П N015393/02 от 03.11.2023

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.10.2023 № 21862
(Российский МЗ №1257715)

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
СЕЛЛСЕПТ®

Регистрационный номер

П N015393/02

Торговое наименование

Селлсепт®

Международное непатентованное или группировочное наименование

Микофенолата мофетил

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

действующее вещество: микофенолата мофетил – 500 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 244.0 мг, кроскармеллоза натрия – 32.5 мг, повидон (К-90) – 24.4 мг, магния стеарат – 12.2 мг;

пленочная оболочка – 24.0 мг (гипромеллоза – 9.6 мг, гипролоза – 7.2 мг, титана диоксид (Е171) – 4.128 мг, макрогол 400 – 2.4 мг, краситель индигокармин (Е132) – 0.588 мг, краситель железа оксид красный (Е172) – 0.084 мг); может использоваться коммерчески доступная смесь для нанесения пленочной оболочки Opadry Lavender Y-5-10272-A идентичного состава.

Описание

Таблетка (каплета), покрытая пленочной оболочкой бледно-фиолетового цвета с сероватым оттенком, с гравировкой «CellCept 500» на одной стороне таблетки и «Roche» - на другой стороне.

Фармакотерапевтическая группа

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.10.2023 № 21862
(Входящий МЗ №4257715)

Иммунодепрессивное средство

Код АТХ

L04AA06

Фармакологические свойства

Механизм действия

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. Механизм, путем которого МФК подавляет ферментную активность ИМФДГ, по-видимому, связан с тем, что МФК структурно имитирует как кофактор никотинамиддинуклеотидфосфата, так и катализирующую молекулу воды. Это препятствует окислению ИМФ в ксантозо-5-монофосфат – важнейший этап биосинтеза гуанозиновых нуклеотидов de novo. Были идентифицированы две изоформы ИМФДГ: изоформа I типа, которая присутствует в большинстве известных клеток (включая покоящиеся лимфоциты человека), и изоформа II типа, которая интенсивно и преимущественно экспрессируется в активированных В-лимфоцитах и Т-лимфоцитах человека. Изоформа II типа приблизительно в пять раз более чувствительна к ингибированию МФК по сравнению с изоформой I типа.

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 обходные пути метаболизма.

В дополнение к ингибированию ИМФДГ и в результате угнетения лимфоцитов, МФК также оказывает влияние на контрольные точки клетки, которые программируют метаболизм лимфоцитов. С использованием CD4+ Т-клеток было показано, что МФК сдвигает транскрипцию лимфоцитов со стадии пролиферации до катаболических процессов, которые относятся к метаболизму и выживанию, что приводит к анергии Т-клеток и, соответственно, делает невозможным клеточный ответ на специфический антиген.

Клиническая эффективность и безопасность

В клинических исследованиях препарат Селлсепт® применяли в комбинации со следующими препаратами для предотвращения отторжения почки, сердца и печени после трансплантации: антитимоцитарный глобулин, циклоспорин и глюкокортикостероиды. До

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.10.2023 № 21862
(Входящий МЗ №4257715)

лечения препаратом Селлсепт® пациенты могли также получать антилимфоцитарный глобулин. Препарат Селлсепт® также применяли в клинических исследованиях в комбинации с даклизумабом и такролимусом.

Взрослые

Безопасность и эффективность препарата Селлсепт® в комбинации с глюкокортикостероидами и циклоспорином для профилактики отторжения после трансплантации оценивали у пациентов с трансплантатом почки в трех многоцентровых рандомизированных двойных слепых исследованиях, у пациентов с трансплантатом сердца в одном многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании и у пациентов с трансплантатом печени в одном многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании.

Дети

Безопасность, фармакокинетику и эффективность препарата Селлсепт® в комбинации с глюкокортикостероидами и циклоспорином для предотвращения отторжения трансплантата почки у пациентов детского возраста оценивали в открытом многоцентровом исследовании с участием 100 пациентов (в возрасте от 3 месяцев до 18 лет).

Трансплантация почки

Взрослые

В трех исследованиях сравнивали два уровня доз при пероральном приеме препарата Селлсепт® (1 г два раза в сутки и 1.5 г два раза в сутки) с азатиоприном (2 исследования) или плацебо (1 исследование) при применении в комбинации с циклоспорином и глюкокортикостероидами для предотвращения острого отторжения трансплантата. Первичной конечной точкой по эффективности была доля пациентов в каждой группе лечения, у которых наблюдалась неэффективность лечения в течение первых 6 месяцев после трансплантации (определяемая как подтвержденное биопсией острое отторжение трансплантата при лечении или летальный исход, гибель трансплантата или досрочное прекращение участия в исследовании по любой причине без предварительно подтвержденного биопсией отторжения). Препарат Селлсепт® изучали в следующих трех схемах лечения: (1) индукция антитимоцитарным глобулином/ММФ или азатиоприн/циклоспорин/глюкокортикостероиды, (2) ММФ или азатиоприн/циклоспорин/глюкокортикостероиды и (3) ММФ или плацебо/циклоспорин/глюкокортикостероиды.

Препарат Селлсепт® в комбинации с глюкокортикостероидами и циклоспорином снижал (статистически значимо на уровне <0.05) частоту неэффективности лечения в течение

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.10.2023 № 21862
(Входящий МЗ №4257715)

первых 6 месяцев после трансплантации. В следующих таблицах представлены результаты данных исследований. За пациентами, преждевременно прекратившими лечение, наблюдали на предмет случаев летального исхода или гибели трансплантата, и кумулятивная частота гибели трансплантата и летального исхода резюмировалась отдельно. За пациентами, преждевременно прекратившими лечение, не наблюдали на предмет возникновения острого отторжения после прекращения участия в исследовании. Большее число пациентов, получавших препарат Селлсепт®, прекратили лечение (без предшествующего подтвержденного биопсией отторжения, летального исхода или гибели трансплантата), чем в контрольных группах, самая высокая частота была в группе пациентов, получавших препарат Селлсепт® в дозе 3 г/сут. Таким образом, частота острого отторжения может быть занижена, особенно в группе пациентов, получавших препарат Селлсепт® в дозе 3 г/сут.

Таблица 1. Исследования после трансплантации почки. Частота неэффективности лечения (подтвержденное биопсией отторжение или досрочное прекращение лечения по любой причине)

Исследование в США* (N=499)	Селлсепт® 2 г/сутки (n=167)	Селлсепт® 3 г/сутки (n=166)	Азатиоприн от 1 до 2 мг/кг/сутки (n=166)
Все случаи неэффективности лечения	31.1%	31.3%	47.6%
Досрочное прекращение лечения без предшествующего острого отторжения**	9.6%	12.7%	6.0%
Подтвержденное биопсией отторжение во время лечения	19.8%	17.5%	38.0%

* индукция антитимоцитарным глобулином/ММФ или азатиоприн/циклоспорин/глюкокортикостероиды

Исследование в Европе/Канаде/ Австралии* (N=503)	Селлсепт® 2 г/сутки (n=173)	Селлсепт® 3 г/сутки (n=164)	Азатиоприн от 100 до 150 мг/сутки (n=166)
Все случаи неэффективности лечения	38.2%	34.8%	50.0%
Досрочное прекращение лечения без предшествующего острого отторжения**	13.9%	15.2%	10.2%

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.10.2023 № 21862
(Входящий МЗ №4257715)

Подтвержденное биопсией отторжение во время лечения	19.7%	15.9%	35.5%

* ММФ или азатиоприн/циклоспорин/глюкокортикостероиды

Исследование в Европе* (N=491)	Селлсепт® 2 г/сутки (n=165)	Селлсепт® 3 г/сутки (n=160)	Плацебо (n=166)
Все случаи неэффективности лечения	30.3%	38.8%	56.0%
Досрочное прекращение лечения без предшествующего острого отторжения**	11.5%	22.5%	7.2%
Подтвержденное биопсией отторжение во время лечения	17.0%	13.8%	46.4%

* ММФ или плацебо/циклоспорин/глюкокортикостероиды
** Не включает летальные исходы и случаи гибели трансплантата в качестве причины досрочного прекращения лечения.

Совокупная частота случаев гибели трансплантата в течение 12 месяцев и летальных исходов у пациентов представлена ниже. Не было установлено каких-либо преимуществ препарата Селлсепт® в отношении гибели трансплантата и летальных исходов у пациентов. В числовом отношении у пациентов, получавших препарат Селлсепт® в дозе 2 г/сутки и 3 г/сутки, клинический исход был лучше, чем в контрольной группе во всех трех исследованиях; у пациентов, получавших препарат Селлсепт® в дозе 2 г/сутки, наблюдался лучший исход, чем у пациентов, получавших препарат Селлсепт® в дозе 3 г/сутки, в двух из трех исследований. Было обнаружено, что пациенты во всех группах лечения, прекратившие лечение досрочно, имели неблагоприятный исход в отношении гибели трансплантата и летального исхода через 1 год.

Таблица 2. Исследования после трансплантации почки. Совокупная частота возникновения комбинации гибели трансплантата и летального исхода у пациентов через 12 месяцев.

