СеллСепт



Код АТХ:

- L04AA06

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Микофенолата мофетил

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой бледно-лилового цвета, с гравировкой "CellCept 500" на одной стороне и "Roche" - на другой.

	1 таб.
микофенолата мофетил	500 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая - 244 мг, кроскармеллоза натрия - 32.5 мг, повидон K90 - 24.4 мг, магния стеарат - 12.2 мг.

Состав оболочки: опадрай лавандовый (Opadry Lavender) Y-5-10272-A (гипромеллоза, гипролоза, титана диоксид (E171), макрогол 400, краситель индигокармин (E132), краситель железа оксид красный (E172)) - 24 мг.

10 шт. - блистеры (5) - пачки картонные.

Капсулы твердые желатиновые, размер №1, с непрозрачным корпусом коричневого цвета и непрозрачной крышечкой синего цвета; на корпусе надпись "Roche" черного цвета, на крышечке - "CellCept 250"; содержимое капсул - мелкий гранулированный порошок, частично скомковавшийся, от белого до почти белого цвета.

	1 капс.
микофенолата мофетил	250 мг

Вспомогательные вещества: крахмал кукурузный прежелатинизированный - 29.76 мг, кроскармеллоза натрия - 11.9 мг, повидон K90 - 5.95 мг, магния стеарат - 4.5 мг.

Состав корпуса капсулы: желатин, титана диоксид (E171), краситель железа оксид красный (E172), краситель железа оксид желтый (E172).
Состав крышечки капсулы: желатин, титана диоксид (E171), краситель индигокармин (E132).
Состав чернил: шеллак, краситель железа оксид черный (E172), калия гидроксид.

10 шт. - блистеры (10) - пачки картонные.

Фармакотерапевтическая группа:

- Иммунотропные средства

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Иммунодепрессант, ингибитор инозинмонофосфатдегидрогеназы - 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. 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.

Эффективность

В клинических исследованиях по профилактике отторжения после пересадки почки, сердца и печени Селлсепт назначали в комбинации со следующими препаратами: иммуноглобулином антитимоцитарным, ОКТ3 (ортоклон мышиных моноклональных антител), циклоспорином и кортикостероидами. Кроме того, Селлсепт назначали в комбинации с циклоспорином и кортикостероидами для лечения рефрактерного отторжения пересаженной почки. До начала приема препарата Селлсепт пациенты также могли получать иммуноглобулин антитимоцитарный, антилимфоцитарный глобулин и ОКТ3. Позднее Селлсепт использовался в клинических исследованиях вместе с даклизумабом и такролимусом.

Профилактика отторжения трансплантатов

Безопасность и эффективность препарата Селлсепт в комбинации с кортикостероидами и циклоспорином оценивались в трех рандомизированных, двойных слепых, многоцентровых исследованиях у взрослых после трансплантации почки, в одном рандомизированном, двойном слепом, многоцентровом исследовании у больных после трансплантации сердца и в одном рандомизированном, двойном слепом, многоцентровом исследовании у больных после трансплантации печени.

Безопасность, фармакокинетика и эффективность препарата Селлсептв комбинации с кортикостероидами и циклоспорином у детей после трансплантации почки оценивались в открытом, многоцентровом исследовании при участии 100 детей в возрасте от 3 месяцев до 18 лет.

Трансплантация почки

У взрослых в комбинации с кортикостероидами и циклоспорином Селлсепт статистически достоверно ($p<0.05$) снижал частоту развития неэффективности терапии в первые 6 месяцев после трансплантации и гистологически доказанного отторжения в ходе терапии, в дозе 2 г/сут снижает кумулятивную частоту гибели трансплантата и летальности за 12 месяцев после трансплантации почки, но в дозе 3 г/сут увеличивает частоту преждевременного выбывания из исследования по любой причине.

У детей (от 3 месяцев до 18 лет) *в* открытом исследовании препарата Селлсепт(порошк для приготовления суспензии) при участии детей после трансплантации почки во всех возрастных группах прием препарата Селлсептосуществлялся в дозах 600 мг/м^2 два раза в день (до 1 г два раза в день).

Частота гистологически доказанного отторжения была сходной в различных возрастных группах (от 3 месяцев до <6 лет, от 6 лет до <12 лет, от 12 лет до 18 лет). Общая частота случаев гистологически доказанного отторжения к 6 месяцу посттрансплантационного периода была сравнима со значениями данного показателя у взрослых. Суммарная частота гибели трансплантата (5%) и летальности (2%) за 12 месяцев после трансплантации была сравнима со значениями, наблюдавшимися у взрослых, перенесших трансплантацию почки.

Трансплантация сердца

Отторжение.Различий в частоте гистологически доказанного отторжения, приведшего к нарушению гемодинамики, в группах препарата Селлсепт и азатиоприна не было.

Выживаемость. По показателю летальности и повторных трансплантаций при пересадке сердца ММФ превосходит азатиоприн.

Трансплантация печени

При проведении первичного анализа (intent-to-treat– всех включенных больных) Селлсепт в комбинации с кортикостероидами и циклоспорином более эффективно, чем азатиоприн, предотвращал острое отторжение ($p=0.025$) и обеспечивал такую же выживаемость, как азатиоприн.

