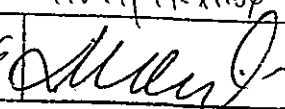


МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 14841/14.11.06	
706/07.11.06	

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

CellSept 500 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа количество, еквивалентно на 500 мг микофенолат мофетил (под формата на хидрохлорид).

За пълен списък на помощните вещества, виж раздел 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор
Преди да се приложи на пациента CellSept 500 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор трябва да се разтвори и след това да се разрежи с 5% глюкоза за венозна инфузия (виж раздел 6.6.).

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

CellSept 500 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор в комбинация с циклоспорин и кортикостероиди е показан за профилактика на остро отхвърляне на трансплантата при пациенти с алогенна трансплантация на бъбреци или черен дроб.

4.2. Дозировка и метод на приложение

Лечението със CellSept трябва да се започне и да се поддържа от специалисти с подходяща квалификация в областта на трансплантацията.

ВНИМАНИЕ: CELLSEPT ИНТРАВЕНОЗЕН РАЗТВОР НЕ ТРЯБВА НИКОГА ДА СЕ ПРИЛАГА ПОД ФОРМАТА НА БЪРЗА ИЛИ СТРУЙНА ВЕНОЗНА ИНЖЕКЦИЯ.

CellSept 500 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор е алтернативна лекарствена форма на пероралните форми на CellSept (капсули, таблетки и прах за перорална суспензия), която може да се прилага в продължение на 14 дни. Първата доза на CellSept 500 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор трябва се даде до 24 часа след трансплантацията.



След приготвянето на разтвора до концентрация 6 мг/мл CellCept 500 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор трябва да се приложи като бавна интравенозна инфузия в продължение на 2 часа в периферна или централна вена (виж раздел 6.6.).

Употреба при бъбречна трансплантация: Препоръчваната доза при пациенти с бъбречна трансплантация е 1.0 г два пъти дневно (2 г дневна доза).

Употреба при чернодробна трансплантация: Препоръчваната доза на CellCept за инфузия при пациенти с чернодробна трансплантация е 1.0 г два пъти дневно (2 г дневна доза). Интравенозното приложение на CellCept трябва да продължи през първите 4 дни след трансплантация на черния дроб, като пероралното лечение със CellCept трябва да започне колкото се може по-скоро след като то може да се понесе. Препоръчваната доза на пероралния CellCept при пациенти с чернодробна трансплантация е 1.5 г два пъти дневно (3 г дневна доза).

Употреба при деца: Безопасността и ефективността при деца не са установени. Няма фармакокинетични данни при деца с бъбречна трансплантация. Няма фармакокинетични данни при деца с чернодробна трансплантация.

Употреба при пациенти в напреднала възраст (≥ 65 години): Препоръчваната доза от 1.0 г два пъти дневно при пациенти с бъбречна или чернодробна трансплантация е подходяща за пациенти в напреднала възраст.

Употреба при бъбречно увреждане: При пациенти с тежко хронично бъбречно увреждане (скорост на гломерулната филтрация $< 25 \text{ ml/min}^{-1} \cdot 1.73\text{m}^2$) извън периода непосредствено след трансплантацията трябва да се избягват дози по-високи от 1 г два пъти дневно. Тези пациенти трябва също да се наблюдават внимателно. Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти със забавено постоперативно функциониране на бъбречната присадка (виж раздел 5.2.). Няма данни при пациенти с чернодробна трансплантация и тежко хронично бъбречно увреждане.

Употреба при тежко чернодробно увреждане: Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с тежко паренхимно заболяване на черния дроб.

Лечение по време на епизоди на отхвърляне: МФК (микофенолова киселина) е активният метаболит на микофенолат мофетил. Отхвърлянето на бъбречния трансплантат не води до промени във фармакокинетиката на МФК; не се налага намаляване на дозата или преустановяване на CellCept. Няма фармакокинетични данни при отхвърляне на чернодробна присадка.

4.3. Противопоказания



Наблюдавани са реакции на свръхчувствителност към CellCept (виж раздел 4.8.). Поради това CellCept е противопоказан при пациенти със свръхчувствителност към микофенолат мофетил или микофенолова киселина.

CellCept е противопоказан при кърмачки (виж раздел 4.6.).

За информация за употреба по време на бременност и изисквания за контрацепция виж раздел 4.6.

