск развития бронхоэктазов может быть связан с гипогаммаглобулинемией или прямым воздействием на легкие. Также имеются отдельные сообщения об интерстициальном заболевании легких и легочном фиброзе, некоторые из которых были смертельными. Рекомендуется проводить тщательный анализ случаев развития стойких легочных симптомов у пациентов, например, кашель и одышка.

Система кроветворения и иммунная система

Пациенты, получающие Селлсепт, подлежат мониторингу на предмет развития нейтропении, которое может быть обусловлено самим приемом препарата, приемом сопутствующих препаратов, вирусными инфекциями, или какой-либо комбинацией данных причин. Пациенты, получающие Селлсепт, должны сдавать кровь на полный анализ еженедельно в течение первого месяца, два раза в месяц в течение второго и третьего месяца лечения, а затем ежемесячно в течение первого года. При развитии нейтропении (абсолютное число нейтрофилов $< 1.3 \times 10^3/\text{мкл}$), может быть целесообразным прерывание или прекращение приема препарата Селлсепт.

Случаи развития парциальной красноклеточной аплазии (ПККА) наблюдались у пациентов, принимавших Селлсепт в комбинации с другими иммуносупрессивными препаратами. Механизм развития ПККА при применении микофеналата мофетила неизвестен. ПККА может быть обратимой после снижения дозы препарата или его отмены. Изменения в терапии препаратом Селлсепт у пациентов, перенесших трансплантацию органов, необходимо проводить под тщательным наблюдением с целью снижения риска отторжения трансплантата.

Пациенты, получающие Селлсепт, должны быть проинформированы о необходимости сразу же сообщать врачу о любых признаках инфекции, кровоточивости, кровотечениях или других признаках угнетения функции костного мозга.

Пациентов следует информировать о том, что во время лечения препаратом Селлсепт вакцинация может быть менее эффективной; необходимо избегать применения живых ослабленных вакцин. Разрешается проводить противогриппозную вакцинацию. При назначении вакцин следует руководствоваться национальными рекомендациями.

Желудочно-кишечный тракт

Прием препарата Селлсепт может сопровождаться повышенным риском развития нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта, включая изъязвление слизистой оболочки ЖКТ, желудочно-кишечные кровотечения, перфорации ЖКТ. Необходимо соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с тяжелыми заболеваниями пищеварительного тракта в стадии обострения.

Селлсепт является ингибитором ИМФДГ (инозин монофосфат дегидрогеназа). Поэтому не следует применять его у пациентов с редким генетически обусловленным наследственным дефицитом гипоксантингуанин фосфорибозилтрансферазы (синдромы Леша-Найена и Келли-Зигмиллера).

Взаимодействия

Следует проявлять осторожность при переходе с комбинированной терапии, предусматривающей введение препаратов, содержащих иммунодепрессанты, которые препятствуют печёночной рециркуляции МФК, например, циклоспорин, на другую терапию без такого эффекта, например, с применением препаратов такролимус, сиролимус, белатасепт, или наоборот, так как это может привести к изменениям эффективности МФК. Препараты других классов, которые препятствуют печеночно-кишечной рециркуляции МФК (например, холестирамин, антибиотики), следует использовать с осторожностью в связи с их потенциальным влиянием на снижение концентрации препарата Селлсепт в плазме и его эффективности. При переходе с комбинированной терапии (например, с циклоспорина на такролимус, или наоборот), а также с целью адекватного уровня иммуносупрессии у пациентов с высоким риском отторжения трансплантата или при одновременном приеме антибиотиков, следует проводить лекарственный мониторинг МФК.

Селлсепт не рекомендуется применять одновременно с азатиоприном, поскольку исследований их взаимодействия при одновременном приеме не проводилось.

Отношение риск/польза одновременного применения ММФ и сиролимуса не установлено.