Лечение рефрактерного отторжения трансплантатов

Терапия ММФ снижала частоту гибели трансплантата или летальных исходов через 6 месяцев после начала терапии

на 45% (p=0.062) у пациентов, перенесших пересадку почки, с рефрактерным к терапии острым, клеточно-опосредованным отторжением трансплантата.

Доклинические данные по безопасности

В дозах, в 2-3 раза превышающих терапевтические при пересадке почки и в 1.3-2 раза – по сравнению с таковым у пациентов после пересадки сердца, ММФ не стимулировал образование опухолей и не влиял на фертильность самцов крыс. Два теста на генотоксичность (определение тимидинкиназы в клетках мышиной лимфомы и тест с микроядрышками мыши) указали на то, что в дозах, оказывающих серьезный токсический эффект, ММФ потенциально способен вызывать хромосомную нестабильность. В других тестах на генотоксичность (тест на мутации бактерий, тест конверсии митотического гена дрожжей или тест хромосомных аберраций в клетках яичника китайского хомячка) наличие у препарата мутагенной активности не было выявлено.

В экспериментах по фертильности и репродуктивности самок крыс пероральный прием препарата в дозе, в 0.5 раза превышающей системное воздействие дозы 2 г/сут после пересадки почки и примерно в 0.3 раза превышающей системное воздействие клинической дозы 3 г/сут, рекомендованной после пересадки сердца, вызывал пороки развития (в том числе анофтальмию, агнатию и гидроцефалию) в первом поколении потомства без какого-либо токсического действия на мать. В последующих поколениях потомства влияния на фертильность и репродуктивность не отмечалось.

В исследованиях тератогенности у крыс, получавших препарат в дозе по системному воздействию примерно в 0.5 раза превышающей дозу 2 г/сут, рекомендованную пациентам после трансплантации почки, и примерно в 0.3 раза превышающей системную экспозицию при приеме дозы 3 г/сут, рекомендованной больным после трансплантации сердца, отмечалась резорбция плодов и врожденные пороки развития у потомства (включая анофтальмию, агнатию и гидроцефалию у крыс и пороки развития сердечно-сосудистой системы, почек, эктопия сердца и почек, диафрагмальные и пупочные грыжи у потомства кроликов) без признаков токсического действия на мать.

В токсикологических исследованиях ММФна животных основные поражения локализовались в кроветворных и лимфоидных органах и возникали при таком уровне системной экспозиции препарата, который эквивалентен или меньше уровня экспозиции при приеме клинической дозы 2 г/сут, рекомендованной больным после пересадки почки. Профиль неклинической токсичности ММФсовпадает с нежелательными явлениями, отмеченными в клинических исследованиях у человека, которые позволили получить данные по безопасности, более значимые для популяции пациентов.

Фармакокинетика

Фармакокинетические характеристики ММФ изучались у пациентов, перенесших пересадку почки, сердца и печени. В целом, у больных 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 больных после пересадки почки, получающих ММФ в дозе 1 г.

Всасывание

После перорального приема происходит быстрое и полное всасывание и полный пресистемный метаболизм ММФс образованием активного метаболита – МФК. Биодоступность ММФпри пероральном приеме, в соответствии с величиной $AUC_{МФК,}$ составляет, в среднем, 94% от таковой при его в/в 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 C_{max}– примерно на 40% ниже, чем в позднем посттрансплантационном периоде (3-6 мес в после пересадки). У пациентов, перенесших трансплантацию почки, значения $AUC_{МФК}$ после в/в введения препарата Селлсепт в дозе 1 г 2 раза/сут в раннем посттрансплантационном периоде были сравнимы с таковыми при пероральном приеме (скорость в/в введения соответствовала рекомендованной для данной группы пациентов). У пациентов, перенесших трансплантацию печени, значения $AUC_{МФК}$ после в/в введения препарата Селлсепт1 г два раза в день с последующим пероральным приемом препарата в дозе 1.5 г два раза в день не отличались от таковых, наблюдавшихся у пациентов, перенесших трансплантацию почки, и принимавших препарат в дозе 1 г два раза в день.

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

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 назначении колестирамина $AUC_{МФК}$ 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 с образованием фармакологически неактивного фенольного глюкуронида МФК (МФКГ). In vivo МФКГ превращается в свободную МФК в ходе печеночно-

кишечной рециркуляции.

Выведение

После перорального приема радиоактивно меченного ММФ93% полученной дозы выводится с мочой, а 6% - с калом. Большая часть (около 87%) введенной дозы выводится с мочой в виде МФКГ. Незначительные количества препарата (<1% дозы) выводятся с мочой 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.

Биоэквивалентность

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

Фармакокинетика в особых клинических случаях

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

Исследований по многократному введению ММФпри тяжелой хронической почечной недостаточности не проводилось.

У больных с задержкой функции почечного трансплантатапосле пересадки среднее значение AUC_{0-12} для МФК сравнимо с таковым у больных, 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 «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.

Больные с поражением печени. 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.

У пациентов детского возраста (≤18 лет), перенесших пересадку почки (в исследовании n=55, пациенты от 1 года до 18 лет), 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.