Исследование	Селлсепт® 2 г/сут	Селлсепт® 3 г/сут	Контрольная группа (Азатиоприн или плацебо)
США	8.5%	11.5%	12.2%
Европа/Канада/Австралия	11.7%	11.0%	13.6%
Европа	8.5%	10.0%	11.5%

Пациенты детского возраста (от 3 месяцев до 18 лет)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.10.2023 № 21862
(Внесен в МЗ №[illegible])

Было проведено открытое исследование безопасности, переносимости и эффективности препарата Селлсепт® при длительном пероральном применении у 33 детей, реципиентов аллогенных трансплантатов почки. Каждый пациент был стратифицирован в одну из трех возрастных групп (от 3 месяцев до <6 лет, от 6 лет до <12 лет и от 12 до 18 лет) и получал один из трех уровней доз (15 мг/кг, 23 мг/кг или 30 мг/кг два раза в сутки). Исходы в течение 1-2 лет контролировали до тех пор, пока исследование не было закончено досрочно, поскольку стало возможным предоставить более конкретные рекомендации по дозированию. Двадцать шесть из этих пациентов затем завершили дополнительное клиническое исследование, в котором они могли продолжить получать препарат в дозе 23 мг/кг два раза в сутки – в общей сложности около трех лет лечения препаратом Селлсепт® (общая продолжительность обоих исследований). В рамках данных исследований было установлено, что доза, которая, по прогнозам, должна была обеспечить показатели площади под кривой «концентрация - время» $(AUC)_{0-12}$ МФК, наиболее близкие к целевой экспозиции 27.2 ч·мкг/мл, составляла 600 мг/м^2, и что дозы, определенные на основании расчетной площади поверхности тела (ППТ), снижали коэффициент вариации приблизительно на 10%. Следовательно, дозирование на основании ППТ предпочтительнее, чем дозирование на основании массы тела.

Также было проведено открытое исследование безопасности, фармакокинетики и эффективности препарата Селлсепт® в лекарственной форме «порошок для приготовления раствора для приема внутрь» в комбинации с циклоспорином и глюкокортикостероидами для предотвращения отторжения аллогенного трансплантата почки у 100 пациентов детского возраста (от 3 месяцев до 18 лет) в исследовательских центрах США (9), Европы (5) и Австралии (1). Препарат Селлсепт® применяли в дозе 600 мг/м^2 два раза в сутки (до 1 г два раза в сутки) во всех возрастных группах.

Первичной конечной точкой по эффективности была доля пациентов, у которых развилось острое отторжение в первые 6 месяцев после трансплантации. Частота подтвержденного биопсией отторжения была сходной во всех возрастных группах (от 3 месяцев до <6 лет, от 6 лет до <12 лет, от 12 лет до 18 лет). Общий уровень подтвержденного биопсией отторжения через 6 месяцев был сопоставим с таковым у взрослых пациентов. Частота возникновения комбинации гибели трансплантата (5%) и летального исхода у пациента (2%) через 12 месяцев после трансплантации была сопоставима таковой, наблюдаемой у взрослых пациентов с трансплантатом почки.

Трансплантация сердца

Сравнительное многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование в параллельных группах было проведено у первичных реципиентов трансплантата сердца.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.10.2023 № 21862
(Внутренний МЗ №4257715)

Общее число пациентов, набранных в исследование, составило 650 человек; 72 из них никогда не получали исследуемый препарат и 578 – получали исследуемый препарат. Пациенты получали препарат Селлсепт® 1.5 г два раза в сутки (n=289) или азатиоприн от 1.5 до 3 мг/кг/сутки (n=289) в комбинации с циклоспорином и глюкокортикостероидами в качестве поддерживающей иммунодепрессивной терапии.

Двумя первичными конечными точками эффективности были: (1) доля пациентов, у которых после трансплантации было по крайней мере одно подтвержденное эндомиокардиальной биопсией отторжение с нарушением гемодинамики, или которым был повторно пересажен орган, или которые умерли в течение первых 6 месяцев, и (2) доля пациентов, умерших или перенесших трансплантацию в течение первых 12 месяцев после первой трансплантации. Пациентов, преждевременно прекративших лечение, наблюдали в отношении возникновения отторжения аллогенного трансплантата в течение 6 месяцев и в отношении летального исхода в течение 1 года.

Не установлено различий между препаратом Селлсепт® и азатиоприном в отношении подтвержденного биопсией отторжения с нарушением гемодинамики, как указано в таблице 3 ниже.

Таблица 3. Отторжение трансплантата сердца

Отторжение трансплантата через 6 месяцев

	Все пациенты		Пациенты, получавшие лечение	
	Азатиоприн N = 323	Селлсепт® N = 327	Азатиоприн N = 289	Селлсепт® N = 289
Подтвержденное биопсией отторжение с нарушением гемодинамики*	121 (38%)	120 (37%)	100 (35%)	92 (32%)

* Нарушения гемодинамики возникали при соблюдении любого из следующих критериев: давление заклинивания легочных капилляров ≥20 мм или увеличение на 25%; сердечный индекс <2.0 л/мин/м^2 или снижение на 25%; фракция выброса ≤30%; насыщение кислородом легочной артерии ≤60% или снижение на 25%; наличие нового галопа S3; фракция укорочения ≤20% или снижение на 25%; инотропная поддержка, необходимая для контроля клинического состояния.

У включенных в исследование пациентов не было выявлено статистически значимых различий между пациентами, рандомизированными в группу ММФ, и пациентами, рандомизированными в группу азатиоприна, в отношении летального исхода и повторной трансплантации. У пациентов, получавших исследуемый препарат, нижняя граница 97.5% доверительного интервала разницы между летальным исходом и повторной

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.10.2023 № 21862
(Входящий МЭ №4257715)

трансплантацией составила 0.9 через 1 год, что указывает на то, что ММФ превосходил азатиоприн у данных пациентов, как указано в таблице 4 ниже.

Таблица 4. Выживаемость после пересадки сердца

Летальный исход или повторная трансплантация через 1 год

	Все пациенты		Пациенты, получавшие лечение	
	Азатиоприн N = 323	Селлсепт® N = 327	Азатиоприн N = 289	Селлсепт® N = 289
Летальный исход или повторная трансплантация	49 (15.2%)	42 (12.8%)	33 (11.4%)	18 (6.2%)
Взвешенное различие между схемами лечения	2.6%		5.3%	
Нижняя граница 97.5% одностороннего доверительного интервала	-2.5%		+0.9%	

Трансплантация печени

Сравнительное многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование в параллельных группах у первичных реципиентов печени было проведено в 16 центрах в США, 2 центрах в Канаде, 4 центрах в Европе и 1 центре в Австралии. Общее число пациентов, набранных в исследование, составило 565, из них 564 получали исследуемый препарат. Пациенты получали препарат Селлсепт® 1 г два раза в сутки внутривенно в течение 14 дней, затем препарат Селлсепт® 1.5 г два раза в сутки перорально, или азатиоприн 1-2 мг/кг/сутки внутривенно, а затем азатиоприн 1-2 мг/кг/сутки перорально в комбинации с циклоспорином и глюкокортикостероидами в качестве поддерживающей иммунодепрессивной терапии.

Двумя первичными конечными точками были: (1) доля пациентов, у которых в течение первых 6 месяцев после трансплантации возник один или несколько эпизодов подтвержденного биопсией и пролеченного отторжения или летальный исход/повторная трансплантация, и (2) доля пациентов, у которых произошла гибель трансплантата (летальный исход/повторная трансплантация) в течение первых 12 месяцев после трансплантации. За пациентами, преждевременно прекратившими лечение, наблюдали на предмет возникновения отторжения аллогенного трансплантата и гибели трансплантата (летальный исход/повторная трансплантация) в течение 1 года.

В первичном анализе (в популяции всех пациентов, прошедших рандомизацию) препарат Селлсепт® в комбинации с глюкокортикостероидами и циклоспорином превосходил

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.10.2023 № 21862
(Версия ЦИС № 4257715)

азатиоприн по показателю предотвращения острого отторжения ($p = 0.025$) и был эквивалентен азатиоприну по показателю выживаемости.

Таблица 5. Результаты после пересадки печени

Отторжение трансплантата через 6 месяцев / летальный исход или повторная трансплантация через 1 год

	Азатиоприн N = 287	Селлсепт® N = 278
Подтвержденное биопсией, пролеченное отторжение через 6 месяцев	137 (47.7%)	107 (38.5%)
Летальный исход или повторная трансплантация через 1 год	42 (14.6%)	41 (14.7%)

Доклинические данные по безопасности

В экспериментальных моделях ММФ не проявлял канцерогенного действия. Применение максимальных доз препарата в исследованиях канцерогенности у животных приводило к ~ 2-3-х кратному увеличению системной экспозиции (AUC или максимальная концентрация C_{max}) по сравнению с таковой у пациентов после трансплантации почки (получающих препарат в рекомендованной клинической дозе 2 г в сутки) и к 1.3-2-х кратному увеличению по сравнению с системной экспозицией у пациентов после пересадки сердца (получающих препарат в рекомендованной клинической дозе 3 г в сутки).

Два теста на генотоксичность (исследование лимфомы у мышей *in vitro* и микроядерный тест в костном мозге мышей *in vivo*) показали, что ММФ может вызывать хромосомные аберрации. Эти эффекты могут быть связаны с фармакодинамическим механизмом действия, т. е. с подавлением синтеза нуклеотидов в чувствительных клетках. В других тестах, проведенных *in vitro* для выявления генных мутаций, не было продемонстрировано генотоксической активности.

