

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

CellCept 250 mg твърди капсули

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула съдържа 250 mg микофенолат мофетил (mycophenolate mofetil).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капсули, твърди (капсули)

Продълговати, синьо/кафяви, с черен надпис „CellCept 250“ върху капачето на капсулата и „Roche“ върху тялото на капсулата.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

CellCept е показан в комбинация с циклоспорин и кортикостероиди за профилактика на остро отхвърляне на трансплантата при пациенти с алогенна трансплантация на бъбрек, сърце или черен дроб.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

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

#### Дозировка

#### Употреба при бъбречна трансплантация

#### *Възрастни*

Лечението трябва да се започне до 72 часа след трансплантацията. Препоръчителната доза при пациенти с бъбречна трансплантация е 1 g, приложена два пъти дневно (2 g дневна доза).

#### *Педиатрична популация на възраст от 2 до 18 години*

Препоръчителната доза микофенолат мофетил е  $600 \text{ mg/m}^2$ , прилагана перорално два пъти дневно (до максимална доза 2 g дневно). Капсулите трябва да се предписват само на пациенти с телесна повърхност поне  $1,25 \text{ m}^2$ . На пациенти с телесна повърхност от  $1,25$  до  $1,5 \text{ m}^2$  може да се предписват микофенолат мофетил капсули в доза от 750 mg два пъти дневно (1,5 g дневна доза). На пациенти с телесна повърхност над  $1,5 \text{ m}^2$  може да се предписват микофенолат мофетил капсули в доза от 1 g два пъти дневно (2 g дневна доза). Тъй като някои нежелани реакции възникват по-често в тази възрастова група (вж. точка 4.8) в сравнение с възрастните, може да се наложи временно намаляване на дозата или прекъсване на лечението; при това ще трябва да се вземат предвид съответните клинични фактори, включително тежестта на реакцията.

#### *Педиатрична популация < 2 години*

Данните относно безопасността и ефикасността при деца под 2-годишна възраст са ограничени. Те са недостатъчни, за да се направят препоръки за дозировката и поради това употребата в тази възрастова група не се препоръчва.

### Употреба при сърдечна трансплантация

#### *Възрастни*

Лечението трябва да се започне до 5 дни след трансплантацията. Препоръчителната доза при пациенти със сърдечна трансплантация е 1,5 g, приложена два пъти дневно (3 g дневна доза).

#### *Педиатрична популация*

Липсват данни при педиатрични пациенти със сърдечна трансплантация.

### Употреба при чернодробна трансплантация

#### *Възрастни*

Интравенозното (i.v.) лечение със CellCept трябва да се приложи през първите 4 дни след трансплантацията на черен дроб, като пероралното лечение със CellCept трябва да започне колкото се може по-скоро след като пациентът може да го понесе. Препоръчителната перорална доза при пациенти с чернодробна трансплантация е 1,5 g, приложена два пъти дневно (3 g дневна доза).

#### *Педиатрична популация*

Липсват данни при педиатрични пациенти с чернодробна трансплантация.

### Употреба при специални популации

#### *Старческа възраст*

Препоръчителната доза 1 g, приложена два пъти дневно при пациенти с бъбречна трансплантация, и 1,5 g два пъти дневно при пациенти с трансплантация на сърце или черен дроб е подходяща при пациенти в старческа възраст.

#### *Бъбречно увреждане*

При пациенти с бъбречна трансплантация с тежко хронично бъбречно увреждане (скорост на гломерулната филтрация < 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) извън периода непосредствено след трансплантацията трябва да се избягват дози по-високи от 1 g, прилаган 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 (вж. точка 5.2). Няма данни при пациенти със сърдечна или чернодробна трансплантация и тежко хронично бъбречно увреждане.

#### *Тежко чернодробно увреждане*

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с бъбречна трансплантация и тежко паренхимно заболяване на черния дроб. Няма данни при пациенти със сърдечна трансплантация и тежко паренхимно заболяване на черния дроб.

#### *Лечение по време на епизоди на отхвърляне*

Микофенолова киселина (МФК) 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 сърдечен трансплантат. Няма фармакокинетични данни при отхвърляне на чернодробен трансплантат.

#### *Педиатрична популация*

Липсват данни за лечение на първо или рефрактерно отхвърляне при педиатрични пациенти с трансплантация.

## Начин на приложение

### За перорално приложение

*Предпазни мерки, които трябва да бъдат взети преди работа със или приложение на лекарствения продукт*

Тъй като микофенолат мофетил е показал тератогенни ефекти при плъхове и зайци, капсулите не трябва да се отварят или разчупват, за да се избегне вдишване или директен контакт с кожата или лигавиците на праха, съдържащ се в капсулите. Ако настъпи такъв контакт, измийте обилно мястото със сапун и вода; изплакнете очите с чиста вода.

### **4.3 Противопоказания**

- CellCept не трябва да се прилага при пациенти със свръхчувствителност към микофенолат мофетил, микофенолова киселина, или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1. Наблюдавани са реакции на свръхчувствителност към CellCept (вж. точка 4.8).
- CellCept не трябва да се прилага при жени с детероден потенциал, които не използват високо ефективни контрацептивни методи (вж. точка 4.6).
- Не трябва да се започва терапия със CellCept при жени с детероден потенциал, без представяне на резултати от тест за бременност, за да се изключи нежелана употреба по време на бременност (вж. точка 4.6).
- CellCept не трябва да се използва по време на бременност, освен ако няма друго подходящо алтернативно лечение за предотвратяване на отхвърлянето на трансплантата (вж. точка 4.6).
- CellCept не трябва да се прилага при жени, които кърмят (вж. точка 4.6).

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Неоплазми

Пациентите, получаващи имunosупресивна терапия в комбинация с други лекарствени продукти, включително CellCept, са подложени на повишен риск от развитие на лимфоми и други злокачествени заболявания, особено на кожата (вж. точка 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 рак на кожата трябва да се ограничи излагането на слънчева светлина и UV облъчване, като се носи защитно облекло и се използва слънцезащитен продукт с висок защитен фактор.

#### Инфекции

Пациенти, лекувани с имunosупресори, включително CellCept, са изложени на повишен риск от опортюнистични инфекции (бактериални, гъбични, вирусни и протозойни), инфекции с летален изход и сепсис (вж. точка 4.8). Такива инфекции са реактивация на латентни вирусни инфекции, като хепатит В или хепатит С и инфекции причинени от полиомавируси (нефропатия, свързана с ВК вирус, прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ), свързана с JC вирус). Докладвани са случаи на хепатит вследствие на реактивация на хепатит В и хепатит С при пациенти-носители, които са лекувани с имunosупресори. Тези инфекции често са свързани с висока обща имunosупресивна обремененост и може да доведат до сериозни или летални състояния, които лекарите трябва да имат предвид в диференциалната диагноза при имunosупресирани пациенти с влошаваща се бъбречна функция или неврологични симптоми. Микофеноловата киселина има цитостатичен ефект върху В- и Т-

лимфоцитите, поради което е възможно по-тежко протичане на COVID-19 и трябва да се обмислят възможности за предприемане на съответни клинични мерки.

Има съобщения за хипогамаглобулинемия във връзка с рецидивиращи инфекции при пациенти, получаващи CellCept в комбинация с други имunosупресори. В някои от тези случаи, преминаването от CellCept към алтернативен имunosупресор води до нормализиране на серумните нива на IgG. При пациентите на CellCept, които развиват рецидивиращи инфекции, трябва да се измерват серумните имуноглобулини. В случай на продължителна, клинично значима хипогамаглобулинемия, трябва да се обмисли подходящо клинично действие като се има предвид мощния цитостатичен ефект на микофеноловата киселина върху Т- и В-лимфоцитите.

Има публикувани съобщения за бронхиектазии при възрастни и деца, които получават CellCept в комбинация с други имunosупресори. В някои от тези случаи преминаването от CellCept към друг имunosупресор води до подобрение на респираторните симптоми. Рискът от бронхиектазии може да е свързан с хипогамаглобулинемия или с непосредствен ефект върху белия дроб. Има също изолирани съобщения за интерстициална белодробна болест и белодробна фиброза, някои от които са били фатални (вж. точка 4.8). Препоръчва се да се изследват пациентите, които развиват персистиращи белодробни симптоми като кашлица и диспнея.

### Кръв и имунна система

Пациентите, получаващи CellCept, трябва да се проследяват за проява на неутропения, която може да бъде свързана със самия CellCept, със съпътстващо медикаментозно лечение, вирусни инфекции или комбинация от тези причини. Пълна кръвна картина на пациентите, лекувани със CellCept, трябва да се прави 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.

Съобщават се случаи на чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК) при пациенти, лекувани със CellCept в комбинация с други имunosупресори. Механизмът на ЧАЧКК, индуцирана от микофенолат мофетил, не е известен. ЧАЧКК може да отзвучи при намаляване на дозата или преустановяване на лечението със CellCept. Промени в терапията със CellCept трябва да се предприемат само при съответно наблюдение на реципиентите на трансплантати, за да се сведе до минимум риска от отхвърляне на присадката (вж. точка 4.8).

Пациентите, получаващи CellCept трябва да бъдат инструктирани да съобщават незабавно за всеки признак на инфекция, неочаквано посиняване, кървене, или други прояви на костномозъчна недостатъчност.

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 (вж. точка 4.5). Противогрипната ваксина може да бъде от полза. Предписващите лекари трябва да направят справка с националните указания за противогрипна ваксинация.

### Стомашно-чревни

Приложението на CellCept е свързано с повишена честота на нежелани събития от страна на храносмилателната система, включително нечести случаи на улцерация на стомашно-чревния тракт, кръвоизлив и перфорация. 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, приложението му трябва да се избягва при пациенти с рядка наследствена недостатъчност на

хипоксантин-гуанин фосфорибозил-трансферазата (HGPRT), като синдром на Lesch-Nyhan и Kelley-Seegmiller.

### Взаимодействия

Необходимо е повишено внимание при преминаване на комбинираната терапия от схеми, съдържащи имunosупресори, които повлияват ентерохепаталния кръговрат на МФК, напр. циклоспорин, към други, които са лишени от този ефект, напр. такролимус, сиролимус, белатацепт, или обратно, тъй като това може да доведе до промени в експозицията на МФК. Лекарства, които повлияват ентерохепаталния цикъл на МФК (напр. колестирамин, антибиотици), трябва да се използват с повишено внимание поради потенциала им за намаляване на плазмените нива и ефикасността на CellCept (вж. също точка 4.5). При промяна на комбинираната терапия (напр. от схеми с циклоспорин на такива с такролимус или обратно) може да бъде подходящо да се проведе терапевтичен лекарствен мониторинг на МФК или да се осигури адекватна имunosупресия при пациенти с висок имунологичен риск (напр. риск от отхвърляне, лечение с антибиотици, добавяне или премахване на взаимодействащи лекарства).

Препоръчва се CellCept да не се прилага съпътстващо с азатиоприн, защото такова съпътстващо приложение не е проучено.

Съотношението риск/полза на микофенолат мофетил в комбинация със сиролимус не е установено (вж. също точка 4.5).

### Специални популации

Пациентите в старческа възраст в сравнение с по-младите индивиди, могат да бъдат изложени на повишен риск от нежелани реакции, като някои инфекции (включително заболяване с тъканна инвазия на цитомегаловирус) и евентуално стомашно-чревен кръвоизлив и белодробен оток (вж. точка 4.8).

### Тератогенни ефекти

Микофенолат е силен тератоген при хора. Има съобщения за спонтанни аборти (честота 45% до 49%) и вродени малформации (изчислена честота 23% до 27%) след експозиция на ММФ по време на бременност. Следователно, CellCept е противопоказан по време на бременност освен ако няма друго подходящо алтернативно лечение за предотвратяване на отхвърлянето на трансплантата. Пациентите жени с детероден потенциал трябва да бъдат информирани за рисковете и да спазват препоръките, дадени в точка 4.6 (напр. контрацептивни методи, тестове за бременност) преди, по време на и след лечението със CellCept. Лекарите трябва да гарантират, че жените, приемащи микофенолат, са наясно с рисковете за увреждане на бебето, необходимостта от ефективна контрацепция и необходимостта незабавно да се консултират със своя лекар, ако съществува възможност за забременяване.

### Контрацепция (вж. точка 4.6)

Поради силните клинични доказателства, показващи висок риск от аборт и вродени малформации при използване на микофенолат мофетил при бременност, трябва да се положат всички усилия, за да се избегне бременност по време на лечението. Поради това, жените с детероден потенциал трябва да използват най-малко една форма на надеждна контрацепция (вж. точка 4.3) преди започване на лечението със CellCept, по време на лечението и в продължение на шест седмици след преустановяване на лечението освен ако избраният метод на контрацепция е въздържание. За предпочитане е да се приложат две допълващи се форми на контрацепция едновременно, за да се сведе до минимум възможността за неуспех на контрацепцията и нежелана бременност.

За съвет за контрацепция при мъже вижте точка 4.6.

## Обучителни материали

За да се подпомогнат пациентите да избегнат фетална експозиция на микофенолат и за да се осигури допълнителна важна информация за безопасност, Притежателят на разрешението за употреба ще предостави обучителни материали на медицинските специалисти. В обучителните материали ще се подсилат предупрежденията относно тератогенността на микофенолат, ще се даде съвет за контрацепция преди започването на терапията и указания относно необходимостта от изследване за бременност. Лекарят трябва да дава пълна информация за пациента относно тератогенния риск и мерките за предпазване от забременяване на жените с детероден потенциал и на пациентите мъже, ако е подходящо.

### Допълнителни предпазни мерки

Пациентите не трябва да даряват кръв по време на лечението или в рамките на поне 6 седмици след прекратяване приема на микофенолат. Мъжете не трябва да бъдат донори на сперма по време на лечението или в рамките на поне 90 дни след прекратяване приема на микофенолат.

### Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на капсула, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

### Ацикловир

Наблюдавани са по-високи нива на плазмени концентрации на ацикловир, когато микофенолат мофетил е прилаган с ацикловир, отколкото при самостоятелно приложение на ацикловир. Промените във фармакокинетиката на МФКГ (фенолов глюкуронид на МФК) (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 и по този начин допълнително да се увеличат концентрациите на двете лекарства.

### Антиациди и инхибитори на протонната помпа (ИПП)

Наблюдавана е намалена експозиция на МФК, когато антиациди като магнезиев и алуминиев хидроксид, и ИПП, включително лансопразол и пантопразол, се прилагат със CellSept. Не са наблюдавани значими разлики при сравняване на честотата на отхвърляне на трансплантата или честотата на загуба на присадката между пациентите на CellSept, приемащи ИПП и пациентите на CellSept, които не приемат ИПП. Тези данни подкрепят екстраполирането на тези резултати върху всички антиациди, тъй като намаляването на експозицията при едновременно приложение на CellSept с магнезиев и алуминиев хидроксид е значително по-малко, отколкото при едновременно приложение на CellSept с ИПП.

### Лекарствени продукти, които повлияват ентерохепаталния кръговрат (напр. колестирамин, циклоспорин А, антибиотици)

Трябва да се внимава при употребата на лекарствени продукти, които повлияват ентерохепаталния кръговрат, поради възможността за намаление на ефикасността на CellSept.

### Колестирамин

След единична доза 1,5 g микофенолат мофетил на здрави лица, на които предварително са давани 4 g колестирамин три пъти дневно в продължение на 4 дни, е наблюдавано намаление на AUC на МФК с 40% (вж. точка 4.4 и точка 5.2). При съпътстващо приложение трябва да се внимава поради възможността за намаление на ефикасността на CellSept.

### Циклоспорин А

Фармакокинетиката на циклоспорин А (CsA) не се повлиява от микофенолат мофетил. Напротив, ако се прекрати едновременното лечение с CsA, трябва да се очаква повишаване на

AUC на МФК с около 30%. CsA повлиява ентерохепаталния кръговрат на МФК, което води до намалена експозиция на МФК с 30-50% при пациенти с бъбречна трансплантация, лекувани със CellCept и CsA, в сравнение с пациенти, приемащи сиролимус или белатацепт и подобни дози CellCept (вж. също точка 4.4). От друга страна, трябва да се очакват промени в експозицията на МФК при преминаване на пациентите от CsA към един от имunosупресорите, които не повлияват ентерохепаталния цикъл на МФК.

Антибиотиците, елиминиращи бактериите, продуциращи  $\beta$ -глюкуронидаза в червата (напр. класовете антибиотици аминогликозиди, цефалоспорици, флуорохинолони и пеницилици), може да повлияят ентерохепаталния кръговрат на МФКГ/МФК, като това води до намалена системна експозиция на МФК. Има информация за следните антибиотици:

#### Ципрофлоксацин или амоксицилин плюс клавуланова киселина

Съобщава се за намаляване на най-ниските концентрации на МФК с около 50% при реципиенти на бъбречен трансплантат в дните непосредствено след започване на перорален ципрофлоксацин или амоксицилин плюс клавуланова киселина. Наблюдава се тенденция за намаляване на този ефект при продължителна употреба на антибиотиците и отзвучаване до няколко дни след прекратяването на антибиотика. Промените в най-ниските нива може да не отразяват точно промените в общата експозиция на МФК. Поради това промяна в дозата на CellCept обикновено няма да е необходима при липса на клинични данни за нарушена функция на присадката. Трябва да се извършва обаче стриктно клинично наблюдение по време на лечението с комбинацията и малко след антибиотичната терапия.

#### Норфлоксацин и метронидазол

При здрави доброволци не е наблюдавано значимо взаимодействие, когато CellCept е прилаган едновременно с норфлоксацин или с метронидазол. Но комбинацията на норфлоксацин и метронидазол намалява експозицията на МФК с около 30% след единична доза CellCept.

#### Триметоприм/сулфаметоксазол

Не е наблюдаван ефект върху бионаличността на МФК.

#### Лекарствени продукти, които повлияват глюкуронирането (напр. изавуконазол, телмисартан)

Съпътстващото приложение на лекарства, повлияващи глюкуронирането на МФК, може да промени експозицията на МФК. Поради това се препоръчва повишено внимание, когато тези лекарства се прилагат едновременно със CellCept.

#### Изавуконазол

Повишение на експозицията ( $AUC_{0-\infty}$ ) на МФК с 35% е наблюдавано при съпътстващо приложение с изавуконазол.

#### Телмисартан

Съпътстващото приложение на телмисартан и CellCept води до намаляване на концентрациите на МФК с около 30%. Телмисартан променя елиминирането на МФК, като засилва експресията на PPAR гама (пероксизом пролифератор-активиран рецептор гама), което от своя страна води до повишена експресия и активност на уридин дифосфат изоформа 1A9 на глюкуронил трансферазата (UGT1A9). При сравняване на честотите на отхвърляне на трансплантата, честотите на загуба на присадката или профилът на нежелани събития при пациентите на CellCept със и без едновременно лечение с телмисартан, не са наблюдавани клинични последици от фармакокинетичното взаимодействие от типа лекарство-лекарство.

#### Ганцикловир

Въз основа на резултатите от едно изследване с еднократно приложение на препоръчителните дози микофенолат перорално и ганцикловир интравенозно и известните ефекти на бъбречното увреждане върху фармакокинетиката на CellCept (вж. точка 4.2) и ганцикловир, се очаква, 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. валганцикловир, се прилагат едновременно, трябва да се спазват препоръките за дозиране на ганцикловир и пациентите трябва да се наблюдават внимателно.

#### Перорални контрацептиви

Фармакодинамиката и фармакокинетиката на пероралните контрацептиви не се повлияват в клинично значима степен от едновременното приложение със CellCept (вж. също точка 5.2).

#### Рифампицин

Съпътстващото приложение на CellCept и рифампицин е довело до намалена експозиция на МФК ( $AUC_{0-12ч}$ ) с 18% до 70% и при пациенти, които не приемат циклоспорин. Препоръчва се да се мониторира нивата на експозиция на МФК и съответно да се коригират дозите на CellCept за поддържане на клинична ефикасност при едновременно приложение на рифампицин.

#### Севеламер

Наблюдавано е понижаване на  $C_{max}$  и  $AUC_{0-12ч}$  на МФК съответно с 30% и 25% при едновременно приложение на CellCept и севеламер без някакво клинично значение (т.е. отхвърляне на присадката). Препоръчително е все пак да се прилага CellCept поне един час преди или три часа след прием на севеламер, за да се сведе до минимум ефектът върху резорбцията на МФК. Няма данни за приложението на CellCept с други фосфат-свързващи вещества, освен севеламер.

#### Такролимус

При пациенти с чернодробна трансплантация, при които е започнато лечение със CellCept и такролимус,  $AUC$  и  $C_{max}$  на МФК, активният метаболит на CellCept, не са били значимо повлияни при едновременно приложение с такролимус. Напротив, наблюдавано е повишение с приблизително 20% на  $AUC$  на такролимус при многократно приложение на CellCept (1,5 g два пъти дневно) на пациенти с чернодробна трансплантация, приемащи такролимус. При пациенти с бъбречна трансплантация, обаче, концентрацията на такролимус изглежда не се променя от CellCept (вж. също точка 4.4).

#### Живи ваксини

Живи ваксини не трябва да се прилагат при пациенти с нарушен имунен отговор. Антитяло-отговорът към други ваксини може да бъде намален (вж. също точка 4.4).

#### Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

#### Потенциални взаимодействия

Едновременното приложение на пробенецид с микофенолат мофетил при 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.

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Жени с детероден потенциал

Трябва да се избягва бременност, докато се приема микофенолат. Поради това, жените с детероден потенциал трябва да използват най-малко една форма на надеждна контрацепция (вж. точка 4.3), преди да започнат терапия със CellCept, по време на лечението и в продължение на шест седмици след преустановяване на лечението освен ако избраният метод на контрацепция е въздържание. За предпочитане е да се приложат едновременно две допълващи се форми на контрацепция.

## Бременност

CellSert е противопоказан по време на бременност, освен ако няма друго подходящо алтернативно лечение за предотвратяване на отхвърлянето на трансплантата. Лечението не трябва да се започва без да е налице отрицателен тест за бременност, за да се изключи нежелана употреба по време на бременност.

Пациентите жени с репродуктивен потенциал трябва да бъдат информирани за повишения риск от загуба на плода и вродени малформации в началото на лечението и трябва да бъдат консултирани по отношение на предпазването от забременяване и семейно планиране.

Преди да започнат терапия със CellSert, жените с детероден потенциал трябва да имат два отрицателни резултата от серумен или уринен тест за бременност с чувствителност най-малко 25 mIU/ml, за да се изключи неволна експозиция на плода на микофенолат. Препоръчва се 8 – 10 дни след първия тест да се извърши втори тест. При трансплантация на органи от починали донори, ако не е възможно да се извършат два теста през 8-10 дни преди да се започне лечението (поради времето, свързано с наличността на органите за трансплантация), тест за бременност трябва да се извърши непосредствено преди започване на лечението, а още един тест - след 8-10 дни. Тестовите за бременност трябва да се повторят, ако е клинично необходимо (напр. след съобщаване за някакъв пропуск в контрацепцията). Резултатите от всички тестове за бременност трябва да се обсъждат с пациента. Пациентите трябва да се инструктират да се консултират незабавно с лекуващия си лекар при настъпване на бременност.

Микофенолат е мощен тератоген за човека, като съществува повишен риск от спонтанни аборти и вродени малформации в случай на експозиция по време на бременност;

- съобщават се спонтанни аборти при 45-49% от бременните жени с експозиция на микофенолат мофетил, в сравнение с честота между 12 и 33% при болни с трансплантация на солидни органи, лекувани с имunosупресори, различни от микофенолат мофетил.
- Въз основа на съобщения от литературата, малформации са се появили при 23 до 27% от живите раждания при жени с експозиция на микофенолат мофетил по време на бременност (в сравнение с 2 до 3% от живите раждания в общата популация и приблизително 4 до 5% от живите раждания при реципиенти с трансплантация на солидни органи, лекувани с имunosупресори, различни от микофенолат мофетил).