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

Показания к применению:

Взрослым и детям с площадью поверхности тела >1.25 $м^2$ (примерный возраст 12 лет):

— профилактика острого отторжения трансплантата у больных после аллогенной пересадки почки.

Взрослым:

— лечение первого или рефрактерного к терапии отторжения трансплантата у больных после аллогенной пересадки почки;

— профилактика острого отторжения трансплантата и улучшение его выживаемости и выживаемости пациентов после аллогенной пересадки сердца;

— профилактика острого отторжения трансплантата у больных после аллогенной пересадки печени.

Селлсепт назначают в виде комбинированной терапии с циклоспорином и кортикостероидами.

Противопоказания:

— повышенная индивидуальная чувствительность к ММФ, МФК и другим компонентам препарата;

— дефицит гипоксантингуанинфосфорибозилтрансферазы;

— одновременный прием с азатиоприном.

С *осторожностью:* заболевания ЖКТ (в фазе обострения), одновременный прием ММФ с такролимусом, сиролимусом, с препаратами, влияющими на печеночно-кишечную рециркуляцию.

Способ применения и дозы:

Взрослым

Профилактика отторжения трансплантата почки

Прием препарата необходимо начать в течение 72 часов после проведения операции трансплантации. Больным 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 больных после пересадки почки не установлены. У больных, получавших 2 г ММФ в сутки, профиль безопасности был, в целом, лучше чем у получавших суточную дозу в 3 г.

Профилактика отторжения трансплантата сердца

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

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/сут (суточная доза 3 г).

Лечение первого или рефрактерного отторжения трансплантата почки

Рекомендованный режим дозирования – по 1.5 г 2 раза/сут (суточная доза 3 г).

После пересадки почки, сердца или печени первую дозу препарата Селлсепт следует принимать как можно раньше.

Дозирование в особых случаях

При *нейтропении* (абсолютное число нейтрофилов <1300 в 1 мкл крови) необходимо прервать лечение ММФ или уменьшить его дозу и тщательно наблюдать пациента.

У больных с **тяжелой хронической почечной недостаточностью** (скорость клубочковой фильтрации менее 25 мл/мин/1.73 м^2) вне ближайшего посттрансплантационного периода или после терапии по поводу острого или рефрактерного отторжения следует избегать доз выше 1 г 2 раза/сут. Данные по пациентам с тяжелой почечной недостаточностью, перенесшим пересадку сердца или печени, отсутствуют.

Коррекции дозы больным с задержкой функции почечного трансплантата не требуется.

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

У больных **пожилого и старческого 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/сут.

Дети

Профилактика отторжения трансплантата почки: пациентам детского возраста старше 12 лет, перенесших трансплантацию почки,при площади поверхности 1.25-1.50 м? возможно назначение капсул по 750 мг два раза в сутки (суточная доза 1.5 г); при площади поверхности более 1.50 м? возможно назначение капсул по 1 г два раза в сутки (суточная доза 2 г);

Лечение первого или рефрактерного отторжения трансплантата почки: данные по эффективности и безопасности применения препарата для лечения первого или рефрактерного отторжения трансплантата почки у больных

детского возраста отсутствуют;

Данные по безопасности и эффективности препарата у больных детского возраста *после пересадки сердца или печени* отсутствуют.

Побочное действие:

Профиль побочных действий, связанных с применением иммунодепрессантов, часто трудно установить из-за наличия основного заболевания и одновременного применения многих других лекарственных средств.

Данные клинических исследований

Основными побочными реакциями, связанными с применением ММФ в комбинации с циклоспорином и кортикостероидами для профилактики отторжения почечного, сердечного или печеночного трансплантата, являются диарея, лейкопения, сепсис и рвота; существуют также данные о повышении частоты некоторых типов инфекций, например, оппортунистических.

Профиль безопасности ММФ при лечении рефрактерного отторжения почки аналогичен наблюдавшемуся в трех контролируемых исследованиях по профилактике отторжения почки при использовании препарата в дозе 3 г в/сут. Диарея и лейкопения, затем анемия, тошнота, рвота, боли в животе, диспепсия, сепсис были преобладающими побочными реакциями, встречавшимися у больных на ММФ чаще, чем у больных, внутривенно получавших кортикостероиды.

Злокачественные новообразования. Как и на фоне комбинированной иммуносупрессии вообще, так и при назначении ММФ, как компонента иммуносупрессивной схемы, имеется повышенный риск развития лимфом и других злокачественных новообразований, особенно кожи. В контролируемых клинических исследованиях у больных, перенесших пересадку почки, сердца или печени и наблюдавшихся не менее 1 года, лимфопролиферативные заболевания или лимфомы развились у 0.4-1% больных, получавших ММФ (в дозах 2 или 3 г в сутки) в комбинации с другими иммунодепрессантами. Рак кожи (исключая меланому) отмечался у 1.6-3.2% больных, злокачественные новообразования других типов – у 0.7-2.1% больных. 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 годичными показателями. После пересадки печени больных наблюдали не менее 1 года, но меньше 3 лет.

В контролируемых исследованиях по лечению рефрактерного отторжения почки частота лимфом при среднем периоде наблюдения до 42 месяцев составила 3.9%.