В исследованиях тератогенности у крыс и кроликов отмечалась резорбция плодов и врожденные пороки развития у потомства у крыс, получавших препарат в дозе 6 мг/кг/сутки (включая анофтальмию, агнатию и гидроцефалию), и у кроликов, получавших препарат в дозе 90 мг/кг/сутки (включая пороки развития сердечно-сосудистой системы и почек, такие как эктопия сердца и почек, а также диафрагмальная и пупочная грыжа), без признаков токсического действия на мать. Системная экспозиция при таких уровнях приблизительно в <0.5 раза превышает клиническую экспозицию, наблюдаемую при приеме препарата в рекомендованной клинической дозе 2 г/сутки у пациентов после

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.10.2023 № 21862
(Версия № 3 №4257715)

трансплантации почек, или равна ей и приблизительно в 0.3 раза превышала клиническую экспозицию, наблюдаемую при приеме препарата в рекомендованной клинической дозе 3 г/сутки у пациентов после трансплантации сердца (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

В токсикологических исследованиях ММФ, проведенных на крысах, мышах, собаках и обезьянах, основные поражения локализовались в кроветворных и лимфоидных органах и возникали при таком уровне системной экспозиции препарата, который эквивалентен или меньше уровня клинической экспозиции при приеме дозы 2 г/сутки, рекомендованной пациентам после пересадки почки. Эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта наблюдались у собак при уровнях системной экспозиции, эквивалентных или меньших по сравнению с клинической экспозицией при приеме препарата в рекомендованной дозе. Эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта и почек, соответствующие обезвоживанию, также наблюдались у обезьян при введении препарата в наиболее высокой дозе (уровни системной экспозиции эквивалентны или выше уровней клинической экспозиции). Профиль доклинической токсичности ММФ совпадает с нежелательными явлениями, отмечавшимися в клинических исследованиях, которые позволили получить данные по безопасности, более значимые для популяции пациентов (см. раздел «Побочное действие»).

Фармакокинетика

Фармакокинетические характеристики ММФ изучались у пациентов, перенесших пересадку почки, сердца и печени.

В целом у пациентов после пересадки почки и сердца фармакокинетический профиль МФК одинаков. В раннем посттрансплантационном периоде у пациентов, перенесших пересадку печени и получающих ММФ в дозе 1.5 г, концентрации МФК такие же, как у пациентов после пересадки почки, получающих ММФ в дозе 1 г. Ключевые характеристики всасывания и распределения МФК, наблюдаемые у взрослых пациентов с трансплантатом, также отмечались у пациентов детского возраста с высоким сходством среди различных типов трансплантатов. Взаимосвязь концентрация-ответ (ингибирование ИМФДГ) не зависела от возраста.

Абсорбция

После перорального приема происходит быстрое и полное всасывание и полный пресистемный метаболизм ММФ с образованием активного метаболита – МФК. Средняя биодоступность ММФ при пероральном приеме, в соответствии с величиной площади под кривой «концентрация – время» ($AUC_{МФК}$), составляет, в среднем, 94% от таковой при его

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.10.2023 № 21862
(Входящий МЗ № 4257715)

внутривенном введении. После перорального приема концентрации ММФ в плазме не определяются (ниже порога определения - 0.4 мкг/мл).

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

Прием пищи не влияет на степень всасывания ММФ ($AUC_{МФК}$) при его применении по 1.5 г два раза в сутки у пациентов после трансплантации почки. Однако максимальная концентрация МФК при приеме препарата во время еды снижается на 40%.

При исследовании биоэквивалентности двух пероральных форм выпуска ММФ было показано, что две таблетки по 500 мг эквивалентны четырем капсулам по 250 мг.

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 колестирамина (4 г три раза в сутки) $AUC_{МФК}$ снижается примерно на 40%, что свидетельствует о прерывании печеночно-кишечной рециркуляции.

В клинически значимых концентрациях МФК на 97% связывается с альбумином плазмы.

Биотрансформация

МФК метаболизируется, в основном, под действием глюкуронилтрансферазы (изоформа гена UGT1A9) с образованием фармакологически неактивного фенольного глюкуронида МФК (МФКГ). In vivo МФКГ обратно превращается в свободную МФК в ходе печеночно-кишечной рециркуляции с образованием ацилглюкуронида, который обладает фармакологической активностью и возможно является причиной некоторых побочных эффектов МФК (диарея, лейкопения).

Элиминация

После перорального приема радиоактивно меченного ММФ 93% полученной дозы выводится почками, а 6% - через кишечник. Большая часть (около 87%) введенной дозы выводится почками в виде МФКГ. Незначительные количества препарата (<1% дозы) выводятся почками в виде МФК.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.10.2023 № 21862
(Входящий МЗ №4257715)

Распределение МФК зависит от нескольких транспортеров: транспортный полипептид органических анионов (ТПОА) и белок, ассоциированный с множественной лекарственной устойчивостью -2 (БАМЛУ-2). Изоформы ТПОА, БАМЛУ-2, а также белок резистентности рака молочной железы (БРРМ) являются транспортерами, ассоциированными с экскрецией глюкуронида с желчью. Белок множественной лекарственной резистентности -1 также может принимать участие в переносе МФК, но его участие ограничено процессом всасывания. МФК и его метаболиты потенциально могут вступать в реакцию с транспортерами органических анионов в почках.

Печеночно-кишечная рециркуляция мешает точному определению параметров диспозиции МФК, давая возможность определить лишь кажущиеся объемы. Примерные значения клиренса у здоровых добровольцев составляли 10.6 л/ч, при этом период полувыведения составлял 17 часов. У пациентов после трансплантации средние значения клиренса были выше (в пределах 11.9-34.9 л/ч), а средний период полувыведения короче (5-11 часов). При этом разница между пациентами после трансплантации почки, печени или сердца была небольшая. У отдельных пациентов данные параметры выведения различаются в зависимости от типа сопутствующей терапии другими иммунодепрессантами, времени после трансплантации, концентрации альбумина в плазме крови и функции почек. Указанные факторы объясняют снижение экспозиции при одновременном применении препарата Селлсепт® и циклоспорина (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»), а также тенденцию к увеличению концентрации МФК в плазме по прошествии времени после трансплантации по сравнению с концентрацией сразу после трансплантации (см. подразделы «Абсорбция» и «Распределение» выше).

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

В исследовании с разовым пероральным приемом препарата (6 пациентов в группе) у пациентов с тяжелой хронической почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации <25 мл/мин/1.73 м^2) среднее значение $AUC_{МФК}$ в плазме было на 28-75% выше, чем у здоровых добровольцев и пациентов с менее выраженным поражением почек. После приема разовой дозы $AUC_{МФКГ}$ была в 3-6 раз больше у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, чем у здоровых добровольцев и пациентов с нарушением функции почек легкой степени тяжести, что согласуется с данными о почечном выведении МФКГ.

Исследований по многократному введению ММФ при тяжелой хронической почечной недостаточности не проводилось.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.10.2023 № 21862

У пациентов с задержкой функции почечного трансплантата после пересадки среднее значение AUC_{0-12} для МФК сравнимо с таковым у пациентов, у которых трансплантат начинал функционировать после пересадки без задержки. У пациентов с задержкой функции почечного трансплантата может наблюдаться транзиторное увеличение свободной фракции и концентрации МФК в плазме крови. Вероятно, необходимости в коррекции дозы препарата Селлсепт® у этих пациентов нет (см. раздел «Способ применения и дозы», подраздел «Дозирование в особых случаях»). Среднее значение AUC_{0-12} для МФКГ в плазме было в 2-3 раза больше, чем у пациентов, у которых трансплантат начинал функционировать после пересадки без задержки.

У пациентов с первично нефункционирующим трансплантатом после трансплантации почки наблюдалось увеличение концентрации МФКГ в плазме крови; кумуляция МФК, если и отмечалась, то в гораздо меньшей степени по сравнению с МФКГ.

Печеночная недостаточность

У добровольцев с алкогольным циррозом печени после перорального приема ММФ не выявлено изменений в фармакокинетике МФК и МФКГ. Влияние печеночной патологии на этот процесс, вероятно, зависит от конкретного заболевания. В случае болезни печени с преобладанием поражения желчевыводящих путей (например, первичный билиарный цирроз) изменения в фармакокинетике МФК и МФКГ нельзя исключить.

Дети

У 55 пациентов детского возраста (1-18 лет), перенесших пересадку почки, после перорального приема ММФ в дозе 600 мг/м^2 два раза в сутки (максимально до 1 г два раза в сутки) AUC для МФК сравнима с таковой у взрослых пациентов после пересадки почки, получающих препарат в дозе 1 г два раза в сутки, в раннем и позднем посттрансплантационном периоде. Значения AUC для МФК не различались между возрастными группами в раннем и позднем трансплантационном периоде.

Было проведено сравнение показателей AUC для МФК, нормализованных по дозе (600 мг/м^2), у 12 детей с трансплантатом почки в возрасте младше 6 лет через 9 месяцев после трансплантации с таковыми у 7 детей с трансплантатом печени [медиана возраста 17 месяцев (диапазон: 10 – 60 месяцев)] через 6 и более месяцев после трансплантации. На основании данного сравнения было показано, что при применении препарата в одинаковой дозе показатели AUC были в среднем на 23% ниже у детей с трансплантатом печени, чем у детей с трансплантатом почки. Это согласуется с необходимостью в более высокой дозе у взрослых с трансплантатом печени по сравнению со взрослыми с трансплантатом почки для достижения одинаковой экспозиции.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.10.2023 № 21862
(Внешняя экспертиза)

У взрослых пациентов с трансплантатами, получающих препарат Селлсепт® в одинаковой дозе, отмечались сходные показатели экспозиции МФК после пересадки почки и сердца. В соответствии с установленным сходством в экспозиции МФК у детей с трансплантатом почки и у взрослых с трансплантатом почки при приеме препарата в одобренной дозе, может быть показано, что экспозиция МФК при приеме препарата в рекомендованной дозе будет сопоставима у детей с трансплантатом сердца и у взрослых с трансплантатом сердца.