При постмаркетинговата употреба са наблюдавани вродени малформации, включително съобщения за множествени малформации при деца на пациентки с експозиция на CellSert в комбинация с други имunosупресори по време на бременността. Най-често се съобщават следните малформации:

- Аномалии на ухото (напр. патологично оформено или липсващо външно ухо), атрезия на външния слухов канал (средно ухо);
- Лицеви малформации, като цепка на устната и небцето (заешка устна, вълча уста), микрогнатия и хипертелоризъм на орбитите;
- Аномалии на очите (напр. колобома);
- Вродено сърдечно заболяване, като дефекти на предсърдния и камерния септум;
- Малформации на пръстите (напр. полидактилия, синдактилия);
- Трахео-езофагеални малформации (напр. атрезия на хранопровода);
- Малформации на нервната система като spina bifida;
- Аномалии на бъбреците.

В допълнение има отделни съобщения за следните малформации:

- Микрофталмия;
- Вродена киста на хориоидния плексус;
- Агенезия на septum pellucidum;
- Агенезия на обонятелния нерв.

Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

### Кърмене

Ограничени данни показват, че микофеноловата киселина се екскретира в кърмата. Поради вероятността от сериозни нежелани реакции към микофеноловата киселина при кърмачетата, приложението на CellCept е противопоказано при кърмачки (вж. точка 4.3).

### Мъже

Ограничените налични клинични данни не показват повишен риск от малформации или аборт след експозиция на бащата на микофенолат мофетил.

МФК е мощен тератоген. Не е известно дали МФК присъства в спермата. Изчисления, основаващи се на данни при животни, показват, че максималното количество МФК, което потенциално може да се пренесе в жена, е толкова ниско, че би било много малко вероятно да окаже ефект. При проучвания при животни е доказано, че микофенолат е генотоксичен в концентрации само малко надхвърлящи терапевтичните експозиции при хора, така че рискът от генотоксични ефекти върху сперматозоидите не може да се изключи напълно.

Поради това се препоръчват следните предпазни мерки: препоръчва се сексуално активните пациенти мъже или техните партньорки да използват надеждна контрацепция по време на лечението на пациента мъж и в продължение най-малко на 90 дни след прекратяване приема на микофенолат мофетил. Пациентите мъже с репродуктивен потенциал трябва да бъдат уведомени и да обсъдят с квалифициран медицински специалист потенциалните рискове, свързани със зачеване на дете.

### Фертилитет

Микофенолат мофетил не оказва ефект върху фертилитета на мъжки плъхове при перорални дози до 20 mg/kg/ден. Системната експозиция при тази доза е 2 – 3 пъти по-висока от клиничната експозиция при препоръчителната клинична доза 2 g/ден при пациенти с бъбречна трансплантация и 1,3 – 2 пъти по-висока от клиничната експозиция при препоръчителната клинична доза 3 g/ден при пациенти със сърдечна трансплантация. В проучване за фертилитета и репродукцията, проведено при женски плъхове, перорални дози 4,5 mg/kg/ден предизвикват малформации (включително анофтальмия, агнатия и хидроцефалия) в потомството от първо поколение при липса на токсичност за майката. Системната експозиция при тази доза е приблизително 0,5 пъти по-висока от клиничната експозиция при препоръчителната клинична доза 2 g/ден при пациенти с бъбречна трансплантация и приблизително 0,3 пъти по-висока от клиничната експозиция при препоръчителната клинична доза 3 g/ден при пациенти със сърдечна трансплантация. Не се наблюдават ефекти върху фертилитета или репродуктивните показатели при майките или в последващото поколение.

## **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

CellCept повлиява в умерена степен способността за шофиране и работа с машини. CellCept може да причини сънливост, объркване, замаяност, тремор или хипотония и поради това пациентите се съветват да внимават, когато шофират или работят с машини.

## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

### Резюме на профила на безопасност

Диария (до 52,6%), левкопения (до 45,8%), бактериални инфекции (до 39,9%) и повръщане (до 39,1%) са сред най-честите и/или сериозни нежелани реакции, свързани с приложението на CellCept в комбинация с циклоспорин и кортикостероиди. Има данни за по-голяма честота на някои видове инфекции (вж. точка 4.4).

### Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Нежеланите реакции от клиничните изпитвания и постмаркетинговия опит са изброени в Таблица 1 по системо-органен клас (СОК) по MedDRA заедно с техните честоти. Съответната категория честота за всяка нежелана реакция се основава на следната условност: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ) и много редки ( $< 1/10\ 000$ ). Поради голямата разлика, наблюдавана в честотата на някои нежелани реакции при различните показания за трансплантация, честотата е представена отделно за пациентите с бъбречна, чернодробна и сърдечна трансплантация.

**Таблица 1 Нежелани реакции**

Нежелана реакция (MedDRA) Системо-органен клас	Бъбречна трансплантация	Чернодробна трансплантация	Сърдечна трансплантация
	Честота	Честота	Честота
<b>Инфекции и инфестации</b>			
Бактериални инфекции	Много чести	Много чести	Много чести
Микотични инфекции	Чести	Много чести	Много чести
Протозойни инфекции	Нечести	Нечести	Нечести
Вирусни инфекции	Много чести	Много чести	Много чести
<b>Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)</b>			
Доброкачествена неоплазма на кожата	Чести	Чести	Чести
Лимфом	Нечести	Нечести	Нечести
Лимфопролиферативно заболяване	Нечести	Нечести	Нечести
Неоплазма	Чести	Чести	Чести
Рак на кожата	Чести	Нечести	Чести
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>			
Анемия	Много чести	Много чести	Много чести
Чиста аплазия на червените кръвни клетки	Нечести	Нечести	Нечести
Костномозъчна недостатъчност	Нечести	Нечести	Нечести
Екхимоза	Чести	Чести	Много чести
Левкоцитоза	Чести	Много чести	Много чести
Левкопения	Много чести	Много чести	Много чести
Панцитопения	Чести	Чести	Нечести
Псевдолимфом	Нечести	Нечести	Чести
Тромбоцитопения	Чести	Много чести	Много чести
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>			
Ацидоза	Чести	Чести	Много чести

<b>Нежелана реакция (MedDRA)</b>			
<b>Системо-органен клас</b>	<b>Бъбречна трансплантация</b>	<b>Чернодробна трансплантация</b>	<b>Сърдечна трансплантация</b>
Хиперхолестеролемия	Много чести	Чести	Много чести
Хипергликемия	Чести	Много чести	Много чести
Хиперкалиемия	Чести	Много чести	Много чести
Хиперлипидемия	Чести	Чести	Много чести
Хипокалциемия	Чести	Много чести	Чести
Хипокалиемия	Чести	Много чести	Много чести
Хипомагнезиемия	Чести	Много чести	Много чести
Хипофосфатемия	Много чести	Много чести	Чести
Хиперурикемия	Чести	Чести	Много чести
Гуша	Чести	Чести	Много чести
Намалено тегло	Чести	Чести	Чести
<b>Психични нарушения</b>			
Състояние на объркване	Чести	Много чести	Много чести
Депресия	Чести	Много чести	Много чести
Безсъние	Чести	Много чести	Много чести
Ажитация	Нечести	Чести	Много чести
Тревожност	Чести	Много чести	Много чести
Абнормно мислене	Нечести	Чести	Чести
<b>Нарушения на нервната система</b>			
Замаяност	Чести	Много чести	Много чести
Главоболие	Много чести	Много чести	Много чести
Мускулен хипертонус	Чести	Чести	Много чести
Парестезии	Чести	Много чести	Много чести
Сънливост	Чести	Чести	Много чести
Тремор	Чести	Много чести	Много чести
Конвулсии	Чести	Чести	Чести
Дисгеузия	Нечести	Нечести	Чести
<b>Сърдечни нарушения</b>			
Тахикардия	Чести	Много чести	Много чести
<b>Съдови нарушения</b>			
Хипертония	Много чести	Много чести	Много чести
Хипотония	Чести	Много чести	Много чести
Лимфоцеле	Нечести	Нечести	Нечести
Венозна тромбоза	Чести	Чести	Чести
Вазодилатация	Чести	Чести	Много чести
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>			
Бронхиектазия	Нечести	Нечести	Нечести
Кашлица	Много чести	Много чести	Много чести
Диспнея	Много чести	Много чести	Много чести
Интерстициална белодробна болест	Нечести	Много редки	Много редки
Плеврален излив	Чести	Много чести	Много чести
Белодробна фиброза	Много редки	Нечести	Нечести
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>			
Коремна дилатация	Чести	Много чести	Чести
Коремна болка	Много чести	Много чести	Много чести
Колит	Чести	Чести	Чести
Запек	Много чести	Много чести	Много чести

<b>Нежелана реакция (MedDRA)</b>	<b>Бъбречна трансплантация</b>	<b>Чернодробна трансплантация</b>	<b>Сърдечна трансплантация</b>
Намален апетит	Чести	Много чести	Много чести
Диария	Много чести	Много чести	Много чести
Диспепсия	Много чести	Много чести	Много чести
Езофагит	Чести	Чести	Чести
Еруктация	Нечести	Нечести	Чести
Флатуленция	Чести	Много чести	Много чести
Гастрит	Чести	Чести	Чести
Стомашно-чревен кръвоизлив	Чести	Чести	Чести
Стомашно-чревна язва	Чести	Чести	Чести
Хиперплазия на венците	Чести	Чести	Чести
Илеус	Чести	Чести	Чести
Язви на устата	Чести	Чести	Чести
Гадене	Много чести	Много чести	Много чести
Панкреатит	Нечести	Чести	Нечести
Стоматит	Чести	Чести	Чести
Повръщане	Много чести	Много чести	Много чести
<b>Нарушения на имунната система</b>			
Свръхчувствителност	Нечести	Чести	Чести
Хипогамаглобулинемия	Нечести	Много редки	Много редки
<b>Хепатобилиарни нарушения</b>			
Увеличена алкална фосфатаза в кръвта	Чести	Чести	Чести
Увеличена лактат деhidрогеназа в кръвта	Чести	Нечести	Много чести
Увеличени чернодробни ензими	Чести	Много чести	Много чести
Хепатит	Чести	Много чести	Нечести
Хипербилирубинемия	Чести	Много чести	Много чести
Жълтеница	Нечести	Чести	Чести
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>			
Акне	Чести	Чести	Много чести
Алопеция	Чести	Чести	Чести
Обрив	Чести	Много чести	Много чести
Кожна хипертрофия	Чести	Чести	Много чести
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>			
Артралгия	Чести	Чести	Много чести
Мускулна слабост	Чести	Чести	Много чести
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>			
Увеличен креатинин в кръвта	Чести	Много чести	Много чести
Увеличена урея в кръвта	Нечести	Много чести	Много чести
Хематурия	Много чести	Чести	Чести
Увреждане на бъбреците	Чести	Много чести	Много чести
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>			
Астения	Много чести	Много чести	Много чести
Студени тръпки	Чести	Много чести	Много чести

<b>Нежелана реакция (MedDRA)</b>			
<b>Системо-органен клас</b>	<b>Бъбречна трансплантация</b>	<b>Чернодробна трансплантация</b>	<b>Сърдечна трансплантация</b>
Оток	Много чести	Много чести	Много чести
Херния	Чести	Много чести	Много чести
Неразположение	Чести	Чести	Чести
Болка	Чести	Много чести	Много чести
Пирексия	Много чести	Много чести	Много чести
Остър възпалителен синдром, свързан с инхибитори на пуриновия синтез de novo	Нечести	Нечести	Нечести

#### Описание на избрани нежелани реакции

##### 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 (вж. точка 4.4).

Данните от безопасността при едно 3-годишно проучване при пациенти с бъбречна и сърдечна трансплантация не са показали неочаквани промени в честотата на злокачествените заболявания в сравнение с данните от изследването, провеждано в продължение на 1 година. Пациентите с трансплантация на черен дроб са били проследявани най-малко 1 година, но по-малко от 3 години.

##### Инфекции

Всички пациенти, лекувани с имunosупресори, са подложени на повишен риск от бактериални, вирусни и микотични инфекции (някои от които могат да доведат до летален изход), включително такива, причинени от опортюнистични агенти и реактивация на латентна вирусна инфекция. Рискът нараства с общото имunosупресорно натоварване (вж. точка 4.4). Най-сериозните инфекции са сепсис, перитонит, менингит, ендокардит, туберкулоза и атипична микобактериална инфекция. Най-често срещаните опортюнистични инфекции при пациенти, получаващи CellCept (2 g или 3 g дневно) заедно с други имunosупресори по време на контролирани клинични изпитвания при пациенти с бъбречна, сърдечна и чернодробна трансплантация, проследявани в продължение на най-малко 1 година, са били кожно-лигавична кандида, синдром на CMV вирус и херпес симплекс. Пациентите със синдром на CMV вирус са били 13,5%. Случаи на нефропатия, свързана с ВК вирус, както и на прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ), свързани с JC вирус, се съобщават при пациенти, лекувани с имunosупресори, включително CellCept.

##### Нарушения на кръвта и лимфната система

Цитопениите, включващи левкопения, анемия, тромбоцитопения и панцитопения, са известни рискове, свързани с микофенолат мофетил, и могат да доведат или да допринесат за възникване на инфекции и кръвоизливи (вж. точка 4.4). Съобщава се за агранулоцитоза и неутропения, поради което се препоръчва редовно проследяване на пациентите, приемащи CellCept (вж. точка 4.4). Има съобщения за случаи на апластична анемия и костномозъчна недостатъчност при пациенти, лекувани със CellCept, някои от които са били фатални.

Съобщават се случаи на чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК) при пациенти, лекувани със CellCept (вж. точка 4.4).

При пациенти, лекувани със CellCept, са наблюдавани отделни случаи на аномалия на морфологията на неутрофилите, включително придобита аномалия на Pelger-Huet. Тези промени не са свързани с нарушение на функцията на неутрофилите. Тези промени в хематологичните изследвания може да показват „олевяване“ на зрелостта на неутрофилите,

което може погрешно да се интерпретира като признак на инфекция при имunosупресирани пациенти, като такива, които се лекуват със CellCept.

#### Стомашно-чревни нарушения

Най-сериозните стомашно-чревни нарушения са разязвяване и кръвоизлив, за които е известно, че са свързани с микофенолат мофетил. Язви в устата, хранопровода, стомаха, дуоденума и червата, често усложнени с кръвоизлив, както и хематемеза, мелена и хеморагични форми на гастрит и колит често се съобщават по време на основните клинични изпитвания. Най-честите стомашно-чревни нарушения обаче са диария, гадене и повръщане. Ендоскопското изследване на пациентите с диария, свързана със CellCept, показва отделни случаи на атрофия на чревните вили (вж. точка 4.4).

#### Свърхчувствителност

Има съобщения за реакции на свърхчувствителност, включително ангионевротичен оток и анафилактична реакция.

#### Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период

Съобщава се за спонтанни аборти при пациентки, изложени на микофенолат мофетил главно през първия триместър, вижте точка 4.6.

#### Вродени нарушения

При постмаркетинговата употреба са наблюдавани вродени малформации при деца на пациенти, изложени на CellCept в комбинация с други имunosупресори, вижте точка 4.6.

#### Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Има отделни съобщения за интерстициална белодробна болест и белодробна фиброза при пациенти, лекувани със CellCept в комбинация с други имunosупресори, някои от които са завършили летално. Има и съобщения за бронхиектазии при деца и възрастни.

#### Нарушения на имунната система

Има съобщения за хипогамаглобулинемия при пациенти, получаващи CellCept в комбинация с други имunosупресори.

#### Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Оток, включително периферен оток, оток на лицето и скротума, се съобщава много често по време на основните клинични изпитвания. Мускулно-скелетна болка, като напр. миалгия и болка в шията и гърба, също се съобщават много често.

Остър възпалителен синдром, свързан с приложението на инхибитори на пуриновия синтез de novo, се описва в постмаркетинговия опит като парадоксална провъзпалителна реакция, която се асоциира с микофенолат мофетил и микофенолова киселина, и се характеризира с фебрилитет, артралгия, артрит, мускулна болка и повишени възпалителни маркери. Описаните в литературата случаи са демонстрирали бързо подобрене след преустановяване на лекарствения продукт.

#### Специални популации

##### Педиатрична популация

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 mg/m<sup>2</sup> микофенолат мофетил два пъти дневно, по принцип са били подобни на тези, наблюдавани при възрастни пациенти, лекувани с 1 g CellCept два пъти дневно. Следните нежелани събития, свързани с лечението, обаче са били по-чести при педиатричната популация, особено при деца под 6-годишна възраст, в сравнение с възрастните: диария, сепсис, левкопения, анемия и инфекция.



### Старческа възраст

Пациентите в старческа възраст ( $\geq 65$  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 старческа 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.

### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

## **4.9 Предозиране**

От клиничните проучвания и по време на постмаркетинговия опит са получени съобщения за предозиране с микофенолат мофетил. В много от тези случаи не се съобщава за нежелани събития. В тези случаи на предозиране, когато се съобщава за нежелани събития, събитията съответстват на познатия профил на безопасност на лекарствения продукт.

Очаква се, че вероятно предозирането на микофенолат мофетил би довело до прекомерно потискане на имунната система и увеличаване на чувствителността към инфекции и потискане на костния мозък (вж. точка 4.4). Ако се развие неутропения, приложението на CellCept трябва да се прекъсне или дозата да се намали (вж. точка 4.4).

Не може да се очаква, че хемодиализата ще може да отстрани клинично значими количества МФК или МФКГ. Секвестранти на жлъчните киселини като колестирамин може да отстранят МФК чрез понижаване на ентерохепаталната рециркулация на лекарството (вж. точка 5.2).

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: имunosупресори, АТС код: L04AA06.

#### Механизъм на действие

Микофенолат мофетил е 2-морфолиноетилов естер на МФК. МФК е селективен, неконкурентен и обратим инхибитор на IMPDH и поради това инхибира пътищата на *de novo* синтезата 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* синтезата на пурините, докато другите видове клетки могат да използват резервни пътища.

Освен инхибирането на IMPDH и полученото изчерпване на лимфоцитите, МФК повлиява също и клетъчните контролни точки, отговорни за метаболитното програмиране на лимфоцитите. При използване на човешки CD4+ Т-клетки е доказано, че МФК измества транскрипционните дейности в лимфоцитите от пролиферативно състояние към катаболни процеси от значение за метаболизма и преживяемостта, което води до анергично състояние на Т-клетките, като по този начин клетките започват да не отговарят на техния специфичен антиген.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

След перорално приложение микофенолат мофетил се резорбира бързо и в голяма степен и се подлага на пълен предсистемен метаболизъм до активния метаболит МФК. Както се доказва чрез потискането на остро отхвърляне след бъбречна трансплантация, имunosупресивната активност на CellCept корелира с концентрацията на МФК. Средната бионаличност на пероралния микофенолат мофетил, основаваща се на AUC на МФК, е 94% от интравенозно приложения микофенолат мофетил. Храната не повлиява степента на резорбция (AUC на МФК), когато микофенолат мофетил се прилага в дози от 1,5 g два пъти дневно на пациенти с бъбречна трансплантация.  $C_{max}$  на МФК обаче е намалена с 40% при наличие на храна. След перорално приложение микофенолат мофетил не се измерва системно в плазмата.

### Разпределение

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 g три пъти дневно) се свързва с намаление на AUC на МФК с приблизително 40%, което показва, че ентерохепаталният кръговрат е значителен.

В концентрации от клинично значение МФК се свързва с плазмения албумин в 97%.

В ранния посттрансплантационен период (< 40 дни след трансплантацията) пациентите с бъбречна, сърдечна и чернодробна трансплантация имат приблизително с 30% по-ниски средни стойности на AUC на МФК и приблизително с 40% по-ниски стойности на  $C_{max}$  в сравнение с късния посттрансплантационен период (3 - 6 месеца след трансплантацията).

### Биотрансформация

МФК се метаболизира предимно чрез глюкуронил трансферазата (UGT1A9 изоформа) до образуване на неактивен фенолов глюкуронид на МФК (МФКГ). *In vivo* МФКГ се преобразува обратно до свободна МФК чрез ентерохепатален кръговрат. Образува се също второстепенен ацилглюкуронид (АцМФКГ). АцМФКГ е фармакологично активен и се предполага, че е отговорен за някои от нежеланите реакции на микофенолат мофетил (диария, левкопения).

### Елиминиране

Незначително количество от лекарството (< 1% от дозата) се екскретира като МФК в урината. Пероралното приложение на радиоактивно маркиран микофенолат мофетил води до пълно елиминиране на приложената доза, като 93% от приложената доза се открива в урината, а 6% - във фекалиите. По-голямото количество (около 87%) от приложената доза се екскретира в урината като МФКГ.

При клинични концентрации МФК и МФКГ не се отстраняват чрез хемодиализа. При високи плазмени концентрации на МФКГ обаче (> 100 µg/ml), малки количества от МФКГ се отстраняват. Чрез повлияване на ентерохепаталния кръговрат на лекарството, секвестрантите на жлъчни киселини, като колестирамин, намаляват AUC на МФК (вж. точка 4.9).

Разпределението на МФК зависи от няколко транспортера. Полипептидите, транспортиращи органични аниони (ОАТР), и протеин 2, свързан с множествена лекарствена резистентност (MRP2) участват в разпределението на МФК; изоформите на ОАТР, MRP2 и протеинът на резистентност на рак на гърдата (BCRP) са транспортерите, свързани със жлъчната екскреция на глюкуронидите. Протеин 1 за множествена лекарствена резистентност (MDR1) също може да пренася МФК, но приносът му изглежда се ограничава само до процеса на абсорбция. В бъбреците, МФК и нейните метаболити мощно взаимодействат с бъбречните транспортери на органични аниони.

Ентерохепаталната рециркулация пречи на точното определяне на показателите на елиминиране на МФК; може да се посочат само привидни стойности. При здрави доброволци и пациенти с аутоимунно заболяване са наблюдавани приблизителни стойности на клирънс съответно 10,6 l/час и 8,27 l/час и стойности на полуживот 17 часа. При пациенти с трансплантация средните стойности на клирънс са по-високи (диапазон 11,9-34,9 l/час), а средните стойности на полуживот са по-ниски (5-11 часа) с малка разлика между пациентите с бъбречна, чернодробна или сърдечна трансплантация. При отделни пациенти тези показатели на елиминиране варират въз основа на вида на съпътстващото лечение с други имunosупресори, времето след трансплантацията, плазмената концентрация на албумина и бъбречната функция. Тези фактори обясняват защо се наблюдава намалена експозиция, когато CellCept се прилага едновременно с циклоспорин (вж.точка 4.5), и защо има тенденция плазмените концентрации да се повишават с времето в сравнение с наблюдаваните непосредствено след трансплантацията.

### Специални популации

#### Бъбречно увреждане

В едно проучване с единична доза (6 лица в група) средната плазмена AUC на МФК, наблюдавана при лица с тежко хронично бъбречно увреждане (скорост на гломерулната филтрация < 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), е с 28-75% по-висока в сравнение с наблюдаваните средни стойности при нормални здрави индивиди или лица с по-малка степен на бъбречно увреждане. Средната AUC на МФКГ при единична доза е 3-6 пъти по-висока при лица с тежко бъбречно увреждане в сравнение с лица с леко бъбречно увреждане или нормални здрави индивиди, което съответства на известния начин на бъбречно елиминиране на МФКГ. Не е проучено многократното приложение на микофенолат мофетил при пациенти с тежко хронично бъбречно увреждане. Няма данни за пациенти със сърдечна или чернодробна трансплантация с тежко хронично бъбречно увреждане.

#### Забавено функциониране на бъбречната присадка

При пациенти със забавено постоперативно функциониране на бъбречната присадка средната AUC<sub>0-12ч</sub> на МФК е сравнима с наблюдаваната при пациенти след трансплантация без забавена функция на присадката. Средната плазмена AUC<sub>0-12ч</sub> на МФКГ е 2-3 пъти по-голяма отколкото при пациенти 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. Не е необходимо коригиране на дозата на CellCept.