Оппортунистические инфекции. Риск оппортунистических инфекций повышен у всех посттрансплантационных пациентов и возрастает с увеличением степени иммуносупрессии. В контролируемых клинических исследованиях при назначении ММФ (2 или 3 г в сутки) в комбинации с другими иммунодепрессантами у больных, наблюдавшихся в течение 1 года после пересадки почки (на дозе 2 г/сут), сердца и печени, самыми частыми инфекциями были кандидоз кожи и слизистых оболочек, цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция: ЦМВ виремия/ЦМВ синдром (13.5%) и инфекция, вызванная вирусом простого герпеса.

Дети (3 месяца–18 лет). Тип нежелательных реакций и частота их возникновения в клиническом исследовании при пероральном приеме 600 мг/м^2 ММФ 2 раза/сут у детей в возрасте от 3 месяцев до 18 лет (N=100) практически не отличались от таковых у взрослых пациентов, получавших препарат в дозе 1 г 2 раза/сут. Однако, такие побочные реакции как диарея, лейкопения, сепсис, инфекции, анемия встречались чаще (≥10%) у детей, особенно в возрасте до 6 лет.

У **больных пожилого и старческого возраста (≥65 лет)** при лечении ММФ в рамках комбинированной иммуносупрессивной терапии риск некоторых инфекций (включая тканевые инвазивные формы манифестной цитомегаловирусной инфекции), а также, возможно, желудочно-кишечных кровотечений и отека легких выше, чем у пациентов более молодого возраста.

Нежелательные явления, отмеченные у ≥10% и у 3-10% больных, получавших ММФ в комбинации с циклоспорином и кортикостероидами в контролируемых исследованиях по профилактике отторжения почечного трансплантата (3 исследования, данные по суточной дозе 2 и 3 мг), в контролируемом исследовании по пересадке сердца и в контролируемом исследовании по пересадке печени.

		Нежелательные явления после пересадки почки (n=991)*	**Нежелательные явления после пересадки сердца (n=289)****	**Нежелательные явления после пересадки печени (n=277)*****
Организм в целом	≥10%	астения, лихорадка, головная боль, инфекции, боли (в	астения, лихорадка, озноб, головная боль, инфекции, боли (в	асцит, астения, лихорадка, озноб, вздутие живота,

		животе, спине, грудной клетке), отеки, сепсис	животе, спине, грудной клетке), отеки, сепсис	головная боль, инфекции, боли (в животе, спине, грудной клетке), отеки, сепсис, грыжи, перитонит
	3 - <10%	кисты (в т.ч. лимфоцеле и гидроцеле), отеки лица, гриппоподобный синдром, кровотечения, грыжи, недомогание, тазовая боль, вздутие живота	воспаление подкожной клетчатки, кисты (в т.ч. лимфоцеле и гидроцеле), отеки лица, гриппоподобный синдром, кровотечения, грыжи, вздутие живота, недомогание, тазовая боль, боли в шее, бледность кожных покровов	абсцесс, воспаление подкожной клетчатки, кисты (в т.ч. лимфоцеле и гидроцеле), гриппоподобный синдром, кровотечения, недомогание, боли в шее
Система крови и лимфатическая система	≥10%	анемия (в т.ч. гипохромная), лейкоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения	анемия (в т.ч. гипохромная), лейкоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения, экхимозы	анемия (в т.ч. гипохромная), лейкоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения
	3 - <10%	экхимозы, полицитемия	петехии, увеличение протромбинового и тромбопластинового времени	экхимозы, увеличение протромбинового времени, панцитопения
Мочеполовой тракт	≥10%	гематурия, некроз почечных канальцев, инфекции мочевыводящих путей	нарушение функции почек (снижение функции почек, повышение концентрации креатинина сыворотки крови), олигурия, инфекции мочевыводящих путей	нарушение функции почек (снижение функции почек, повышение концентрации креатинина сыворотки крови), олигурия, инфекции мочевыводящих путей
	3 - <10%	альбуминурия, дизурия, гидронефроз, импотенция, пиелонефрит, частое мочеиспускание	дизурия, гематурия, импотенция, никтурия, почечная недостаточность, частое мочеиспускание, недержание и задержка мочи	острая почечная недостаточность, дизурия, гематурия, почечная недостаточность, отек мошонки, частое мочеиспускание, недержание мочи
Сердечно-сосудистая система	≥10%	повышение АД	аритмия, брадикардия, сердечная недостаточность, понижение и повышение АД, перикардиальный выпот	понижение и повышение АД, тахикардия
	3 - <10%	стенокардия, мерцание предсердий, понижение артериального давления, ортостатическая гипотензия, тахикардия, тромбоз, вазодилатация	стенокардия, аритмии (суправентрикулярные и желудочковые экстрасистолы, трепетание и мерцание предсердий, суправентрикулярные и желудочковые тахикардии), остановка сердца, застойная сердечная недостаточность, ортостатическая гипотензия, легочная гипертензия, обмороки, вазоспазм, повышение венозного давления	артериальный тромбоз, мерцание предсердий, аритмии, брадикардия, вазодилатация, обмороки
Обмен веществ	≥10%		ацидоз (метаболический или респираторный), гиперволемия,	нарушениезаживления ран