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Пациентите, получаващи комбинирана имunosупресивна терапия, включително CellCept, са подложени на повишен риск от развитие на лимфоми и други злокачествени заболявания, особено на кожата (виж раздел 4.8.). Рискът изглежда е свързан по-скоро с интензивността и продължителността на имunosупресията, отколкото с употребата на някой специфичен продукт. Като общ съвет за намаляване до минимум на риска от кожен рак трябва да се ограничи излагането на слънчева светлина и UV облъчване, като се носи защитно облекло и се използват слънцезащитни продукти с висок защитен фактор.

Пациентите, получаващи CellCept, трябва да се инструктират да съобщават незабавно за всеки признак на инфекция, неочаквано кръвонасядане, кървене или друга проява на подтискане на костния мозък.

Прекомерното потискане на имунната система увеличава чувствителността към инфекции, включително опортюнистични инфекции, инфекции с летален изход и сепсис (виж раздел 4.8.).

Пациентите, получаващи CellCept, трябва да се проследяват за появата на неутропения, която може да бъде свързана със самия CellCept, със съпътстващо медикаментозно лечение, вирусна инфекция или комбинация от няколко причини. Пълна кръвна картина на болните, лекувани със CellCept, трябва да се изследва всяка седмица през първия месец, два пъти месечно през втория и третия месец на лечението, след това ежемесечно през първата година. Ако се развие неутропения (абсолютен брой на неутрофилите $< 1.3 \times 10^3/\mu\text{l}$), може да се наложи да се прекъсне или преустанови лечението със CellCept.

Пациентите трябва да се информират, че по време на лечение със CellCept ваксинациите може да бъдат по-малко ефективни и употребата на живи атенюирани ваксини трябва да се избягва (виж раздел 4.5.). Противогрипната ваксина може да бъде от полза. Предписващите лекари трябва да направят справка с националните указания за противогрипна ваксинация.



Тъй като приложението на CellCept е било свързано с повишена честота на нежелани събития от страна на храносмилателната система, включително нечести случаи на улцерация, кръвоизлив и перфорация на стомашно-чревния тракт, CellCept трябва да се прилага внимателно при пациенти с активно сериозно заболяване на храносмилателната система.

CellCept е инхибитор на IMPDH (инозин монофосфат дехидрогеназа). Поради това теоретически приложението му трябва да се избягва при пациенти с рядката наследствена недостатъчност на хипоксантин-гуанин фосфорибозил-трансферазата (HGPRT), като синдром на Lesch-Nyhan и Kelley-Seegmiller.

Препоръчва се CellCept да не се прилага едновременно с азатиоприн, защото такова приложение не е изследвано.

С оглед на значителното намаление на AUC на МФК от колестирамин, трябва да се внимава при едновременното приложение на CellCept с *лекарствени продукти*, които повлияват ентерохепаталния кръговрат, поради потенциалното намаление на ефективността на CellCept. След интравенозно приложение на CellCept се очаква известна степен на ентерохепатален кръговрат.

Наличие на риск: Не е установена ползата от микофенолат мофетил в комбинация с такролимус (виж също раздел 4.5.).

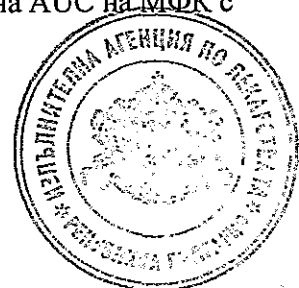
4.5. Взаимодействия с други лекарства и други форми на взаимодействие

Изследвания за проучване на взаимодействията са провеждани само при възрастни.

Aciclovir: Наблюдавани са по-високи плазмени концентрации на МФКГ и ацикловир, когато микофенолат мофетил е прилаган с ацикловир, отколкото при самостоятелно приложение на всяко лекарство. Промените във фармакокинетиката на МФКГ (МФКГ се повишава с 8%) са били минимални и не се считат за клинически значими. Тъй като плазмените концентрации на МФКГ, както и концентрациите на ацикловир, се повишават при бъбречно увреждане има възможност двете лекарства да се конкурират за тубулната секреция в бъбреците и по този начин допълнително да се увеличат концентрациите на двете *вещества*.

Антиациди с магнезиев и алуминиев хидроксид: резорбцията на микофенолат мофетил е била намалена при приложение с антиациди.

Colestyramine: след еднократно прилагане на 1.5 г микофенолат мофетил на здрави лица, на които предварително са давани 4 г колестирамин три пъти дневно в продължение на 4 дни, е наблюдавано намаление на AUC на МФК с



40% (виж раздел 4.4.). При едновременно приложение трябва да се внимава поради потенциалната възможност за намаление на ефективността на CellCept.