#### Чернодробно увреждане

При доброволци с алкохолна цироза процесите на глюкурониране на МФК в черния дроб са относително незасегнати от паренхимното заболяване на черния дроб. Ефектите на чернодробното заболяване върху тези процеси вероятно зависят от конкретното заболяване. Чернодробно заболяване с предимно билиарно увреждане, като първичната билиарна цироза, може да има различен ефект.

#### Педиатрична популация

Оценявани са фармакокинетичните показатели при 49 деца с бъбречна трансплантация (на възраст от 2 до 18 години), лекувани с 600 mg/m<sup>2</sup> микофенолат мофетил перорално два пъти дневно. При тази доза са достигнати стойности на AUC на МФК подобни на тези при възрастни пациенти с бъбречна трансплантация, получавали CellCept в доза от 1 g два пъти дневно в ранния и късния посттрансплантационен период. Вътре във възрастовите групи стойностите на AUC на МФК в ранния и късния посттрансплантационен период са били подобни.

#### Старческа възраст

Няма данни фармакокинетиката на микофенолат мофетил и неговите метаболити да се променя при възрастни пациенти (≥ 65 години) в сравнение с по-млади трансплантирани пациенти.

### Пациенти, приемащи перорални контрацептиви

Едно проучване с едновременно прилагане на CellSept (1 g два пъти дневно) и комбинирани перорални контрацептиви, съдържащи етинилестрадиол (0,02 mg до 0,04 mg) и левоноргестрел (0,05 mg до 0,20 mg), дезогестрел (0,15 mg) или гестоден (0,05 mg до 0,10 mg), 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 CellSept върху потискащия ефект на пероралните контрацептиви върху овулацията. Серумните нива на LH, FSH и прогестерона не са се повлияли значително. Фармакокинетиката на пероралните контрацептиви не се повлиява в клинично значима степен от едновременното приложение със CellSept (вж. също точка 4.5).

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

При експериментални модели микофенолат мофетил не е бил туморогенен. Най-високата доза, тествана при проучванията на карциногенността при животни, е довела до приблизително 2 до 3 пъти по-висока системна експозиция (AUC или  $C_{max}$ ), наблюдавана при пациенти с бъбречна трансплантация в препоръчителната клинична доза от 2 g дневно и 1,3-2 пъти по-висока от системната експозиция (AUC или  $C_{max}$ ), установена при пациенти със сърдечна трансплантация при препоръчителната клинична доза от 3 g дневно.

Два теста за генотоксичност (*in vitro* тест с миши лимфомни клетки и *in vivo* микронуклеус тест върху костен мозък на мишки) са показали, 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.

При тератологичните проучвания при плъхове и зайци са наблюдавани фетални резорбции и малформации при плъхове при доза от 6 mg/kg/дневно (включително анофтальмия, агнатия и хидроцефалия) и при зайци при доза 90 mg/kg/дневно (включително сърдечносъдови и бъбречни аномалии, като ектопия на сърцето и ектопия на бъбреците, и диафрагмална и умбиликална херния) при липса на майчина токсичност. Системната експозиция при тези нива е приблизително равна на или по-малка от 0,5 пъти клиничната експозиция при препоръчителната клинична доза от 2 g дневно при пациенти с бъбречна трансплантация и приблизително 0,3 пъти клиничната експозиция при препоръчителната клинична доза от 3 g дневно при пациенти със сърдечна трансплантация (вж. точка 4.6).

Хемопоетичната и лимфната системи са 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 на или по-малки от клиничната експозиция при препоръчителната доза от 2 g дневно при реципиенти на бъбречни трансплантати. Стомашно-чревни ефекти са били наблюдавани при кучета при нива на системна експозиция равни на или по-малки от клиничната експозиция при препоръчителната 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 на или по-високи от клиничната експозиция). Профилът на неклинична токсичност на микофенолат мофетил изглежда е съвместим с нежеланите събития, наблюдавани при клиничните изпитвания при хора, които сега осигуряват данни за безопасност от по-голямо значение за популацията пациенти (вж. точка 4.8).

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Капсулно съдържимо

прежелатинизирано царевично нишесте  
кроскармелоза натрий  
поливидон (К-90)  
магнезиев стеарат

#### Състав на капсулата

желатин  
индигокармин (E 132)  
жълт железен оксид (E 172)  
червен железен оксид (E 172)  
титанов диоксид (E 171)  
черен железен оксид (E 172)  
калиев хидроксид  
шеллак.

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

3 години.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да не се съхранява над 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Блистерни ленти от PVC/алуминиево фолио

CellSept 250 mg капсули: 1 картонена опаковка съдържа 100 капсули  
(в блистери по 10)  
1 картонена опаковка съдържа 300 капсули  
(в блистери по 10)  
1 груповая опаковка съдържа 300 капсули  
(3 опаковки по 100)

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Германия

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/96/005/001 CellSept (100 капсули)  
EU/1/96/005/003 CellSept (300 капсули)  
EU/1/96/005/007 CellSept (300 капсули (3x100) в груповая опаковка)

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 14 февруари 1996  
Дата на последното подновяване: 13 март 2006

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

CellSept 500 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 500 mg микофенолат мофетил (*mycophenolate mofetil*) (под формата на хидрохлорид).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор

Бял до почти бял прах.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

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

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

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

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

#### Дозировка

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 да се приложи до 24 часа след трансплантацията.

#### Бъбречна трансплантация

Препоръчителната доза при пациенти с бъбречна трансплантация е 1 g, приложена два пъти дневно (2 g дневна доза).

#### Чернодробна трансплантация

Препоръчителната доза на CellSept за инфузия при пациенти с чернодробна трансплантация е 1 g, приложен два пъти дневно (2 g дневна доза). Интравенозното (i.v.) приложение на CellSept трябва да продължи през първите 4 дни след трансплантацията на черен дроб, като пероралното лечение със CellSept трябва да започне колкото се може по-скоро след като пациентът може да го понесе. Препоръчителната доза на пероралния CellSept при пациенти с чернодробна трансплантация е 1,5 g, приложена два пъти дневно (3 g дневна доза).

## Употреба при специални популации

### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на CellCept за инфузия при деца не са установени. Няма фармакокинетични данни на CellCept за инфузия при деца с бъбречна трансплантация. Няма фармакокинетични данни при деца след чернодробна трансплантация.

### *Старческа възраст*

Препоръчителната доза от 1 g, приложена два пъти дневно при пациенти с бъбречна или чернодробна трансплантация, е подходяща за пациенти в старческа възраст.

### *Бъбречно увреждане*

При пациенти с бъбречна трансплантация с тежко хронично бъбречно увреждане (скорост на гломерулна филтрация < 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) извън периода непосредствено след трансплантацията трябва да се избягват дози по-високи от 1 g, прилаган 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 (вж. точка 5.2). Няма данни при пациенти с чернодробна трансплантация и тежко хронично бъбречно увреждане.

### *Тежко чернодробно увреждане*

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с бъбречна трансплантация и тежко паренхимно заболяване на черния дроб.

### *Лечение по време на епизоди на отхвърляне*

Микофенолова киселина (МФК) 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 чернодробен трансплантат.

### *Педиатрична популация*

Липсват данни за лечение на първо или рефрактерно отхвърляне при педиатрични пациенти с трансплантация.

## Начин на приложение

След приготвянето на разтвора до концентрация 6 mg/ml, 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 (вж. точка 6.6).

### Предпазни мерки, които трябва да бъдат взети преди работа със или приложение на лекарствения продукт

Тъй като микофенолат мофетил е показал тератогенни ефекти при плъхове и зайци, избягвайте директен контакт на праха или приготвения разтвор CellCept 500 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор с кожата или лигавиците. Ако настъпи такъв контакт, измийте обилно мястото със сапун и вода; изплакнете очите с чиста вода.

За указания относно разтварянето на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

## **4.3 Противопоказания**

- CellCept не трябва да се прилага при пациенти със свръхчувствителност към микофенолат мофетил, микофенолова киселина, или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1. Наблюдавани са реакции на свръхчувствителност към CellCept (вж. точка 4.8). CellCept 500 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор е противопоказан при пациенти, които са алергични към полисорбат 80.



- CellCept не трябва да се прилага при жени с детероден потенциал, които не използват високо ефективни контрацептивни методи (вж. точка 4.6)
- Не трябва да се започва терапия със CellCept при жени с детероден потенциал, без представяне на резултати от тест за бременност, за да се изключи нежелана употреба по време на бременност (вж. точка 4.6)
- CellCept не трябва да се използва по време на бременност, освен ако няма друго подходящо алтернативно лечение за предотвратяване на отхвърлянето на трансплантата (вж. точка 4.6)
- CellCept не трябва да се прилага при жени, които кърмят (вж. точка 4.6).

#### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

##### Неоплазми

Пациентите, получаващи имunosупресивна терапия в комбинация с други лекарствени продукти, включително CellCept, са подложени на повишен риск от развитие на лимфоми и други злокачествени заболявания, особено на кожата (вж. точка 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 рак на кожата трябва да се ограничи излагането на слънчева светлина и UV облъчване, като се носи защитно облекло и се използва слънцезащитен продукт с висок защитен фактор.

##### Инфекции

Пациенти, лекувани с имunosупресори, включително CellCept, са изложени на повишен риск от опортюнистични инфекции (бактериални, гъбични, вирусни и протозойни), инфекции с летален изход и сепсис (вж. точка 4.8). Такива инфекции са реактивация на латентни вирусни инфекции, като хепатит В или хепатит С и инфекции причинени от полиомавируси (нефропатия, свързана с ВК вирус, прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ), свързана с JC вирус). Докладвани са случаи на хепатит вследствие на реактивация на хепатит В и хепатит С при пациенти-носители, които са лекувани с имunosупресори. Тези инфекции често са свързани с висока обща имunosупресивна обремененост и може да доведат до сериозни или летални състояния, които лекарите трябва да имат предвид в диференциалната диагноза при имunosупресирани пациенти с влошаваща се бъбречна функция или неврологични симптоми. Микофеноловата киселина има цитостатичен ефект върху В- и Т-лимфоцитите, поради което е възможно по-тежко протичане на COVID-19 и трябва да се обмислят възможности за предприемане на съответни клинични мерки.

Има съобщения за хипогамаглобулинемия във връзка с рецидивиращи инфекции при пациенти, получаващи CellCept в комбинация с други имunosупресори. В някои от тези случаи, преминаването от CellCept към алтернативен имunosупресор води до нормализиране на серумните нива на IgG. При пациентите на CellCept, които развиват рецидивиращи инфекции, трябва да се измерват серумните имуноглобулини. В случай на продължителна, клинично значима хипогамаглобулинемия, трябва да се обмисли подходящо клинично действие като се има предвид мощния цитостатичен ефект на микофеноловата киселина върху Т- и В-лимфоцитите.

Има публикувани съобщения за бронхиектазии при възрастни и деца, които получават CellCept в комбинация с други имunosупресори. В някои от тези случаи преминаването от CellCept към друг имunosупресор води до подобрение на респираторните симптоми. Рискът от бронхиектазии може да е свързан с хипогамаглобулинемия или с непосредствен ефект върху белия дроб. Има също изолирани съобщения за интерстициална белодробна болест и белодробна фиброза, някои от които са били фатални (вж. точка 4.8). Препоръчва се да се

изследват пациентите, които развиват персистиращи белодробни симптоми като кашлица и диспнея.

### Кръв и имунна система

Пациентите, получаващи CellCept, трябва да се проследяват за проява на неутропения, която може да бъде свързана със самия CellCept, със съпътстващо медикаментозно лечение, вирусни инфекции или комбинация от тези причини. Пълна кръвна картина на пациентите, лекувани със CellCept, трябва да се прави 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.

Съобщават се случаи на чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК) при пациенти, лекувани със CellCept в комбинация с други имunosупресори. Механизмът на ЧАЧКК, индуцирана от микофенолат мофетил, не е известен. ЧАЧКК може да отзвучи при намаляване на дозата или преустановяване на лечението със CellCept. Промени в терапията със CellCept трябва да се предприемат само при съответно наблюдение на реципиентите на трансплантати, за да се сведе до минимум риска от отхвърляне на присадката (вж. точка 4.8).

Пациентите, получаващи CellCept трябва да бъдат инструктирани да съобщават незабавно за всеки признак на инфекция, неочаквано посиняване, кървене, или други прояви на костномозъчна недостатъчност.

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 (вж. точка 4.5). Противогрипната ваксина може да бъде от полза. Предписващите лекари трябва да направят справка с националните указания за противогрипна ваксинация.

### Стомашно-чревни

Приложението на CellCept е свързано с повишена честота на нежелани събития от страна на храносмилателната система, включително нечести случаи на улцерация на стомашно-чревния тракт, кръвоизлив и перфорация. 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, приложението му трябва да се избягва при пациенти с рядка наследствена недостатъчност на хипоксантин-гуанин фосфорибозил-трансферазата (HGPRТ), като синдром на Lesch-Nyhan и Kelley-Seegmiller.

### Взаимодействия

С оглед на значителното намаление на AUC на МФК от колестирамин, необходимо е повишено внимание при преминаване на комбинираната терапия от схеми, съдържащи имunosупресори, които повлияват ентерохепаталния кръговрат на МФК, напр. циклоспорин, към други, които са лишени от този ефект, напр. такролимус, сиролимус, белатацепт, или обратно, тъй като това може да доведе до промени в експозицията на МФК. Лекарства, които повлияват ентерохепаталния цикъл на МФК (напр. колестирамин, антибиотици), трябва да се използват с повишено внимание поради потенциала им за намаляване на плазмените нива и ефикасността на CellCept (вж. също точка 4.5). След интравенозно приложение на CellCept се очаква известна степен на ентерохепатален кръговрат. При промяна на комбинираната терапия (напр. от схеми с циклоспорин на такива с такролимус или обратно) може да бъде подходящо да се проведе терапевтичен лекарствен мониторинг на МФК или да се осигури адекватна имunosупресия при пациенти с висок имунологичен риск (напр. риск от отхвърляне, лечение с антибиотици, добавяне или премахване на взаимодействащи лекарства).

Препоръчва се CellSept да не се прилага съпътстващо с азатиоприн, защото такава съпътстващо приложение не е проучено.

Съотношението риск/полза на микофенолат мофетил в комбинация със сиролимус не е установено (вж. също точка 4.5).

### Специални популации

Пациентите в старческа възраст, в сравнение с по-младите индивиди, могат да бъдат изложени на повишен риск от нежелани реакции, като някои инфекции (включително заболяване с тъканна инвазия на цитомегаловирус) и евентуално стомашно-чревен кръвоизлив и белодробен оток (вж. точка 4.8).

### Тератогенни ефекти

Микофенолат е силен тератоген при хора. Има съобщения за спонтанни аборти (честота 45% до 49%) и вродени малформации (изчислена честота 23% до 27%) след експозиция на ММФ по време на бременност. Следователно, CellSept е противопоказан по време на бременност, освен ако няма друго подходящо алтернативно лечение за предотвратяване на отхвърлянето на трансплантата. Пациентите жени с детероден потенциал трябва да бъдат информирани за рисковете и да спазват препоръките, дадени в точка 4.6 (напр. контрацептивни методи, тестове за бременност) преди, по време на и след лечението със CellSept. Лекарите трябва да гарантират, че жените, приемащи микофенолат, са наясно с рисковете за увреждане на бебето, необходимостта от ефективна контрацепция, и необходимостта незабавно да се консултират със своя лекар, ако съществува възможност за забременяване.

### Контрацепция (вж. точка 4.6)

Поради силните клинични доказателства, показващи висок риск от аборт и вродени малформации при използване на микофенолат мофетил при бременност, трябва да се положат всички усилия, за да се избегне бременност по време на лечението. Поради това, жените с детероден потенциал трябва да използват най-малко една форма на надеждна контрацепция (вж. точка 4.3) преди започване на лечението със CellSept, по време на лечението и в продължение на шест седмици след преустановяване на лечението освен ако избраният метод на контрацепция е въздържание. За предпочитане е да се приложат две допълващи се форми на контрацепция едновременно, за да се сведе до минимум възможността за неуспех на контрацепцията и нежелана бременност.

За съвет за контрацепция при мъже вижте точка 4.6.

### Обучителни материали

За да се подпомогнат пациентите да избегнат фетална експозиция на микофенолат и за да се осигури допълнителна важна информация за безопасност, Притежателят на разрешението за употреба ще предостави обучителни материали на медицинските специалисти. В обучителните материали ще се подсилят предупрежденията относно тератогенността на микофенолат, ще се даде съвет за контрацепция преди започването на терапията и указания относно необходимостта от изследване за бременност. Лекарят трябва да дава пълна информация за пациента относно тератогенния риск и мерките за предпазване от забременяване на жените с детероден потенциал и на пациентите мъже, ако е подходящо.

### Допълнителни предпазни мерки

Пациентите не трябва да даряват кръв по време на лечението или в рамките на поне 6 седмици след прекратяване приема на микофенолат. Мъжете не трябва да бъдат донори на сперма по време на лечението или в рамките на поне 90 дни след прекратяване приема на микофенолат.

## Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

### Ацикловир

Наблюдавани са по-високи нива на плазмени концентрации на ацикловир, когато микофенолат мофетил е прилаган с ацикловир, отколкото при самостоятелно приложение на ацикловир. Промените във фармакокинетиката на МФКГ (фенолов глюкуронид на МФК) (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 и по този начин допълнително да се увеличат концентрациите на двете лекарства.

### Лекарствени продукти, които повлияват ентерохепаталния кръговрат (напр. колестирамин, циклоспорин А, антибиотици)

Трябва да се внимава при употребата на лекарствени продукти, които повлияват ентерохепаталния кръговрат, поради възможността за намаление на ефикасността на CellSept.

### Колестирамин

След единична доза 1,5 g микофенолат мофетил на здрави лица, на които предварително са давани 4 g колестирамин три пъти дневно в продължение на 4 дни, е наблюдавано намаление на AUC на МФК с 40% (вж. точка 4.4 и точка 5.2). При съпътстващо приложение трябва да се внимава поради възможността за намаление на ефикасността на CellSept.

### Циклоспорин А

Фармакокинетиката на циклоспорин А (CsA) не се повлиява от микофенолат мофетил. Напротив, ако се прекрати едновременното лечение с CsA, трябва да се очаква повишаване на AUC на МФК с около 30%. CsA повлиява ентерохепаталния кръговрат на МФК, което води до намалена експозиция на МФК с 30-50% при пациенти с бъбречна трансплантация, лекувани със CellSept и CsA, в сравнение с пациенти, приемащи сиrolimus или белатацепт и подобни дози CellSept (вж. също точка 4.4). От друга страна, трябва да се очакват промени в експозицията на МФК при преминаване на пациентите от CsA към един от имunosупресорите, които не повлияват ентерохепаталния цикъл на МФК.

Антибиотиците, елиминиращи бактериите, продуциращи  $\beta$ -глюкуронидаза в червата (напр. класовете антибиотици аминогликозиди, цефалоспорици, флуорохинолони и пеницилици), може да повлияят ентерохепаталния кръговрат на МФКГ/МФК, като това води до намалена системна експозиция на МФК. Има информация за следните антибиотици:

### Ципрофлоксацин или амоксицилин плюс клавуланова киселина

Съобщава се за намаляване на най-ниските концентрации на МФК с около 50% при реципиенти на бъбречен трансплантат в дните непосредствено след започване на перорален ципрофлоксацин или амоксицилин плюс клавуланова киселина. Наблюдава се тенденция за намаляване на този ефект при продължителна употреба на антибиотиците и отзвучаване до няколко дни след прекратяването на антибиотика. Промените в най-ниските нива може да не отразяват точно промените в общата експозиция на МФК. Поради това промяна в дозата на CellSept обикновено няма да е необходима при липса на клинични данни за нарушена функция на присадката. Трябва да се извършва обаче стриктно клинично наблюдение по време на лечението с комбинацията и малко след антибиотичната терапия.

### Норфлоксацин и метронидазол

При здрави доброволци не е наблюдавано значимо взаимодействие, когато CellCept е прилаган едновременно с норфлоксацин или с метронидазол. Но комбинацията на норфлоксацин и метронидазол намалява експозицията на МФК с около 30% след единична доза CellCept.

### Триметоприм/сулфаметоксазол

Не е наблюдаван ефект върху бионаличността на МФК.

### Лекарствени продукти, които повлияват глюкуронирането (напр. изавуконазол, телмисартан)

Съпътстващото приложение на лекарства, повлияващи глюкуронирането на МФК, може да промени експозицията на МФК. Поради това се препоръчва повишено внимание, когато тези лекарства се прилагат едновременно със CellCept.

### Изавуконазол

Повишение на експозицията ( $AUC_{0-\infty}$ ) на МФК с 35% е наблюдавано при съпътстващо приложение с изавуконазол.

### Телмисартан

Съпътстващото приложение на телмисартан и CellCept води до намаляване на концентрациите на МФК с около 30%. Телмисартан променя елиминирането на МФК, като засилва експресията на PPAR гама (пероксизом пролифератор-активиран рецептор гама), което от своя страна води до повишена експресия и активност на уридин дифосфат изоформа 1A9 на глюкуронил трансферазата (UGT1A9). При сравняване на честотите на отхвърляне на трансплантата, честотите на загуба на присадката или профилът на нежелани събития при пациентите на CellCept със и без едновременно лечение с телмисартан, не са наблюдавани клинични последици от фармакокинетичното взаимодействие от типа лекарство-лекарство.

### Ганцикловир

Въз основа на резултатите от едно изследване с еднократно приложение на препоръчителните дози микофенолат перорално и ганцикловир интравенозно и известните ефекти на бъбречното увреждане върху фармакокинетиката на CellCept (вж. точка 4.2) и ганцикловир, се очаква, 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. валганцикловир, се прилагат едновременно, трябва да се спазват препоръките за дозиране на ганцикловир и пациентите трябва да се наблюдават внимателно.

### Перорални контрацептиви

Фармакодинамиката и фармакокинетиката на пероралните контрацептиви не се повлияват в клинично значима степен от едновременното приложение със CellCept (вж. също точка 5.2).

### Рифампицин

Съпътстващото приложение на CellCept и рифампицин е довело до намалена експозиция на МФК ( $AUC_{0-12ч}$ ) с 18% до 70% и при пациенти, които не приемат циклоспорин. Препоръчва се да се мониторира нивата на експозиция на МФК и съответно да се коригират дозите на CellCept за поддържане на клинична ефикасност при едновременно приложение на рифампицин.

### Севеламер

Наблюдавано е понижаване на  $C_{max}$  и  $AUC_{0-12ч}$  на МФК съответно с 30% и 25% при едновременно приложение на CellCept и севеламер без някакво клинично значение (т.е. отхвърляне на присадката). Препоръчително е все пак да се прилага CellCept поне един час преди или три часа след прием на севеламер, за да се сведе до минимум ефектът върху резорбцията на МФК. Няма данни за приложението на CellCept с други фосфат-свързващи вещества, освен севеламер.

### Такролимус

При пациенти с чернодробна трансплантация, при които е започнато лечение със CellCept и такролимус, AUC и  $C_{max}$  на МФК, активният метаболит на CellCept, не са били значимо повлияни при едновременно приложение с такролимус. Напротив, наблюдавано е повишение с приблизително 20% на AUC на такролимус при многократно приложение на CellCept (1,5 g два пъти дневно) на пациенти с чернодробна трансплантация, приемащи такролимус. При пациенти с бъбречна трансплантация, обаче, концентрацията на такролимус изглежда не се променя от CellCept (вж. също точка 4.4).

### Живи ваксини

Живи ваксини не трябва да се прилагат при пациенти с нарушен имуен отговор. Антитяло отговорът към други ваксини може да бъде намален (вж. също точка 4.4).

### Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

### Потенциални взаимодействия

Едновременното приложение на пробенацид с микофенолат мофетил при 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.