			увеличение массы тела	
	3 - <10%	ацидоз (метаболический или респираторный), дегидратация, гиперволемия, увеличение массы тела	нарушение заживления ран, алкалоз, дегидратация, подагра, гиповолемия, гипоксия, респираторный ацидоз, жажда, похудание	ацидоз (метаболический или респираторный), дегидратация, гиперволемия, гипоксия, гиповолемия, увеличение массы тела, похудание
Лабораторные показатели	≥10%	гиперхолестеринемия, гипергликемия, гиперкалиемия, гипокалиемия, гипофосфатемия	гипербилирубинемия, повышение остаточного азота, повышение концентрации креатинина, повышение активности ферментов (ЛДГ, АСТ, АЛТ) в сыворотке крови, гиперхолестеринемия, гипергликемия, гиперкалиемия, гиперлипидемия, гиперурикемия, гипокалиемия, гипомагниемия, гипонатриемия	гипербилирубинемия, повышение остаточного азота, повышение концентрации креатинина, гипергликемия, гиперкалиемия, гипокалиемия, гипокальциемия, гипогликемия, гипомагниемия, гипофосфатемия, гипопротеинемия
	3 - <10%	повышение активности щелочной фосфатазы, повышение активности ферментов (гаммаглутамилтранспептидазы, ЛДГ, АСТ и АЛТ) в сыворотке крови, повышение концентрации креатинина сыворотки крови, гиперкальциемия, гиперлипидемия, гипокальциемия, гипогликемия, гипопротеинемия, гиперурикемия	повышение активности щелочной фосфатазы, гипокальциемия, гипохлоремия, гипогликемия, гипопротеинемия, гипофосфатемия	повышение активности щелочной фосфатазы, повышение активности ферментов (АСТ и АЛТ) в сыворотке крови, гиперхолестеринемия, гиперлипидемия, гиперфосфатемия, гипонатриемия
Желудочно-кишечный тракт	≥10%	запор, диарея, диспепсия, тошнота и рвота, кандидоз слизистой оболочки полости рта	запор, диарея, диспепсия, метеоризм, тошнота и рвота, кандидоз слизистой оболочки полости рта	анорексия, холангит, холестатическая желтуха, запор, диарея, диспепсия, метеоризм, гепатит, тошнота и рвота, кандидоз слизистой оболочки полости рта, повышение печеночных проб (включая АСТ, АЛТ)
	3 - <10%	анорексия, метеоризм, гастроэнтерит, желудочно-кишечное кровотечение, кандидоз желудочно-кишечного тракта, гингивит, гиперплазия десен, гепатит, кишечная непроходимость, стоматит, эзофагит, повышение печеночных проб (включая АСТ, АЛТ)	анорексия, дисфагия, гастроэнтерит, гингивит, гиперплазия десен, желтуха, мелена, стоматит, эзофагит, повышение печеночных проб (включая АСТ, АЛТ)	дисфагия, гастрит, желудочно-кишечное кровотечение, кишечная непроходимость, желтуха, мелена, изъязвление слизистой оболочки ротовой полости, эзофагит, поражение прямой кишки, язва желудка
Органы дыхания	≥10%	усиление кашля, одышка, фарингит, пневмония, бронхит	астма, усиление кашля, одышка, фарингит, плевральный выпот, пневмония, ринит, синусит	усиление кашля, одышка, фарингит, пневмония, плевральный выпот, синусит, ателектаз

	3 - <10%	астма, плевральный выпот, отек легких, ринит, синусит	апноэ, ателектаз, бронхит, носовое кровотечение, кровохарканье, икота, новообразования, пневмоторакс, отек легких, усиление отделения мокроты, изменение голоса	астма, бронхит, носовое кровотечение, гипервентиляция, пневмоторакс, отек легких, кандидоз дыхательных путей, ринит
Кожа и ее придатки	?10%	акне, простой герпес	акне, простой герпес, опоясывающий лишай, сыпь	сыпь, зуд,повышеннаяп отливость
	3-<10%	выпадение волос, доброкачественные новообразования кожи, грибковый дерматит, опоясывающий лишай, гирсутизм, зуд, рак кожи, гипертрофия кожи (в т.ч. актинический кератоз), повышенная потливость, кожные язвы, сыпь	доброкачественные новообразования кожи, грибковый дерматит, геморрагии, зуд, рак кожи, гипертрофия кожи, повышенная потливость, кожные язвы	акне, грибковый дерматит, геморрагии, простой герпес, опоясывающий лишай, гирсутизм, доброкачественные новообразования кожи, кожные язвы, везикуло-буллезная сыпь
Нервная система	?10%	головокружение, бессонница, тремор	ажитация, тревога, спутанность сознания, депрессия, головокружение, гипертонус, бессонница, парестезии, сонливость, тремор	тревога, спутанность сознания, депрессия, головокружение, бессонница, парестезии, тремор
	3-<10%	тревога, депрессия, гипертонус, парестезии, сонливость	судороги, эмоциональная лабильность, галлюцинации, нейропатия, расстройства мышления, вертиго	*ажитация*, судороги, делирий, сухость во рту, гипертонус, гипестезии, нейропатия, психоз, сонливость, расстройства мышления
Костно-мышечная система	?10%	~	судороги в ногах, боли в мышцах, мышечная слабость	~
	3-<10%	боли в суставах, судороги в ногах, боли в мышцах, мышечная слабость	боли в суставах	боли в суставах, судороги в ногах, боли в мышцах, мышечная слабость, остеопороз
Органы чувств	?10%	~	амблиопия	~
	3-<10%	амблиопия,катаракта, конъюнктивит	нарушения зрения, конъюнктивит, глухота, боль в ухе, кровоизлияния в глаз, шум в ушах	нарушения зрения, амблиопия, конъюнктивит, глухота
Эндокринная система	?10%	~	~	~
	3-<10%	сахарный диабет, заболевание паращитовидных желез (повышение уровня паратиреоидного гормона)	сахарный диабет, синдром Кушинга, гипотиреоз	сахарный диабет