Пациенты пожилого возраста

Изменений фармакокинетики ММФ и его метаболитов у пациентов пожилого возраста (≥65 лет) по сравнению с пациентами более молодого возраста после трансплантации не обнаружено.

Показания к применению

Селлсепт® применяют в виде комбинированной терапии с циклоспорином и глюкокортикостероидами.

Взрослые и дети с площадью поверхности тела >1.5 м^2 (примерный детский возраст старше 14 лет):

- профилактика острого отторжения трансплантата у пациентов после аллогенной пересадки почки.

Взрослые:

- профилактика острого отторжения трансплантата у пациентов после аллогенной пересадки сердца;
- профилактика острого отторжения трансплантата у пациентов после аллогенной пересадки печени.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к ММФ, МФК и другим компонентам препарата.

Дефицит гипоксантингуанинфосфорибозилтрансферазы (редкое генетическое заболевание, обусловленное наследственным дефицитом гипоксантингуанинфосфорибозилтрансферазы – синдромы Леша-Найена и Келли-Зигмиллера).

Одновременный прием с азатиоприном (оба препарата угнетают костный мозг, их одновременный прием не изучался).

Дети с площадью поверхности тела <1.5м^2 (примерный детский возраст до 14 лет).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.10.2023 № 21862
(Входящий МЗ №4257715)

Беременность (применение препарата Селлсепт® противопоказано во время беременности вследствие его мутагенного и тератогенного потенциала).

Женщины с детородным потенциалом, не использующие высокоэффективные методы контрацепции.

Женщины с детородным потенциалом без предварительного проведения теста на беременность, чтобы исключить непреднамеренное применение препарата при беременности.

Период грудного вскармливания.

С осторожностью

Серьезные заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (в фазе обострения).

Переход с комбинированной терапии, включающей иммунодепрессанты, обладающие влиянием на печеночно-кишечную рециркуляцию МФК, например, циклоспорин, на терапию препаратами, лишенными данного эффекта, например, такролимус, сиролимус и белатацепт, и наоборот.

Одновременное применение препаратов, оказывающих влияние на печеночно-кишечный цикл МФК, например, колестирамин, севеламер, антибиотики, и глюкуронирование, например, исавуконазол и телмисартан.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

Женщины

При применении препарата Селлсепт® следует избегать наступления беременности. Таким образом, пациенткам с детородным потенциалом необходимо использовать как минимум один надежный метод контрацепции (см. раздел «Противопоказания») до начала терапии, во время терапии и в течение шести недель после прекращения терапии препаратом Селлсепт®, если они не выбрали воздержание от половой жизни в качестве метода контрацепции. Предпочтительно использовать два дополняющих друг друга метода контрацепции одновременно.

Мужчины

Клинические данные о воздействии препарата Селлсепт® на отцовский организм ограничены и не содержат свидетельств о повышенном риске развития врожденных пороков или выкидыша вследствие приема ММФ отцом.

МФК является мощным тератогеном. Неизвестно, присутствует ли МФК в сперме. Согласно расчетам, основанным на результатах исследований у животных, максимальное

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.10.2023 № 21862
(Входящий МЗ №4257715)

количество МФК, которое потенциально может быть передано женщине, настолько мало, что его влияние будет маловероятным.

Исследования у животных показали генотоксичность ММФ в концентрациях, лишь немного превышающих терапевтические экспозиции у человека, поэтому риск генотоксического действия на сперматозоиды не может быть полностью исключен.

Таким образом, рекомендуются следующие предупредительные меры: ведущим половую жизнь пациентам-мужчинам или половым партнершам пациентов-мужчин следует использовать надежные методы контрацепции во время лечения пациента-мужчины препаратом Селлсепт® и как минимум в течение 90 дней после прекращения терапии. Пациентам-мужчинам с репродуктивным потенциалом должно быть известно о потенциальных рисках зачатия ребенка; их следует обсудить с квалифицированным медицинским специалистом.

Беременность

Применение препарата Селлсепт® во время беременности противопоказано, за исключением случаев отсутствия подходящей альтернативной терапии для профилактики отторжения трансплантата. Не следует начинать лечение до получения отрицательного результата теста на беременность, чтобы исключить непреднамеренное применение препарата во время беременности.

Перед началом терапии пациенток с детородным потенциалом необходимо проинформировать о повышенном риске спонтанных абортов и врожденных пороков развития, и направить на консультацию по поводу предотвращения и планирования беременности.

Перед началом терапии препаратом Селлсепт® у пациенток с детородным потенциалом должны быть получены отрицательные результаты 2-х тестов на беременность при использовании методов анализа сыворотки или мочи с чувствительностью не менее 25 мМЕ/мл для исключения непреднамеренного воздействия ММФ на эмбрион. Рекомендуется проведение второго теста через 8-10 дней после первого теста. В случае трансплантации от умерших доноров, если возможность проведения двух отдельных тестов на беременность с интервалом 8-10 дней отсутствует (ввиду временных ограничений доступности трансплантата), первый тест на беременность должен быть проведен непосредственно перед началом терапии, а второй через 8-10 дней после первого. Повторные тесты на беременность должны проводиться в зависимости от клинических показаний (например, после сообщения о нарушении правил контрацепции). Результаты всех тестов на беременность необходимо обсудить с пациенткой. Пациентки

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.10.2023 № 21862
(Входящий МЗ №4257715)

должны быть проинформированы, что в случае наступления беременности им необходимо незамедлительно проконсультироваться с лечащим врачом.

Микофенолат представляет собой вещество, оказывающее мощное тератогенное воздействие на человека, повышающее риск спонтанных абортов и возникновения врожденных пороков развития при его применении во время беременности:

- Частота спонтанных абортов у пациенток, получавших ММФ, составила 45-49%, в то время как у пациенток, получавших лечение другими иммунодепрессантами после трансплантации солидных органов, такой показатель составляет 12-33%.
- Согласно опубликованным данным у 23-27% живых новорожденных, которые подверглись воздействию ММФ в период внутриутробного развития, наблюдались врожденные пороки развития (по сравнению с частотой пороков развития у живых новорожденных 2-3% в общей популяции и приблизительно 4-5% у пациентов, перенесших трансплантацию солидных органов, получающих лечение другими иммунодепрессантами (не ММФ)).

У детей пациенток, получавших лечение ММФ в комбинации с другими иммунодепрессантами во время беременности, при пострегистрационном применении наблюдались врожденные пороки развития, включая множественные пороки развития. Наиболее часто отмечались следующие пороки развития:

- аномалии развития уха (например, аномалия формы или отсутствие наружного уха), атрезия наружного слухового прохода (среднего уха);
- пороки развития лица, такие как расщепленная губа, расщепленное небо, микрогнатия и гипертелоризм глазниц;
- аномалии развития глаза (например, колобома);
- аномалии сердца, такие как дефект межпредсердной и межжелудочковой перегородок;
- пороки развития пальцев (например, полидактилия, синдактилия);
- трахеоэзофагеальные пороки развития (например, атрезия пищевода);
- пороки развития нервной системы (такие как незаращение дужек позвонков);
- пороки развития почек.

Отдельные сообщения о следующих пороках развития:

- микрофтальм;
- врожденная киста сосудистого сплетения;
- агенез прозрачной перегородки;
- агенез обонятельного нерва.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.10.2023 № 21862
(Внешний МЗ №4257715)

Исследования на животных показали репродуктивную токсичность (см. подраздел «Доклинические данные по безопасности» раздела «Фармакологические свойства»).

Лактация

Было показано, что у лактирующих крыс ММФ выделяется с молоком. Неизвестно, выделяется ли ММФ с грудным молоком у женщин. Препарат Селлсепт противопоказан в период грудного вскармливания в связи с риском развития серьезных нежелательных реакций на ММФ у детей, находящихся на грудном вскармливании (см. раздел «Противопоказания»).

Фертильность

ММФ не оказывал воздействия на фертильность самцов крысы при пероральном введении в дозах до 20 мг/кг/сутки. Системная экспозиция при такой дозе в 2–3 раза превышала клиническую экспозицию, наблюдаемую при приеме препарата в рекомендованной клинической дозе 2 г/сутки у пациентов после трансплантации почки, и в 1.3–2 раза превышала клиническую экспозицию, наблюдаемую при приеме препарата в рекомендованной клинической дозе 3 г/сутки у пациентов после трансплантации сердца. В исследованиях фертильности и репродуктивности самок крыс пероральное введение препарата в дозе 4.5 мг/кг/сутки вызывало пороки развития (в том числе анофтальмию, агнатию и гидроцефалию) в первом поколении потомства без какого-либо токсического действия на мать. Системная экспозиция при такой дозе приблизительно в 0.5 раза превышала клиническую экспозицию, наблюдаемую при приеме препарата в рекомендованной клинической дозе 2 г/сутки у пациентов после трансплантции почки, и приблизительно в 0.3 раза превышала клиническую экспозицию, наблюдаемую при приеме препарата в рекомендованной клинической дозе 3 г/сутки у пациентов после трансплантации сердца. В последующих поколениях потомства влияния на фертильность или репродуктивность самок не отмечалось.

