

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба №	12555/07-03 26
689/31.01.06	<i>Мел</i>

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

CellSept 1g/5 ml прах за перорална суспензия

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка бутилка съдържа 35 г micosphenolate mofetil (микофенолат мофетил) в 110 г прах за перорална суспензия. 5 мл от приготвената суспензия съдържат 1 г микофенолат мофетил.

За помощните вещества, виж раздел 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за перорална суспензия

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

CellSept 1 г/5 мл прах за перорална суспензия в комбинация с циклоспорин и кортикостероиди е показан за профилактика на остро отхвърляне на трансплантата при пациенти с аlogenна трансплантация на бъбреци, сърце или черен дроб.

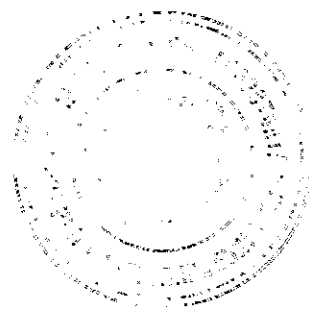
4.2. Дозировка и метод на приложение

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

Употреба при бъбречна трансплантация:

Възрастни: Пероралното лечение със CellSept 1 г/5 мл прах за перорална суспензия трябва да започне до 72 часа след трансплантацията. Препоръчаната доза при пациенти с бъбречна трансплантация е 1.0 г два пъти дневно (2 г дневна доза), т.е. 5 мл перорална суспензия два пъти дневно.

Деца и младежи (на възраст от 2 до 18 години): Препоръчаната доза CellSept 1 г/5 мл прах за перорална суспензия е 600 mg/m^2 , прилагани два пъти дневно (до максимална доза 2 г/10 мл перорална суспензия дневно). Тъй като някои нежелани реакции възникват по-често в тази възрастова група (виж раздел 4.8. Нежелани ефекти) в сравнение с възрастните, може да се наложи временно намаляване на дозата или прекъсване на лечението. При това ще трябва да се



вземе предвид съответните клинични фактори, включително тежестта на реакцията.

Деца (< 2 години): Данните относно безопасността и ефективността при деца под 2-годишна възраст са ограничени. Те са недостатъчни, за да се направят препоръки за дозиране и поради това употребата в тази възрастова група не се препоръчва.

Употреба при сърдечна трансплантация:

Възрастни: Пероралното лечение със CellCept трябва да започне до 5 дни след трансплантацията. Препоръчаната доза при пациенти със сърдечна трансплантация е 1.5 г два пъти дневно (3 г дневна доза).

Деца: Няма данни за приложение при трансплантация на сърце при деца.

Употреба при чернодробна трансплантация:

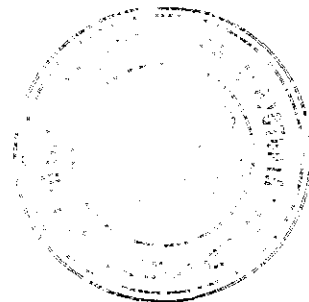
Възрастни: Интравенозното лечение със CellCept трябва да започне през първите 4 дни след трансплантацията на черен дроб. Препоръчаната доза при пациенти с чернодробна трансплантация е 1.5 г два пъти дневно (3 г дневна доза).

Деца: Няма данни за приложение при трансплантация на черен дроб при деца.

Употреба при пациенти в напреднала възраст (≥ 65 години): Препоръчаните дози от 1.0 г два пъти дневно при пациенти с бъбречна трансплантация и 1.5 г два пъти дневно при болни с трансплантация на сърце или черен дроб са подходящи за пациенти в напреднала възраст.

Употреба при бъбречно увреждане: При пациенти с трансплантация на бъбреци с тежко хронично бъбречно увреждане (скорост на гломерулната филтрация < 25 ml/min/1.73m²) 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. Фармакокинетични свойства). Няма данни при пациенти със сърдечна или чернодробна трансплантация и тежко хронично бъбречно увреждане.

Употреба при тежко чернодробно увреждане: Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с бъбречна трансплантация и тежко паренхимно заболяване на черния дроб. Няма данни при сърдечни 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 основание за коригиране на дозата на CellCept след отхвърляне на присадката при сърдечна трансплантация. Няма фармакокинетични данни при отхвърляне на чернодробна присадка.

Забележка

При необходимост CellCept 1 г/5 мл прах за перорална суспензия може да се прилага през назогастрална сонда с минимален размер 8 French (минимум 1.7 мм вътрешен диаметър).

