

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 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 трансплантата и 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 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 взаимодействий проводились только у взрослых пациентов.

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 иммуносупрессии вообще, так и при применении ММФ как компонента иммуносупрессивной 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 иммуносупрессии.

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

У пациентов, получающих иммуносупрессанты, 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 иммуносупрессивную терапию. Данные инфекции часто связаны с высокой общей иммуносупрессивной нагрузкой и могут приводить к серьезным нарушениям или к летальному исходу, что следует учитывать при проведении дифференциальной диагностики пациентов с иммуносупрессией и ухудшением функции почек или неврологическими симптомами.

Препарат Селлсепт® оказывает цитостатический эффект на Т- и В-лимфоциты, таким образом 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 иммуносупрессантами наблюдались случаи гипогаммаглобулинемии при рецидивирующих инфекциях. В некоторых из этих случаев переход с препарата Селлсепт® на альтернативный иммуносупрессант 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 необходимо применять соответствующие клинические меры, 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 иммуносупрессантами. В некоторых из этих случаев переход с препарата Селлсепт® на другой иммуносупрессант 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 исходом (см. раздел «Побочное действие»). Рекомендуется обследовать пациентов со стойкими легочными симптомами, такими как кашель и одышка.

Система крови и иммунная система

Случаи развития ПККА наблюдались у пациентов, принимавших Селлсепт® в комбинации с другими иммуносупрессивными препаратами. Механизм развития ПККА при применении 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 его отмены. Однако, у пациентов, перенесших трансплантацию, снижение иммуносупрессии может поставить под угрозу трансплантат.

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

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 (см. раздел «Способ применения и дозы», подраздел «Дозирование в особых случаях»). При возникновении нейтропении (абсолютное число нейтрофилов $<1.3 \times 10^3/\text{мкл}$) необходимо прервать лечение ММФ или уменьшить дозу, при этом проводя тщательное наблюдение за этими пациентами.

Донорство крови

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

Вакцинация

В ходе лечения ММФ вакцинация может быть менее эффективной; необходимо избегать применения живых ослабленных вакцин (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Можно проводить противогриппозную вакцинацию в соответствии с национальными рекомендациями.

Желудочно-кишечный тракт

Прием ММФ может сопровождаться побочными реакциями со стороны желудочно-кишечного тракта (изъязвление слизистой оболочки ЖКТ, желудочно-кишечные кровотечения, перфорации ЖКТ). Необходимо соблюдать осторожность при применении ММФ у пациентов с заболеваниями пищеварительного тракта в стадии обострения.

ММФ является ингибитором ИМФДГ, поэтому с теоретической точки зрения, не следует применять его 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 иммуносупрессанты, 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 (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 иммуносупрессии у пациентов с высоким иммунологическим риском (например, риск отторжения трансплантата, терапия антибиотиками, добавление или отмена взаимодействующего препарата).

Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении препаратов, оказывающих влияние на печеночно-кишечный цикл МФК, например, колестирамин, севеламер, антибиотики, вследствие их способности понижать плазменную концентрацию и эффективность препарата Селлсепт® (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Препарат Селлсепт® следует принимать как минимум за один час до или через три часа после приема севеламера для минимизации воздействия на всасывание МФК.

Отношение риска и пользы одновременного применения ММФ и сиролимуса не установлено. ММФ не рекомендуется применять одновременно с азатиоприном, поскольку оба препарата угнетают костный мозг, и их одновременный прием не изучался.

Тератогенность

ММФ является мощным тератогеном для человека. Отмечались случаи спонтанных аборт (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 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 воздержание от половой жизни невозможно. 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».

Особые группы пациентов

Беременность и период грудного вскармливания

Препарат Селлсепт[®] противопоказан во время беременности и в период грудного вскармливания.

Донорство спермы

Донорство спермы не разрешено в период лечения и в течение 90 дней после последнего приема препарата Селлсепт[®].

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста (≥ 65 лет) может возрастать риск нежелательных явлений, например, некоторых инфекций (включая тканевые инвазивные формы манифестной цитомегаловирусной инфекции), а также, возможно, желудочно-кишечных кровотечений и отека легких по сравнению с более молодыми пациентами (см. раздел «Побочное действие»).

Обращение с препаратом

Поскольку ММФ оказывает тератогенное действие, не следует нарушать целостность или открывать капсулы 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 управлять транспортными средствами, механизмами

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

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

Капсулы 250 мг

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

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

Срок годности

3 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °C 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, 20090 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, 20090 Segrate, Milano, Italy

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