Способ применения и дозы

Режим дозирования

Профилактика отторжения трансплантата почки у взрослых

Прием препарата необходимо начать в течение 72 часов после проведения операции трансплантации. Пациентам с почечными трансплантатами рекомендуется прием по 1 г два раза в сутки (суточная доза 2 г). Хотя в клинических исследованиях было показано, что доза в 1.5 г два раза в сутки (суточная доза 3 г) также является безопасной и эффективной, ее преимущества в плане эффективности у пациентов после пересадки

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.10.2023 № 21862
(Внутренний МЭ №4253715)

почки не установлены. У пациентов, получавших 2 г ММФ в сутки, профиль безопасности был в целом лучше, чем у получавших суточную дозу в 3 г.

Профилактика отторжения трансплантата сердца у взрослых

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

Профилактика отторжения трансплантата печени у взрослых

Прием препарата необходимо начать как можно раньше после проведения операции трансплантации (в зависимости от возможности пациента переносить препарат). Рекомендованный режим дозирования – по 1.5 г 2 раза в сутки (суточная доза 3 г).

Особые группы пациентов

Пациенты с нейтропенией

У пациентов с нейтропенией (абсолютное число нейтрофилов <1.3x10^3/мкл) необходимо прервать лечение ММФ или уменьшить его дозу и тщательно наблюдать пациента (см. раздел «Особые указания»).

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов, перенесших пересадку почки, с тяжелой хронической почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации менее 25 мл/мин/1.73 $м^2$) вне ближайшего посттрансплантационного периода следует избегать доз выше 1 г 2 раза в сутки. Коррекция дозы пациентам с задержкой функции почечного трансплантата не рекомендуется, однако таким пациентам необходимо тщательное наблюдение (см. раздел «Фармакологические свойства»).

Данные по пациентам с тяжелой почечной недостаточностью, перенесшим пересадку сердца или печени, отсутствуют.

Пациенты с нарушением функции печени

Пациентам, перенесшим пересадку почки и имеющим тяжелое поражение паренхимы печени, коррекция дозы не рекомендуется (см. раздел «Фармакологические свойства»). Данные по пациентам с тяжелым поражением паренхимы печени, перенесшим пересадку сердца, отсутствуют.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста (≥65 лет), перенесших пересадку почки, рекомендуемая доза равняется 1 г 2 раза в сутки, а после пересадки сердца или печени – 1.5 г 2 раза в сутки (см. раздел «Особые указания»).

Дети

Профилактика отторжения трансплантата почки у детей

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.10.2023 № 21862
(Решение № 4357715)

Прием препарата необходимо начать в течение 72 часов после проведения операции трансплантации. У пациентов детского возраста, перенесших трансплантацию почки, при ППТ более 1.50 м² возможно применение таблеток по 1 г два раза в сутки (суточная доза 2 г).

Способ применения

Внутрь.

Также см. инструкции по медицинскому применению глюкокортикостероидов и циклоспорина, которые применяются в комбинации с препаратом Селлсепт®.

Поскольку ММФ оказывает тератогенное действие, не следует разламывать таблетки препарата Селлсепт®.

Побочное действие

Резюме профиля безопасности

Среди наиболее частых и/или серьезных нежелательных реакций, связанных с применением препарата Селлсепт® в комбинации с циклоспорином и глюкокортикостероидами, были диарея (до 52.6%), лейкопения (до 45.8%), бактериальные инфекции (до 39.9%) и рвота (до 39.1%). Также существуют данные о повышении частоты развития некоторых типов инфекций (см. раздел «Особые указания»).

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, наблюдавшиеся в ходе клинических исследований и пострегистрационного применения препарата Селлсепт® (см. таблицу 6 ниже), сгруппированы по классам систем органов медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности (MedDRA) в соответствии с наблюдавшейся частотой.

Для описания частоты нежелательных реакций используется следующая классификация: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, но <1/10), нечасто (≥1/1000, но <1/100), редко (≥1/10000, но <1/1000), очень редко (<1/10000).

Ввиду значительных различий между наблюдавшимися частотами возникновения определенных нежелательных реакций в зависимости от показаний, в таблице 6 частоты нежелательных реакций представлены отдельно для пациентов с почечными, сердечными и печеночными трансплантатами.

Таблица 6. Перечень нежелательных реакций, которые наблюдались у пациентов, получающих препарат Селлсепт®, в клинических исследованиях и при пострегистрационном применении.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.10.2023 № 21862
(Входящий МЗ №1257715)

Нежелательная реакция (MedDRA) Класс систем органов	Почечный трансплантат	Печеночный трансплантат	Сердечный трансплантат
	Частота	Частота	Частота
Инфекции и инвазии			
Бактериальные инфекции	Очень часто	Очень часто	Очень часто
Грибковые инфекции	Часто	Очень часто	Очень часто
Протозойные инфекции	Нечасто	Нечасто	Нечасто
Вирусные инфекции	Очень часто	Очень часто	Очень часто
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)			
Доброкачественное новообразование кожи	Часто	Часто	Часто
Лимфома	Нечасто	Нечасто	Нечасто
Лимфопролиферативное заболевание	Нечасто	Нечасто	Нечасто
Новообразование	Часто	Часто	Часто
Рак кожи	Часто	Нечасто	Часто
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы			
Анемия	Очень часто	Очень часто	Очень часто
Парциальная красноклеточная аплазия (ПККА)	Нечасто	Нечасто	Нечасто
Нарушение функции костного мозга	Нечасто	Нечасто	Нечасто
Экхимоз	Часто	Часто	Очень часто
Лейкоцитоз	Часто	Очень часто	Очень часто
Лейкопения	Очень часто	Очень часто	Очень часто
Панцитопения	Часто	Часто	Нечасто
Псевдолимфома	Нечасто	Нечасто	Часто
Тромбоцитопения	Часто	Очень часто	Очень часто
Нарушения со стороны метаболизма и питания			
Ацидоз	Часто	Часто	Очень часто
Гиперхолестеринемия	Очень часто	Часто	Очень часто
Гипергликемия	Часто	Очень часто	Очень часто
Гиперкалиемия	Часто	Очень часто	Очень часто
Гиперлипидемия	Часто	Часто	Очень часто
Гипокальциемия	Часто	Очень часто	Часто
Гипокалиемия	Часто	Очень часто	Очень часто
Гипомагниемия	Часто	Очень часто	Очень часто
Гипофосфатемия	Очень часто	Очень часто	Часто
Гиперурикемия	Часто	Часто	Очень часто
Подагра	Часто	Часто	Очень часто

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.10.2023 № 21862
(Входящий МЭ №4257715)

Снижение массы тела	Часто	Часто	Часто
Психические нарушения			
Спутанность сознания	Часто	Очень часто	Очень часто
Депрессия	Часто	Очень часто	Очень часто
Бессонница	Часто	Очень часто	Очень часто
Ажитация	Нечасто	Часто	Очень часто
Тревожность	Часто	Очень часто	Очень часто
Патологическое мышление	Нечасто	Часто	Часто
Нарушения со стороны нервной системы			
Головокружение	Часто	Очень часто	Очень часто
Головная боль	Очень часто	Очень часто	Очень часто
Гипертонус	Часто	Часто	Очень часто
Парестезия	Часто	Очень часто	Очень часто
Сонливость	Часто	Часто	Очень часто
Тремор	Часто	Очень часто	Очень часто
Судороги	Часто	Часто	Часто
Дисгевзия	Нечасто	Нечасто	Часто
Нарушения со стороны сердца			
Тахикардия	Часто	Очень часто	Очень часто
Нарушения со стороны сосудов			
Артериальная гипертензия	Очень часто	Очень часто	Очень часто
Артериальная гипотензия	Часто	Очень часто	Очень часто
Лимфоцеле	Нечасто	Нечасто	Нечасто
Венозный тромбоз	Часто	Часто	Часто
Вазодилатация	Часто	Часто	Очень часто
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения			
Бронхоэктаз	Нечасто	Нечасто	Нечасто
Кашель	Очень часто	Очень часто	Очень часто
Одышка	Очень часто	Очень часто	Очень часто
Интерстициальное заболевание легких	Нечасто	Очень редко	Очень редко
Плевральный выпот	Часто	Очень часто	Очень часто
Легочный фиброз	Очень редко	Нечасто	Нечасто
Желудочно-кишечные нарушения			
Вздутие живота	Часто	Очень часто	Часто
Боль в животе	Очень часто	Очень часто	Очень часто
Колит	Часто	Часто	Часто
Запор	Очень часто	Очень часто	Очень часто
Снижение аппетита	Часто	Очень часто	Очень часто
Диарея	Очень часто	Очень часто	Очень часто
Диспепсия	Очень часто	Очень часто	Очень часто

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.10.2023 № 21862
(Входящий МЗ №4257715)