Лекарствени продукти, които повлияват ентерохепаталния кръговрат: Трябва да се внимава при употребата на *лекарствени продукти*, които повлияват ентерохепаталния кръговрат, поради потенциалната възможност за намаление на ефективността на CellCept.

Ciclosporin A: Фармакокинетиката на циклоспорин А не се повлиява от микофенолат мофетил.

Няколко изследвания са доказали, че циклоспорин А намалява AUC на МФК с 19-38%, вероятно в резултат от инхибиране на жлъчната секреция с последващо намаление на ентерохепаталния кръговрат. Тъй като обаче изследванията за ефективност са провеждани със CellCept в комбинация с циклоспорин А и кортикостероиди, тези находки не се отразяват на препоръчаната доза (виж раздел 4.2.).

Ganciclovir: въз основа на резултатите от едно изследване с еднократно приложение на препоръчаните дози микофенолат перорално и ганцикловир интравенозно и известните ефекти на бъбречното увреждане върху фармакокинетиката на CellCept (виж раздел 4.2.) и ганцикловир, очаква се, че едновременното приложение на тези продукти (които се конкурират за механизма на тубулна секреция в бъбреците) ще доведе до увеличение на концентрациите на МФКГ и ганцикловир. Не се очаква значителна промяна на фармакокинетиката на МФК и не се налага коригиране на дозата на CellCept. При пациенти с бъбречно увреждане, при които CellCept и ганцикловир се прилагат едновременно, трябва да се спазват препоръките за дозиране на ганцикловир и болните да се наблюдават внимателно.

Орални контрацептиви: Фармакокинетиката и фармакодинамиката на оралните контрацептиви не са се повлияли от едновременното приложение със CellCept (виж също раздел 5.2.).

Trimethoprim/sulfamethoxazole: не е наблюдаван ефект върху бионаличността на МФК.

Tacrolimus: при пациенти с бъбречна трансплантация: стабилни пациенти с бъбречна трансплантация, получаващи циклоспорин и CellCept (1 г два пъти дневно), са показали около 30% увеличение на плазмената AUC на МФК и около 20% намаление на плазмената AUC на МФКГ, когато циклоспорин е бил заменен с такролимус. C_{max} на МФК не се е повлияла, а C_{max} на МФКГ е била намалена с приблизително 20%. Механизмът на тази находка не е добре изяснен. Повишената жлъчна секреция на МФКГ заедно с ентерохепаталния кръговрат може да са частично отговорни за находката, тъй като повишението



на концентрацията на МФК, свързано с приложението на такролимус, е било по-подчертано в последната част на профила концентрация-време (4-12 часа след приложението). При друго изследване на пациенти с бъбречна трансплантация е доказано, че концентрацията на такролимус изглежда не се променя от CellCept.

При пациенти с чернодробна трансплантация: има много малко фармакокинетични данни за AUC на МФК при пациенти с чернодробна трансплантация, лекувани със CellCept в комбинация с такролимус. При едно проучване, проведено с цел оценка на ефекта на CellCept върху фармакокинетиката на такролимус при стабилни пациенти с чернодробна трансплантация, е наблюдавано повишение с приблизително 20% на AUC на такролимус при многократно приложение на CellCept (1.5 г два пъти дневно) на болни, приемащи такролимус.

Други взаимодействия: едновременното приложение на пробенецид с микофенолат мофетил на маймуни е довело до трикратно повишение на плазмената AUC на МФКГ. По този начин, други *вещества*, за които се знае, че са подложени на тубулна секреция в бъбреците, може да се конкурират с МФКГ и така да се повишат плазмените концентрации на МФКГ или на други *вещества*, елиминирани чрез тубулна секреция.

Живи ваксини: живи ваксини не трябва да се прилагат при болни с увреден имунен отговор. Антитяловият отговор към други ваксини може да бъде намален (виж също раздел 4.4.).

4.6. Бременност и кърмене

Препоръчва се лечението със CellCept да не се започва преди получаването на отрицателен тест за бременност. Ефективна контрацепция трябва да се прилага преди началото на лечение със CellCept, по време на терапията и в продължение на шест седмици след преустановяване на лечението (виж раздел 4.5.). Пациентките трябва да се инструктират да се консултират незабавно с лекуващия си лекар при възникване на бременност.

Употребата на CellCept по време на бременност не се препоръчва и той трябва да се запази за случаи, при които няма подходящо алтернативно лечение. CellCept трябва да се използва при бременни жени само когато потенциалната полза надхвърля потенциалния риск за плода. Няма адекватни данни от употребата на CellCept при бременни жени. Изследванията при животни са показали репродуктивна токсичност (виж раздел 5.3). Потенциалният риск за човека е неизвестен.

