

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
<i>Нарушения со стороны сердца</i>			
Тахикардия	Часто	Очень часто	Очень часто
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>			
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
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>			
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
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>			
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
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
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>			
Гиперчувствительность	Нечасто	Часто	Часто

Гипогаммаглобулинемия	Нечасто	Очень редко	Очень редко
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>			
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
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>			
Акне	Часто	Часто	Очень часто
Алоpecia	Часто	Часто	Часто
Сыпь	Часто	Очень часто	Очень часто
Гипертрофия кожи	Часто	Часто	Очень часто
<i>Нарушение со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</i>			
Артралгия	Часто	Часто	Очень часто
Мышечная слабость	Часто	Часто	Очень часто
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>			
Увеличение уровня креатинина в крови	Часто	Очень часто	Очень часто
Увеличение уровня мочевины в крови	Нечасто	Очень часто	Очень часто
Гематурия	Очень часто	Часто	Часто
Нарушение функции почек	Часто	Очень часто	Очень часто
<i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i>			
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

Примечание: 991 (2 г/3 г препарата Селлсепт® один раз в сутки), 289 (3 г препарата Селлсепт® один раз в сутки) и 277 (2 г препарата Селлсепт® внутривенно/3 г препарата Селлсепт® внутрь один раз в сутки) пациентов получали терапию в рамках исследований III фазы для предотвращения отторжения почечного, сердечного и печеночного трансплантатов, соответственно.

Описание отдельных нежелательных реакций

Злокачественные новообразования

У пациентов, которые получают комбинированную иммуносупрессивную 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 годовыми показателями. После пересадки печени пациентов наблюдали в течение 1-3 лет.

Инфекции

У всех пациентов, получающих иммуносупрессанты, 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 иммуносупрессии (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 иммуносупрессантами после пересадки почки, сердца и печени, наиболее часто встречались оппортунистические инфекции, вызванные *Candida mucoscutaneous*, цитомегаловирусная (ЦМВ) виремия/ЦМВ синдром и простой 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 иммуносупрессанты, в том числе препарат Селлсепт[®], отмечались случаи нефропатии, ассоциированной с ВК-вирусом, а также прогрессирующей мультифокальной 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-Хьюэста), 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 иммуносупрессией (как, например, у пациентов, получающих препарат Селлсепт[®]).

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Наиболее серьезными нарушениями со стороны желудочно-кишечного тракта 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 нарушениями со стороны желудочно-кишечного тракта 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.

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 иммуносупрессантами (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 иммуносупрессантами, 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 иммуносупрессантами, 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

Тип нежелательных реакций и частота их возникновения в клиническом исследовании при пероральном приеме 600 мг/м² ММФ 2 раза в сутки у детей в возрасте от 2 до 18 лет (n=92) 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, сепсис, лейкопения, анемия и инфекции чаще встречались у детей, особенно в возрасте до 6 лет, по сравнению со взрослыми пациентами.

Пациенты пожилого возраста

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

У пациентов пожилого возраста, получающих препарат Селлсепт® в рамках комбинированной иммуносупрессивной 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 иммуносупрессии (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.

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 (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 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 циклоспорином на терапию иммуносупрессантами, 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,