*(всего n=1483)**,** **(всего n=578)**,** ***(всего n=564)

В трех контролируемых исследованиях по профилактике отторжения почечного трансплантата профиль безопасности ММФ в суточной дозе 2 г был несколько лучше, чем в суточной дозе 3 г.

Пострегистрационное применение препарата

*Со стороны органов пищеварения:*колит (иногда цитомегаловирусной этиологии), панкреатит, отдельные случаи атрофии кишечных ворсин.

Со стороны иммунной системы: отдельные случаи тяжелых, угрожающих жизни инфекций (менингита, инфекционного эндокардита), повышение частоты некоторых инфекций типа туберкулеза и атипичных микобактериальных инфекций.

Случаи прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ), иногда фатальные, наблюдались у пациентов, принимавших Селлсепт. В сообщениях об этих случаях имеется информация о наличии у пациентов дополнительных факторов риска развития ПМЛ, включающих иммуносупрессивную терапию и ухудшение состояния иммунитета.

У пациентов, принимавших Селлсепт, наблюдались случаи развития нефропатии, ассоциированной с ВК-вирусом(BKvirus-associatednephropathy). Данная инфекция может приводить к серьезным последствиям, иногда к гибели трансплантата почки.

Случаи развития парциальной красноклеточной аплазии (ПККА) наблюдались у пациентов, принимавших Селлсептв комбинации с другими иммуносупрессивными препаратами.

Аномалии развития: зарегистрированы случаи аномалий развития плода (включая пороки развития уха) у пациенток, принимавших ММФ во время беременности в комбинации с другими иммунодепрессантами.

Другие нежелательные реакции, наблюдавшиеся при пострегистрационном применении препарата, не отличаются от нежелательных реакций, зарегистрированных в контролируемых клинических исследованиях.

Передозировка:

Данные о передозировке ММФ были получены в клинических исследованиях и при пострегистрационном применении. В большинстве случаев данных о нежелательных явлениях не зарегистрировано. При передозировке нежелательных явлений дополнительно к нижеописанным не выявлено.

Ожидается, что передозировка ММФ вероятно приведет к чрезмерной иммунносупрессии (как следствие этого к повышению чувствительности к инфекциям) и угнетению костного мозга. В случае развития нейтропении прием препарата Селлсепт должен быть прекращен или снижена доза препарата. 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.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Препарат категории D (по классификации FDA – U.S. FoodandDrugAdministration).

Выявлен повышенный риск самопроизвольного выкидыша в I триместре беременности, а также повышенный риск врожденных пороков развития, включая аномалии развития наружного уха, «волчья пасть», «заячья губа», дистальных отделов конечностей, аномалии сердца, пищевода и почек.

Пациентка, планирующая беременность, не должна принимать Селлсептдо тех пор, пока эффективны другие иммунодепрессивные препараты. Если пациентка принимает препарат при планировании беременности или при возникновении беременности, то она должна быть проинформирована о потенциальном вреде для плода.ММФ можно назначать беременным только в тех случаях, когда потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода.

Терапию ММФ не следует начинать до тех пор, пока не получен отрицательный результат обследования на беременность при использовании метода анализа сыворотки или мочи с чувствительностью не менее 25 мМЕ/мл (не позднее 1 недели до начала терапии). До начала терапии ММФ, в ходе лечения и в течение 6 недель после окончания терапии обязательно использование надежных методов контрацепции, даже если в анамнезе у женщины имеется бесплодие (за исключением перенесенной гистерэктомии). Если воздержание от половой жизни невозможно, необходимо использовать два надежных метода контрацепции одновременно, поскольку потенциально возможно снижение уровня гормонов при пероральном приеме контрацептивных препаратов на фоне терапии препаратом Селлсепт.

У крыс ММФ выделяется с молоком. Выделяется ли ММФ с женским молоком, неизвестно. Поскольку с женским молоком экскретируются многие препараты, а также в связи с возможностью серьезных побочных реакций на ММФу грудных детей, выбор между продолжением кормления грудью или приемом препарата делают с учетом важности лечения для матери.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

*Ацикловир.*П ри одновременном применении ММФ и ацикловира наблюдались более высокие концентрации МФКГ и ацикловира в плазме, чем при назначении каждого препарата отдельно. Поскольку плазменные концентрации МФКГ,

как и ацикловира, повышаются при почечной недостаточности, есть вероятность, что эти два препарата конкурируют в отношении канальцевой секреции, что может приводить к дальнейшему повышению концентрации обоих лекарственных средств.