Эзофагит	Часто	Часто	Часто
Отрыжка	Нечасто	Нечасто	Часто
Метеоризм	Часто	Очень часто	Очень часто
Гастрит	Часто	Часто	Часто
Желудочно-кишечное кровотечение	Часто	Часто	Часто
Желудочно-кишечная язва	Часто	Часто	Часто
Гиперплазия десен	Часто	Часто	Часто
Кишечная непроходимость	Часто	Часто	Часто
Язвы ротовой полости	Часто	Часто	Часто
Тошнота	Очень часто	Очень часто	Очень часто
Панкреатит	Нечасто	Часто	Нечасто
Стоматит	Часто	Часто	Часто
Рвота	Очень часто	Очень часто	Очень часто
Нарушения со стороны иммунной системы			
Гиперчувствительность	Нечасто	Часто	Часто
Гипогаммаглобулинемия	Нечасто	Очень редко	Очень редко
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей			
Увеличение активности щелочной фосфатазы в крови	Часто	Часто	Часто
Увеличение активности лактатдегидрогеназы в крови	Часто	Нечасто	Очень часто
Увеличение активности «печеночных» ферментов	Часто	Очень часто	Очень часто
Гепатит	Часто	Очень часто	Нечасто
Гипербилирубинемия	Часто	Очень часто	Очень часто
Желтуха	Нечасто	Часто	Часто
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей			
Акне	Часто	Часто	Очень часто
Алопеция	Часто	Часто	Часто
Сыпь	Часто	Очень часто	Очень часто
Гипертрофия кожи	Часто	Часто	Очень часто
Нарушение со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани			
Артралгия	Часто	Часто	Очень часто
Мышечная слабость	Часто	Часто	Очень часто
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей			
Увеличение уровня креатинина в крови	Часто	Очень часто	Очень часто

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.10.2023 № 21862
(Входящий МЗ №4357715)

Увеличение уровня мочевины в крови	Нечасто	Очень часто	Очень часто
Гематурия	Очень часто	Часто	Часто
Нарушение функции почек	Часто	Очень часто	Очень часто
Общие нарушения и реакции в месте введения			
Астения	Очень часто	Очень часто	Очень часто
Озноб	Часто	Очень часто	Очень часто
Отек	Очень часто	Очень часто	Очень часто
Грыжа	Часто	Очень часто	Очень часто
Недомогание	Часто	Часто	Часто
Боль	Часто	Очень часто	Очень часто
Пирексия	Очень часто	Очень часто	Очень часто
Впервые возникший острый воспалительный синдром, связанный с ингибиторами синтеза пуринов	Нечасто	Нечасто	Нечасто

Описание отдельных нежелательных реакций

Злокачественные новообразования

У пациентов, которые получают комбинированную иммунодепрессивную терапию, в том числе препарат Селлсепт®, отмечается повышенный риск развития лимфом и других злокачественных новообразований, особенно новообразований кожи (см. раздел «Особые указания»). Трехлетние данные по безопасности у пациентов после пересадки почки и сердца не выявили каких-либо неожиданных изменений в показателе заболеваемости злокачественными новообразованиями по сравнению с годичными показателями. После пересадки печени пациентов наблюдали в течение 1-3 лет.

Инфекции

У всех пациентов, получающих иммунодепрессанты, риск бактериальных, вирусных и грибковых инфекций (некоторые из которых могут привести к летальному исходу), включая оппортунистические инфекции и латентную вирусную реактивацию, повышен. Риск возрастает с увеличением степени иммунодепрессии (см. раздел «Особые указания»). Наиболее серьезными инфекциями были сепсис, перитонит, менингит, эндокардит, туберкулез и атипичная микобактериальная инфекция. В контролируемых клинических исследованиях у пациентов, получающих препарат Селлсепт® (2 г или 3 г один раз в сутки) в комбинации с другими иммунодепрессантами после пересадки почки, сердца и печени, наиболее часто встречались оппортунистические инфекции, вызванные Candida mucocutaneous, цитомегаловирусная (ЦМВ) виремия/ЦМВ синдром и простой

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.10.2023 № 21862
(Фрагмент МЗ №4357715)

герпес (Herpes simplex). Пациентов наблюдали, как минимум, в течение 1 года после пересадки. Доля пациентов с ЦМВ виремией/синдромом составила 13.5%. У пациентов, получавших иммунодепрессанты, в том числе препарат Селлсепт®, отмечались случаи нефропатии, ассоциированной с ВК-вирусом, а также прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатии (ПМЛ), ассоциированной с JC-вирусом.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Цитопении, включая лейкопению, анемию, тромбоцитопению и панцитопению, являются установленным риском, связанным с применением ММФ, и могут привести или способствовать возникновению инфекций и кровотечений (см. раздел «Особые указания»). Отмечались агранулоцитоз и нейтропения; таким образом пациенты, получающие препарат Селлсепт®, должны находиться под регулярным наблюдением (см. раздел «Особые указания»). Также сообщалось о развитии апластической анемии и нарушении функции костного мозга у пациентов, получавших терапию препаратом Селлсепт®, некоторые из этих случаев были с летальным исходом.

У пациентов, получавших лечение препаратом Селлсепт®, отмечались случаи парциальной красноклеточной аплазии (ПККА) (см. раздел «Особые указания»).

Наблюдались отдельные случаи патологической морфологии нейтрофилов (включая приобретенную аномалию Пельгера-Хьюэта), не сопровождавшиеся нарушением функции нейтрофилов. Данные изменения могут свидетельствовать о сдвиге степени зрелости нейтрофилов влево в анализах крови, что может быть ошибочно расценено как признаки инфекции у пациентов с иммунодепрессией (как, например, у пациентов, получающих препарат Селлсепт®).

Желудочно-кишечные нарушения

Наиболее серьезными желудочно-кишечными нарушениями были язвы и кровотечения, которые являются установленными рисками при применении препарата Селлсепт®. В опорных клинических исследованиях часто наблюдались язвы ротовой полости, желудка, кишечника, эзофагеальные и дуоденальные язвы, во многих случаях осложнявшиеся кровотечениями; наблюдались кровавая рвота, мелена и геморрагические формы гастрита и колита. Наиболее частыми желудочно-кишечными нарушениями были диарея, тошнота и рвота. Эндоскопическое обследование пациентов с диареей, вызванной приемом препарата Селлсепт®, выявило отдельные случаи атрофии кишечных ворсинок (см. раздел «Особые указания»).

Гиперчувствительность

Отмечались реакции гиперчувствительности, включая ангионевротический отек и анафилактические реакции.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.10.2023 № 21862
(Внутренний № МЗ №1257715)

Влияние на течение беременности, послеродовые и перинатальные состояния

У пациенток, получавших ММФ, зарегистрированы случаи самопроизвольного выкидыша, в основном в I триместре беременности (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

Врожденные нарушения

В пострегистрационном периоде отмечались случаи врожденных пороков развития у детей пациенток, принимавших препарат Селлсепт® во время беременности в комбинации с другими иммунодепрессантами (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

У пациентов, получавших лечение препаратом Селлсепт® в комбинации с другими иммунодепрессантами, зарегистрированы отдельные сообщения об интерстициальном заболевании легких и легочном фиброзе; некоторые из этих случаев были с летальным исходом. Кроме того, отмечались случаи бронхоэктаза у детей и взрослых.

Нарушения со стороны иммунной системы

У пациентов, получавших препарат Селлсепт® в комбинации с другими иммунодепрессантами, отмечалась гипогаммаглобулинемия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

В опорных клинических исследованиях очень часто наблюдались отеки, включая периферические отеки, отеки лица и мошонки. Также очень часто отмечались случаи скелетно-мышечной боли, а именно миалгия, боли в шее и спине.

Кроме того, в ходе пострегистрационного применения был описан впервые возникший острый воспалительный синдром, связанный с ингибиторами синтеза пуринов. Данный синдром описывался как парадоксальная провоспалительная реакция, вызванная ММФ и другими ингибиторами синтеза пуринов. Указанная реакция характеризуется лихорадкой, артралгиями, артритом, мышечной болью и повышением уровня воспалительных маркеров. Согласно обобщенным литературным отчетам после прекращения применения препарата отмечается быстрое улучшение состояния.

Особые группы пациентов

Пациенты детского возраста (от 3 месяцев до 18 лет)

Тип нежелательных реакций и частота их возникновения в клиническом исследовании при пероральном приеме 600 мг/м^2 ММФ 2 раза в сутки у детей в возрасте от 3 месяцев до 18 лет (n=100) с почечным трансплантатом в целом не отличались от таковых у взрослых пациентов, получавших препарат в дозе 1 г 2 раза в сутки. Однако, такие нежелательные реакции, связанные с лечением, как диарея, лейкопения, сепсис, инфекции и анемия

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.10.2023 № 21862
(Внесение МЗ №1457716)

отмечались у ≥ 10% пациентов детского возраста и чаще встречались у детей, особенно в возрасте до 6 лет, по сравнению со взрослыми пациентами.

В открытом исследовании у детей с трансплантатом печени и в доступных медицинских литературных источниках у детей с трансплантатом печени и сердца тип нежелательных реакций и частота их возникновения были сопоставимы с таковыми у детей и взрослых с почечным трансплантатом.

Пациенты пожилого возраста

Пациенты пожилого возраста (≥65 лет) могут в целом быть подвержены большему риску развития нежелательных реакций из-за иммунодепрессии.

У пациентов пожилого возраста, получающих препарат Селлсепт® в рамках комбинированной иммунодепрессивной терапии, риск некоторых инфекций (включая тканевые инвазивные формы манифестной цитомегаловирусной инфекции), а также, возможно, желудочно-кишечных кровотечений и отека легких может быть выше, чем у пациентов более молодого возраста.

Передозировка

Данные о передозировке ММФ были получены в клинических исследованиях и при пострегистрационном применении. В большинстве случаев данных о нежелательных явлениях не зарегистрировано. Если при передозировке наблюдались нежелательные явления, они совпадали с известным профилем безопасности препарата.

Ожидается, что передозировка ММФ вероятно приведет к чрезмерной иммунодепрессии (как следствие этого к повышению чувствительности к инфекциям) и угнетению костного мозга (см. раздел «Особые указания»). В случае развития нейтропении необходимо прервать лечение ММФ или уменьшить дозу (см. раздел «Особые указания»).