4.3. Противопоказания

Наблюдавани реакции на свръхчувствителност към CellCept (виж раздел 4.8. Нежелани ефекти). Поради това CellCept е противопоказан при пациенти със свръхчувствителност към микофенолат мофетил или микофенолова киселина. CellCept 500 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор е противопоказан при пациенти, които са алергични към полисорбат 80.

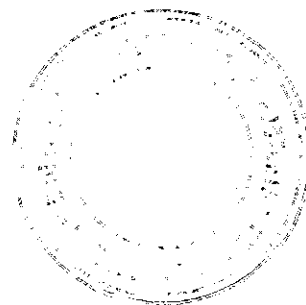
CellCept е противопоказан за употреба при кърмещи жени (виж раздел 4.6. Бременност и кърмене).

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

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. Нежелани ефекти). 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. Нежелани ефекти).

Пациентите, получаващи CellSept, трябва да се проследяват за появата на неутропения, която може да бъде свързана със самия CellSept, със съпътстващо медикаментозно лечение, вирусна инфекция или комбинация от няколко причини. Пълна кръвна картина на болните, лекувани със CellSept, трябва да се изследва всяка седмица през първия месец, два пъти месечно през втория и третия месец на лечението, след това ежесечно 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 CellSept.

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

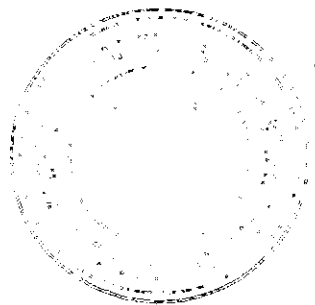
Тъй като приложението на CellSept е било свързано с повишена честота на нежелани събития от страна на храносмилателната система, включително нечести случаи на улцерация, кръвоизлив и перфорация на стомашно-чревния тракт, CellSept трябва да се прилага внимателно при пациенти с активно сериозно заболяване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

CellSept 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 CellSept да не се прилага едновременно с азатиоприн, защото такава приложение не е изследвано.

С оглед на значителното намаление на AUC на МФК от колестирамин, трябва да се внимава при едновременното приложение на CellSept с лекарства, които повлияват ентерохепаталния кръговрат, поради потенциалното намаление на ефективността на CellSept.

CellSept 1 г/5 мл прах за перорална суспензия съдържа аспартам. Поради това трябва да се внимава, ако CellSept 1 г/5 мл прах за перорална суспензия се прилага при пациенти с фенилкетонурия (виж раздел 6.1. Списък на помощните вещества).



Наличие на риск: Не е установена ползата от микофенолат мофетил в комбинация с такролимус (виж също раздел 4.5. Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие).

4.5. Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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 микофенолат мофетил и ацикловир или неговите прекурсори, напр. валацикловир, да се конкурират за тубулната секреция в бъбреците и по този начин допълнително да се увеличат концентрациите на двете лекарства.

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

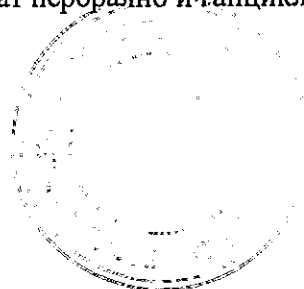
Colestyramine: след еднократно прилагане на 1.5 г микофенолат мофетил на здрави лица, на които предварително са давани 4 г колестирамин три пъти дневно в продължение на 4 дни, е наблюдавано намаление на AUC на МФК с 40% (виж раздел 4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба и раздел 5.2. Фармакокинетични свойства). При едновременно приложение трябва да се внимава поради потенциалната възможност за намаление на ефективността на CellCept.

Лекарства, които повлияват ентерохепаталния кръговрат: Трябва да се внимава при употребата на лекарства, 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. Дозировка и метод на приложение).

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. Дозировка и метод на приложение) 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 *или неговите прекурсори, напр. валацикловир*, се прилагат едновременно, трябва да се спазват препоръките за дозиране на ганцикловир и болните да се наблюдават внимателно.

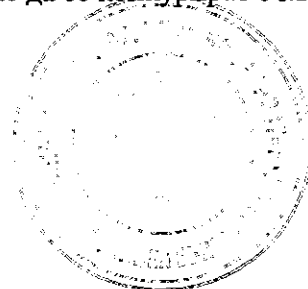
Орални контрацептиви: Фармакокинетиката и фармакодинамиката на оралните контрацептиви не са се повлияли от едновременното приложение със CellCept (виж също раздел 5.2. Фармакокинетични свойства).