Антациды, содержащие алюминия и магния гидроксид снижают всасывание ММФ.

Колестирамин. После назначения разовой дозы ММФ1.5 г здоровым добровольцам, предварительно принимавшим по 4 г колестирамина 3 раза в сутки на протяжении 4 дней, наблюдалось уменьшение $AUC_{МФК}$ на 40%. Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении ММФ и препаратов, влияющих на печеночно-кишечную рециркуляцию.

Циклоспорин. ММФн е влияет на фармакокинетику циклоспорина.Однако, при прекращении приема циклоспорина можно ожидать увеличение $AUC_{МФК}$ примерно на 30%.

Ганцикловир. По результатам исследования с однократным пероральным приемом рекомендованных доз ММФи внутривенным введением ганцикловира с учетом известного влияния почечной недостаточности на фармакокинетику ММФ 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 ММФне нужно. Если ММФи ганцикловир (или его пролекарства, например, валганцикловир) назначают больным с почечной недостаточностью, необходимо тщательно наблюдать больных.

Пероральные контрацептивы. ММФ не влияет на фармакокинетику пероральных контрацептивов. В исследовании при участии 18 женщин с псориазом при одновременном приеме на протяжении 3 менструальных циклов препарата Селлсепт (1 г 2 раза/сут) 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), не было выявлено клинически значимого воздействия препарата Селлсепт на концентрации прогестерона, лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). Таким образом, Селлсепт не оказывает влияния на подавление овуляции под действием пероральных контрацептивов.

Однако, во время приема препарата Селлсепт дополнительно к пероральным контрацептивам необходимо использовать и другие методы контрацепции.

Триметоприм/сульфаметоксазол, норфлоксацин, метронидазол. Не влияют на системную экспозицию МФК при назначении с одним из антибактериальных препаратов. Но одновременное применение препарата Селлсепт в комбинации с норфлоксацином и метронидазолом снижает AUC_{0-48} МФК на 30% после однократного приема препарата Селлсепт.

Такролимус. При одновременном применении не выявлено влияния на AUC и C_{max} МФК у пациентов после пересадки печени и почек. У пациентов после трансплантации почек назначение препарата Селлсепт не влияло на концентрацию такролимуса. У больных со стабильным печеночным трансплантатом AUC такролимуса после многократного приема ММФ в дозе 1.5 г 2 раза в сутки возрастала примерно на 20%.

Сиролимус. У пациентов после трансплантации почек одновременный прием препарата Селлсепт и циклоспорина приводил к уменьшению экспозиции МФК на 30-50% по сравнению с пациентами, получающими комбинацию сиролимуса и препарата Селлсепт.

Рифампицин. После коррекции дозы отмечено уменьшение экспозиции МФК на 70% (AUC_{0-12}) у пациентов после одномоментной трансплантации сердца и легких, рекомендуется контроль экспозиции МФК и коррекция дозы препарата Селлсепт для поддержания клинического эффекта при совместном назначении.

Ципрофлоксацин и 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 54%. 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.

При одновременном применении *пробенецида* и ММФ обезьянам 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.

*Севеламер.*Одновременное применение севеламера и МФК у взрослых и детей снижало C_{max} и AUC_{0-12} МФК на 30% и 25%, соответственно. Севеламер и другие фосфатсвязывающие препараты, не содержащие кальций, должны назначаться через 2 часа после приема препарата Селлсепт, чтобы уменьшить влияние на всасывание МФК.

Живые ослабленные вакцины. Не должны вводиться пациентам в состоянии иммунодепрессии. Антителообразование в ответ на другие вакцины может быть снижено.

Особые указания и меры предосторожности:

Как и на фоне комбинированной иммуносупрессии вообще, так и при назначении ММФ, как компонента иммуносупрессивной схемы, имеется повышенный риск развития лимфом и других злокачественных новообразований, особенно кожи. Этот риск, по-видимому, связан не с применением какого-либо препарата как такового, а с интенсивностью и продолжительностью иммуносупрессии.

Как и у всех больных 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.

Больные, получающие ММФ, должны быть проинформированы о необходимости сразу же сообщать врачу о любых признаках инфекции, кровоточивости, кровотечений или других признаках угнетения костного мозга.

Чрезмерное подавление иммунной системы может также повысить восприимчивость к инфекциям, в том числе оппортунистическим, сепсису и другим инфекциям с летальным исходом. Подобные случаи включают реактивацию латентной вирусной инфекции, например, вызванной полиомавирусами. Случаи развития ПМЛ, ассоциированные с JC-вирусом, иногда фатальные, наблюдались у пациентов, принимавших Селлсепт. В сообщениях об этих случаях имеется информация о наличии у пациентов дополнительных факторов риска развития ПМЛ, включающих иммуносупрессивную терапию и ухудшение состояния иммунитета. У пациентов с иммуносупрессией при наличии неврологических симптомов следует провести дифференциальную диагностику ПМЛ и рекомендовать консультации невролога.