МФК нельзя удалить из организма методом гемодиализа. Однако, при высоких концентрациях МФКГ в плазме (>100 мкг/мл) небольшие его количества все-таки выводятся. Препараты, связывающие желчные кислоты, например, колестирамин, могут способствовать устранению МФК из организма, увеличивая его экскрецию (см. раздел «Фармакологические свойства»).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Ацикловир

При одновременном применении ММФ и ацикловира наблюдались более высокие концентрации ацикловира в плазме, чем при применении только ацикловира. Изменения показателей фармакокинетики (а именно, повышение концентрации МФКГ на 8%) МФКГ

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.10.2023 № 21862
(Внесение в МЗ №4257715)

(фенольный глюкуронид МФК) были минимальными и не считаются клинически значимыми. Поскольку плазменные концентрации МФКГ, как и ацикловира, повышаются при почечной недостаточности, есть вероятность, что ММФ и ацикловир (или его пролекарства, 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 (лансопразол и пантопразол) наблюдалось снижение концентрации МФК. Однако значительная разница между частотами отторжения или гибели трансплантата у пациентов, принимающих препарат Селлсепт® одновременно с препаратами ИПН и без таковых, отсутствовала. Данное заключение теоретически распространяется и на все антациды, так как при приеме магния и алюминия гидроксида одновременно с препаратом Селлсепт® концентрация МФК снижается в гораздо меньшей степени, чем при одновременном приеме препарата Селлсепт® с ИПН.

Лекарственные препараты, которые влияют на печеночно-кишечную рециркуляцию (например, колестирамин, циклоспорин, антибиотики)

Следует соблюдать осторожность при применении лекарственных препаратов, которые влияют на печеночно-кишечную рециркуляцию, в силу их потенциала снижать эффективность препарата Селлсепт®.

Колестирамин

После применения разовой дозы ММФ 1.5 г у здоровых добровольцев, предварительно принимавших по 4 г колестирамина 3 раза в сутки на протяжении 4 дней, наблюдалось уменьшение $AUC_{МФК}$ на 40% (см. разделы «Фармакологические свойства» и «Особые указания»). Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении из-за возможности снижения эффективности препарата Селлсепт®.

Циклоспорин

ММФ не влияет на фармакокинетику циклоспорина. Однако, при прекращении одновременного применения циклоспорина следует ожидать увеличения $AUC_{МФК}$ ~30%. Циклоспорин влияет на печеночно-кишечную рециркуляцию МФК, что может привести к снижению экспозиции МФК примерно на 30-50% у пациентов после трансплантации почек, получающих препарат Селлсепт® и циклоспорин (по сравнению с пациентами, получающими сиролимус или белатацепт с аналогичными дозами препарата Селлсепт®) (см. раздел «Особые указания»). Напротив, при переходе пациентов с терапии

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.10.2023 № 21862
(Внесение в МЗ №4257715)

циклоспорином на терапию иммунодепрессантами, не влияющими на печеночно-кишечную рециркуляцию МФК, следует ожидать изменение экспозиции 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. Доступна информация о следующих антибиотиках:

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 на ~50%. При продолжении антибактериальной терапии данный эффект снижается, а после прекращения терапии – исчезает в течение нескольких дней. Изменение минимальной концентрации может неадекватно отражать изменение суммарной экспозиции МФК.

Таким образом, изменение дозы препарата Селлсепт® обычно не требуется при отсутствии клинических признаков дисфункции трансплантата. Однако, в ходе комбинированной терапии и в течение нескольких дней после завершения приема антибиотиков пациентам необходим тщательный клинический мониторинг.

Норфлоксацин и метронидазол

У здоровых добровольцев значимого взаимодействия при одновременном применении препарата Селлсепт® отдельно с норфлоксацином или метронидазолом не наблюдалось. После однократного применения препарата Селлсепт® в комбинации с норфлоксацином и метронидазолом экспозиция МФК снижалась на ~30%.

Триметоприм/сульфаметоксазол

Влияния на биодоступность МФК не отмечалось.

Лекарственные препараты, влияющие на глюкуронирование (исавуконазол и телмисартан)

При одновременном применении с препаратами, влияющими на глюкуронирование МФК, ее экспозиция может изменяться.

Таким образом, при одновременном применении препарата Селлсепт® с препаратами, влияющими на глюкуронирование, следует соблюдать осторожность.

Исавуконазол

При одновременном применении с исавуконазолом $AUC_{0-\infty}$ МФК увеличивалась на 35%.

Телмисартан

Одновременное применение телмисартана с препаратом Селлсепт® приводит к уменьшению концентрации МФК на ~30%. Телмисартан оказывает влияние на выведение

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.10.2023 № 21862
(Внешний МЗ №4257715)

МФК путем увеличения экспрессии гамма рецептора, активируемого пероксисомными пролифераторами, что, в свою очередь увеличивает экспрессию и активность гена UGT1A9.

Не было выявлено клинических проявлений фармакокинетического лекарственного взаимодействия при сравнении частоты отторжения или гибели трансплантата или профилей нежелательных явлений у пациентов, получающих препарат Селлсепт® с или без сопутствующей терапии телмисартаном.

Ганцикловир

По результатам исследования с однократным пероральным приемом рекомендованных доз ММФ и внутривенным введением ганцикловира с учетом известного влияния почечной недостаточности на фармакокинетику препарата Селлсепт® (см. раздел «Способ применения и дозы») 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.

В случае применения препарата Селлсепт® и ганцикловира (или его пролекарства, например, валганцикловира) за пациентами с почечной недостаточностью следует тщательно наблюдать; также необходимо следовать рекомендациям по коррекции дозы ганцикловира.

Пероральные контрацептивы

При совместном применении препарата Селлсепт® и пероральных контрацептивов фармакокинетика и фармакодинамика последних не изменялась.

Рифампицин

У пациентов, которые не принимали циклоспорин, одновременный прием препарата Селлсепт® и рифампицина приводил к уменьшению экспозиции МФК на 18%-70% (AUC_{0-12}). Рекомендуется контроль экспозиции МФК и коррекция дозы препарата Селлсепт® для поддержания клинического эффекта при совместном применении.

Севеламер

Одновременное применение севеламера и препарата Селлсепт® у взрослых и детей снижало C_{max} и AUC_{0-12} МФК на 30% и 25%, соответственно, без каких-либо клинических последствий (например, отторжения трансплантата). Тем не менее, рекомендуется принимать Селлсепт® как минимум за один час до или через три часа после приема севеламера для минимизации воздействия на всасывание МФК. Данные в отношении

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.10.2023 № 21862
(Входящий МЭ №4257715)

применения препарата Селлсепт® совместно с препаратами, отличными от севеламера и связывающими фосфаты, отсутствуют.

Такролимус

У пациентов после пересадки печени, начавших терапию препаратом Селлсепт® и такролимусом, не отмечалось значимого воздействия на AUC и C_{max} МФК (активного метаболита препарата Селлсепт®). Напротив, у пациентов с печеночным трансплантатом после многократного приема препарата Селлсепт® в дозе 1.5 г 2 раза в сутки AUC такролимуса возрастала примерно на 20%. У пациентов после трансплантации почек применение препарата Селлсепт®, по-видимому, не влияло на концентрацию такролимуса (см. раздел «Особые указания»).

Живые ослабленные вакцины

Живые ослабленные вакцины не должны вводиться пациентам в состоянии иммунодепрессии. Антителообразование в ответ на другие вакцины может быть снижено (см. раздел «Особые указания»).

Пациенты детского возраста

Исследования взаимодействия проведены только у взрослых.

Возможные взаимодействия

При одновременном применении пробенецида и ММФ 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

Как и на фоне комбинированной иммунодепрессии вообще, так и при применении препарата Селлсепт® как компонента иммунодепрессивной схемы, имеется повышенный риск развития лимфом и других злокачественных новообразований, особенно кожи (см. раздел «Побочное действие»). Этот риск, по-видимому, связан не с применением какого-либо препарата как такового, а с интенсивностью и продолжительностью иммунодепрессии.

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

Инфекции

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.10.2023 № 21862
(Вкладыш МЗ №4357715)

У пациентов, получающих иммунодепрессанты, включая препарат Селлсепт®, существует повышенный риск развития оппортунистических инфекций (бактериальных, грибковых, вирусных и протозойных), инфекций с летальным исходом и сепсиса (см. раздел «Побочное действие»). Подобные случаи включают реактивацию латентной вирусной инфекции, например, гепатита В или С, или инфекции, вызванной полиомавирусами (нефропатия, ассоциированная с ВК-вирусом, ПМЛ, ассоциированная с JC-вирусом). Сообщалось о случаях развития гепатита вследствие реактивации вирусов гепатита В или С у пациентов-носителей вирусов гепатита В или С, получавших иммунодепрессивную терапию. Данные инфекции часто связаны с высокой общей иммунодепрессивной нагрузкой и могут приводить к серьезным нарушениям или к летальному исходу, что следует учитывать при проведении дифференциальной диагностики пациентов с иммунодепрессией и ухудшением функции почек или неврологическими симптомами.
Поскольку МФК оказывает определенный цитостатический эффект на Т- и В-лимфоциты, течение COVID-19 может быть более тяжелым. У пациентов с клинически значимым COVID-19 в индивидуальном порядке следует рассмотреть снижение дозы или прекращение терапии препаратом Селлсепт®, принимая во внимание риск отторжения у пациентов, перенесших трансплантацию. Необходим тщательный мониторинг риска отторжения.
При применении препарата Селлсепт® в комбинации с другими иммунодепрессантами наблюдались случаи гипогаммаглобулинемии при рецидивирующих инфекциях. В некоторых из этих случаев переход с препарата Селлсепт® на альтернативный иммунодепрессант приводил к нормализации уровней IgG в сыворотке крови.
У пациентов с рецидивирующими инфекциями, получающих препарат Селлсепт®, следует измерять уровень иммуноглобулинов в сыворотке крови. При устойчивой, клинически значимой гипогаммаглобулинемии следует рассмотреть возможность применения соответствующих клинических мер, с учетом возможных цитостатических эффектов, которые МФК оказывает на Т- и В-лимфоциты.
Доступны опубликованные данные о развитии бронхоэктазов у взрослых и детей, которые получали препарат Селлсепт® в комбинации с другими иммунодепрессантами. В некоторых из этих случаев переход с препарата Селлсепт® на другой иммунодепрессант приводил к снижению выраженности симптомов со стороны дыхательной системы. Риск развития бронхоэктазов может быть связан с гипогаммаглобулинемией или с прямым воздействием на легкие. Также получены отдельные сообщения об интерстициальном заболевании легких и легочном фиброзе, некоторые из которых были с летальным