Проучвания върху плъхове са показали, че микофенолат мофетил се екскретира в кърмата. Не е известно дали *това вещество* се екскретира в кърмата при



човека. Поради вероятността от сериозни нежелани реакции на микофенолат мофетил при кърмачетата, *CellCept* е *противопоказан при кърмачки* (виж раздел 4.3.).

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани изследвания *на ефектите върху способността за шофиране и работа с машини*. Фармакокинетичният профил и съобщените нежелани реакции показват, че появата на ефект е малко вероятно.

4.8. Нежелани реакции

Следните нежелани ефекти са съобщени по време на клиничните изпитвания: Главните нежелани реакции, свързани с прилагането на *CellCept* в комбинация с циклоспорин и кортикостероиди, включват диария, левкопения, сепсис и повръщане и има данни за по-голяма честота на някои видове инфекции (виж раздел 4.4.).

Злокачествени заболявания:

Пациентите, получаващи комбинирана имunosупресивна терапия, включително *CellCept*, са подложени на повишен риск от развитие на лимфоми и други злокачествени заболявания, особено на кожата (виж раздел 4.4.). При контролирани клинични изпитвания при пациенти с бъбречна (2 г дневно), сърдечна или чернодробна трансплантация, проследявани в продължение на най-малко 1 година, лимфопротлиферативно заболяване или лимфом са развили 0.6% от болните, получавали *CellCept* (2 г или 3 г дневно) в комбинация с други имunosупресори. Немеланомен кожен рак е наблюдаван при 3.6% от пациентите; други видове злокачествени заболявания са наблюдавани при 1.1% от пациентите. Данните от безопасността при едно 3-годишно проучване върху пациенти с бъбречна и сърдечна трансплантация не са показали неочаквани промени на честотата на злокачествените заболявания в сравнение с данните от изследването, провеждано в продължение на 1 година. Болните с трансплантация на черен дроб са били проследявани най-малко 1 година, но по-малко от 3 години.

Опортюнистични инфекции

Всички пациенти са подложени на риск от опортюнистични инфекции, като рискът нараства с общото имunosупресорно натоварване (виж раздел 4.4.). Повечето обичайни опортюнистични инфекции при пациенти, получаващи *CellCept* (2 г или 3 г дневно) заедно с други имunosупресори по време на контролирани клинични изпитвания върху болни с бъбречна (2 г дневно), сърдечна и чернодробна трансплантация, проследявани в продължение на най-малко 1 година, са били кожно-лигавична кандидоза, синдром на CMV вiremия и herpes simplex. Пациентите със синдром на CMV вiremия са били 13.5%.



Деца и младежи (на възраст от 2 до 18 години):

Видът и честотата на нежеланите реакции по време на едно клинично изпитване, в което са участвали 92 деца на възраст от 2 до 18 години, лекувани перорално с 600 мг/м² микофенолат мофетил два пъти дневно, са били подобни на тези, наблюдавани при възрастни пациенти, лекувани с 1 г CellCept два пъти дневно. Следните нежелани ефекти, свързани с лечението, обаче са били по-чести при децата, особено при децата под 6-годишна възраст, в сравнение с възрастните: диария, сепсис, левкопения, анемия и инфекция.

Пациенти в напреднала възраст (≥ 65 години):

Пациенти в напреднала възраст (≥ 65 години) може по принцип да са изложени на по-голям риск от нежелани реакции, дължащи се на имunosупресия. В сравнение с по-младите индивиди пациентите в напреднала възраст, които получават CellCept като част от комбинирана имunosупресорна терапия, могат да бъдат изложени на повишен риск от някои инфекции (включително заболяване с тъканна инвазия на цитомегаловирус) и вероятно от кръвоизливи в стомашно-чревния тракт и белодробен оток.

Други нежелани реакции:

Нежеланите реакции, вероятно или възможно свързани с приложението на CellCept, съобщени при ≥ 1/10 и при ≥ 1/100 до < 1/10 от пациентите, лекувани със CellCept по време на контролираните клинични изпитвания с трансплантация на бъбреци (2 г дневно), сърце и черен дроб са изброени в следващата таблица.

Нежелани лекарствени реакции, вероятно или възможно свързани с приложението на CellCept, съобщени при пациенти, лекувани със CellCept в комбинация с циклоспорин и кортикостероиди по време на клинични изпитвания с трансплантация на бъбреци, сърце и черен дроб

В системата орган-клас, нежеланите ефекти са изброени според честотата, като са използвани следните категории: много чести (≥ 1/100 до < 1/10), нечести (≥ 1/1000 до ≤ 1/100), редки (≥ 1/10 000 до ≤ 1/1000), много редки (≤ 1/10 000), неизвестна (не може да се оцени от наличните данни). Вътре във всяка група на честота, нежеланите ефекти са представени по реда на намаляване на сериозността им.