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 лекарства, 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 лекарства, 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. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

4.6. Бременност и кърмене

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

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

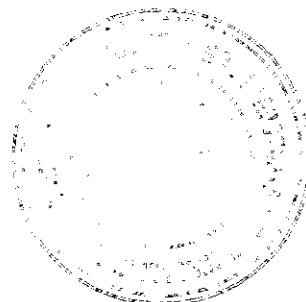
Доказано е, че микофенолат мофетил се екскретира в млякото при кърмещи плъхове. Не е известно дали лекарството се екскретира в кърмата при човека. Поради вероятността от сериозни нежелани реакции към микофенолат мофетил при кърмачетата, приложението на CellSept е противопоказано при кърмачки (виж раздел 4.3. Противопоказания).

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани специфични изследвания. 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 CellSept 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. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба).



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. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба). При контролирани клинични изпитвания при пациенти с бъбречна (2 г дневно), сърдечна или чернодробна трансплантация, проследявани в продължение на най-малко 1 година, лимфопролиферативно 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

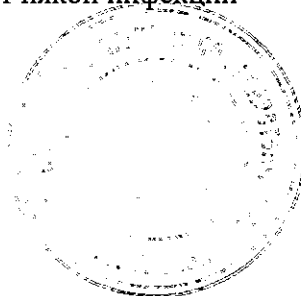
Всички пациенти са подложени на риск от опортюнистични инфекции, като рискът нараства с общото имunosупресорно натоварване (виж раздел 4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба). Повечето обичайни опортюнистични инфекции при пациенти, получаващи CellCept (2 г или 3 г дневно) 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 лекарствени 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 лекарствени 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



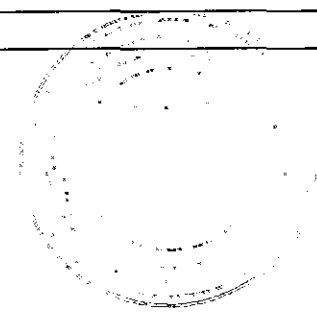
(включително заболяване с тъканна инвазия на цитомегаловирус) и вероятно от кръвоизливи в стомашно-чревния тракт и белодробен оток.

Други нежелани лекарствени реакции:

Нежеланите лекарствени реакции, вероятно или възможно свързани с приложението на CellCept, съобщени при $\geq 10\%$ и при $1 - < 10\%$ 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

Телесна система		Нежелани лекарствени реакции
Организъм като цяло	$\geq 10\%$	Сепсис
	$1 - < 10\%$	Монилиаза, инфекция, <i>фебрилитет</i> , тръпки, неразположение, главоболие, грипоподобен синдром, болка, астения, загуба на тегло, оток
Кръвна и лимфна система	$\geq 10\%$	Левкопения, тромбоцитопения, анемия
	$1 - < 10\%$	Панцитопения, левкоцитоза
Пикочно-полова система	$\geq 10\%$	Инфекция на пикочните пътища
	$1 - < 10\%$	Вагинална монилиаза, абнормна бъбречна функция, повишен <i>креатинин</i> , <i>повишена урея</i>
Сърдечно-съдова система	$\geq 10\%$	-
	$1 - < 10\%$	Хипотония, хипертония, тахикардия, вазодилатация
Метаболитни/хранителни нарушения	$\geq 10\%$	-
	$1 - < 10\%$	Хиперкалиемия, ацидоза, хипокалиемия, хипомагнезиемия, хипокалциемия, хиперхолестеролемия, подагра, хиперлипемия, повишена алкална фосфатаза, хипергликемия, хипофосфатемия, хиперурикемия, повишена <i>лактатдехидрогеназа</i>
Стомашно-чревна система	$\geq 10\%$	Монилиаза, повръщане, диария, гадене, коремна болка
	$1 - < 10\%$	Кръвоизлив от стомашно-чревния тракт, перитонит, стомашна язва, дуоденална язва, колит, инфекция, илеус, стоматит, гастрит, гастроентерит, анорексия, езофагит, диспепсия, запек, метеоризъм, уриване
Чернодробни нарушения	$\geq 10\%$	-
	$1 - < 10\%$	Хепатит, жълтеница, билирубинемия, повишаване на ензимите
Дихателна система	$\geq 10\%$	-
	$1 - < 10\%$	Пневмония, инфекция, монилиаза, <i>диспнея</i> , <i>синусит</i> , бронхит, фарингит, плеврален излив, засилване на кашлицата, ринит,
Кожа и кожни придатъци	$\geq 10\%$	Herpes simplex, herpes zoster,
	$1 - < 10\%$	Карцином, монилиаза, микотичен дерматит, акне, обрив, алопеция, хипертрофия, доброкачествени неоплазии
Нервна система	$\geq 10\%$	-
	$1 - < 10\%$	Гърчове, депресия, объркване, агитация, тревожност, хипертония, замайване, абнормно мислене, тремор, парестезия, безсъние, сънливост
Мускуло-скелетна	$\geq 10\%$	-



система	1 - < 10%	Миастения, артралгия
Сензорни органи	≥ 10%	-
	1 - < 10%	Дисгеузия

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.