У пациентов, перенесших трансплантацию почки и принимавших Селлсепт, наблюдались случаи развития нефропатии, ассоциированной с BK-вирусом(BK virus-associated nephropathy). Данная инфекция может приводить к серьезным последствиям, иногда к гибели трансплантата почки. Следует проводить мониторинг состояния пациентов, принимающих ММФ, для выявления больных с риском развития нефропатии, ассоциированной с BK-вирусом. При развитии симптомов нефропатии, ассоциированной с BK-вирусом, необходимо рассмотреть вопрос о снижении иммуносупрессии.

Случаи развития ПККА наблюдались у пациентов, принимавших Селлсепт в комбинации с другими иммуносупрессивными препаратами. Механизм развития ПККА при назначении препарата Селлсепт не известен, равно как и вклад других иммуносупрессантов и их комбинации. В некоторых случаях ПККА была обратимой после снижения дозы препарата Селлсепт или отмены. Однако, у пациентов, перенесших трансплантацию, снижение иммуносупрессии может поставить под угрозу трансплантат.

В ходе лечения ММФ вакцинация может быть менее эффективной; необходимо избегать применения живых ослабленных вакцин. Можно проводить противогриппозную вакцинацию в соответствии с национальными рекомендациями.

Поскольку прием ММФ может сопровождаться побочными реакциями со стороны ЖКТ (изъязвление слизистой оболочки ЖКТ, желудочно-кишечные кровотечения, перфорации ЖКТ), необходимо соблюдать осторожность при назначении ММФ больным с заболеваниями пищеварительного тракта в стадии обострения.

Поскольку ММФ является ингибитором ИМФДГ, то с теоретической точки зрения, не следует назначать его пациентам с редким генетически обусловленным наследственным дефицитом гипоксантингуанинфосфорибозилтрансферазы (синдромы Леша-Найена и Келли-Зигмиллера).

ММФ не рекомендуется применять одновременно с азатиоприном, поскольку оба препарата угнетают костный мозг, и их одновременный прием не изучался.

Учитывая значительное уменьшение AUC МФКпри приеме колестирамина, необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении ММФ с препаратами, влияющими на печеночно-кишечную рециркуляцию, поскольку они могут снизить эффективность ММФ.

Отношение риска и пользы одновременного применения ММФ и такролимуса или сиролимуса не установлено.

У больных с тяжелой хронической почечной недостаточностью следует избегать назначения доз более 1 г 2 раза/сут.

Коррекция дозы больным с задержкой функции почечного трансплантата не требуется, однако их нужно тщательно наблюдать. Данные по больным, перенесшим пересадку сердца или печени и имеющим тяжелую почечную недостаточность, отсутствуют.

У больных старческого возраста риск нежелательных явлений может быть выше, чем у более молодых пациентов.

Лабораторный контроль: при лечении ММФ 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. Особое внимание следует обратить на возможность развития нейтропении. Нейтропения может быть связана как с приемом ММФ, так и с применением других лекарственных препаратов, вирусными инфекциями или сочетанием этих причин. При возникновении нейтропении (абсолютное число нейтрофилов менее 1300 в 1 мкл) необходимо прервать лечение ММФ или уменьшить дозу, при этом проводя тщательное наблюдение за этими больными.

Обращение с препаратом

Поскольку ММФв эксперименте на крысах и кроликах проявил тератогенное действие, не следует нарушать

целостность капсул препарата Селлсепт. Необходимо избегать вдыхания порошка, содержащегося в капсулах препарата Селлсепт, или его прямого попадания на кожу или слизистые оболочки. Если это произошло, нужно тщательно промыть данный участок водой с мылом, а глаза - просто водой.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

При управлении транспортными средствами, работе с машинами и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, необходимо учитывать, что препарат может вызывать головокружение и другие побочные эффекты, которые могут влиять на концентрацию внимания и быстроту психомоторных реакций.

При нарушениях функции почек

У больных с **тяжелой хронической почечной недостаточностью** (скорость клубочковой фильтрации менее 25 мл/мин/1.73 м^2) вне ближайшего посттрансплантационного периода или после терапии по поводу острого или рефрактерного отторжения следует избегать доз выше 1 г 2 раза/сут. Данные по пациентам с тяжелой почечной недостаточностью, перенесшим пересадку сердца или печени, отсутствуют.

Коррекции дозы больным с задержкой функции почечного трансплантата не требуется.

При нарушениях функции печени

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

Применение в пожилом возрасте

У больных старческого возраста риск нежелательных явлений может быть выше, чем у более молодых пациентов. У больных **пожилого и старческого возраста (≥65 лет),** перенесших пересадку почки, рекомендуемая доза равняется 1 г 2 раза/сут, а после пересадки сердца или печени – 1.5 г 2 раза/сут.

Применение в детском возрасте

Возможно применение по показаниям и в рекомендуемых дозах.

Условия хранения:

Препарат следует хранить при температуре не выше 30°C в сухом, защищенном от света, недоступном для детей месте. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Срок годности:

3 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/SellSept