Система орган-клас		Нежелани лекарствени реакции
Инфекции и опаразитяване	Много чести	Сепсис, кандидоза на стомашно-чревния тракт, инфекция на пикочните пътища, herpes simplex, herpes zoster
	Чести	Пневмония, грип, инфекция на дихателните пътища, респираторна монилиаза, инфекция на стомашно-чревния тракт, кандидоза, гастроентерит, инфекция, бронхит, фарингит, синусит, микотична инфекция на кожата, кожна кандидоза, вагинална кандидоза, ринит



Неоплазми доброкачествени, злокачествени и неспецифицирани (вкл. кисти и полипи)	Много чести	-
	Чести	Рак на кожата, доброкачествена неоплазма на кожата
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести	Левкопения, тромбоцитопения, анемия
	Чести	Панцитопения, левкоцитоза
Метаболитни и хранителни нарушения	Много чести	-
	Чести	Ацидоза, хиперкалиемия, хипокалиемия, хипергликемия, хипомагнезиемия, хипокалциемия, хиперхолестеролемия, хиперлипидемия, хипофосфатемия, хиперурикемия, подагра, анорексия
Психични нарушения	Много чести	-
	Чести	Ажитация, състояния на объркване, депресия, тревожност, абнормно мислене, безсъние,
Нервна система	Много чести	-
	Чести	Гърчове, хипертония, замайване, тремор, сънливост, миастенен синдром, замайване, главоболие, парестезии, промяна на вкуса
Сърдечни нарушения	Много чести	-
	Чести	Тахикардия
Съдови нарушения	Много чести	-
	Чести	Хипотония, хипертония, вазодилатация
Дихателни, торакални и медиастинални нарушения	Много чести	-
	Чести	Плеврален излив, диспнея, кашлица
Стомашно-чревна система	Много чести	Повръщане, коремна болка, диария, гадене
	Чести	Кръвоизлив от стомашно-чревния тракт, перитонит, илеус, колит, стомашна язва, дуоденална язва, гастрит, езофагит, стоматит, запек, диспепсия, метеоризъм, уригване
Хепато-билиарни нарушения	Много чести	-
	Чести	Хепатит, жълтеница, хипербилирубинемия
Кожна и кожни придатъци	Много чести	-
	Чести	Кожна хипертрофия, обрив, акне, алопеция
Мускуло-скелетни и съединително-тъканни нарушения	Много чести	-
	Чести	Артралгия
Бъбречни и тикочни нарушения	Много чести	-
	Чести	Бъбречно увреждане
Общи нарушения и състояния на мястото на приложение	Много чести	-
	Чести	Оток, пирексия, студени тръпки, болка, неразположение, астения
Изследвания	Много чести	-
	Чести	Повишени чернодробни ензими, повишен креатинин в кръвта, повишена лактат дехидрогеназа в кръвта, повишена урея в кръвта, повишена кръвна алкална фосфатаза, намаление на теглото

Забележка: 501 (2 г CellCept дневно), 289 (3 г CellCept дневно) и 277 (2 г i.v./ 3 г перорално CellCept дневно) пациенти са били лекувани по време на клинични изпитвания фаза III за предотвратяване на отхвърляне на присадката при бъбречна, сърдечна и чернодробна трансплантация съответно.



Нежелани реакции, причина за които се счита инфузията в периферната вена, са флебит и тромбоза, наблюдавани при 4% от пациентите, лекувани със CellSept 500 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор.

Следните нежелани ефекти са наблюдавани след излизането на продукта на пазара:

Нежеланите лекарствени реакции, които се съобщават след излизането на CellSept на пазара, са подобни на отбелязаните по време на контролираните клинични изпитвания при бъбречна и чернодробна трансплантация. Допълнителните нежелани лекарствени реакции, съобщени в пост-маркетинговия период, са описани по-долу.

Стомашно-чревен тракт: колит (включително причинен от цитомегаловирус), панкреатит, отделни случаи на атрофия на чревните реснички.

Нарушения, свързани с имуносупресията: сериозни животозаплашващи инфекции, включващи менингит, инфекциозен ендокардит, туберкулоза и атипична микобактериална инфекция. Има съобщения и за някои случаи на агранулоцитоза. Съобщава се за неутропения при някои пациенти, поради това се препоръчва редовно проследяване на пациентите, приемащи CellSept (виж раздел 4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба.