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Жени с детероден потенциал

Трябва да се избягва бременност, докато се приема микофенолат. Поради това, жените с детероден потенциал трябва да използват най-малко една форма на надеждна контрацепция (вж. точка 4.3), преди да започнат терапия със CellCept, по време на лечението и в продължение на шест седмици след преустановяване на лечението освен ако избраният метод на контрацепция е въздържание. За предпочитане е да се приложат едновременно две допълващи се форми на контрацепция.

### Бременност

CellCept е противопоказан по време на бременност, освен ако няма друго подходящо алтернативно лечение за предотвратяване на отхвърлянето на трансплантата. Лечението не трябва да се започва без да е налице отрицателен тест за бременност, за да се изключи нежелана употреба по време на бременност.

Пациентите жени с репродуктивен потенциал трябва да бъдат информирани за повишения риск от загуба на плода и вродени малформации в началото на лечението и трябва да бъдат консултирани по отношение на предпазването от забременяване и семейно планиране.

Преди да започнат терапия със CellCept, жените с детероден потенциал трябва да имат два отрицателни резултата от серумен или уринен тест за бременност с чувствителност най-малко 25 mIU/ml, за да се изключи неволна експозиция на плода на микофенолат. Препоръчва се 8 – 10 дни след първия тест да се извърши втори тест. При трансплантация на органи от починали донори, ако не е възможно да се извършат два теста през 8-10 дни преди да се започне лечението (поради времето, свързано с наличността на органите за трансплантация), тест за бременност трябва да се извърши непосредствено преди започване на лечението, а още един тест - след 8-10 дни. Тестовите за бременност трябва да се повторят, ако е клинично необходимо (напр. след съобщаване за някакъв пропуск в контрацепцията). Резултатите от всички тестове за бременност трябва да се обсъждат с пациента. Пациентите трябва да се инструктират да се консултират незабавно с лекуващия си лекар при настъпване на бременност.

Микофенолат е мощен тератоген за човека, като съществува повишен риск от спонтанни аборти и вродени малформации в случай на експозиция по време на бременност;

- съобщават се спонтанни аборти при 45-49% от бременните жени с експозиция на микофенолат мофетил, в сравнение с честота между 12 и 33% при болни с трансплантация на солидни органи, лекувани с имunosупресори, различни от микофенолат мофетил.
- Въз основа на съобщения от литературата, малформации са се появили при 23 до 27% от живите раждания при жени с експозиция на микофенолат мофетил по време на бременност (в сравнение с 2 до 3% от живите раждания в общата популация и приблизително 4 до 5% от живите раждания при реципиенти с трансплантация на солидни органи, лекувани с имunosупресори, различни от микофенолат мофетил).

При постмаркетинговата употреба са наблюдавани вродени малформации, включително съобщения за множествени малформации при деца на пациентки с експозиция на CellSept в комбинация с други имunosупресори по време на бременността. Най-често се съобщават следните малформации:

- Аномалии на ухото (напр. патологично оформено или липсващо външно ухо), атрезия на външния слухов канал (средно ухо);
- Лицеви малформации, като цепка на устната и небцето (заешка уста, вълча уста), микрогнатия и хипертелоризъм на орбитите;
- Аномалии на очите (напр. колобома);
- Вродено сърдечно заболяване, като дефекти на предсърдния и камерния септум,
- Малформации на пръстите (напр. полидактилия, синдактилия);
- Трахео-езофагеални малформации (напр. атрезия на хранопровода);
- Малформации на нервната система като spina bifida;
- Аномалии на бъбреците.

В допълнение има отделни съобщения за следните малформации:

- Микрофталмия;
- Вродена киста на хороидния плексус;
- Агенезия на septum pellucidum;
- Агенезия на обонятелния нерв.

Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

### Кърмене

Ограничени данни показват, че микофеноловата киселина се екскретира в кърмата. Поради вероятността от сериозни нежелани реакции към микофеноловата киселина при кърмачетата, приложението на CellSept е противопоказано при кърмачки (вж. точка 4.3).

### Мъже

Ограничените налични клинични данни не показват повишен риск от малформации или аборт след експозиция на бащата на микофенолат мофетил.

МФК е мощен тератоген. Не е известно дали МФК присъства в спермата. Изчисления, основаващи се на данни при животни, показват, че максималното количество МФК, което потенциално може да се пренесе в жена, е толкова ниско, че би било много малко вероятно да окаже ефект. При проучвания при животни е доказано, че микофенолат е генотоксичен в концентрации само малко надхвърлящи терапевтичните експозиции при хора, така че рискът от генотоксични ефекти върху сперматозоидите не може да се изключи напълно.

Поради това се препоръчват следните предпазни мерки: препоръчва се сексуално активните пациенти мъже или техните партньорки да използват надеждна контрацепция по време на лечението на пациента мъж и в продължение най-малко на 90 дни след прекратяване приема на микофенолат мофетил. Пациентите мъже с репродуктивен потенциал трябва да бъдат

уведомени и да обсъдят с квалифициран медицински специалист потенциалните рискове, свързани със зачеване на дете.

## Фертилитет

Микофенолат мофетил не оказва ефект върху фертилитета на мъжки плъхове при перорални дози до 20 mg/kg/ден. Системната експозиция при тази доза е 2 – 3 пъти по-висока от клиничната експозиция при препоръчителната клинична доза 2 g/ден. В проучване за фертилитета и репродукцията, проведено при женски плъхове, перорални дози 4,5 mg/kg/ден предизвикват малформации (включително анофталмия, агнатия и хидроцефалия) в потомството от първо поколение при липса на токсичност за майката. Системната експозиция при тази доза е приблизително 0,5 пъти по-висока от клиничната експозиция при препоръчителната клинична доза 2 g/ден. Не се наблюдават ефекти върху фертилитета или репродуктивните показатели при майките или в последващото поколение.

## 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

CellCept повлиява в умерена степен способността за шофиране и работа с машини. CellCept може да причини сънливост, объркване, замаяност, тремор или хипотония и поради това пациентите се съветват да внимават, когато шофират или работят с машини.

## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

### Резюме на профила на безопасност

Диария (до 52,6%), левкопения (до 45,8%), бактериални инфекции (до 39,9%) и повръщане (до 39,1%) са сред най-честите и/или сериозни нежелани реакции, свързани с приложението на CellCept в комбинация с циклоспорин и кортикостероиди. Има данни за по-голяма честота на някои видове инфекции (вж. точка 4.4).

### Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Нежеланите реакции от клиничните изпитвания и постмаркетинговия опит са изброени в Таблица 1 по системно-органен клас (СОК) по MedDRA заедно с техните честоти. Съответната категория честота за всяка нежелана реакция се основава на следната условност: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\,000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\,000$  до  $< 1/1\,000$ ) и много редки ( $< 1/10\,000$ ). Поради голямата разлика, наблюдавана в честотата на някои нежелани реакции при различните показания за трансплантация, честотата е представена отделно за пациентите с бъбречна и чернодробна трансплантация.

**Таблица 1 Нежелани реакции**

Нежелана реакция (MedDRA) Системно-органен клас	Бъбречна трансплантация	Чернодробна трансплантация
	Честота	Честота
<b>Инфекции и инфестации</b>		
Бактериални инфекции	Много чести	Много чести
Микотични инфекции	Чести	Много чести
Протозойни инфекции	Нечести	Нечести
Вирусни инфекции	Много чести	Много чести
<b>Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)</b>		
Доброкачествена неоплазма на кожата	Чести	Чести
Лимфом	Нечести	Нечести



<b>Нежелана реакция (MedDRA)</b>	<b>Бъбречна трансплантация</b>	<b>Чернодробна трансплантация</b>
<b>Системо-органен клас</b>		
Лимфопролиферативно заболяване	Нечести	Нечести
Неоплазма	Чести	Чести
Рак на кожата	Чести	Нечести
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>		
Анемия	Много чести	Много чести
Чиста аплазия на червените кръвни клетки	Нечести	Нечести
Костномозъчна недостатъчност	Нечести	Нечести
Екхимоза	Чести	Чести
Левкоцитоза	Чести	Много чести
Левкопения	Много чести	Много чести
Панцитопения	Чести	Чести
Псевдолимфом	Нечести	Нечести
Тромбоцитопения	Чести	Много чести
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>		
Ацидоза	Чести	Чести
Хиперхолестеролемия	Много чести	Чести
Хипергликемия	Чести	Много чести
Хиперкалиемия	Чести	Много чести
Хиперлипидемия	Чести	Чести
Хипокалциемия	Чести	Много чести
Хипокалиемия	Чести	Много чести
Хипомагниемия	Чести	Много чести
Хипофосфатемия	Много чести	Много чести
Хиперурикемия	Чести	Чести
Гуша	Чести	Чести
Намалено тегло	Чести	Чести
<b>Психични нарушения</b>		
Състояние на объркване	Чести	Много чести
Депресия	Чести	Много чести
Безсъние	Чести	Много чести
Ажитация	Нечести	Чести
Тревожност	Чести	Много чести
Абнормно мислене	Нечести	Чести
<b>Нарушения на нервната система</b>		
Замаяност	Чести	Много чести
Главоболие	Много чести	Много чести
Мускулен хипертонус	Чести	Чести
Парестезии	Чести	Много чести
Сънливост	Чести	Чести
Тремор	Чести	Много чести
Конвулсии	Чести	Чести
Дисгеузия	Неести	Нечести
<b>Сърдечни нарушения</b>		
Тахикардия	Чести	Много чести

<b>Нежелана реакция (MedDRA)</b>	<b>Бъбречна трансплантация</b>	<b>Чернодробна трансплантация</b>
<b>Системо-органен клас</b>		
<b>Съдови нарушения</b>		
Хипертония	Много чести	Много чести
Хипотония	Чести	Много чести
Лимфоцеле	Нечести	Нечести
Венозна тромбоза	Чести	Чести
Вазодилатация	Чести	Чести
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>		
Бронхиектазия	Нечести	Нечести
Кашлица	Много чести	Много чести
Диспнея	Много чести	Много чести
Интерстициална белодробна болест	Нечести	Много редки
Плеврален излив	Чести	Много чести
Белодробна фиброза	Много редки	Нечести
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>		
Коремна дилатация	Чести	Много чести
Коремна болка	Много чести	Много чести
Колит	Чести	Чести
Запек	Много чести	Много чести
Намален апетит	Чести	Много чести
Диария	Много чести	Много чести
Диспепсия	Много чести	Много чести
Езофагит	Чести	Чести
Еруктация	Нечести	Нечести
Флатуленция	Чести	Много чести
Гастрит	Чести	Чести
Стомашно-чревен кръвоизлив	Чести	Чести
Стомашно-чревна язва	Чести	Чести
Хиперплазия на венците	Чести	Чести
Илеус	Чести	Чести
Язви на устата	Чести	Чести
Гадене	Много чести	Много чести
Панкреатит	Нечести	Чести
Стоматит	Чести	Чести
Повръщане	Много чести	Много чести
<b>Нарушения на имунната система</b>		
Свръхчувствителност	Нечести	Чести
Хипогамаглобулинемия	Нечести	Много редки
<b>Хепатобилиарни нарушения</b>		
Увеличена алкална фосфатаза в кръвта	Чести	Чести
Увеличена лактат дехидрогеназа в кръвта	Чести	Нечести
Увеличени чернодробни ензими	Чести	Много чести
Хепатит	Чести	Много чести
Хипербилирубинемия	Чести	Много чести
Жълтеница	Нечести	Чести

<b>Нежелана реакция (MedDRA)</b>	<b>Бъбречна трансплантация</b>	<b>Чернодробна трансплантация</b>
<b>Системо-органен клас</b>		
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>		
Акне	Чести	Чести
Алопеция	Чести	Чести
Обрив	Чести	Много чести
Кожна хипертрофия	Чести	Чести
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>		
Артралгия	Чести	Чести
Мускулна слабост	Чести	Чести
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>		
Увеличен креатинин в кръвта	Чести	Много чести
Увеличена урея в кръвта	Нечести	Много чести
Хематурия	Много чести	Чести
Увреждане на бъбреците	Чести	Много чести
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>		
Астения	Много чести	Много чести
Студени тръпки	Чести	Много чести
Оток	Много чести	Много чести
Херния	Чести	Много чести
Неразположение	Чести	Чести
Болка	Чести	Много чести
Пирексия	Много чести	Много чести
Остър възпалителен синдром, свързан с инхибитори на пуриновия синтез de novo	Нечести	Нечести

Нежелани реакции, свързани с периферна венозна инфузия са флебит и тромбоза, като и двете са наблюдавани при 4% от пациентите, лекувани със CellCept 500 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор.

#### Описание на избрани нежелани реакции

##### 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 (вж. точка 4.4). Данните от безопасността при едно 3-годишно проучване при пациенти с бъбречна трансплантация не са показали неочаквани промени на честотата на злокачествените заболявания в сравнение с данните от изследването, провеждано в продължение на 1 година. Пациентите с трансплантация на черен дроб са били проследявани най-малко 1 година, но по-малко от 3 години.

##### Инфекции

Всички пациенти, лекувани с имunosупресори, са подложени на повишен риск от бактериални, вирусни и микотични инфекции (някои от които могат да доведат до летален изход), включително такива, причинени от опортюнистични агенти и реактивация на латентна вирусна инфекция. Рискът нараства с общото имunosупресорно натоварване (вж. точка 4.4). Най-често срещаните опортюнистични инфекции при пациенти, получаващи CellCept (2 g или 3 g дневно)

заедно с други имunosупресори по време на контролирани клинични изпитвания при пациенти с бъбречна и чернодробна трансплантация, проследявани в продължение на най-малко 1 година, са били кожно-лигавична кандида, синдром на CMV вирус и херпес симплекс. Пациентите със синдром на CMV вирус са били 13,5%. Случаи на нефропатия, свързан ас ВК вирус, както и на прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ), свързани с JC вирус, се съобщават при пациенти, лекувани с имunosупресори, включително CellCept.

#### Нарушения на кръвта и лимфната система

Цитопениите, включващи левкопения, анемия, тромбоцитопения и панцитопения, са известни рискове, свързани с микофенолат мофетил, и могат да доведат или да допринесат за възникване на инфекции и кръвоизливи (вж. точка 4.4). Съобщава се за агранулоцитоза и неутропения, поради което се препоръчва редовно проследяване на пациентите, приемащи CellCept (вж. точка 4.4). Има съобщения за случаи на апластична анемия и костномозъчна недостатъчност при пациенти, лекувани със CellCept, някои от които са били фатални. Съобщават се случаи на чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК) при пациенти, лекувани със CellCept (вж. точка 4.4).

При пациенти, лекувани със CellCept, са наблюдавани отделни случаи на аномалия на морфологията на неутрофилите, включително придобита аномалия на Pelger-Huet. Тези промени не са свързани с нарушение на функцията на неутрофилите. Тези промени в хематологичните изследвания може да показват „олевяване“ на зрелостта на неутрофилите, което може погрешно да се интерпретира като признак на инфекция при имunosупресирани пациенти, като такива, които се лекуват със CellCept.

#### Стомашно-чревни нарушения

Най-сериозните стомашно-чревни нарушения са разязвяване и кръвоизлив, за които е известно, че са свързани с микофенолат мофетил. Язви в устата, хранопровода, стомаха, дуоденума и червата, често усложнени с кръвоизлив, както и хематемеза, мелена и хеморагични форми на гастрит и колит често се съобщават по време на основните клинични изпитвания. Най-честите стомашно-чревни нарушения обаче са диария, гадене и повръщане. Ендоскопското изследване на пациентите с диария, свързана със CellCept, показва отделни случаи на атрофия на чревните вили (вж. точка 4.4).

#### Свръхчувствителност

Има съобщения за реакции на свръхчувствителност, включително ангионевротичен оток и анафилактична реакция.

#### Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период

Съобщава се за спонтанни аборти при пациентки, изложени на микофенолат мофетил главно през първия триместър, вижте точка 4.6.

#### Вродени нарушения

При постмаркетинговата употреба са наблюдавани вродени малформации при деца на пациентки, изложени на CellCept в комбинация с други имunosупресори, вижте точка 4.6.

#### Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Има отделни съобщения за интерстициална белодробна болест и белодробна фиброза при пациенти, лекувани със CellCept в комбинация с други имunosупресори, някои от които са завършили летално. Има и съобщения за бронхиектазии при деца и възрастни.

#### Нарушения на имунната система

Има съобщения за хипогамаглобулинемия при пациенти, получаващи CellCept в комбинация с други имunosупресори.

### Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Оток, включително периферен оток, оток на лицето и скротума, се съобщава много често по време на основните клинични изпитвания. Мускулно-скелетна болка, като напр. миалгия и болка в шията и гърба, също се съобщават много често.

Остър възпалителен синдром, свързан с приложението на инхибитори на пуриновия синтез *de novo*, се описва в постмаркетинговия опит като парадоксална провъзпалителна реакция, която се асоциира с микофенолат мофетил и микофенолова киселина, и се характеризира с фебрилитет, артралгия, артрит, мускулна болка и повишени възпалителни маркери. Описаните в литературата случаи са демонстрирали бързо подобрене след преустановяване на лекарствения продукт.

### Специални популации

#### Старческа възраст

Пациентите в старческа възраст ( $\geq 65$  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 старческа 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.

### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

## **4.9 Предозиране**

От клиничните проучвания и по време на постмаркетинговия опит са получени съобщения за предозиране с микофенолат мофетил. В много от тези случаи не се съобщава за нежелани събития. В тези случаи на предозиране, когато се съобщава за нежелани събития, събитията съответстват на познатия профил на безопасност на лекарствения продукт.

Очаква се, че вероятно предозирането на микофенолат мофетил би довело до прекомерно потискане на имунната система и увеличаване на чувствителността към инфекции и потискане на костния мозък (вж. точка 4.4). Ако се развие неутропения, приложението на CellCept трябва да се прекъсне или дозата да се намали (вж. точка 4.4).

Не може да се очаква, че хемодиализата ще може да отстрани клинично значими количества МФК или МФКГ. Секвестранти на жлъчните киселини като колестирамин може да отстранят МФК чрез понижаване на ентерохепаталната рециркулация на лекарството (вж. точка 5.2).

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: имunosупресори, АТС код: L04AA06.

#### Механизъм на действие

Микофенолат мофетил е 2-морфолиноетилов естер на МФК. МФК е селективен, неконкурентен и обратим инхибитор на IMPDH 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* синтезата на пурините, докато другите видове клетки могат да използват резервни пътища.

Освен инхибирането на IMPDH и полученото изчерпване на лимфоцитите, МФК повлиява също и клетъчните контролни точки, отговорни за метаболитното програмиране на лимфоцитите. При използване на човешки CD4+ Т-клетки е доказано, че МФК измества транскрипционните дейности в лимфоцитите от пролиферативно състояние към катаболни процеси от значение за метаболизма и преживяемостта, което води до анергично състояние на Т-клетките, като по този начин клетките започват да не отговарят на техния специфичен антиген.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Разпределение

След интравенозно приложение микофенолат мофетил се подлага на бърз и пълен метаболизъм до активния метаболит МФК. Изходният продукт микофенолат мофетил може да се измерва системно по време на интравенозната инфузия. В концентрации от клинично значение МФК се свързва с плазмения албумин в 97%.

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 g три пъти дневно) се свързва с намаление на AUC на МФК с приблизително 40%, което показва, че ентерохепаталният кръговрат е значителен.

В ранния посттрансплантационен период (< 40 дни след трансплантацията) пациентите с бъбречна, сърдечна и чернодробна трансплантация имат приблизително с 30% по-ниски средни стойности на AUC на МФК и приблизително с 40% по-ниски стойности на  $C_{max}$  в сравнение с късния посттрансплантационен период (3 - 6 месеца след трансплантацията).

### Биотрансформация

МФК се метаболизира предимно чрез глюкуронил трансферазата (UGT1A9 изоформа) до образуване на неактивен фенолов глюкуронид на МФК (МФКГ). *In vivo* МФКГ се преобразува обратно до свободна МФК чрез ентерохепатален кръговрат. Образува се също второстепенен ациглюкуронид (АцМФКГ). АцМФКГ е фармакологично активен и се предполага, че е отговорен за някои от нежеланите реакции на микофенолат мофетил (диария, левкопения).

### Елиминиране

Незначително количество от лекарството (< 1% от дозата) се екскретира като МФК в урината. Пероралното приложение на радиоактивно маркиран микофенолат мофетил води до пълно елиминиране на приложената доза, като 93% от приложената доза се открива в урината, а 6% - във фекалиите. По-голямото количество (около 87%) от приложената доза се екскретира в урината като МФКГ.

При клинични концентрации МФК и МФКГ не се отстраняват чрез хемодиализа. При високи плазмени концентрации на МФКГ обаче (> 100 µg/ml) малки количества от МФКГ се отстраняват.

Чрез повлияване на ентерохепаталния кръговрат на лекарството, секвестрантите на жлъчни киселини, като колестирамин, намаляват AUC на МФК (вж. точка 4.9).

Разпределението на МФК зависи от няколко транспортера. Полипептидите, транспортиращи органични аниони (OATP) и протеин 2, свързан с множествена лекарствена резистентност (MRP2) участват в разпределението на МФК; изоформите на OATP, MRP2 и протеинът на резистентност на рак на гърдата (BCRP) са транспортерите, свързани със жлъчната екскреция на глюкуронидите. Протеин 1 за множествена лекарствена резистентност (MDR1) също може да пренася МФК, но приносът му изглежда се ограничава само до процеса на абсорбция. В

бъбреците, МФК и нейните метаболити мощно взаимодействат с бъбречните транспортери на органични аниони.

Ентерохепаталната рецикулация пречи на точното определяне на показателите на елиминиране на МФК; може да се посочат само привидни стойности. При здрави доброволци и пациенти с автоимунно заболяване са наблюдавани приблизителни стойности на клирънса съответно 10,6 l/час и 8,27 l/час и стойности на полуживот 17 часа. При пациенти с трансплантация средните стойности на клирънса са по-високи (диапазон 11,9-34,9 l/час), а средните стойности на полуживот са по-ниски (5-11 часа) с малка разлика между пациентите с бъбречна, чернодробна или сърдечна трансплантация. При отделни пациенти тези показатели на елиминиране варират въз основа на вида на съпътстващото лечение с други имunosупресори, времето след трансплантацията, плазмената концентрация на албумина и бъбречната функция. Тези фактори обясняват защо се наблюдава намалена експозиция, когато CellCept се прилага едновременно с циклоспорин (вж.точка 4.5), и защо има тенденция плазмените концентрации да се повишават с времето в сравнение с наблюдаваните непосредствено след трансплантацията.

#### Еквивалентност с пероралните лекарствени форми

Стойностите на AUC на МФК, получени след приложение на 1 g два пъти дневно CellCept интравенозно при пациенти с бъбречна трансплантация в ранната посттрансплантационна фаза, са сравними с тези, наблюдавани при перорално приложение на CellCept 1 g два пъти дневно. При пациенти с трансплантация на черен дроб след приложение на 1 g два пъти дневно CellCept интравенозно, последвано от перорално приложение на CellCept 1,5 g два пъти дневно, са получени стойности на AUC на МФК, подобни на тези при пациентите с бъбречна трансплантация, на които е прилаган CellCept 1 g два пъти дневно.

#### Специални популации

##### Бъбречно увреждане

В едно проучване с единична доза (6 лица в група) средната плазмена AUC на МФК, наблюдавана при лица с тежко хронично бъбречно увреждане (скорост на гломерулната филтрация < 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), е с 28-75% по-висока в сравнение с наблюдаваните средни стойности при нормални здрави индивиди или лица с по-малка степен на бъбречно увреждане. Средната AUC на МФКГ при единична доза е 3-6 пъти по-висока при лица с тежко бъбречно увреждане в сравнение с лица с леко бъбречно увреждане или нормални здрави индивиди, което съответства на известния начин на бъбречно елиминиране на МФКГ. Не е проучено многократното приложение на микофенолат мофетил при пациенти с тежко хронично бъбречно увреждане. Няма данни за пациенти с чернодробна трансплантация с тежко хронично бъбречно увреждане.