Следните нежелани ефекти са наблюдавани след излизането на пазара:

Видовете нежелани лекарствени реакции, които се съобщават след излизането на CellCept на пазара, са подобни на отбелязаните по време на контролираните клинични изпитвания с бъбречна, сърдечна 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 имunosупресията: сериозни животозаплашващи инфекции, включващи менингит, инфекциозен ендокардит, туберкулоза и атипична микобактериална инфекция. Има съобщения и за някои случаи на агранулоцитоза. При някои пациенти се съобщава за неутропения, поради това се препоръчва редовно проследяване на болните, лекувани със CellCept (виж раздел 4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба).

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

4.9. Предозиране

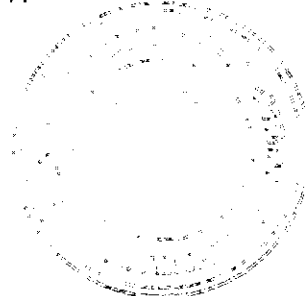
Опитът с предозиране на CellCept при хора е много ограничен. Събитията, получени със съобщенията за предозиране, не излизат извън познатия профил на безопасност на лекарството.

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: имunosупресор; 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

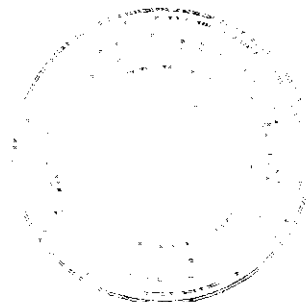
След перорално приложение микофенолат мофетил се резорбира бързо и в голяма степен и се подлага на пълен пресистемен метаболизъм до активния метаболит МКФ. Както се доказва чрез потискането на остроото отхвърляне след бъбречна трансплантация, имunosупресивната активност на CellCept корелира с концентрацията на МФК. Средната бионаличност на пероралния микофенолат мофетил, основаваща се на АUC на МФК, е 94% от интравенозно приложения микофенолат мофетил. Храната не повлиява степента на резорбция (АUC на МФК), когато микофенолат мофетил се прилага в дози от 1.5 г два пъти дневно на пациенти с трансплантация на бъбреците. C_{max} на МФК обаче е била намалена с 40% при наличие на храна. След перорално приложение микофенолат мофетил не се измерва системно в плазмата. В концентрации от клинично значение МФК се свързва с плазмените албумини в 97%.

В резултат от енторохепаталния 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 АUC на МФК с приблизително 40% което показва, че енторохепаталният кръговрат е значителен.

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

Незначително количество от лекарството (< 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).

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 ml/min/1.73 m²) 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 обаче 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 със сърдечна или чернодробна трансплантация и тежко хронично бъбречно увреждане.

Забавено функциониране на присадения бъбрек:

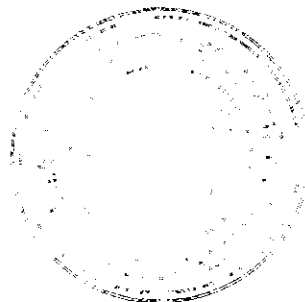
При болни със забавено постоперативно функциониране на присадката средната AUC₀₋₁₂ на МФК е била сравнима с наблюдаваната при пациенти без забавяне на функционирането. Средната AUC₀₋₁₂ на МФКГ е била 2-3 пъти по-голяма отколкото при болни след трансплантация без забавяне на функционирането на присадката. 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.

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

Оценявани са фармакокинетичните показатели при 49 деца с бъбречна трансплантация, лекувани с 600 mg/m² микофенолат мофетил два пъти дневно. При тази доза са достигнати стойности на AUC на МФК подобни на тези при възрастни с трансплантация на бъбреци, получавали 1 g два пъти дневно в ранния и късния пост-трансплантационен период. Вътре във възрастовите групи стойностите на AUC на МФК в ранния и късния пост-трансплантационен период са били подобни.



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. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие). 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 потискащия 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 и 1.3-2 пъти по-висока от системната експозиция (AUC или C_{max}), установена при пациенти със сърдечна трансплантация при препоръчваната клинична доза от 3 г дневно.