Докладвани са отделни случаи на апластична анемия и подтискане на костния мозък при пациенти лекувани със CellSept, някои от които с фатален край.

Свръхчувствителност: Много рядко се съобщават реакции на свръхчувствителност, включително ангиоедем и анафилаксия.

4.9. Предозиране

Опитът с предозиране на CellSept при хора е много ограничен. Събитията, получени със съобщенията за предозиране, не излизат извън познатия профил на безопасност на *лекарствения продукт*.

Не може да се очаква, че хемодиализа ще може да отстрани клинично значими количества МФК и МФКГ. Секвестранти на жлъчните киселини като колестирамин намаляват AUC на МФК чрез повлияване на ентерохепаталния кръговрат на *лекарствения продукт*.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: *имуносупресорни средства*; АТС код L04AA06.



Микофенолат мофетил е 2-морфолиноетилов естер на МФК. МФК е мощен, селективен, неконкурентен и обратим инхибитор на инозин монофосфат дехидрогеназата и поради това инхибира пътищата на *de novo* синтеза на гуанозиновия нуклеотид без инкорпориране в ДНК. МФК има по-мощен цитостатичен ефект върху лимфоцитите отколкото върху другите клетки, тъй като пролиферацията на Т- и В-лимфоцитите зависи критично от *de novo* синтеза на пурините, докато другите клетки могат да използват резервни пътища.

5.2. Фармакокинетични свойства

След интравенозно приложение микофенолат мофетил се подлага на бърз и пълен метаболизъм до активния метаболит МКФ. В концентрации от клинично значение МФК се свързва с плазмените албумини в 97%. *Изходното вещество* микофенолат мофетил може да се измери системно по време на интравенозната инфузия. След перорално приложение обаче концентрацията му е под границата на количественото определяне (0.4 мкг/мл).

В резултат от ентерохепаталния кръговрат вторично повишение на плазмената концентрация на МФК обикновено се наблюдава приблизително 6-12 часа след приемане на дозата. Едновременното приложение на колестирамин (4 г три пъти дневно) се свързва с намаление на AUC на МФК с приблизително 40% което показва, че ентерохепаталният кръговрат е значителен.

МФК се метаболизира предимно чрез глюкуронил трансферазата до фенолов глюкуронид на МФК (МФКГ), който не е фармакологично активен.

Незначително количество от *веществото* (< 1% от дозата) се екскретира в урината като МФК. След перорално приложение на белязан микофенолат мофетил е наблюдавано пълно елиминиране на приетата доза, като 93% от нея са открити в урината, а 6% - във фекалиите. По-голямото количество (около 87%) от приложената доза се екскретира в урината като МФКГ.

При концентрации, които се наблюдават при клиничното приложение, МФК и МФКГ не се отстраняват чрез хемодиализа. При високи плазмени концентрации на МФКГ обаче (> 100 мкг/мл) се отделят малки количества от МФКГ.

В ранния пост-трансплантационен период (< 40 дни след трансплантацията) средната AUC на МФК е била приблизително с 30% по-малка, а C_{max} приблизително с 40% по-ниска при пациенти с бъбречна, сърдечна и чернодробна трансплантация в сравнение с късния пост-трансплантационен период (3-6 месеца след трансплантацията). Стойностите на AUC на МФК, получени след приложение на 1 г два пъти дневно CellCept интравенозно при пациенти в ранната пост-трансплантационна фаза, са сравними с тези,



наблюдавани при перорално приложение на CellCept 1 г два пъти дневно. При болни с трансплантация на черен дроб след приложение на 1 г два пъти дневно CellCept интравенозно, последвано от перорално приложение на CellCept 1.5 г два пъти дневно, са получени стойности на AUC на МФС, подобни на тези при пациентите с бъбречна трансплантация, на които е прилаган CellCept 1 г два пъти дневно.

Бъбречно увреждане:

В едно проучване с еднократна доза (6 лица в група) средната плазмена AUC на МФК, наблюдавана при болни с тежко хронично бъбречно увреждане (скорост на гломерулната филтрация $< 25 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) е била с 28-75% по-висока в сравнение със средната стойност при здрави индивиди или лица с по-малка степен на бъбречно увреждане. Средната AUC на МФКГ при единична доза е била 3-6 пъти по-голяма при лица с тежко бъбречно увреждане в сравнение с лица с леко бъбречно увреждане или нормални здрави индивиди, което е логично при известното бъбречно елиминиране на МФКГ. Не е изследвано многократното приложение на микофенолат мофетил при пациенти с тежко хронично бъбречно увреждане. Няма данни от пациенти с чернодробна трансплантация и тежко хронично бъбречно увреждане.