##### Забавено функциониране на бъбречната присадка

При пациенти със забавено постоперативно функциониране на бъбречната присадка средната AUC<sub>0-12ч</sub> на МФК е сравнима с наблюдаваната при пациенти след трансплантация без забавена функция на присадката. Средната плазмена AUC<sub>0-12ч</sub> на МФКГ е 2-3 пъти по-голяма отколкото при пациенти 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. Не е необходимо коригиране на дозата на CellCept.

##### Чернодробно увреждане

При доброволци с алкохолна цироза процесите на глюкурониране на МФК в черния дроб са били относително незасегнати от паренхимното заболяване на черния дроб. Ефектите на чернодробното заболяване върху тези процеси вероятно зависят от конкретното заболяване. Чернодробно заболяване с предимно билиарно увреждане, като първичната билиарна цироза, може да има различен ефект.

### Старческа възраст

Няма данни фармакокинетиката на микофенолат мофетил и неговите метаболити да се променя при възрастни пациенти ( $\geq 65$  години) в сравнение с по-млади трансплантирани пациенти.

### Пациенти, приемащи перорални контрацептиви

Едно проучване с едновременно прилагане на CellCept (1 g два пъти дневно) и комбинирани перорални контрацептиви, съдържащи етинилестрадиол (0,02 mg до 0,04 mg) и левоноргестрел (0,05 mg до 0,20 mg), дезогестрел (0,15 mg) или гестоден (0,05 mg до 0,10 mg), 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 пероралните контрацептиви върху овулацията. Серумните нива на LH, FSH и прогестерона не са се повлияли значително. Фармакокинетиката на пероралните контрацептиви не се повлиява в клинично значима степен от едновременното приложение със CellCept (вж. също точка 4.5).

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

При експериментални модели микофенолат мофетил не е бил туморогенен. Най-високата доза, тествана при проучванията на карциногенността при животни, е довела до приблизително 2 до 3 пъти по-висока системна експозиция (AUC или  $C_{max}$ ), наблюдавана при пациенти с бъбречна трансплантация в препоръчителната клинична доза от 2 g дневно.

Два теста за генотоксичност (*in vitro* тест с миши лимфомни клетки и *in vivo* микронуклеус тест върху костен мозък на мишки) са показали, 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.

При тератологичните проучвания при плъхове и зайци са наблюдавани фетални резорбции и малформации при плъхове при доза от 6 mg/kg/дневно (включително анофтальмия, агнатия и хидроцефалия) и при зайци при доза 90 mg/kg/дневно (включително сърдечносъдови и бъбречни аномалии, като ектопия на сърцето и ектопия на бъбреците, и диафрагмална и умбиликална херния) при липса на майчина токсичност. Системната експозиция при тези нива е приблизително равна на или по-малка от 0,5 пъти клиничната експозиция при препоръчителната клинична доза от 2 g дневно (вж. точка 4.6).

Хемопоетичната и лимфната системи са 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 на или по-малки от клиничната експозиция при препоръчителната доза от 2 g дневно. Стомашно-чревни ефекти са били наблюдавани при кучета при нива на системна експозиция равни на или по-малки от клиничната експозиция при препоръчителната 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 на или по-високи от клиничната експозиция). Профилът на неклинична токсичност на микофенолат мофетил изглежда е съвместим с нежеланите събития, наблюдавани при клиничните изпитвания при хора, които сега осигуряват данни за безопасност от по-голямо значение за популацията пациенти (вж. точка 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 през един и същи катетър с други лекарства за интравенозно приложение или смеси за инфузия.

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

### **6.3 Срок на годност**

Прах за концентрат за инфузионен разтвор: 3 години.

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

### **6.4 Специални условия на съхранение**

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

Приготвен разтвор и инфузионен разтвор: Да се съхраняват при 15 – 30°C.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Флакон 20 ml 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 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

#### **Приготвяне на инфузионния разтвор (6 mg/ml)**

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 етапа: първата стъпка е разтваряне 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

- a. За приготвяне на всяка доза от 1 g се използват два флакона CellSept 500 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор. Разтворете съдържанието на всеки флакон, като инжектирате 14 ml 5% глюкоза за интравенозна инфузия.

- б. Разклатете внимателно флакона, за да се разтвори лекарството докато се получи бледожълт разтвор.
- в. Преди по-нататъшното разреждане, огледайте получения разтвор за наличие на твърди частици и промяна на цвета. Изхвърлете флакона при наличие на твърди частици или промяна на цвета.

#### Стъпка 2

- а. Разрежете допълнително съдържанието на двата флакона с приготвен разтвор (прибл. 2 x 15 ml) в 140 ml 5% глюкоза за интравенозна инфузия. Крайната концентрация на разтвора е 6 mg/ml микофенолат мофетил.
- б. Огледайте инфузионния разтвор за наличие на твърди частици или промяна на цвета. Изхвърлете инфузионния разтвор при наличие на твърди частици или промяна на цвета.

Ако инфузионният разтвор не се приготвя непосредствено преди приложението му, вливането на инфузионния разтвор трябва да започне до 3 часа след разтварянето и разреждането на лекарствения продукт. Съхранявайте разтворите при 15 – 30 °C.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Германия

### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/96/005/005 CellSept (4 флакона)

### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 14 февруари 1996  
Дата на последното подновяване: 13 март 2006

### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

CellSept 1 g/5 ml прах за перорална суспензия

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка бутилка съдържа 35 g микофенолат мофетил (mycophenolate mofetil) в 110 g прах за перорална суспензия. 5 ml от приготвената суспензия съдържат 1 g микофенолат мофетил.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за перорална суспензия

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

CellSept 1 g/5 ml прах за перорална суспензия в комбинация с циклоспорин и кортикостероиди е показан за профилактика на остро отхвърляне на трансплантата при пациенти с алогенна трансплантация на бъбрек, сърце или черен дроб.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

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

#### Дозировка

#### Употреба при бъбречна трансплантация

#### *Възрастни*

Лечението с 1 g/5 ml прах за перорална суспензия трябва да се започне до 72 часа след трансплантацията. Препоръчителната доза при пациенти с бъбречна трансплантация е 1 g, приложена два пъти дневно (2 g дневна доза), т.е. 5 ml перорална суспензия два пъти дневно.

#### *Педиатрична популация на възраст от 2 до 18 години*

Препоръчителната доза микофенолат мофетил 1 g/5 ml прах за перорална суспензия е  $600 \text{ mg/m}^2$ , прилагана два пъти дневно (до максимална доза 2 g/10 ml перорална суспензия дневно). Тъй като някои нежелани реакции възникват по-често в тази възрастова група (вж. точка 4.8) в сравнение с възрастните, може да се наложи временно намаляване на дозата или прекъсване на лечението; при това ще трябва да се вземат предвид съответните клинични фактори, включително тежестта на реакцията.

#### *Педиатрична популация < 2 години*

Данните относно безопасността и ефикасността при деца под 2-годишна възраст са ограничени. Те са недостатъчни, за да се направят препоръки за дозировката и поради това употребата в тази възрастова група не се препоръчва.

### Употреба при сърдечна трансплантация

#### *Възрастни*

Лечението трябва да се започне до 5 дни след трансплантацията. Препоръчителната доза при пациенти със сърдечна трансплантация е 1,5 g, приложена два пъти дневно (3 g дневна доза).

#### *Педиатрична популация*

Липсват данни при педиатрични пациенти със сърдечна трансплантация.

### Употреба при чернодробна трансплантация

#### *Възрастни*

Интравенозното (i.v.) лечение със CellSept трябва да се приложи през първите 4 дни след трансплантацията на черен дроб, като пероралното лечение със CellSept трябва да започне колкото се може по-скоро след като пациентът може да го понесе. Препоръчителната перорална доза при пациенти с чернодробна трансплантация е 1,5 g, приложена два пъти дневно (3 g дневна доза).

#### *Педиатрична популация*

Липсват данни при педиатрични пациенти с чернодробна трансплантация.

### Употреба при специални популации

#### *Старческа възраст*

Препоръчителната доза от 1 g, приложена два пъти дневно при пациенти с бъбречна трансплантация, и 1,5 g два пъти дневно при пациенти с трансплантация на сърце или черен дроб е подходяща при пациенти в старческа възраст.

#### *Бъбречно увреждане*

При пациенти с бъбречна трансплантация с тежко хронично бъбречно увреждане (скорост на гломерулната филтрация < 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) извън периода непосредствено след трансплантацията трябва да се избягват дози по-високи от 1 g, прилаган 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 (вж. точка 5.2). Няма данни при пациенти със сърдечна или чернодробна трансплантация и тежко хронично бъбречно увреждане.

#### *Тежко чернодробно увреждане*

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с бъбречна трансплантация и тежко паренхимно заболяване на черния дроб. Няма данни при пациенти със сърдечна трансплантация и с тежко паренхимно заболяване на черния дроб.

#### *Лечение по време на епизоди на отхвърляне*

Микофенолова киселина (МФК) 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 CellSept. Няма основание за коригиране на дозата на CellSept след отхвърляне на сърдечен трансплантат. Няма фармакокинетични данни при отхвърляне на чернодробен трансплантат.

#### *Педиатрична популация*

Липсват данни за лечение на първо или рефрактерно отхвърляне при педиатрични пациенти с трансплантация.

## Начин на приложение

### За перорално приложение

*Забележка:* При необходимост CellSept 1 g/5 ml прах за перорална суспензия може да се прилага през назогастрална сонда с минимален размер 8 French (минимум 1,7 mm вътрешен диаметър).

*Предпазни мерки, които трябва да бъдат взети преди работа със или приложение на лекарствения продукт*

Тъй като микофенолат мофетил е показал тератогенни ефекти при плъхове и зайци, CellSept капсули не трябва да се отварят или разчупват, за да се избегне вдишване или директен контакт с кожата или лигавиците на праха, съдържащ се в CellSept капсули. Ако настъпи такъв контакт, измийте обилно мястото със сапун и вода; изплакнете очите с чиста вода.

За указания относно разтварянето на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

### **4.3 Противопоказания**

- CellSept не трябва да се прилага при пациенти със свръхчувствителност към микофенолат мофетил, микофенолова киселина, или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1. Наблюдавани са реакции на свръхчувствителност към CellSept (вж. точка 4.8).
- CellSept не трябва да се прилага при жени с детероден потенциал, които не използват високо ефективни контрацептивни методи (вж. точка 4.6)
- Не трябва да се започва терапия със CellSept при жени с детероден потенциал, без представяне на резултати от тест за бременност, за да се изключи нежелана употреба по време на бременност (вж. точка 4.6)
- CellSept не трябва да се използва по време на бременност, освен ако няма друго подходящо алтернативно лечение за профилактика на отхвърлянето на трансплантата (вж. точка 4.6)
- CellSept не трябва да се прилага при жени, които кърмят (вж. точка 4.6).

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Неоплазми

Пациентите, получаващи имunosупресивна терапия в комбинация с други лекарствени продукти, включително CellSept, са подложени на повишен риск от развитие на лимфоми и други злокачествени заболявания, особено на кожата (вж. точка 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 рак на кожата трябва да се ограничи излагането на слънчева светлина и UV облъчване, като се носи защитно облекло и се използва слънцезащитен продукт с висок защитен фактор.

#### Инфекции

Пациенти, лекувани с имunosупресори, включително CellSept, са изложени на повишен риск от опортюнистични инфекции (бактериални, гъбични, вирусни и протозойни), инфекции с летален изход и сепсис (вж. точка 4.8). Такива инфекции са реактивация на латентни вирусни инфекции, като хепатит В или хепатит С и инфекции причинени от полиомавируси (нефропатия, свързана с ВК вирус, прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ), свързана с JC вирус). Докладвани са случаи на хепатит вследствие на реактивация на хепатит В

и хепатит С при пациенти-носители, които са лекувани с имunosупресори. Тези инфекции често са свързани с висока обща имunosупресивна обремененост и може да доведат до сериозни или летални състояния, които лекарите трябва да имат предвид в диференциалната диагноза при имunosупресирани пациенти с влошаваща се бъбречна функция или неврологични симптоми. Микофеноловата киселина има цитостатичен ефект върху В- и Т-лимфоцитите, поради което е възможно по-тежко протичане на COVID-19 и трябва да се обмислят възможности за предприемане на съответни клинични мерки.

Има съобщения за хипогамаглобулинемия във връзка с рецидивиращи инфекции при пациенти, получаващи CellCept в комбинация с други имunosупресори. В някои от тези случаи, преминаването от CellCept към алтернативен имunosупресор води до нормализиране на серумните нива на IgG. При пациентите на CellCept, които развиват рецидивиращи инфекции, трябва да се измерват серумните имуноглобулини. В случай на продължителна, клинично значима хипогамаглобулинемия, трябва да се обмисли подходящо клинично действие като се има предвид мощния цитостатичен ефект на микофеноловата киселина върху Т- и В-лимфоцитите.

Има публикувани съобщения за бронхиектазии при възрастни и деца, които получават CellCept в комбинация с други имunosупресори. В някои от тези случаи преминаването от CellCept към друг имunosупресор води до подобрение на респираторните симптоми. Рискът от бронхиектазии може да е свързан с хипогамаглобулинемия или с непосредствен ефект върху белия дроб. Има също изолирани съобщения за интерстициална белодробна болест и белодробна фиброза, някои от които са били фатални (вж. точка 4.8). Препоръчва се да се изследват пациентите, които развиват персистиращи белодробни симптоми като кашлица и диспнея.

#### Кръв и имунна система

Пациентите, получаващи CellCept, трябва да се проследяват за проява на неутропения, която може да бъде свързана със самия CellCept, със съпътстващо медикаментозно лечение, вирусни инфекции или комбинация от тези причини. Пълна кръвна картина на пациентите, лекувани със CellCept, трябва да се прави 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 CellCept.

Съобщават се случаи на чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК) при пациенти, лекувани със CellCept в комбинация с други имunosупресори. Механизмът на ЧАЧКК, индуцирана от микофенолат мофетил, не е известен. ЧАЧКК може да отзвучи при намаляване на дозата или преустановяване на лечението със CellCept. Промени в терапията със CellCept трябва да се предприемат само при съответно наблюдение на реципиентите на трансплантати, за да се сведе до минимум риска от отхвърляне на присадката (вж. точка 4.8).

Пациентите, получаващи CellCept трябва да бъдат инструктирани да съобщават незабавно за всеки признак на инфекция, неочаквано посиняване, кръвене, или други прояви на костномозъчна недостатъчност.

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

## Стомашно-чревни

Приложението на CellCept е свързано с повишена честота на нежелани събития от страна на храносмилателната система, включително нечести случаи на улцерация на стомашно-чревния тракт, кръвоизлив и перфорация. 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, приложението му трябва да се избягва при пациенти с рядка наследствена недостатъчност на хипоксантин-гуанин фосфорибозил-трансферазата (HGPRT), като синдром на Lesch-Nyhan и Kelley-Seegmiller.

## Взаимодействия

С оглед на значителното намаление на AUC на МФК от колестирамин, необходимо е повишено внимание при преминаване на комбинираната терапия от схеми, съдържащи имunosупресори, които повлияват ентерохепаталния кръговрат на МФК, напр. циклоспорин, към други, които са лишени от този ефект, напр. такролимус, сиролимус, белатацепт, или обратно, тъй като това може да доведе до промени в експозицията на МФК. Лекарства, които повлияват ентерохепаталния цикъл на МФК (напр. колестирамин, антибиотици), трябва да се използват с повишено внимание поради потенциала им за намаляване на плазмените нива и ефикасността на CellCept (вж. също точка 4.5). При промяна на комбинираната терапия (напр. от схеми с циклоспорин на такива с такролимус или обратно) може да бъде подходящо да се проведе терапевтичен лекарствен мониторинг на МФК или да се осигури адекватна имunosупресия при пациенти с висок имунологичен риск (напр. риск от отхвърляне, лечение с антибиотици, добавяне или премахване на взаимодействащи лекарства).

Препоръчва се CellCept да не се прилага съпътстващо с азатиоприн, защото такова съпътстващо приложение не е проучено.

CellCept 1 g/5 ml прах за перорална суспензия съдържа аспартам. Поради това, трябва да се внимава, ако CellCept 1 g/5 ml прах за перорална суспензия се прилага при пациенти с фенилкетонурия (вж. точка 6.1).

Съотношението риск/полза на микофенолат мофетил в комбинация със сиролимус не е установено (вж. също точка 4.5).

Този лекарствен продукт съдържа сорбитол. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза не трябва да приемат това лекарство.

## Специални популации

Пациентите в старческа възраст, в сравнение с по-младите индивиди, могат да бъдат изложени на повишен риск от нежелани реакции, като някои инфекции (включително заболяване с тъканна инвазия на цитомегаловирус) и евентуално стомашно-чревен кръвоизлив и белодробен оток (вж. точка 4.8).

## Тератогенни ефекти

Микофенолат е силен тератоген при хора. Има съобщения за спонтанни аборти (честота 45% до 49%) и вродени малформации (изчислена честота 23% до 27%) след експозиция на ММФ по време на бременност. Следователно, CellCept е противопоказан по време на бременност, освен ако няма друго подходящо алтернативно лечение за предотвратяване на отхвърлянето на трансплантата. Пациентите жени с детороден потенциал трябва да бъдат информирани за рисковете и да спазват препоръките, дадени в точка 4.6 (напр. контрацептивни методи, тестове за бременност) преди, по време на и след лечението със CellCept. Лекарите трябва да гарантират, че жените, приемащи микофенолат, са наясно с рисковете за увреждане на бебето,

необходимостта от ефективна контрацепция, и необходимостта незабавно да се консултират със своя лекар, ако съществува възможност за забременяване.

#### Контрацепция (вж. точка 4.6)

Поради силните клинични доказателства, показващи висок риск от аборт и вродени малформации при използване на микофенолат мофетил при бременност, трябва да се положат всички усилия, за да се избегне бременност по време на лечението. Поради това, жените с детероден потенциал трябва да използват най-малко една форма на надеждна контрацепция (вж. точка 4.3) преди започване на лечението със CellSept, по време на лечението и в продължение на шест седмици след преустановяване на лечението освен ако избраният метод на контрацепция е въздържание. За предпочитане е да се приложат две допълващи се форми на контрацепция едновременно, за да се сведе до минимум възможността за неуспех на контрацепцията и нежелана бременност.

За съвет за контрацепция при мъже вижте точка 4.6.

#### Обучителни материали

За да се подпомогнат пациентите да избегнат фетална експозиция на микофенолат и за да се осигури допълнителна важна информация за безопасност, Притежателят на разрешението за употреба ще предостави обучителни материали на медицинските специалисти. В обучителните материали ще се подсилат предупрежденията относно тератогенността на микофенолат, ще се даде съвет за контрацепция преди започването на терапията и указания относно необходимостта от изследване за бременност. Лекарят трябва да дава пълна информация за пациента относно тератогенния риск и мерките за предпазване от забременяване на жените с детероден потенциал и на пациентите мъже, ако е подходящо.

#### Допълнителни предпазни мерки

Пациентите не трябва да даряват кръв по време на лечението или в рамките на поне 6 седмици след прекратяване приема на микофенолат. Мъжете не трябва да бъдат донори на сперма по време на лечението или в рамките на поне 90 дни след прекратяване приема на микофенолат.

#### Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

#### Ацикловир

Наблюдавани са по-високи нива на плазмени концентрации на ацикловир, когато микофенолат мофетил е прилаган с ацикловир, отколкото при самостоятелно приложение на ацикловир. Промените във фармакокинетиката на МФКГ (фенолов глюкуронид на МФК) (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 и по този начин допълнително да се увеличат концентрациите на двете лекарства.

#### Антиациди и инхибитори на протонната помпа (ИПП)

Наблюдавана е намалена експозиция на МФК, когато антиациди като магнезиев и алуминиев хидроксид, и ИПП, включително лансопразол и пантопразол, се прилагат със CellSept. Не са наблюдавани значими разлики при сравняване на честотата на отхвърляне на трансплантата или честотата на загуба на присадката между пациентите на CellSept, приемащи ИПП и пациентите на CellSept, които не приемат ИПП. Тези данни подкрепят екстраполирането на тези резултати върху всички антиациди, тъй като намаляването на експозицията при



едновременно приложение на CellCept с магнезиев и алуминиев хидроксид е значително по-малко, отколкото при едновременно приложение на CellCept с ИПП.

Лекарствени продукти, които повлияват ентерохепаталния кръговрат (напр. колестирамин, циклоспорин А, антибиотици)

Трябва да се внимава при употребата на лекарствени продукти, които повлияват ентерохепаталния кръговрат, поради възможността за намаление на ефикасността на CellCept.

Колестирамин

След единична доза 1,5 g микофенолат мофетил на здрави лица, на които предварително са давани 4 g колестирамин три пъти дневно в продължение на 4 дни, е наблюдавано намаление на АUC на МФК с 40% (вж. точка 4.4 и точка 5.2). При съпътстващо приложение трябва да се внимава поради възможността за намаление на ефикасността на CellCept.

Циклоспорин А

Фармакокинетиката на циклоспорин А (CsA) не се повлиява от микофенолат мофетил. Напротив, ако се прекрати едновременното лечение с CsA, трябва да се очаква повишаване на АUC на МФК с около 30%. CsA повлиява ентерохепаталния кръговрат на МФК, което води до намалена експозиция на МФК с 30-50% при пациенти с бъбречна трансплантация, лекувани със CellCept и CsA, в сравнение с пациенти, приемащи сиролимус или белатацепт и подобни дози CellCept (вж. също точка 4.4). От друга страна, трябва да се очакват промени в експозицията на МФК при преминаване на пациентите от CsA към един от имunosупресорите, които не повлияват ентерохепаталния цикъл на МФК.

Антибиотиците, елиминиращи бактериите, продуциращи  $\beta$ -глюкуронидаза в червата (напр. класовете антибиотици аминогликозиди, цефалоспорици, флуорохинолони и пеницилици), може да повлияят ентерохепаталния кръговрат на МФК/МФК, като това води до намалена системна експозиция на МФК. Има информация за следните антибиотици:

Ципрофлоксацин или амоксицилин плюс клавуланова киселина

Съобщава се за намаляване на най-ниските концентрации на МФК с около 50% при реципенти на бъбречен трансплантат в дните непосредствено след започване на перорален ципрофлоксацин или амоксицилин плюс клавуланова киселина. Наблюдава се тенденция за намаляване на този ефект при продължителна употреба на антибиотиците и отзвучаване до няколко дни след прекратяването на антибиотика. Промените в най-ниските нива може да не отразяват точно промените в общата експозиция на МФК. Поради това промяна в дозата на CellCept обикновено няма да е необходима при липса на клинични данни за нарушена функция на присадката. Трябва да се извършва обаче стриктно клинично наблюдение по време на лечението с комбинацията и малко след антибиотичната терапия.

Норфлоксацин и метронидазол

При здрави доброволци не е наблюдавано значимо взаимодействие, когато CellCept е прилаган едновременно с норфлоксацин или с метронидазол. Но комбинацията на норфлоксацин и метронидазол намалява експозицията на МФК с около 30% след единична доза CellCept.

Триметоприм/сулфаметоксазол

Не е наблюдаван ефект върху бионаличността на МФК.

Лекарствени продукти, които повлияват глюкуронирането (напр. изавуконазол, телмисартан)

Съпътстващото приложение на лекарства, повлияващи глюкуронирането на МФК, може да промени експозицията на МФК. Поради това се препоръчва повишено внимание, когато тези лекарства се прилагат едновременно със CellCept.

Изавуконазол

Повишение на експозицията (АUC<sub>0-∞</sub>) на МФК с 35% е наблюдавано при съпътстващо приложение с изавуконазол.