Особые категории пациентов

У пациентов пожилого возраста, по сравнению с более молодыми пациентами, повышен риск развития нежелательных явлений, таких как некоторые инфекции (включая инвазивную тканевую цитомегаловирусную инфекцию) и, возможно, кровотечения из ЖКТ и отек легких.

Тератогенный эффект

Микофенолат обладает мощным тератогенным потенциалом. Сообщалось о случаях самопроизвольных аборт (в 45–49%) и врожденных пороков развития (в 23–27%) после применения ММФ во время беременности. Поэтому Селлсепт в случае отсутствия альтернативных методов лечения для предотвращения отторжения трансплантата противопоказан при беременности. Пациенты мужского и женского пола репродуктивного возраста, должны быть осведомлены о рисках и следовать рекомендациям

касательно методов контрацепции и тестирования на наличие беременности до, во время и после терапии препаратом Селлсепт. Обязанность лечащего врача обеспечить, чтобы женщины и мужчины, принимающие микофенолат, понимали риск возможного причинения вреда ребенку, необходимость в эффективной контрацепции, а также необходимость немедленного обращения к врачу, в случае подозрения на наличие беременности.

Контрацепция

Селлсепт противопоказан к применению у женщин репродуктивного возраста, не использующим высокоэффективные методы контрацепции.

Ввиду доказанного наличия риска самопроизвольных абортов и врожденных пороков развития при приеме микофенолата мофетила, во время лечения следует предпринимать все возможные меры для предотвращения беременности. Женщины репродуктивного возраста должны пользоваться хотя бы одним из надежных способов контрацепции перед началом терапии препаратом Селлсепт, во время лечения и на протяжении 6 месяцев после окончания терапии; за исключением случаев воздержания от половой жизни. С целью снижения риска неэффективности используемого метода контрацепции и нежелательной беременности предпочтительнее использовать одновременно 2 способа контрацепции.

Пациентам мужского пола с нормальной репродуктивной функцией следует рекомендовать использование презервативов во время лечения и на протяжении 90 дней после его завершения. В связи с риском переноса семенной жидкости, использование презервативов обязательно как для пациентов, способных к зачатию, так для пациентов с вазэктомией. Также, партнерам пациентов, получающих лечение препаратом Селлсепт, рекомендуется использование высокоэффективных методов контрацепции во время лечения и на протяжении 90 дней после приема последней дозы препарата.

Обучающие материалы

Для предотвращения воздействия микофенолата на плод и предоставления дополнительной информации по безопасности в помощь пациентам владелец регистрационного удостоверения предоставляет образовательный материал лечащим врачам. Образовательный материал содержит предупреждение о тератогенности препарата, советы по использованию методов контрацепции перед началом терапии и необходимости проведения теста на беременность. Женщинам репродуктивного возраста и, при необходимости, пациентам мужского пола, следует предоставлять полную информацию о тератогенном риске и профилактических методах для предотвращения беременности.

Дополнительные меры предосторожности (донорство)

Пациенты не должны быть донорами крови во время терапии или в течение, по крайней мере, 6 недель после прекращения приема микофенолата. Мужчины не должны быть донорами спермы во время терапии или в течение 90 дней после прекращения приема микофенолата.

Беременность

Селлсепт противопоказан при беременности, за исключением случаев отсутствия альтернативных методов лечения для предотвращения отторжения трансплантата. Терапию препаратом Селлсепт у женщин репродуктивного возраста не следует начинать без предварительного теста на наличие беременности для исключения случайного применения препарата в период беременности.

Пациенты обоих полов с репродуктивным потенциалом должны быть проинформированы о повышенном риске прерывания беременности и врожденных пороках развития перед началом терапии и проконсультированы на предмет планирования и профилактики беременности.