Забавено функциониране на бъбречната присадка:

При болни със забавено постоперативно функциониране на присадката средната AUC₀₋₁₂ на МФК е била сравнима с наблюдаваната при пациенти без забавяне на функционирането. Средната AUC₀₋₁₂ на МФКГ е била 2-3 пъти по-голяма отколкото при болни след трансплантация без забавяне на функционирането на присадката. Може да се наблюдава преходно увеличение на свободната фракция и концентрация на плазмената МФК при пациенти със забавена функция на бъбречната присадка. Изглежда не се налага коригиране на дозата на CellCept.

Чернодробно увреждане:

При доброволци с алкохолна цироза процесите на глюкуронизиране на МФК в черния дроб са били относително незасегнати от паренхимното заболяване на черния дроб. Ефектите на чернодробното заболяване върху този процес вероятно зависят от специфичната болест. Чернодробно заболяване с предимно билиарно увреждане обаче, като първичната билиарна цироза, може да има различен ефект.

Пациенти в напреднала възраст (≥ 65 години):

Фармакокинетичното поведение на CellCept при пациенти в напреднала възраст не е изрично изследвано.

Орални контрацептиви:

Фармакокинетиката на оралните контрацептиви не се е повлияла от едновременното приложение със CellCept (виж също раздел 4.5.). Едно



проучване с едновременно прилагане на CellCept (1 г два пъти дневно) и комбинирани орални контрацептиви, съдържащи етинилестрадиол (0.02 мг до 0.04 мг) и левоноргестрел (0.05 мг до 0.15 мг), дезоргестрел (0.15 мг) или гестоден (0.05 мг до 0.10 мг), проведено при 18 жени без трансплантация (без приемане на други имunosупресори) в продължение на 3 последователни менструални цикъла, не е показало клинично значимо влияние на CellCept върху подтискащия ефект на оралните контрацептиви върху яйчниците. Серумните нива на LH, FSH и прогестерона не са се повлияли значително.

5.3. Предклинични данни за безопасност

При експериментални модели микофенолат мофетил не е бил туморогенен. Най-високите дози, тествани при проучванията на канцерогенността върху животни, са довели до приблизително 2 до 3 пъти по-висока системна експозиция (AUC или C_{max}) в сравнение с наблюдаваната при препоръчваната клинична доза от 2 г дневно.

Два теста за генотоксичност (*in vitro* тест с миша лимфома и *in vivo* микронуклеус тест върху костен мозък на мишка) са показали потенциал на микофенолат мофетил за предизвикване на хромозомни аберации. Тези ефекти може да се свържат с фармакодинамичния начин на действие, т.е. с инхибирането на нуклеотидната синтеза в чувствителните клетки. Други *in vitro* тестове за откриване на генни мутации не са показали генотоксична активност.

Микофенолат мофетил няма ефект върху фертилността на мъжки плъхове при перорални дози до 20 мг/кг дневно. Системната експозиция при тази доза представлява 2 до 3 пъти клиничната експозиция при препоръчваната клинична доза от 2 г дневно. При проучване на женската фертилност и репродукция, проведено върху плъхове, орални дози от 4.5 мг/кг дневно са предизвикали малформации (включително анофталмия, агнатия и хидроцефалия) в първо поколение при отсъствие на майчина токсичност. Системната експозиция при тази доза е била приблизително 0.5 пъти клиничната експозиция при препоръчваната клинична доза от 2 г дневно. Не са установени ефекти върху фертилността или репродуктивните показатели при майките или при следващото поколение.

При тератологичните проучвания върху плъхове и зайци са наблюдавани фетални резорбции и малформации при плъхове при доза от 6 мг/кг дневно (включително анофталмия, агнатия и хидроцефалия) и при зайци при доза 90 мг/кг дневно (включително сърдечно-съдови и бъбречни аномалии, като ектопия на сърцето и бъбреците и диафрагмална и умбиликална херния) при липса на майчина токсичност. Системната експозиция при тези нива е приблизително равна или по-малка от 0.5 пъти клиничната експозиция при препоръчваната клинична доза от 2 г дневно.

Виж раздел 4.6.