### Телмисартан

Съпътстващото приложение на телмисартан и CellCept води до намаляване на концентрациите на МФК с около 30%. Телмисартан променя елиминирането на МФК, като засилва експресията на PPAR гама (пероксизом пролифератор-активиран рецептор гама), което от своя страна води до повишена експресия и активност на уридин дифосфат изоформа 1A9 на глюкуронил трансферазата (UGT1A9). При сравняване на честотите на отхвърляне на трансплантата, честотите на загуба на присадката или профилът на нежелани събития при пациентите на CellCept със и без едновременно лечение с телмисартан, не са наблюдавани клинични последици от фармакокинетичното взаимодействие от типа лекарство-лекарство.

### Ганцикловир

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 (вж. точка 4.2) и ганцикловир, се очаква, 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. валганцикловир, се прилагат едновременно, трябва да се спазват препоръките за дозиране на ганцикловир и пациентите трябва да се наблюдават внимателно.

### Перорални контрацептиви

Фармакодинамиката и фармакокинетиката на пероралните контрацептиви не се повлияват в клинично значима степен от едновременното приложение със CellCept (вж. също точка 5.2).

### Рифампицин

Съпътстващото приложение на CellCept и рифампицин е довело до намалена експозиция на МФК ( $AUC_{0-12ч}$ ) с 18% до 70% и при пациенти, които не приемат циклоспорин. Препоръчва се да се мониторира нивата на експозиция на МФК и съответно да се коригират дозите на CellCept за поддържане на клинична ефикасност при едновременно приложение на рифампицин.

### Севеламер

Наблюдавано е понижение на  $C_{max}$  и  $AUC_{0-12ч}$  на МФК съответно с 30% и 25% при едновременно приложение на CellCept и севеламер без някакво клинично значение (т.е. отхвърляне на присадката). Препоръчително е все пак да се прилага CellCept поне един час преди или три часа след прием на севеламер, за да се сведе до минимум ефектът върху резорбцията на МФК. Няма данни за приложението на CellCept с други фосфат-свързващи вещества, освен севеламер.

### Такролимус

При пациенти с чернодробна трансплантация, при които е започнато лечение със CellCept и такролимус,  $AUC$  и  $C_{max}$  на МФК, активният метаболит на CellCept, не са били значимо повлияни при едновременно приложение с такролимус. Напротив, наблюдавано е повишение с приблизително 20% на  $AUC$  на такролимус при многократно приложение на CellCept (1,5 g два пъти дневно) на пациенти с чернодробна трансплантация, приемащи такролимус. При пациенти с бъбречна трансплантация, обаче, концентрацията на такролимус изглежда не се променя от CellCept (вж. също точка 4.4).

### Живи ваксини

Живи ваксини не трябва да се прилагат при пациенти с нарушен имунен отговор. Антитяло отговорът към други ваксини може да бъде намален (вж. също точка 4.4).

### Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

### Потенциални взаимодействия

Едновременното приложение на пробенецид с микофенолат мофетил при 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.

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Жени с детероден потенциал

Трябва да се избягва бременност, докато се приема микофенолат. Поради това, жените с детероден потенциал трябва да използват най-малко една форма на надеждна контрацепция (вж. точка 4.3), преди да започнат терапия със CellCept, по време на лечението и в продължение на шест седмици след преустановяване на лечението освен ако избраният метод на контрацепция е въздържание. За предпочитане е да се приложат едновременно две допълващи се форми на контрацепция.

### Бременност

CellCept е противопоказан по време на бременност, освен ако няма друго подходящо алтернативно лечение за предотвратяване на отхвърлянето на трансплантата. Лечението не трябва да се започва без да е налице отрицателен тест за бременност, за да се изключи нежелана употреба по време на бременност.

Пациентите жени с репродуктивен потенциал трябва да бъдат информирани за повишения риск от загуба на плода и вродени малформации в началото на лечението и трябва да бъдат консултирани по отношение на предпазването от забременяване и семейно планиране.

Преди да започнат терапия със CellCept, жените с детероден потенциал трябва да имат два отрицателни резултата от серумен или уринен тест за бременност с чувствителност най-малко 25 mIU/ml, за да се изключи неволна експозиция на плода на микофенолат. Препоръчва се 8 – 10 дни след първия тест да се извърши втори тест. При трансплантация на органи от починали донори, ако не е възможно да се извършат два теста през 8-10 дни преди да се започне лечението (поради времето, свързано с наличността на органите за трансплантация), тест за бременност трябва да се извърши непосредствено преди започване на лечението, а още един тест - след 8-10 дни. Тестовите за бременност трябва да се повторят, ако е клинично необходимо (напр. след съобщаване за някакъв пропуск в контрацепцията). Резултатите от всички тестове за бременност трябва да се обсъждат с пациента. Пациентите трябва да се инструктират да се консултират незабавно с лекуващия си лекар при настъпване на бременност.

Микофенолат е мощен тератоген за човека, като съществува повишен риск от спонтанни аборти и вродени малформации в случай на експозиция по време на бременност;

- съобщават се спонтанни аборти при 45-49% от бременните жени с експозиция на микофенолат мофетил, в сравнение с честота между 12 и 33% при болни с трансплантация на солидни органи, лекувани с имunosупресори, различни от микофенолат мофетил.
- Въз основа на съобщения от литературата, малформации са се появили при 23 до 27% от живите раждания при жени с експозиция на микофенолат мофетил по време на бременност (в сравнение с 2 до 3% от живите раждания в общата популация и приблизително 4 до 5% от живите раждания при реципиенти с трансплантация на солидни органи, лекувани с имunosупресори, различни от микофенолат мофетил).

При постмаркетинговата употреба са наблюдавани вродени малформации, включително съобщения за множествени малформации при деца на пациентки с експозиция на CellSept в комбинация с други имunosупресори по време на бременността. Най-често се съобщават следните малформации:

- Аномалии на ухото (напр. патологично оформено или липсващо външно ухо), атрезия на външния слухов канал (средно ухо);
- Лицеви малформации, като цепка на устната и небцето (заешка устна, вълча уста), микрогнатия и хипертелоризъм на орбитите;
- Аномалии на очите (напр. колобома);
- Вродено сърдечно заболяване, като дефекти на предсърдния и камерния септум;
- Малформации на пръстите (напр. полидактилия, синдактилия);
- Трахео-езофагеални малформации (напр. атрезия на хранопровода);
- Малформации на нервната система като *spina bifida*;
- Аномалии на бъбреците.

В допълнение има отделни съобщения за следните малформации:

- Микрофталмия;
- Вродена киста на хорионния плексус;
- Агенезия на *septum pellucidum*;
- Агенезия на обонятелния нерв.

Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

### Кърмене

Ограничени данни показват, че микофеноловата киселина се екскретира в кърмата. Поради вероятността от сериозни нежелани реакции към микофеноловата киселина при кърмачетата, приложението на CellSept е противопоказано при кърмачки (вж. точка 4.3).

### Мъже

Ограничените налични клинични данни не показват повишен риск от малформации или аборт след експозиция на бащата на микофенолат мофетил.

МФК е мощен тератоген. Не е известно дали МФК присъства в спермата. Изчисления, основаващи се на данни при животни, показват, че максималното количество МФК, което потенциално може да се пренесе в жена, е толкова ниско, че би било много малко вероятно да окаже ефект. При проучвания при животни е доказано, че микофенолат е генотоксичен в концентрации само малко надхвърлящи терапевтичните експозиции при хора, така че рискът от генотоксични ефекти върху сперматозоидите не може да се изключи напълно.

Поради това се препоръчват следните предпазни мерки: препоръчва се сексуално активните пациенти мъже или техните партньорки да използват надеждна контрацепция по време на лечението на пациента мъж и в продължение най-малко на 90 дни след прекратяване приема на микофенолат мофетил. Пациентите мъже с репродуктивен потенциал трябва да бъдат уведомени и да обсъдят с квалифициран медицински специалист потенциалните рискове, свързани със зачеване на дете.

### Фертилитет

Микофенолат мофетил не оказва ефект върху фертилитета на мъжки плъхове при перорални дози до 20 mg/kg/ден. Системната експозиция при тази доза е 2 – 3 пъти по-висока от клиничната експозиция при препоръчителната клинична доза 2 g/ден при пациенти с бъбречна трансплантация и 1,3 – 2 пъти по-висока от клиничната експозиция при препоръчителната клинична доза 3 g/ден при пациенти със сърдечна трансплантация. В проучване за фертилитета и репродукцията, проведено при женски плъхове, перорални дози 4,5 mg/kg/ден предизвикват

малформации (включително анофтальмия, агнатия и хидроцефалия) в потомството от първо поколение при липса на токсичност за майката. Системната експозиция при тази доза е приблизително 0,5 пъти по-висока от клиничната експозиция при препоръчителната клинична доза 2 g/ден за пациенти с бъбречна трансплантация и приблизително 0,3 пъти по-висока от клиничната експозиция при препоръчителната клинична доза от 3 g/ден при пациенти със сърдечна трансплантация. Не се наблюдават ефекти върху фертилитета или репродуктивните показатели при майките или в последващото поколение.

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

CellCept повлиява в умерена степен способността за шофиране и работа с машини. CellCept може да причини сънливост, объркване, замаяност, тремор или хипотония и поради това пациентите се съветват да внимават, когато шофират или работят с машини.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

##### Резюме на профила на безопасност

Диария (до 52,6%), левкопения (до 45,8%), бактериални инфекции (до 39,9%) и повръщане (до 39,1%) са сред най-честите и/или сериозни нежелани реакции, свързани с приложението на CellCept в комбинация с циклоспорин и кортикостероиди. Има данни за по-голяма честота на някои видове инфекции (вж. точка 4.4).

##### Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Нежеланите реакции от клиничните изпитвания и постмаркетинговият опит са изброени в Таблица 1 по системно-органен клас (СОК) по MedDRA заедно с техните честоти. Съответната категория честота за всяка нежелана реакция се основава на следната условност: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ) и много редки ( $< 1/10000$ ). Поради голямата разлика, наблюдавана в честотата на някои нежелани реакции при различните показания за трансплантация, честотата е представена отделно за пациентите с бъбречна, чернодробна и сърдечна трансплантация.

**Таблица 1 Нежелани реакции**

Нежелана реакция (MedDRA)	Бъбречна трансплантация	Чернодробна трансплантация	Сърдечна трансплантация
Системо-органен клас	Честота	Честота	Честота
<b>Инфекции и инфестации</b>			
Бактериални инфекции	Много чести	Много чести	Много чести
Микотични инфекции	Чести	Много чести	Много чести
Протозойни инфекции	Нечести	Нечести	Нечести
Вирусни инфекции	Много чести	Много чести	Много чести
<b>Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)</b>			
Доброкачествена неоплазма на кожата	Чести	Чести	Чести
Лимфом	Нечести	Нечести	Нечести
Лимфопролиферативно заболяване	Нечести	Нечести	Нечести
Неоплазма	Чести	Чести	Чести
Рак на кожата	Чести	Нечести	Чести

<b>Нежелана реакция (MedDRA)</b>			
<b>Системо-органен клас</b>	<b>Бъбречна трансплантация</b>	<b>Чернодробна трансплантация</b>	<b>Сърдечна трансплантация</b>
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>			
Анемия	Много чести	Много чести	Много чести
Чиста аплазия на червените кръвни клетки	Нечести	Нечести	Нечести
Костномозъчна недостатъчност	Нечести	Нечести	Нечести
Екхимоза	Чести	Чести	Много чести
Левкоцитоза	Чести	Много чести	Много чести
Левкопения	Много чести	Много чести	Много чести
Панцитопения	Чести	Чести	Нечести
Псевдолимфом	Нечести	Нечести	Чести
Тромбоцитопения	Чести	Много чести	Много чести
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>			
Ацидоза	Чести	Чести	Много чести
Хиперхолестеролемия	Много чести	Чести	Много чести
Хипергликемия	Чести	Много чести	Много чести
Хиперкалиемия	Чести	Много чести	Много чести
Хиперлипидемия	Чести	Чести	Много чести
Хипокалциемия	Чести	Много чести	Чести
Хипокалиемия	Чести	Много чести	Много чести
Хипомагнезиемия	Чести	Много чести	Много чести
Хипофосфатемия	Много чести	Много чести	Чести
Хиперурикемия	Чести	Чести	Много чести
Гуша	Чести	Чести	Много чести
Намалено тегло	Чести	Чести	Чести
<b>Психични нарушения</b>			
Състояние на объркване	Чести	Много чести	Много чести
Депресия	Чести	Много чести	Много чести
Безсъние	Чести	Много чести	Много чести
Ажитация	Нечести	Чести	Много чести
Тревожност	Чести	Много чести	Много чести
Абнормно мислене	Нечести	Чести	Чести
<b>Нарушения на нервната система</b>			
Замаяност	Чести	Много чести	Много чести
Главоболие	Много чести	Много чести	Много чести
Мускулен хипертонус	Чести	Чести	Много чести
Парестезии	Чести	Много чести	Много чести
Сънливост	Чести	Чести	Много чести
Тремор	Чести	Много чести	Много чести
Конвулсии	Чести	Чести	Чести
Дисгеузия	Неести	Нечести	Чести
<b>Сърдечни нарушения</b>			
Тахикардия	Чести	Много чести	Много чести

<b>Нежелана реакция (MedDRA)</b>	<b>Бъбречна трансплантация</b>	<b>Чернодробна трансплантация</b>	<b>Сърдечна трансплантация</b>
<b>Съдови нарушения</b>			
Хипертония	Много чести	Много чести	Много чести
Хипотония	Чести	Много чести	Много чести
Лимфоцеле	Нечести	Нечести	Нечести
Венозна тромбоза	Чести	Чести	Чести
Вазодилатация	Чести	Чести	Много чести
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>			
Бронхиектазия	Нечести	Нечести	Нечести
Кашлица	Много чести	Много чести	Много чести
Диспнея	Много чести	Много чести	Много чести
Интерстициална белодробна болест	Нечести	Много редки	Много редки
Плеврален излив	Чести	Много чести	Много чести
Белодробна фиброза	Много редки	Нечести	Нечести
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>			
Коремна дилатация	Чести	Много чести	Чести
Коремна болка	Много чести	Много чести	Много чести
Колит	Чести	Чести	Чести
Запек	Много чести	Много чести	Много чести
Намален апетит	Чести	Много чести	Много чести
Диария	Много чести	Много чести	Много чести
Диспепсия	Много чести	Много чести	Много чести
Езофагит	Чести	Чести	Чести
Еруктация	Нечести	Нечести	Чести
Флатуленция	Чести	Много чести	Много чести
Гастрит	Чести	Чести	Чести
Стомашно-чревен кръвоизлив	Чести	Чести	Чести
Стомашно-чревна язва	Чести	Чести	Чести
Хиперплазия на венците	Чести	Чести	Чести
Илеус	Чести	Чести	Чести
Язви на устата	Чести	Чести	Чести
Гадене	Много чести	Много чести	Много чести
Панкреатит	Нечести	Чести	Нечести
Стоматит	Чести	Чести	Чести
Повръщане	Много чести	Много чести	Много чести
<b>Нарушения на имунната система</b>			
Свръхчувствителност	Нечести	Чести	Чести
Хипогамаглобулинемия	Нечести	Много редки	Много редки

<b>Нежелана реакция (MedDRA)</b>	<b>Бъбречна трансплантация</b>	<b>Чернодробна трансплантация</b>	<b>Сърдечна трансплантация</b>
<b>Хепатобилиарни нарушения</b>			
Увеличена алкална фосфатаза в кръвта	Чести	Чести	Чести
Увеличена лактат дехидрогеназа в кръвта	Чести	Нечести	Много чести
Увеличени чернодробни ензими	Чести	Много чести	Много чести
Хепатит	Чести	Много чести	Нечести
Хипербилирубинемия	Чести	Много чести	Много чести
Жълтеница	Нечести	Чести	Чести
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>			
Акне	Чести	Чести	Много чести
Алопеция	Чести	Чести	Чести
Обрив	Чести	Много чести	Много чести
Кожна хипертрофия	Чести	Чести	Много чести
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>			
Артралгия	Чести	Чести	Много чести
Мускулна слабост	Чести	Чести	Много чести
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>			
Увеличен креатинин в кръвта	Чести	Много чести	Много чести
Увеличена урея в кръвта	Нечести	Много чести	Много чести
Хематурия	Много чести	Чести	Чести
Увреждане на бъбреците	Чести	Много чести	Много чести
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>			
Астения	Много чести	Много чести	Много чести
Студени тръпки	Чести	Много чести	Много чести
Оток	Много чести	Много чести	Много чести
Херния	Чести	Много чести	Много чести
Неразположение	Чести	Чести	Чести
Болка	Чести	Много чести	Много чести
Пирексия	Много чести	Много чести	Много чести
Остър възпалителен синдром, свързан с инхибитори на пуриновия синтез de novo	Нечести	Нечести	Нечести

#### Описание на избрани нежелани реакции

##### 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 (вж. точка 4.4). Данните от безопасността при едно 3-годишно проучване при 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. Пациентите с трансплантация на черен дроб са били проследявани най-малко 1 година, но по-малко от 3 години.



### Инфекции

Всички пациенти, лекувани с имunosупресори, са подложени на повишен риск от бактериални, вирусни и микотични инфекции (някои от които могат да доведат до летален изход), включително такива, причинени от опортюнистични агенти и реактивация на латентна вирусна инфекция. Рискът нараства с общото имunosупресорно натоварване (вж. точка 4.4). Най-сериозните инфекции са сепсис, перитонит, менингит, ендокардит, туберкулоза и атипична микобактериална инфекция. Най-често срещаните опортюнистични инфекции при пациенти, получаващи CellCept (2 g или 3 g дневно) заедно с други имunosупресори по време на контролирани клинични изпитвания при пациенти с бъбречна, сърдечна и чернодробна трансплантация, проследявани в продължение на най-малко 1 година, са били кожно-лигавична кандида, синдром на CMV виремия и херпес симплекс. Пациентите със синдром на CMV виремия са били 13,5%. Случаи на нефропатия, свързана с ВК вирус, както и на прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ), свързани с JC вирус, се съобщават при пациенти, лекувани с имunosупресори, включително CellCept.

### Нарушения на кръвта и лимфната система

Цитопениите, включващи левкопения, анемия, тромбоцитопения и панцитопения, са известни рискове, свързани с микофенолат мофетил, и могат да доведат или да допринесат за възникване на инфекции и кръвоизливи (вж. точка 4.4). Съобщава се за агранулоцитоза и неутропения, поради което се препоръчва редовно проследяване на пациентите, приемащи CellCept (вж. точка 4.4). Има съобщения за случаи на апластична анемия и костномозъчна недостатъчност при пациенти, лекувани със CellCept, някои от които са били фатални.

Съобщават се случаи на чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК) при пациенти, лекувани със CellCept (вж. точка 4.4).

При пациенти, лекувани със CellCept, са наблюдавани отделни случаи на аномалия на морфологията на неутрофилите, включително придобита аномалия на Pelger-Huet. Тези промени не са свързани с нарушение на функцията на неутрофилите. Тези промени в хематологичните изследвания може да показват „олевяване“ на зрелостта на неутрофилите, което може погрешно да се интерпретира като признак на инфекция при имunosупресирани пациенти, като такива, които се лекуват със CellCept.

### Стомашно-чревни нарушения

Най-сериозните стомашно-чревни нарушения са разязвяване и кръвоизлив, за които е известно, че са свързани с микофенолат мофетил. Язви в устата, хранопровода, стомаха, дуоденума и червата, често усложнени с кръвоизлив, както и хематемеза, мелена и хеморагични форми на гастрит и колит често се съобщават по време на основните клинични изпитвания. Най-честите стомашно-чревни нарушения обаче са диария, гадене и повръщане. Ендоскопското изследване на пациентите с диария, свързана със CellCept, показва отделни случаи на атрофия на чревните вили (вж. точка 4.4).

### Свръхчувствителност

Има съобщения за реакции на свръхчувствителност, включително ангионевротичен оток и анафилактична реакция.

### Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период

Съобщава се за спонтанни аборти при пациентки, изложени на микофенолат мофетил главно през първия триместър, вижте точка 4.6.

### Вродени нарушения

При постмаркетинговата употреба са наблюдавани вродени малформации при деца на пациентки, изложени на CellCept в комбинация с други имunosупресори, вижте точка 4.6.

### Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Има отделни съобщения за интерстициална белодробна болест и белодробна фиброза при пациенти, лекувани със CellCept в комбинация с други имunosупресори, някои от които са завършили летално. Има и съобщения за бронхиектазии при деца и възрастни.

### Нарушения на имунната система

Има съобщения за хипогамаглобулинемия при пациенти, получаващи CellCept в комбинация с други имуносупресори.

### Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Оток, включително периферен оток, оток на лицето и скротума, се съобщава много често по време на основните клинични изпитвания. Мускулно-скелетна болка, като напр. миалгия и болка в шията и гърба, също се съобщават много често.

Остър възпалителен синдром, свързан с приложението на инхибитори на пуриновия синтез de novo, се описва в постмаркетинговия опит като парадоксална провъзпалителна реакция, която се асоциира с микофенолат мофетил и микофенолова киселина, и се характеризира с фебрилитет, артралгия, артрит, мускулна болка и повишени възпалителни маркери. Описаните в литературата случаи са демонстрирали бързо подобрене след преустановяване на лекарствения продукт.

### Специални популации

#### Педиатрична популация

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 mg/m<sup>2</sup> микофенолат мофетил два пъти дневно, по принцип са били подобни на тези, наблюдавани при възрастни пациенти, лекувани с 1 g CellCept два пъти дневно. Следните нежелани събития, свързани с лечението, обаче са били по-чести при педиатричната популация, особено при деца под 6-годишна възраст, в сравнение с възрастните: диария, сепсис, левкопения, анемия и инфекция.

#### Старческа възраст

Пациентите в старческа възраст ( $\geq 65$  години) може по принцип да са изложени на по-голям риск от нежелани реакции, дължащи се на имуносупресия. В сравнение с по-младите индивиди, пациентите в старческа възраст, които получават CellCept като част от комбинирана имуносупресорна 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.

### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [национална система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

## **4.9 Предозиране**

От клиничните проучвания и по време на постмаркетинговия опит са получени съобщения за предозиране с микофенолат мофетил. В много от тези случаи не се съобщава за нежелани събития. В тези случаи на предозиране, когато се съобщава за нежелани събития, събитията съответстват на познатия профил на безопасност на лекарствения продукт.

Очаква се, че вероятно предозирането на микофенолат мофетил би довело до прекомерно потискане на имунната система и увеличаване на чувствителността към инфекции и потискане на костния мозък (вж. точка 4.4). Ако се развие неутропения, приложението на CellCept трябва да се прекъсне или дозата да се намали (вж. точка 4.4).

Не може да се очаква, че хемодиализата ще може да отстрани клинично значими количества МФК или МФКГ. Секвестранти на жлъчните киселини като колестирамин може да отстранят МФК чрез понижаване на ентерохепаталната рециркулация на лекарството (вж. точка 5.2).

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: имunosупресори, АТС код: L04AA06.

#### Механизъм на действие

Микофенолат мофетил е 2-морфолиноетилов естер на МФК. МФК е селективен, неконкурентен и обратим инхибитор на IMPDH и поради това инхибира пътищата на *de novo* синтеза на гуанозиновия нуклеотид без инкорпориране в ДНК. МФК има по-мошен 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 видове клетки могат да използват резервни пътища.

Освен инхибирането на IMPDH и полученото изчерпване на лимфоцитите, МФК повлиява също и клетъчните контролни точки, отговорни за метаболитното програмиране на лимфоцитите. При използване на човешки CD4+ Т-клетки е доказано, че МФК измества транскрипционните дейности в лимфоцитите от пролиферативно състояние към катаболни процеси от значение за метаболизма и преживяемостта, което води до анергично състояние на Т-клетките, като по този начин клетките започват да не отговарят на техния специфичен антиген.