Перед началом терапии препаратом Селлсепт, женщины репродуктивного возраста должны пройти тест на беременность с целью исключения влияния микофенолата на эмбрион. Рекомендуется проведение 2 тестов сыворотки крови и мочи с чувствительностью, по меньшей мере, 25 мМЕ/мл; второй тест следует провести через 8-10 дней после первого, непосредственно перед началом лечения. Тест на беременность следует повторять при наличии клинических показаний (например, при недостаточной контрацепции). Результаты всех проведенных тестов следует обсудить с пациенткой. Следует проинструктировать пациентку о необходимости обращения к лечащему врачу в случае развития беременности.

Микофенолат обладает мощным тератогенным действием с высоким риском преждевременного прерывания беременности и врожденных пороков развития в случае приема препарата в период беременности;

- преждевременное прерывание беременности наблюдалось у 45% - 49% беременных пациенток, принимавших микофенолата мофетил, в сравнении с 12% - 33% пациентов, перенесших трансплантацию солидных органов, получавших лечение другими иммуносупрессантами.
- По литературным данным, пороки развития наблюдались в 23% - 27% случаев рождения у пациентов, принимавших микофенолата мофетил во время беременности в общей популяции и приблизительно у 4% - 5% случаев рождения у пациентов, перенесших трансплантацию солидных органов, получавших лечение другими иммуносупрессантами.

Врожденные пороки развития, включая случаи множественных пороков развития, наблюдались у детей пациентов, принимавших Селлсепт в комбинации с другими иммуносупрессантами во время беременности.

Наиболее частыми пороками развития были:

- нарушения развития уха (например, неправильное развитие или отсутствие наружного/среднего уха), атрезия наружного слухового прохода;

- врожденные пороки сердца, такие как дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородки;
- пороки развития лица, такие как заячья губа, волчья пасть, микрогнатию и гипертелоризм орбит;
- пороки развития глаз (например, колобома);
- пороки развития пальцев (например, полидактилия, синдактилия);
- трахео-эзофагеальные пороки развития (например, эзофагеальная атрезия);
- пороки развития нервной системы (например, расщепление позвоночных дуг);
- пороки развития почек.

Также сообщалось об отдельных случаях следующих пороков:

- микрофтальмия;
- киста хориоидного сплетения;
- агенезия полости прозрачной перегородки;
- агенезия зрительного нерва.

Исследования на животных показали репродуктивную токсичность препарата.

Кормление грудью

Микофенолата мофетил выделяется с молоком у кормящих крыс. Факт выделения вещества с грудным молоком человека не установлен. Селлсепт противопоказан кормящим матерям ввиду высокой вероятности возникновения тяжелых побочных реакций у младенцев.

Особенности влияния препарата на способность управлять транспортными средствами или потенциально опасными механизмами

Исследований влияния препарата на способность управлять транспортными средствами и механизмами не проводилось. Фармакодинамический профиль препарата и информация о нежелательных реакциях свидетельствуют о малой вероятности такого влияния.

Передозировка

Данные о передозировке микофенолата мофетиллом были получены в клинических исследованиях и в период пострегистрационного применения. В большинстве случаев нежелательных явлений не наблюдалось. В имевшихся случаях передозировки с нежелательными явлениями, последние находились в рамках известного профиля безопасности препарата.

Ожидается, что передозировка микофенолата мофетиллом вероятно приведет к чрезмерной иммуносупрессии (как следствие этого к повышению чувствительности к инфекциям) и угнетению функции костного мозга. В случае развития нейтропении прием препарата Селлсепт должен быть прекращен или следует снизить дозу препарата.

Возможность выведения клинически высоких уровней МФК или МФКГ из организма методом гемодиализа маловероятна. Препараты, связывающие

желчные кислоты, например, холестирамин, могут способствовать устранению МФК из организма, увеличивая его экскрецию.

Форма выпуска и упаковка

По 10 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой. По 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить в сухом месте при температуре не выше 30 °С.
Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

3 года
Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

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

Упаковщик

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

Владелец регистрационного удостоверения

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

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

ТОО «Рош Казахстан»

А26А3D8, г. Алматы, ул. Луганского, 137

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

e-mail: kz.safety@roche.com, kz.quality@roche.com