Хемопоеитичната и лимфната системи са били основните органи, засегнати при токсикологичните изследвания, проведени с микофенолат мофетил при плъхове, мишки, кучета и маймуни. Тези ефекти са наблюдавани при нива на системна експозиция равни или по-малки от клиничната експозиция при препоръчаната доза от 2 г дневно. Стомашно-чревни ефекти са били наблюдавани в кучета при нива на системна експозиция равни или по-малки от клиничната експозиция при препоръчаната доза. Стомашно-чревни и бъбречни ефекти, които свидетелстват за дехидратация, също са били наблюдавани при маймуни при най-високата доза (нива на системна експозиция равни или по-високи от клиничната експозиция). Профилът на неклинична токсичност на микофенолат мофетил изглежда е съвместим с нежеланите събития, наблюдавани при клиничните изпитвания върху хора, които сега осигуряват данни за безопасност от по-голямо значение за популацията пациенти (виж раздел 4.8.).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

CellSept 500 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
полисорбат 80,
лимонена киселина,
хлороводородна киселина,
натриев хлорид.

6.2. Несъвместимости

Разтворът на CellSept 500 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор не трябва да се смесва или да се прилага едновременно с други *лекарствени продукти* за интравенозно приложение или други смеси за инфузия през един и същи катетър.

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на тези, споменати в раздел 6.6.

6.3. Срок на годност

Прах за концентрат за инфузионен разтвор: три години

Приготвен разтвор и инфузионен разтвор: Ако инфузионният разтвор не се приготвя непосредствено преди приложението му, вливането на инфузионния разтвор трябва да започне до 3 часа след приготвянето му и разреждането на лекарствения продукт.



6.4. Специални предпазни мерки при съхранение

Прах за инфузионен разтвор: Да не се съхранява при температура над 30°C.

Приготвен разтвор и инфузионен разтвор: да се съхраняват при температура 15-30°C.

6.5. Естество и съдържание на опаковката

Флакон 20 мл от прозрачно стъкло тип I със сива гумена запушалка, запечатана с алуминиево фолио, и с пластмасови капачки. CellSept 500 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор се продава в опаковки, съдържащи 4 флакона.

6.6. Инструкции за употреба, работа и изхвърляне на продукта

Приготвяне на инфузионния разтвор (6 мг/мл)

CellSept 500 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор не съдържа антибактериални консерванти. Поради това разтварянето и разреждането на продукта трябва да се извърши при асептични условия.

CellSept 500 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор трябва да се приготви на две стъпки: първата стъпка е разтварянето с 5% глюкоза за интравенозна инфузия, а втората стъпка е разреждане с 5% глюкоза за интравенозна инфузия. По-долу е дадено подробно описание на приготвянето:

Стъпка 1.

а. За приготвяне на всяка доза от 1 г се използват два флакона CellSept 500 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор. Съдържанието на всеки флакон се разтваря чрез инжектиране на 14 мл 5% глюкоза за интравенозна инфузия.

б. Флаконът се разклаща внимателно, за да се разтвори лекарството, до получаване на бледо жълт разтвор.

в. Преди по-нататъшното разреждане, полученият разтвор се оглежда за наличие на твърди частици и промяна на цвета. При наличие на твърди частици и промяна на цвета флаконът се изхвърля.

Стъпка 2.

а. Съдържанието на двата флакона с приготвен разтвор (приблизително 2 x 15 мл) се разрежда допълнително в 140 мл 5% глюкоза за интравенозна инфузия. Крайната концентрация е 6 мг/мл микофенолат мофетил.



б. Полученият разтвор се оглежда за наличие на твърди частици и промяна на цвета. При наличие на твърди частици и промяна на цвета флаконът се изхвърля.

Ако инфузионният разтвор не се приготвя непосредствено преди приложението му, вливането на инфузионния разтвор трябва да започне до 3 часа след приготвянето му и разреждането на лекарствения продукт. Разтворите се съхраняват при температура 15-30°C.

Тъй като микофенолат мофетил е показал тератогенни ефекти при плъхове и зайци, трябва да се избягва директен контакт на приготвения разтвор CellSept 500 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор с кожата или лигавиците. Ако настъпи такъв контакт, мястото трябва да се измие обилно с вода и сапун, очите да се промият с обикновена вода.

Всеки неизползван продукт или отпадъчен материал трябва да се изхвърли в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
Рош България ЕООД, ул."Бяло поле" 16, 1618 София, България

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА В БЪЛГАРИЯ

П-5741

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА / ПОДНОВЯВАНЕ
НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА В БЪЛГАРИЯ**

14.06.2002г.

10. ДАТА НА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

*Подробна информация за този лекарствен продукт се намира на уеб страницата на Европейската лекарствена агенция (ЕМЕА)
<http://www.emea.eu.int/>*