### 5.2 Фармакокинетични свойства

#### Абсорбция

След перорално приложение микофенолат мофетил се резорбира бързо и в голяма степен и се подлага на пълен предсистемен метаболизъм до активния метаболит МФК. Както се доказва чрез потискането на остро отхвърляне след бъбречна трансплантация, имunosупресивната активност на CellSert корелира с концентрацията на МФК. Средната бионаличност на пероралния микофенолат мофетил, основаваща се на AUC на МФК, е 94% от интравенозно приложения микофенолат мофетил. Храната не повлиява степента на резорбция (AUC на МФК), когато микофенолат мофетил се прилага в дози от 1,5 g два пъти дневно на пациенти с бъбречна трансплантация.  $C_{max}$  на МФК обаче е намалена с 40% при наличие на храна. След перорално приложение микофенолат мофетил не се измерва системно в плазмата.

#### Разпределение

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 g три пъти дневно) се свързва с намаление на AUC на МФК с приблизително 40%, което показва, че ентерохепаталният кръговрат е значителен.

В концентрации от клинично значение МФК се свързва с плазмения албумин в 97%.

В ранния посттрансплантационен период (< 40 дни след трансплантацията) пациентите с бъбречна, сърдечна и чернодробна трансплантация имат приблизително с 30% по-ниски средни стойности на AUC на МФК и приблизително с 40% по-ниски стойности на  $C_{max}$  в сравнение с късния посттрансплантационен период (3 - 6 месеца след трансплантацията).

#### Биотрансформация

МФК се метаболизира предимно чрез глюкуронил трансферазата (UGT1A9 изоформа) до образуване на неактивен фенолов глюкуронид на МФК (МФКГ). *In vivo* МФКГ се преобразува обратно до свободна МФК чрез ентерохепатален кръговрат. Образува се също второстепенен

ациглукуронид (АцМФКГ). АцМФКГ е фармакологично активен и се предполага, че е отговорен за някои от нежеланите реакции на микофенолат мофетил (диария, левкопения).

### Елиминирание

Незначително количество от лекарството (< 1% от дозата) се екскретира като МФК в урината. Пероралното приложение на радиоактивно маркиран микофенолат мофетил води до пълно елиминирание на приложената доза, като 93% от приложената доза се открива в урината, а 6% - във фекалиите. По-голямото количество (около 87%) от приложената доза се екскретира в урината като МФКГ.

При клинични концентрации МФК и МФКГ не се отстраняват чрез хемодиализа. При високи плазмени концентрации на МФКГ обаче (> 100 µg/ml) малки количества от МФКГ се отстраняват. Чрез повлияване на ентерохепаталния кръговрат на лекарството, секвестрантите на жлъчни киселини, като колестирамин, намаляват AUC на МФК (вж. точка 4.9). Разпределението на МФК зависи от няколко транспортера. Полипептидите, транспортиращи органични аниони транспортни полипептиди (ОАТР) и протеин 2, свързан с множествена лекарствена резистентност (MRP2) участват в разпределението на МФК; изоформите на ОАТР, MRP2 и протеинът на резистентност на рак на гърдата (BCRP) са транспортерите, свързани със жлъчната екскреция на глюкуронидите. Протеин 1 за множествена лекарствена резистентност (MDR1) също може да пренася МФК, но приносът му изглежда се ограничава само до процеса на абсорбция. В бъбреците, МФК и нейните метаболити мощно взаимодействат с бъбречните транспортери на органични аниони.

Ентерохепаталната рециркулация пречи на точното определяне на показателите на елиминирание на МФК; може да се посочат само привидни стойности. При здрави доброволци и пациенти с аутоимунно заболяване са наблюдавани приблизителни стойности на клирънса съответно 10,6 l/час и 8,27 l/час и стойности на полуживот 17 часа. При пациенти с трансплантация средните стойности на клирънса са по-високи (диапазон 11,9-34,9 l/час), а средните стойности на полуживот са по-ниски (5-11 часа) с малка разлика между пациентите с бъбречна, чернодробна или сърдечна трансплантация. При отделни пациенти тези показатели на елиминирание варират въз основа на вида на съпътстващото лечение с други имunosупресори, времето след трансплантацията, плазмената концентрация на албумина и бъбречната функция. Тези фактори обясняват защо се наблюдава намалена експозиция, когато CellCept се прилага едновременно с циклоспорин (вж.точка 4.5), и защо има тенденция плазмените концентрации да се повишават с времето в сравнение с наблюдаваните непосредствено след трансплантацията.

### Специални популации

#### Бъбречно увреждане

В едно проучване с единична доза (6 лица в група) средната плазмена AUC на МФК, наблюдавана при лица с тежко хронично бъбречно увреждане (скорост на гломерулната филтрация < 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) е с 28-75% по-висока в сравнение с наблюдаваните средни стойности при нормални здрави индивиди или лица с по-малка степен на бъбречно увреждане. Средната AUC на МФКГ при единична доза е 3-6 пъти по-висока при лица с тежко бъбречно увреждане в сравнение с лица с леко бъбречно увреждане или нормални здрави индивиди, което съответства на известния начин на бъбречно елиминирание на МФКГ. Не е проучено многократното приложение на микофенолат мофетил при пациенти с тежко хронично бъбречно увреждане. Няма данни за пациенти със сърдечна или чернодробна трансплантация с тежко хронично бъбречно увреждане.

#### Забавено функциониране на бъбречната присадка

При пациенти със забавено постоперативно функциониране на бъбречната присадка средната AUC<sub>0-12ч</sub> на МФК е сравнима с наблюдаваната при пациенти след трансплантация без забавена функция на присадката. Средната плазмена AUC<sub>0-12ч</sub> на МФКГ е 2-3 пъти по-голяма отколкото при пациенти 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. Не е необходимо коригиране на дозата на CellCept.

#### Чернодробно увреждане

При доброволци с алкохолна цироза процесите на глюкурониране на МФК в черния дроб са относително незасегнати от паренхимното заболяване на черния дроб. Ефектите на чернодробното заболяване върху тези процеси вероятно зависят от конкретното заболяване. Чернодробно заболяване с предимно билиарно увреждане, като първичната билиарна цироза, може да има различен ефект.

#### Педиатрична популация

Оценявани са фармакокинетичните показатели при 49 деца с бъбречна трансплантация (на възраст от 2 до 18 години), лекувани с 600 mg/m<sup>2</sup> микофенолат мофетил перорално два пъти дневно. При тази доза са достигнати стойности на AUC на МФК подобни на тези при възрастни пациенти с бъбречна трансплантация, получавали CellCept в доза от 1 g два пъти дневно в ранния и късния посттрансплантационен период. Вътре във възрастовите групи стойностите на AUC на МФК в ранния и късния посттрансплантационен период са били подобни.

#### Старческа възраст

Няма данни фармакокинетиката на микофенолат мофетил и неговите метаболити да се променя при възрастни пациенти ( $\geq 65$  години) в сравнение с по-млади трансплантирани пациенти.

#### Пациентки, приемащи перорални контрацептиви

Едно проучване с едновременно прилагане на CellCept (1 g два пъти дневно) и комбинирани перорални контрацептиви, съдържащи етинилестрадиол (0,02 mg до 0,04 mg) и левоноргестрел (0,05 mg до 0,20 mg), дезоргестрел (0,15 mg) или гестоден (0,05 mg до 0,10 mg), 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 пероралните контрацептиви върху овулацията. Серумните нива на LH, FSH и прогестерона не са се повлияли значително. Фармакокинетиката на пероралните контрацептиви не се повлиява в клинично значима степен от едновременното приложение със CellCept (вж. също точка 4.5).

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

При експериментални модели микофенолат мофетил не е бил туморогенен. Най-високата доза, тествана при проучванията на карциногенността при животни, е довела до приблизително 2 до 3 пъти по-висока системна експозиция (AUC или  $C_{max}$ ), наблюдавана при пациенти с бъбречна трансплантация в препоръчителната клинична доза от 2 g дневно и 1,3-2 пъти по-висока от системната експозиция (AUC или  $C_{max}$ ), установена при пациенти със сърдечна трансплантация при препоръчителната клинична доза от 3 g дневно.

Два теста за генотоксичност (*in vitro* тест с миши лимфомни клетки и *in vivo* микронуклеус тест върху костен мозък на мишки) са показали, 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.

При тератологичните проучвания при плъхове и зайци са наблюдавани фетални резорбции и малформации при плъхове при доза от 6 mg/kg/дневно (включително анофтальмия, агнатия и хидроцефалия) и при зайци при доза 90 mg/kg/дневно (включително сърдечносъдови и бъбречни аномалии, като ектопия на сърцето и ектопия на бъбреците, и диафрагмална и умбиликална херния) при липса на майчина токсичност. Системната експозиция при тези нива е приблизително равна на или по-малка от 0,5 пъти клиничната експозиция при препоръчителната клинична доза от 2 g дневно при пациенти с бъбречна трансплантация и

приблизително 0,3 пъти клиничната експозиция при препоръчителната клинична доза от 3 g дневно при пациенти със сърдечна трансплантация (вж. точка 4.6).

Хемопоеичната и лимфната системи са 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 на или по-малки от клиничната експозиция при препоръчителната доза от 2 g дневно при реципиенти на бъбречни трансплантати. Стомашно-чревни ефекти са били наблюдавани при кучета при нива на системна експозиция равни на или по-малки от клиничната експозиция при препоръчителната 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 на или по-високи от клиничната експозиция). Профилът на неклинична токсичност на микофенолат мофетил изглежда е съвместим с нежеланите събития, наблюдавани при клиничните изпитвания при хора, които сега осигуряват данни за безопасност от по-голямо значение за популацията пациенти (вж. точка 4.8).

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

CellCept 1 g/5 ml прах за перорална суспензия

сорбитол

силициев диоксид, колоиден безводен

натриев цитрат

соев лецитин

смесен плодов аромат

ксантанова гума

аспартам\* (E951)

метил парахидроксibenзоат (E218)

лимонена киселина, безводна

\*съдържа фенилаланин, еквивалентен на 2,78 mg на 5 ml суспензия.

### **6.2 Несъвместимости**

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

### **6.3 Срок на годност**

Срокът на годност на праха за перорална суспензия е 2 години.

Срокът на годност на приготвената суспензия е 2 месеца.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

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

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Всяка бутилка съдържа 35g микофенолат мофетил в 110 g прах за перорална суспензия. Когато се приготви за употреба, обемът на суспензията е 175 ml, които осигуряват използваем обем от 160-165 ml. 5 ml от разтворената суспензия съдържа 1 g микофенолат мофетил.

Приложени са също адаптор за бутилка и 2 перорални дозатора.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Препоръчва се CellSept 1 g/5 ml прах за перорална суспензия да се приготви от фармацевта преди отпускането му на пациента. Препоръчва се носенето на ръкавици за еднократна употреба по време на разтварянето и при подсушаване на повърхността на бутилката/капачката, и на масата след разтварянето.

Приготвяне на суспензията

1. Потупайте затворената бутилка няколко пъти, за да се разрохка прахът.
2. Отмерете 94 ml 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 в продължение на около 1 минута.
5. Махнете защитената от деца капачка и пъхнете адаптора на бутилката в гърлото ѝ.
6. Затворете плътно бутилката със защитената от деца капачка. Това ще осигури правилно положение на адаптора в бутилката и невъзможността за отварянето ѝ от деца.
7. Напишете датата на изтичане на срока на годност на приготвената суспензия върху етикета на бутилката. (Срокът на годност на приготвената суспензия е 2 месеца).

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Германия

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/96/005/006 CellSept (1 бутилка от 110 g)

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 14 февруари 1996

Дата на последното подновяване: 13 март 2006

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

CellCept 500 mg филмирани таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 500 mg микофенолат мофетил (mycophenolate mofetil).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки (таблетки)

Бледолилава, овална таблетка, с надпис „CellCept 500“ от едната страна и „Roche“ от другата.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

CellCept е показан в комбинация с циклоспорин и кортикостероиди за профилактика на остро отхвърляне на трансплантата при пациенти с аlogenна трансплантация на бъбрек, сърце или черен дроб.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

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

#### Дозировка

#### Употреба при бъбречна трансплантация

#### *Възрастни*

Лечението трябва да се започне до 72 часа след трансплантацията. Препоръчителната доза при пациенти с бъбречна трансплантация е 1 g, приложена два пъти дневно (2 g дневна доза).

#### *Педиатрична популация на възраст от 2 до 18 години*

Препоръчителната доза микофенолат мофетил е  $600 \text{ mg/m}^2$ , прилагана перорално два пъти дневно (до максимална доза 2 g дневно). Таблетките трябва да се предписват само на пациенти с телесна повърхност над  $1,5 \text{ m}^2$  при доза 1 g два пъти дневно (2 g дневна доза). Тъй като някои нежелани реакции възникват по-често в тази възрастова група (вж. точка 4.8) в сравнение с възрастните, може да се наложи временно намаляване на дозата или прекъсване на лечението; при това ще трябва да се вземат предвид съответните клинични фактори, включително тежестта на реакцията.

#### *Педиатрична популация < 2 години*

Данните относно безопасността и ефикасността при деца под 2-годишна възраст са ограничени. Те са недостатъчни, за да се направят препоръки за дозировката и поради това употребата в тази възрастова група не се препоръчва.



### Употреба при сърдечна трансплантация

#### *Възрастни*

Лечението трябва да се започне до 5 дни след трансплантацията. Препоръчителната доза при пациенти със сърдечна трансплантация е 1,5 g, приложена два пъти дневно (3 g дневна доза).

#### *Педиатрична популация*

Липсват данни при педиатрични пациенти със сърдечна трансплантация.

### Употреба при чернодробна трансплантация

#### *Възрастни*

Интравенозното (i.v.) лечение със CellSept трябва да се започне през първите 4 дни след трансплантацията на черен дроб, като пероралното лечение със CellSept трябва да започне колкото се може по-скоро след като пациентът може да го понесе. Препоръчителната перорална доза при пациенти с чернодробна трансплантация е 1,5 g, приложена два пъти дневно (3 g дневна доза).

#### *Педиатрична популация*

Липсват данни при педиатрични пациенти с чернодробна трансплантация.

### Употреба при специални популации

#### *Старческа възраст*

Препоръчителната доза от 1 g, приложена два пъти дневно при пациенти с бъбречна трансплантация, и 1,5 g два пъти дневно при пациенти с трансплантация на сърце или черен дроб е подходяща при пациенти в старческа възраст.

#### *Бъбречно увреждане*

При пациенти с бъбречна трансплантация с тежко хронично бъбречно увреждане (скорост на гломерулната филтрация < 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) извън периода непосредствено след трансплантацията трябва да се избягват дози по-високи от 1 g, прилаган 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 (вж. точка 5.2). Няма данни при пациенти със сърдечна или чернодробна трансплантация и тежко хронично бъбречно увреждане.

#### *Тежко чернодробно увреждане*

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с бъбречна трансплантация и тежко паренхимно заболяване на черния дроб. Няма данни при пациенти със сърдечна трансплантация и тежко паренхимно заболяване на черния дроб.

#### *Лечение по време на епизоди на отхвърляне*

Микофенолова киселина (МФК) 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 CellSept. Няма основание за коригиране на дозата на CellSept след отхвърляне на сърдечен трансплантат. Няма фармакокинетични данни при отхвърляне на чернодробен трансплантат.

#### *Педиатрична популация*

Липсват данни за лечение на първо или рефрактерно отхвърляне при педиатрични пациенти с трансплантация.

## Начин на приложение

### За перорално приложение

*Предпазни мерки, които трябва да бъдат взети преди работа със или приложение на лекарствения продукт*

Тъй като микофенолат мофетил е показал тератогенни ефекти при плъхове и зайци, таблетките не трябва да се чупят.

### **4.3 Противопоказания**

- CellCept не трябва да се прилага при пациенти със свръхчувствителност към микофенолат мофетил, микофенолова киселина, или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1. Наблюдавани са реакции на свръхчувствителност към CellCept (вж. точка 4.8).
- CellCept не трябва да се прилага при жени с детероден потенциал, които не използват високо ефективни контрацептивни методи (вж. точка 4.6)
- Не трябва да се започва терапия със CellCept при жени с детероден потенциал, без представяне на резултати от тест за бременност, за да се изключи нежелана употреба по време на бременност (вж. точка 4.6)
- CellCept не трябва да се използва по време на бременност, освен ако няма друго подходящо алтернативно лечение за профилактика на отхвърлянето на трансплантата (вж. точка 4.6)
- CellCept не трябва да се прилага при жени, които кърмят (вж. точка 4.6).

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Неоплазми

Пациентите, получаващи имunosупресивна терапия в комбинация с други лекарствени продукти, включително CellCept, са подложени на повишен риск от развитие на лимфоми и други злокачествени заболявания, особено на кожата (вж. точка 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 рак на кожата трябва да се ограничи излагането на слънчева светлина и UV облъчване, като се носи защитно облекло и се използва слънцезащитен продукт с висок защитен фактор.

#### Инфекции

Пациенти, лекувани с имunosупресори, включително CellCept, са изложени на повишен риск от опортюнистични инфекции (бактериални, гъбични, вирусни и протозойни), инфекции с летален изход и сепсис (вж. точка 4.8). Такива инфекции са реактивация на латентни вирусни инфекции, като хепатит В или хепатит С и инфекции причинени от полиомавируси (нефропатия, свързана с ВК вирус, прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ), свързана с JC вирус). Докладвани са случаи на хепатит вследствие на реактивация на хепатит В и хепатит С при пациенти-носители, които са лекувани с имunosупресори. Тези инфекции често са свързани с висока обща имunosупресивна обремененост и може да доведат до сериозни или летални състояния, които лекарите трябва да имат предвид в диференциалната диагноза при имunosупресирани пациенти с влошаваща се бъбречна функция или неврологични симптоми. Микофеноловата киселина има цитостатичен ефект върху В- и Т-

лимфоцитите, поради което е възможно по-тежко протичане на COVID-19 и трябва да се обмислят възможности за предприемане на съответни клинични мерки.

Има съобщения за хипогамаглобулинемия във връзка с рецидивиращи инфекции при пациенти, получаващи CellCept в комбинация с други имunosупресори. В някои от тези случаи, преминаването от CellCept към алтернативен имunosупресор води до нормализиране на серумните нива на IgG. При пациентите на CellCept, които развиват рецидивиращи инфекции, трябва да се измерват серумните имуноглобулини. В случай на продължителна, клинично значима хипогамаглобулинемия, трябва да се обмисли подходящо клинично действие като се има предвид мощния цитостатичен ефект на микофеноловата киселина върху T- и B-лимфоцитите.

Има публикувани съобщения за бронхиектазии при възрастни и деца, които получават CellCept в комбинация с други имunosупресори. В някои от тези случаи преминаването от CellCept към друг имunosупресор води до подобрение на респираторните симптоми. Рискът от бронхиектазии може да е свързан с хипогамаглобулинемия или с непосредствен ефект върху белия дроб. Има също изолирани съобщения за интерстициална белодробна болест и белодробна фиброза, някои от които са били фатални (вж. точка 4.8). Препоръчва се да се изследват пациентите, които развиват персистиращи белодробни симптоми като кашлица и диспнея.

### Кръв и имунна система

Пациентите, получаващи CellCept, трябва да се проследяват за проява на неутропения, която може да бъде свързана със самия CellCept, със съпътстващо медикаментозно лечение, вирусни инфекции или комбинация от тези причини. Пълна кръвна картина на пациентите, лекувани със CellCept, трябва да се прави 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.

Съобщават се случаи на чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК) при пациенти, лекувани със CellCept в комбинация с други имunosупресори. Механизмът на ЧАЧКК, индуцирана от микофенолат мофетил, не е известен. ЧАЧКК може да отзвучи при намаляване на дозата или преустановяване на лечението със CellCept. Промени в терапията със CellCept трябва да се предприемат само при съответно наблюдение на реципиентите на трансплантати, за да се сведе до минимум риска от отхвърляне на присадката (вж. точка 4.8).

Пациентите, получаващи CellCept трябва да бъдат инструктирани да съобщават незабавно за всеки признак на инфекция, неочаквано посиняване, кървене, или други прояви на костномозъчна недостатъчност.

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 (вж. точка 4.5). Противогрипната ваксина може да бъде от полза. Предписващите лекари трябва да направят справка с националните указания за противогрипна ваксинация.

### Стомашно-чревни

Приложението на CellCept е свързано с повишена честота на нежелани събития от страна на храносмилателната система, включително нечести случаи на улцерация на стомашно-чревния тракт, кръвоизлив и перфорация. 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, приложението му трябва да се избягва при пациенти с рядка наследствена недостатъчност на

хипоксантин-гуанин фосфорибозил-трансферазата (HGPRТ), като синдром на Lesch-Nyhan и Kelley-Seegmiller.

### Взаимодействия

С оглед на значителното намаление на АUC на МФК от колестирамин, необходимо е повишено внимание при преминаване на комбинираната терапия от схеми, съдържащи имunosупресори, които повлияват ентерохепаталния кръговрат на МФК, напр. циклоспорин, към други, които са лишени от този ефект, напр. такролимус, сиролимус, белатацепт, или обратно, тъй като това може да доведе до промени в експозицията на МФК. Лекарства, които повлияват ентерохепаталния цикъл на МФК (напр. колестирамин, антибиотици), трябва да се използват с повишено внимание поради потенциала им за намаляване на плазмените нива и ефикасността на CellCept (вж. също точка 4.5). При промяна на комбинираната терапия (напр. от схеми с циклоспорин на такива с такролимус или обратно) може да бъде подходящо да се проведе терапевтичен лекарствен мониторинг на МФК или да се осигури адекватна имunosупресия при пациенти с висок имунологичен риск (напр. риск от отхвърляне, лечение с антибиотици, добавяне или премахване на взаимодействиящи лекарства).

Препоръчва се CellCept да не се прилага съпътстващо с азатиоприн, защото такова съпътстващо приложение не е проучено.

Съотношението риск/полза на микофенолат мофетил в комбинация със сиролимус не е установено (вж. също точка 4.5).

### Специални популации

Пациентите в старческа възраст, в сравнение с по-младите индивиди, могат да бъдат изложени на повишен риск от нежелани реакции, като някои инфекции (включително заболяване с тъканна инвазия на цитомегаловирус) и евентуално стомашно-чревен кръвоизлив и белодробен оток (вж. точка 4.8).

### Тератогенни ефекти

Микофенолат е силен тератоген при хора. Има съобщения за спонтанни аборти (честота 45% до 49%) и вродени малформации (изчислена честота 23% до 27%) след експозиция на ММФ по време на бременност. Следователно, CellCept е противопоказан по време на бременност, освен ако няма друго подходящо алтернативно лечение за предотвратяване на отхвърлянето на трансплантата. Пациентите жени с детероден потенциал трябва да бъдат информирани за рисковете и да спазват препоръките, дадени в точка 4.6 (напр. контрацептивни методи, тестове за бременност) преди, по време на и след лечението със CellCept. Лекарите трябва да гарантират, че жените, приемащи микофенолат, са наясно с рисковете за увреждане на бебето, необходимостта от ефективна контрацепция, и необходимостта незабавно да се консултират със своя лекар, ако съществува възможност за забременяване.

### Контрацепция (вж. точка 4.6)

Поради силните клинични доказателства, показващи висок риск от аборт и вродени малформации при използване на микофенолат мофетил при бременност, трябва да се положат всички усилия, за да се избегне бременност по време на лечението. Поради това, жените с детероден потенциал трябва да използват най-малко една форма на надеждна контрацепция (вж. точка 4.3) преди започване на лечението със CellCept, по време на лечението и в продължение на шест седмици след преустановяване на лечението освен ако избраният метод на контрацепция е въздържание. За предпочитане е да се приложат две допълващи се форми на контрацепция едновременно, за да се сведе до минимум възможността за неуспех на контрацепцията и нежелана бременност.

За съвет за контрацепция при мъже вижте точка 4.6.

#### Обучителни материали

За да се подпомогнат пациентите да избегнат фетална експозиция на микофенолат и за да се осигури допълнителна важна информация за безопасност, Притежателят на разрешението за употреба ще предостави обучителни материали на медицинските специалисти. В обучителните материали ще се подсилят предупрежденията относно тератогенността на микофенолат, ще се даде съвет за контрацепция преди започването на терапията и указания относно необходимостта от изследване за бременност. Лекарят трябва да дава пълна информация за пациента относно тератогенния риск и мерките за предпазване от забременяване на жените с детороден потенциал и на пациентите мъже, ако е подходящо.