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.10.2023 № 21862
(Входящий МЗ №4257715)

исходом (см. раздел «Побочное действие»). Рекомендуется обследовать пациентов со стойкими легочными симптомами, такими как кашель и одышка.

Система крови и иммунная система

За пациентами, получающими препарат Селлсепт®, необходимо наблюдать на предмет развития нейтропении, которая может быть связана как с приемом препарата Селлсепт®, так и с применением других лекарственных препаратов, вирусными инфекциями или сочетанием этих причин.

При лечении препаратом Селлсепт® необходимо определять развернутую формулу крови в течение первого месяца еженедельно, в течение второго и третьего месяцев лечения - два раза в месяц, а затем на протяжении первого года - ежемесячно. При возникновении нейтропении (абсолютное число нейтрофилов $<1.3x10^3$/мкл) необходимо прервать лечение ММФ или уменьшить его дозу и тщательно наблюдать пациента.

Случаи развития ПККА наблюдались у пациентов, принимавших препарат Селлсепт® в комбинации с другими иммунодепрессивными препаратами. Механизм развития ПККА при применении ММФ не известен. В некоторых случаях ПККА может быть обратимой после снижения дозы препарата Селлсепт® или его отмены. Изменения терапии препаратом Селлсепт® следует осуществлять только на фоне тщательного наблюдения за реципиентами трансплантата для минимизации риска его отторжения (см. раздел «Побочное действие»).

Пациенты, получающие препарат Селлсепт®, должны быть проинструктированы о необходимости сразу же сообщать врачу о любых признаках инфекции, неожиданного возникновения гематом, кровотечений или других признаках нарушения функции костного мозга.

Пациентов следует проинформировать, что в ходе лечения препаратом Селлсепт® вакцинация может быть менее эффективной; необходимо избегать применения живых ослабленных вакцин (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Важное значение может иметь вакцинация для профилактики гриппа. Врачи должны действовать в соответствии с национальными рекомендациями по проведению вакцинации против гриппа.

Желудочно-кишечный тракт

Прием препарата Селлсепт® сопровождался более высокой частотой нежелательных явлений со стороны ЖКТ, включая нечастые случаи изъязвления слизистой оболочки ЖКТ, желудочно-кишечные кровотечения, перфорации ЖКТ. Необходимо соблюдать осторожность при применении препарата Селлсепт® у пациентов с серьезными заболеваниями пищеварительного тракта в стадии обострения.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.10.2023 № 21862
(Входящий МЗ №4257715)

Препарат Селлсепт® является ингибитором ИМФДГ, поэтому его не следует применять у пациентов с редким генетически обусловленным наследственным дефицитом гипоксантингуанинфосфорибозилтрансферазы (синдромы Леша-Найена и Келли-Зигмиллера).

Взаимодействие

Необходимо соблюдать осторожность при переходе с комбинированной терапии, включающей иммунодепрессанты, обладающие влиянием на печеночно-кишечную рециркуляцию МФК, (например, циклоспорин), на терапию препаратами, лишенными данного эффекта, (например, такролимус, сиролимус и белатацепт) и наоборот. Данный переход может привести к изменению экспозиции МФК. Необходимо соблюдать осторожность при применении препаратов, оказывающих влияние на печеночно-кишечный цикл МФК, например, колестирамин, антибиотики, вследствие их способности снижать плазменную концентрацию и эффективность препарата Селлсепт® (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Терапевтический лекарственный мониторинг МФК может быть целесообразным при переходе с одного препарата комбинированной терапии на другой (например, с циклоспорина на такролимус или наоборот) или для обеспечения надлежащей иммунодепрессии у пациентов с высоким иммунологическим риском (например, риск отторжения трансплантата, терапия антибиотиками, добавление или отмена взаимодействующего препарата).

Препарат Селлсепт не рекомендуется применять одновременно с азатиоприном, поскольку их одновременный прием не изучался.

Соотношение «польза-риск» одновременного применения ММФ и сиролимуса не установлено (см. также раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Особые группы пациентов

У пациентов пожилого возраста может возрастать риск нежелательных явлений, например, некоторых инфекций (включая тканевые инвазивные формы манифестной ЦМВ инфекции), а также, возможно, желудочно-кишечных кровотечений и отека легких по сравнению с более молодыми пациентами (см. раздел «Побочное действие»).

Тератогенность

ММФ является мощным тератогеном для человека. Отмечались случаи спонтанных абортов (с частотой от 45% до 49%) и врожденных пороков развития (расчетная частота от 23% до 27%) при применении ММФ во время беременности. Таким образом, применение препарата Селлсепт® противопоказано при беременности, за исключением случаев, когда приемлемая альтернатива для предотвращения отторжения трансплантата отсутствует. Пациенток с детородным потенциалом следует проинформировать о рисках и

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.10.2023 № 21862
(Входящий МЗ №4257715)

необходимости следовать рекомендациям, представленным в разделе «Применение при беременности и в период грудного вскармливания» (например, методы контрацепции, тестирование на беременность), перед началом, во время лечения и после прекращения терапии препаратом Селлсепт®.

Лечащему врачу следует убедиться, что женщина, принимающая ММФ, понимает риск нанесения вреда ребенку, необходимость в эффективной контрацепции, а также необходимость незамедлительной консультации с лечащим врачом, если вероятно наступление беременности.

Контрацепция (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»)

Поскольку надежные клинические данные указывают на высокий риск абортов и врожденных пороков развития при применении ММФ во время беременности, следует прилагать все усилия для того, чтобы избежать наступления беременности во время лечения. Таким образом, женщины с детородным потенциалом должны использовать как минимум один надежный метод контрацепции (см. раздел «Противопоказания») перед началом, во время лечения и в течение шести недель после прекращения терапии препаратом Селлсепт®, если они не выбрали воздержание от половой жизни в качестве метода контрацепции. Предпочтительно использовать два взаимодополняющих метода контрацепции одновременно для минимизации возможности неэффективной контрацепции и наступления незапланированной беременности.

Рекомендации по контрацепции для мужчин см. в разделе «Применение при беременности и в период грудного вскармливания».

Дополнительные меры предосторожности

Пациентам не следует быть донорами крови в период лечения и, как минимум, в течение 6 недель после последнего приема ММФ.

Пациентам не следует быть донорами спермы в период лечения и, как минимум, в течение 90 дней после последнего приема ММФ.

Натрий

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) в 1 таблетке, то есть по сути не содержит натрия.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Препарат Селлсепт® оказывает умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.10.2023 № 21862
(Входящий МЗ №4257715)

Препарат Селлсепт® может вызывать сонливость, спутанность сознания, головокружение, тремор или артериальную гипотензию, таким образом, пациентам рекомендуется соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами, механизмами.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг

По 10 таблеток в блистер из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

5 блистеров вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Допускается нанесение голографической наклейки на картонную пачку.

Срок годности

3 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке для защиты от влаги.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец Регистрационного удостоверения

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария

F. Hoffmann-La Roche Ltd, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland

Производитель

Делфарм Милано С.р.Л., Италия

Delpharm Milano S.r.l., Via Carnevale 1, 20054 Segrate, Milano, Italy

Упаковщик

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария

F. Hoffmann-La Roche Ltd, Wurmisweg, 4303 Kaiseraugst, Switzerland

Делфарм Милано С.р.Л., Италия

Delpharm Milano S.r.l., Via Carnevale 1, 20054 Segrate, Milano, Italy

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.10.2023 № 21862
(Входящий МЗ №4257715)

АО «ОРТАТ», Россия

157092, Россия, Костромская обл., Сусанинский район, с. Северное, мкр. Харитоново

Организация, принимающая претензии потребителя

Претензии потребителей направлять в компанию АО «Рош-Москва» по адресу:

107031, Россия, г. Москва, Трубная площадь, д. 2, помещение 1, этаж 1, комната 42

тел. (495) 229 29 99, факс (495) 229 79 99

или через форму обратной связи на сайте:

www.roche.ru

В случае упаковки на АО «ОРТАТ» претензии потребителей направлять по адресу:

157092, Россия, Костромская обл., Сусанинский район, с. Северное, мкр. Харитоново

тел./факс (4942) 650-806

Н.Н. Назарова

Руководитель отдела регистрации и обеспечения качества ЛС