Два теста за генотоксичност (in vitro тест с миша лимфома и in vivo микронуклеус тест върху костен мозък на мишки) са демонстрирали, че микофенолат мофетил има потенциал да предизвика хромозомни аберации. Тези ефекти може да са свързани с фармакодинамичния начин на действие, т.е. с инхибиране на нуклеотидната синтеза в чувствителните клетки. Други тестове in vitro 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 пациенти с бъбречна трансплантация и 1.3-2 пъти клиничната експозиция при препоръчваната клинична доза от 3 г дневно при пациенти със сърдечна трансплантация. 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 при пациенти с бъбречна трансплантация и приблизително 0.3 пъти клиничната експозиция при препоръчваната клинична доза от 3 г дневно при пациенти със сърдечна трансплантация. 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 при пациенти с бъбречна трансплантация и приблизително 0.3 пъти клиничната експозиция при препоръчваната клинична доза от 3 г дневно при пациенти със сърдечна трансплантация.

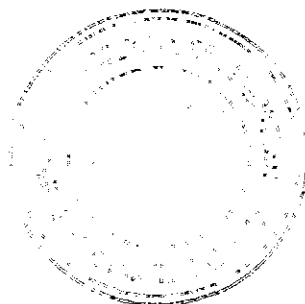
Виж раздел 4.6. Употреба при бременност и кърмене.

Хемопоеичната 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 препоръчваната доза от 2 г дневно при реципиенти на бъбречни трансплантати. Стомашно-чревни ефекти са били наблюдавани в кучета при нива на системна експозиция равни или по-малки от клиничната експозиция при препоръчваната 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. Нежелани ефекти).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Помощните вещества на CellSept 1 г/5 мл прах за перорална суспензия са: sorbitol, silica colloidal anhydrous, sodium citrate, soybean lecithin, mixed fruit flavour, xanthan gum, aspartame (E951), methyl parahydroxybenzoate (E218) и citric acid anhydrous.



Аспартам съдържа фенилаланин, еквивалентен на 2.78 мг на 5 мл суспензия.

6.2. Несъвместимости

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

Срокът на годност на праха за перорална суспензия е две години.

Срокът на годност на приготвената суспензия е два месеца.

6.4. Специални предпазни мерки при съхранение

Прах за перорална суспензия и приготвената суспензия: да не се съхраняват при температура над 30°C.

6.5. Естество и съдържание на опаковката

Всяка бутилка съдържа 110 г прах за перорална суспензия. Когато се приготви за употреба, обемът на суспензията е 175 мл, които осигуряват използваем обем 160-165 мл.

Осигуряват се също адаптор към бутилката и 2 дозатора.

6.6. Инструкции за употреба и работа и изхвърляне на продукта (ако е подходящо)

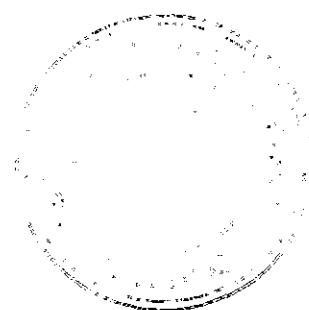
Тъй като микофенолат мофетил е показал тератогенна активност при плъхове и зайци, трябва да се избягва вдишване или директен контакт на сухия прах с кожата или лигавиците, както и директен контакт с приготвената суспензия. Ако настъпи такъв контакт, мястото трябва да се измие обилно с вода и сапун, очите да се промият с обикновена вода.

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

Препоръчва се CellSept 1 г/5 мл прах за перорална суспензия да се приготви от фармацевт преди отпускането му на пациента.

Приготвяне на суспензията

1. Разтърсете затворената бутилка няколко пъти, за да се разрохка прахът.
2. Отмерете 94 мл пречистена вода с градуиран цилиндър.
3. Прибавете приблизително половината от цялото количество пречистена вода в бутилката и разклатете затворената бутилка добре в продължение на около 1 минута.



4. Добавете остатъка от водата и разклатете затворената бутилка добре за около 1 минута.
5. Махнете капачката, осигурена против отваряне от деца, и пъхнете адаптора на бутилката в гърлото ѝ.
6. Затворете плътно бутилката с капачката, осигурена против отваряне от деца. Това ще осигури правилно положение на адаптора в бутилката и невъзможността от отварянето ѝ от деца.
7. Напишете датата на изтичане на срока на годност на приготвената суспензия върху етикета на бутилката. (Срокът годност на приготвената суспензия е два месеца).

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рош България ЕООД, ул."Бяло поле" 16, 1618 София, България.

**8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА И
РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР В БЪЛГАРИЯ**

П-5472/14.06.2002г. Регистрационен № 20020491/14.06.2002г.

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

14 юни, 2002 г.

