

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

Дети с площадью поверхности тела $<1.25 \text{ м}^2$ (примерный детский возраст до 12 лет).

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

Заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (в фазе обострения).

Переход с комбинированной терапии, включающей иммуносупрессанты, 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

Применение препарата Селлсепт® противопоказано у женщин детородного потенциала, не использующих высокоэффективные методы контрацепции.

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

Контрацепция

Женщины

Применение препарата Селлсепт® противопоказано у женщин с детородным потенциалом, не использующих высокоэффективные методы контрацепции.

Перед началом терапии пациенток с репродуктивным потенциалом необходимо проинформировать о повышенном риске смерти плода и врожденных пороках развития; следует провести консультацию о мерах предотвращения беременности и ее планировании. Женщины с детородным потенциалом должны использовать два надежных метода контрацепции одновременно, один из которых должен быть высокоэффективным, до начала терапии, во время терапии и в течение шести недель после прекращения терапии препаратом Селлсепт®, если воздержание от половой жизни невозможно.

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 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 партнерам пациентов-мужчин следует использовать надежные методы контрацепции во время лечения пациента-мужчины препаратом Селлсепт® и 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® противопоказано во время беременности, так как он обладает мутагенным и тератогенным потенциалом. Препарат Селлсепт® относится к группе тератогенных для человека препаратов и повышает риск спонтанных абортов (в основном, в первом триместре) и врожденных пороков развития при применении матерью во время беременности. Согласно литературным данным, риск спонтанных абортов у пациенток, получавших ММФ, составил 45-49%, в то время как у пациенток, получавших лечение другими иммуносупрессантами после трансплантации солидных органов, такой риск составляет 12-33%.

Согласно опубликованным данным у 23-27% живых новорожденных, которые подверглись воздействию ММФ в период внутриутробного развития, наблюдались врожденные пороки развития (включая множественные пороки развития у отдельных детей). При этом риск пороков развития у живых новорожденных составляет приблизительно 2-3% в общей популяции и приблизительно 4-5% у пациентов, перенесших трансплантацию солидных органов, получающих лечение другими иммуносупрессантами (не ММФ).

У детей пациенток, получавших лечение ММФ в комбинации с другими иммуносупрессантами 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);
- трахеозофагеальные 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.

Эти явления согласуются с данными исследований тератогенности у крыс и кроликов, в которых отмечались резорбция плодов и врожденные пороки развития; при этом токсическое действие на материнский организм отсутствовало.

Период грудного вскармливания

Выделяется ли препарат Селлсепт® с женским грудным молоком, неизвестно. Препарат Селлсепт® противопоказан в период грудного вскармливания в связи с возможностью серьезных нежелательных реакций у детей, находящихся на грудном вскармливании.

Согласно данным исследований: у крыс ММФ выделяется с молоком. Значимость данной информации для человека неизвестна.

Способ применения и дозы

Внутрь.

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

Взрослые

Профилактика отторжения трансплантата почки

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 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

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 в сутки (суточная доза 3 г).

Дозирование в особых случаях

Пациенты с нейтропенией

У пациентов с нейтропенией (абсолютное число нейтрофилов $<1.3 \times 10^3/\text{мкл}$) необходимо прервать лечение ММФ или уменьшить его дозу и тщательно наблюдать пациента (см. раздел «Особые указания»).

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов, перенесших пересадку почки, с тяжелой хронической почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации менее 25 мл/мин/1.73 м²) 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 печеночной недостаточностью

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.

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»).

Пациенты детского возраста:

- профилактика отторжения трансплантата почки: у пациентов детского возраста, перенесших трансплантацию почки, при площади поверхности 1.25-1.50 м² возможно применение капсул по 750 мг два раза в сутки (суточная доза 1.5 г), при площади поверхности более 1.50 м² возможно применение капсул по 1 г два раза в сутки (суточная доза 2 г);

- данные по безопасности и эффективности препарата у пациентов детского возраста после пересадки сердца или печени отсутствуют.

Побочное действие

Резюме профиля безопасности

Всего 1557 пациентов получали препарат Селлсепт® для профилактики острого отторжения трансплантата в рамках пяти клинических исследований. Из них 991 пациент принимал участие в трех исследованиях после пересадки почки, 227 пациентов - в одном исследовании после пересадки печени и 289 пациентов - в одном исследовании после пересадки сердца. Азатиоприн был препаратом сравнения в исследованиях после пересадки сердца и печени, а также в двух исследованиях после пересадки почки; в одном исследовании после пересадки почки пациенты в группе сравнения получали плацебо.

Во всех группах клинических исследований пациенты также получали циклоспорин и глюкокортикостероиды.

Типы нежелательных реакций, наблюдавшихся при пострегистрационном применении препарата Селлсепт®, были схожи с таковыми, наблюдавшимися в ходе контролируемых клинических исследований у пациентов с почечными, сердечными и печеночными трансплантатами.

Наиболее частыми и/или серьезными нежелательными реакциями, связанными с применением препарата Селлсепт® в комбинации с циклоспорином и глюкокортикостероидами, были диарея, лейкопения, сепсис и рвота. Также существуют данные о повышении частоты развития некоторых типов инфекций (см. раздел «Особые указания»).

Перечень нежелательных реакций

Нежелательные реакции, наблюдавшиеся в ходе клинических исследований и пострегистрационного применения препарата Селлсепт® (см. таблицу 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 ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$).

Ввиду значительных различий между наблюдавшимися частотами возникновения определенных нежелательных реакций в зависимости от показаний, в таблице 1 частоты нежелательных реакций представлены отдельно для пациентов с почечными, сердечными и печеночными трансплантатами.

Таблица 1. Перечень нежелательных реакций, которые наблюдались у пациентов, получающих препарат Селлсепт®, в клинических исследованиях и при пострегистрационном применении.

Нежелательная реакция (MedDRA)	Почечный трансплантат (n=991)	Печеночный трансплантат (n=277)	Сердечный трансплантат (n=289)
Класс систем органов	Частота	Частота	Частота

<i>Инфекционные и паразитарные заболевания</i>			
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
<i>Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)</i>			
Доброкачественное новообразование кожи	Часто	Часто	Часто
Лимфома	Нечасто	Нечасто	Нечасто
Лимфопролиферативное заболевание	Нечасто	Нечасто	Нечасто
Новообразование	Часто	Часто	Часто
Рак кожи	Часто	Нечасто	Часто
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>			
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
<i>Нарушения со стороны обмена веществ и питания</i>			
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
Снижение массы тела	Часто	Часто	Часто
<i>Нарушения психики</i>			
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
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>			
Головокружение	Часто	Очень часто	Очень часто