#### Допълнителни предпазни мерки

Пациентите не трябва да даряват кръв по време на лечението или в рамките на поне 6 седмици след прекратяване приема на микофенолат. Мъжете не трябва да бъдат донори на сперма по време на лечението или в рамките на поне 90 дни след прекратяване приема на микофенолат.

#### Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

#### Ацикловир

Наблюдавани са по-високи нива на плазмени концентрации на ацикловир, когато микофенолат мофетил е прилаган с ацикловир, отколкото при самостоятелно приложение на ацикловир. Промените във фармакокинетиката на МФКГ (фенолов глюкуронид на МФК) (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 и по този начин допълнително да се увеличат концентрациите на двете лекарства.

#### Антиациди и инхибитори на протонната помпа (ИПП)

Наблюдавана е намалена експозиция на МФК, когато антиациди като магнезиев и алуминиев хидроксид, и ИПП, включително лансопразол и пантопразол, се прилагат със CellSept. Не са наблюдавани значими разлики при сравняване на честотата на отхвърляне на трансплантата или честотата на загуба на присадката между пациентите на CellSept, приемащи ИПП и пациентите на CellSept, които не приемат ИПП. Тези данни подкрепят екстраполирането на тези резултати върху всички антиациди, тъй като намаляването на експозицията при едновременно приложение на CellSept с магнезиев и алуминиев хидроксид е значително по-малко, отколкото при едновременно приложение на CellSept с ИПП.

#### Лекарствени продукти, които повлияват ентерохепаталния кръговрат (напр. колестирамин, циклоспорин А, антибиотици)

Трябва да се внимава при употребата на лекарствени продукти, които повлияват ентерохепаталния кръговрат, поради възможността за намаление на ефикасността на CellSept.

#### Колестирамин

След единична доза 1,5 g микофенолат мофетил на здрави лица, на които предварително са давани 4 g колестирамин три пъти дневно в продължение на 4 дни, е наблюдавано намаление на AUC на МФК с 40% (вж. точка 4.4 и точка 5.2). При съпътстващо приложение трябва да се внимава поради възможността за намаление на ефикасността на CellSept.

### Циклоспорин А

Фармакокинетиката на циклоспорин А (CsA) не се повлиява от микофенолат мофетил. Напротив, ако се прекрати едновременното лечение с CsA, трябва да се очаква повишаване на AUC на МФК с около 30%. CsA повлиява ентерохепаталния кръговрат на МФК, което води до намалена експозиция на МФК с 30-50% при пациенти с бъбречна трансплантация, лекувани със CellCept и CsA, в сравнение с пациенти, приемащи сиролимус или белатацепт и подобни дози CellCept (вж. също точка 4.4). От друга страна, трябва да се очакват промени в експозицията на МФК при преминаване на пациентите от CsA към един от имunosупресорите, които не повлияват ентерохепаталния цикъл на МФК.

Антибиотиците, елиминиращи бактериите, продуциращи  $\beta$ -глюкуронидаза в червата (напр. класовете антибиотици аминогликозиди, цефалоспорици, флуорохинолони и пеницилици), може да повлияят ентерохепаталния кръговрат на МФКГ/МФК, като това води до намалена системна експозиция на МФК. Има информация за следните антибиотици:

### Ципрофлоксацин или амоксицилин плюс клавуланова киселина

Съобщава се за намаляване на най-ниските концентрации на МФК с около 50% при реципиенти на бъбречен трансплантат в дните непосредствено след започване на перорален ципрофлоксацин или амоксицилин плюс клавуланова киселина. Наблюдава се тенденция за намаляване на този ефект при продължителна употреба на антибиотиците и отзвучаване до няколко дни след прекратяването на антибиотика. Промените в най-ниските нива може да не отразяват точно промените в общата експозиция на МФК. Поради това промяна в дозата на CellCept обикновено няма да е необходима при липса на клинични данни за нарушена функция на присадката. Трябва да се извършва обаче стриктно клинично наблюдение по време на лечението с комбинацията и малко след антибиотичната терапия.

### Норфлоксацин и метронидазол

При здрави доброволци не е наблюдавано значимо взаимодействие, когато CellCept е прилаган едновременно с норфлоксацин или с метронидазол. Но комбинацията на норфлоксацин и метронидазол намалява експозицията на МФК с около 30% след единична доза CellCept.

### Триметоприм/сулфаметоксазол

Не е наблюдаван ефект върху бионаличността на МФК.

### Лекарствени продукти, които повлияват глюкуронирането (напр. изавуконазол, телмисартан)

Съпътстващото приложение на лекарства, повлияващи глюкуронирането на МФК, може да промени експозицията на МФК. Поради това се препоръчва повишено внимание, когато тези лекарства се прилагат едновременно със CellCept.

### Изавуконазол

Повишение на експозицията ( $AUC_{0-\infty}$ ) на МФК с 35% е наблюдавано при съпътстващо приложение с изавуконазол.

### Телмисартан

Съпътстващото приложение на телмисартан и CellCept води до намаляване на концентрациите на МФК с около 30%. Телмисартан променя елиминирането на МФК, като засилва експресията на PPAR гама (пероксизом пролифератор-активиран рецептор гама), което от своя страна води до повишена експресия и активност на уридин дифосфат изоформа 1A9 на глюкуронил трансферазата (UGT1A9). При сравняване на честотите на отхвърляне на трансплантата, честотите на загуба на присадката или профилът на нежелани събития при пациентите на CellCept със и без едновременно лечение с телмисартан, не са наблюдавани клинични последствия от фармакокинетичното взаимодействие от типа лекарство-лекарство.

### Ганцикловир

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 (вж. точка 4.2) и ганцикловир, се очаква, 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. валганцикловир, се прилагат едновременно, трябва да се спазват препоръките за дозиране на ганцикловир и пациентите трябва да се наблюдават внимателно.

#### Перорални контрацептиви

Фармакодинамиката и фармакокинетиката на пероралните контрацептиви не се повлияват в клинично значима степен от едновременното приложение със CellCept (вж. също точка 5.2).

#### Рифампицин

Съпътстващото приложение на CellCept и рифампицин е довело до намалена експозиция на МФК ( $AUC_{0-12ч}$ ) с 18% до 70% и при пациенти, които не приемат циклоспорин. Препоръчва се да се мониторира нивата на експозиция на МФК и съответно да се коригират дозите на CellCept за поддържане на клинична ефикасност при едновременно приложение на рифампицин.

#### Севеламер

Наблюдавано е понижаване на  $C_{max}$  и  $AUC_{0-12ч}$  на МФК съответно с 30% и 25% при едновременно приложение на CellCept и севеламер без някакво клинично значение (т.е. отхвърляне на присадката). Препоръчително е все пак да се прилага CellCept поне един час преди или три часа след прием на севеламер, за да се сведе до минимум ефектът върху резорбцията на МФК. Няма данни за приложението на CellCept с други фосфат-свързващи вещества, освен севеламер.

#### Такролимус

При пациенти с чернодробна трансплантация, при които е започнато лечение със CellCept и такролимус,  $AUC$  и  $C_{max}$  на МФК, активният метаболит на CellCept, не са били значимо повлияни при едновременно приложение с такролимус. Напротив, наблюдавано е повишение с приблизително 20% на  $AUC$  на такролимус при многократно приложение на CellCept (1,5 g два пъти дневно) на пациенти с чернодробна трансплантация, приемащи такролимус. При пациенти с бъбречна трансплантация, обаче, концентрацията на такролимус изглежда не се променя от CellCept (вж. също точка 4.4).

#### Живи ваксини

Живи ваксини не трябва да се прилагат при пациенти с нарушен имунен отговор. Антитяло отговорът към други ваксини може да бъде намален (вж. също точка 4.4).

#### Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

#### Потенциални взаимодействия

Едновременното приложение на пробенецид с микофенолат мофетил при 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.

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Жени с детероден потенциал

Трябва да се избягва бременност, докато се приема микофенолат. Поради това, жените с детероден потенциал трябва да използват най-малко една форма на надеждна контрацепция (вж. точка 4.3), преди да започнат терапия със CellCept, по време на лечението и в продължение на шест седмици след преустановяване на лечението освен ако избраният метод на

контрацепция е въздържание. За предпочитане е да се приложат едновременно две допълващи се форми на контрацепция.

### Бременност

CellSept е противопоказан по време на бременност, освен ако няма друго подходящо алтернативно лечение за предотвратяване на отхвърлянето на трансплантата. Лечението не трябва да се започва без да е налице отрицателен тест за бременност, за да се изключи нежелана употреба по време на бременност (вж. точка 4.3).

Пациентите жени с репродуктивен потенциал трябва да бъдат информирани за повишения риск от загуба на плода и вродени малформации в началото на лечението и трябва да бъдат консултирани по отношение на предпазването от забременяване и семейно планиране.

Преди да започнат терапия със CellSept, жените с детероден потенциал трябва да имат два отрицателни резултата от серумен или уринен тест за бременност с чувствителност най-малко 25 mIU/ml, за да се изключи неволна експозиция на плода на микофенолат. Препоръчва се 8 – 10 дни след първия тест да се извърши втори тест. При трансплантация на органи от починали донори, ако не е възможно да се извършат два теста през 8-10 дни преди да се започне лечението (поради времето, свързано с наличността на органите за трансплантация), тест за бременност трябва да се извърши непосредствено преди започване на лечението, а още един тест - след 8-10 дни. Тестовите за бременност трябва да се повторят, ако е клинично необходимо (напр. след съобщаване за някакъв пропуск в контрацепцията). Резултатите от всички тестове за бременност трябва да се обсъждат с пациента. Пациентите трябва да се инструктират да се консултират незабавно с лекуващия си лекар при настъпване на бременност.

Микофенолат е мощен тератоген за човека, като съществува повишен риск от спонтанни аборти и вродени малформации в случай на експозиция по време на бременност;

- съобщават се спонтанни аборти при 45-49% от бременните жени с експозиция на микофенолат мофетил, в сравнение с честота между 12 и 33% при болни с трансплантация на солидни органи, лекувани с имunosупресори, различни от микофенолат мофетил.
- Въз основа на съобщения от литературата, малформации са се появили при 23 до 27% от живите раждания при жени с експозиция на микофенолат мофетил по време на бременност (в сравнение с 2 до 3% от живите раждания в общата популация и приблизително 4 до 5% от живите раждания при реципиенти с трансплантация на солидни органи, лекувани с имunosупресори, различни от микофенолат мофетил).

При постмаркетинговата употреба са наблюдавани вродени малформации, включително съобщения за множествени малформации при деца на пациентки с експозиция на CellSept в комбинация с други имunosупресори по време на бременността. Най-често се съобщават следните малформации:

- Аномалии на ухото (напр. патологично оформено или липсващо външно ухо), атрезия на външния слухов канал (средно ухо);
- Лицеви малформации, като цепка на устната и небцето (заешка устна, вълча уста), микрогнатия и хипертелоризъм на орбитите;
- Аномалии на очите (напр. колобома);
- Вродено сърдечно заболяване, като дефекти на предсърдния и камерния септум;
- Малформации на пръстите (напр. полидактилия, синдактилия);
- Трахео-езофагеални малформации (напр. атрезия на хранопровода);
- Малформации на нервната система като spina bifida;
- Аномалии на бъбреците.



В допълнение има отделни съобщения за следните малформации:

- Микрофталмия;
- Вродена киста на хороидния плексус;
- Агенезия на septum pellucidum;
- Агенезия на обонятелния нерв.

Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

### Кърмене

Ограничени данни показват, че микофеноловата киселина се екскретира в кърмата. Поради вероятността от сериозни нежелани реакции към микофеноловата киселина при кърмачетата, приложението на CellSept е противопоказано при кърмачки (вж. точка 4.3).

### Мъже

Ограничените налични клинични данни не показват повишен риск от малформации или аборт след експозиция на бащата на микофенолат мофетил.

МФК е мощен тератоген. Не е известно дали МФК присъства в спермата. Изчисления, основаващи се на данни при животни, показват, че максималното количество МФК, което потенциално може да се пренесе в жена, е толкова ниско, че би било много малко вероятно да окаже ефект. При проучвания при животни е доказано, че микофенолат е генотоксичен в концентрации само малко надхвърлящи терапевтичните експозиции при хора, така че рискът от генотоксични ефекти върху сперматозоидите не може да се изключи напълно.

Поради това се препоръчват следните предпазни мерки: препоръчва се сексуално активните пациенти мъже или техните партньорки да използват надеждна контрацепция по време на лечението на пациента мъж и в продължение най-малко на 90 дни след прекратяване приема на микофенолат мофетил. Пациентите мъже с репродуктивен потенциал трябва да бъдат уведомени и да обсъдят с квалифициран медицински специалист потенциалните рискове, свързани със зачеване на дете.

### Фертилитет

Микофенолат мофетил не оказва ефект върху фертилитета на мъжки плъхове при перорални дози до 20 mg/kg/ден. Системната експозиция при тази доза е 2 – 3 пъти по-висока от клиничната експозиция при препоръчителната клинична доза 2 g/ден при пациенти с бъбречна трансплантация и 1,3 – 2 пъти по-висока от клиничната експозиция при препоръчителната клинична доза 3 g/ден при пациенти със сърдечна трансплантация. В проучване за фертилитета и репродукцията, проведено при женски плъхове, перорални дози 4,5 mg/kg/ден предизвикват малформации (включително анофталмия, агнатия и хидроцефалия) в потомството от първо поколение при липса на токсичност за майката. Системната експозиция при тази доза е приблизително 0,5 пъти по-висока от клиничната експозиция при препоръчителната клинична доза 2 g/ден за пациенти с бъбречна трансплантация и приблизително 0,3 пъти по-висока от клиничната експозиция при препоръчителната клинична доза от 3 g/ден при пациенти със сърдечна трансплантация. Не се наблюдават ефекти върху фертилитета или репродуктивните показатели при майките или в последващото поколение.

## **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

CellSept повлиява в умерена степен способността за шофиране и работа с машини.

CellSept може да причини сънливост, объркване, замаяност, тремор или хипотония и поради това пациентите се съветват да внимават, когато шофират или работят с машини.

## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

### Резюме на профила на безопасност

Диария (до 52,6%), левкопения (до 45,8%), бактериални инфекции (до 39,9%) и повръщане (до 39,1%) са сред най-честите и/или сериозни нежелани реакции, свързани с приложението на CellCept в комбинация с циклоспорин и кортикостероиди. Има данни за по-голяма честота на някои видове инфекции (вж. точка 4.4).

### Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Нежеланите реакции от клиничните изпитвания и постмаркетинговият опит са изброени в Таблица 1 по системо-органен клас (СОК) по MedDRA заедно с техните честоти. Съответната категория честота за всяка нежелана реакция се основава на следната условност: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ) и много редки ( $< 1/10\ 000$ ). Поради голямата разлика, наблюдавана в честотата на някои нежелани реакции при различните показания за трансплантация, честотата е представена отделно за пациентите с бъбречна, чернодробна и сърдечна трансплантация.

**Таблица 1 Нежелани реакции**

Нежелана реакция (MedDRA) Системо-органен клас	Бъбречна трансплантация	Чернодробна трансплантация	Сърдечна трансплантация
	Честота	Честота	Честота
<b>Инфекции и инфестации</b>			
Бактериални инфекции	Много чести	Много чести	Много чести
Микотични инфекции	Чести	Много чести	Много чести
Протозойни инфекции	Нечести	Нечести	Нечести
Вирусни инфекции	Много чести	Много чести	Много чести
<b>Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)</b>			
Доброкачествена неоплазма на кожата	Чести	Чести	Чести
Лимфом	Нечести	Нечести	Нечести
Лимфопрролиферативно заболяване	Нечести	Нечести	Нечести
Неоплазма	Чести	Чести	Чести
Рак на кожата	Чести	Нечести	Чести
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>			
Анемия	Много чести	Много чести	Много чести
Чиста аплазия на червените кръвни клетки	Нечести	Нечести	Нечести
Костномозъчна недостатъчност	Нечести	Нечести	Нечести
Екхимоза	Чести	Чести	Много чести
Левкоцитоза	Чести	Много чести	Много чести
Левкопения	Много чести	Много чести	Много чести
Панцитопения	Чести	Чести	Нечести
Псевдолимфом	Нечести	Нечести	Чести
Тромбоцитопения	Чести	Много чести	Много чести

<b>Нежелана реакция (MedDRA)</b>	<b>Системо-органен клас</b>	<b>Бъбречна трансплантация</b>	<b>Чернодробна трансплантация</b>	<b>Сърдечна трансплантация</b>
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>				
Ацидоза		Чести	Чести	Много чести
Хиперхолестеролемия		Много чести	Чести	Много чести
Хипергликемия		Чести	Много чести	Много чести
Хиперкалиемия		Чести	Много чести	Много чести
Хиперлипидемия		Чести	Чести	Много чести
Хипокалциемия		Чести	Много чести	Чести
Хипокалиемия		Чести	Много чести	Много чести
Хипомагнезиемия		Чести	Много чести	Много чести
Хипофосфатемия		Много чести	Много чести	Чести
Хиперурикемия		Чести	Чести	Много чести
Гуша		Чести	Чести	Много чести
Намалено тегло		Чести	Чести	Чести
<b>Психични нарушения</b>				
Състояние на объркване		Чести	Много чести	Много чести
Депресия		Чести	Много чести	Много чести
Безсъние		Чести	Много чести	Много чести
Ажитация		Нечести	Чести	Много чести
Тревожност		Чести	Много чести	Много чести
Абнормно мислене		Нечести	Чести	Чести
<b>Нарушения на нервната система</b>				
Замаяност		Чести	Много чести	Много чести
Главоболие		Много чести	Много чести	Много чести
Мускулен хипертонус		Чести	Чести	Много чести
Парестезии		Чести	Много чести	Много чести
Сънливост		Чести	Чести	Много чести
Тремор		Чести	Много чести	Много чести
Конвулсии		Чести	Чести	Чести
Дисгеузия		Неести	Нечести	Чести
<b>Сърдечни нарушения</b>				
Тахикардия		Чести	Много чести	Много чести
<b>Съдови нарушения</b>				
Хипертония		Много чести	Много чести	Много чести
Хипотония		Чести	Много чести	Много чести
Лимфоцеле		Нечести	Нечести	Нечести
Венозна тромбоза		Чести	Чести	Чести
Вазодилатация		Чести	Чести	Много чести
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>				
Бронхиектазия		Нечести	Нечести	Нечести
Кашлица		Много чести	Много чести	Много чести
Диспнея		Много чести	Много чести	Много чести
Интерстициална белодробна болест		Нечести	Много редки	Много редки
Плеврален излив		Чести	Много чести	Много чести
Белодробна фиброза		Много редки	Нечести	Нечести

<b>Нежелана реакция (MedDRA)</b>	<b>Бъбречна трансплантация</b>	<b>Чернодробна трансплантация</b>	<b>Сърдечна трансплантация</b>
<b>Системо-органен клас</b>			
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>			
Коремна дилатация	Чести	Много чести	Чести
Коремна болка	Много чести	Много чести	Много чести
Колит	Чести	Чести	Чести
Запек	Много чести	Много чести	Много чести
Намален апетит	Чести	Много чести	Много чести
Диария	Много чести	Много чести	Много чести
Диспепсия	Много чести	Много чести	Много чести
Езофагит	Чести	Чести	Чести
Еруктация	Нечести	Нечести	Чести
Флатуленция	Чести	Много чести	Много чести
Гастрит	Чести	Чести	Чести
Стомашно-чревен кръвоизлив	Чести	Чести	Чести
Стомашно-чревна язва	Чести	Чести	Чести
Хиперплазия на венците	Чести	Чести	Чести
Илеус	Чести	Чести	Чести
Язви на устата	Чести	Чести	Чести
Гадене	Много чести	Много чести	Много чести
Панкреатит	Нечести	Чести	Нечести
Стоматит	Чести	Чести	Чести
Повръщане	Много чести	Много чести	Много чести
<b>Нарушения на имунната система</b>			
Свръхчувствителност	Нечести	Чести	Чести
Хипогамаглобулинемия	Нечести	Много редки	Много редки
<b>Хепатобилиарни нарушения</b>			
Увеличена алкална фосфатаза в кръвта	Чести	Чести	Чести
Увеличена лактат деhidрогеназа в кръвта	Чести	Нечести	Много чести
Увеличени чернодробни ензими	Чести	Много чести	Много чести
Хепатит	Чести	Много чести	Нечести
Хипербилирубинемия	Чести	Много чести	Много чести
Жълтеница	Нечести	Чести	Чести
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>			
Акне	Чести	Чести	Много чести
Алопеция	Чести	Чести	Чести
Обрив	Чести	Много чести	Много чести
Кожна хипертрофия	Чести	Чести	Много чести
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>			
Артралгия	Чести	Чести	Много чести
Мускулна слабост	Чести	Чести	Много чести

<b>Нежелана реакция (MedDRA)</b>	<b>Бъбречна трансплантация</b>	<b>Чернодробна трансплантация</b>	<b>Сърдечна трансплантация</b>
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>			
Увеличен креатинин в кръвта	Чести	Много чести	Много чести
Увеличена урея в кръвта	Нечести	Много чести	Много чести
Хематурия	Много чести	Чести	Чести
Увреждане на бъбреците	Чести	Много чести	Много чести
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>			
Астения	Много чести	Много чести	Много чести
Студени тръпки	Чести	Много чести	Много чести
Оток	Много чести	Много чести	Много чести
Херния	Чести	Много чести	Много чести
Неразположение	Чести	Чести	Чести
Болка	Чести	Много чести	Много чести
Пирексия	Много чести	Много чести	Много чести
Остър възпалителен синдром, свързан с инхибитори на пуриновия синтез de novo	Нечести	Нечести	Нечести

#### Описание на избрани нежелани реакции

##### 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 (вж. точка 4.4). Данните от безопасността при едно 3-годишно проучване при пациенти с бъбречна и сърдечна трансплантация не са показали неочаквани промени в честотата на злокачествените заболявания в сравнение с данните от изследването, провеждано в продължение на 1 година. Пациентите с трансплантация на черен дроб са били проследявани най-малко 1 година, но по-малко от 3 години.

##### Инфекции

Всички пациенти, лекувани с имunosупресори, са подложени на повишен риск от бактериални, вирусни и микотични инфекции (някои от които могат да доведат до летален изход), включително такива, причинени от опортюнистични агенти и реактивация на латентна вирусна инфекция. Рискът нараства с общото имunosупресорно натоварване (вж. точка 4.4). Най-сериозните инфекции са сепсис, перитонит, менингит, ендокардит, туберкулоза и атипична микобактериална инфекция. Най-често срещаните опортюнистични инфекции при пациенти, получаващи CellCept (2 g или 3 g дневно) заедно с други имunosупресори по време на контролирани клинични изпитвания при пациенти с бъбречна, сърдечна и чернодробна трансплантация, проследявани в продължение на най-малко 1 година, са били кожно-лигавична кандида, синдром на CMV вiremия и херпес симплекс. Пациентите със синдром на CMV вiremия са били 13,5%. Случаи на нефропатия, свързана с ВК вирус, както и на прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ), свързани с JC вирус, се съобщават при пациенти, лекувани с имunosупресори, включително CellCept.

##### Нарушения на кръвта и лимфната система

Цитопениите, включващи левкопения, анемия, тромбоцитопения и панцитопения, са известни рискове, свързани с микофенолат мофетил, и могат да доведат или да допринесат за възникване на инфекции и кръвоизливи (вж. точка 4.4). Съобщава се за агранулоцитоза и неутропения,

поради което се препоръчва редовно проследяване на пациентите, приемащи CellCept (вж. точка 4.4). Има съобщения за случаи на апластична анемия и костномозъчна недостатъчност при пациенти, лекувани със CellCept, някои от които са били фатални.

Съобщават се случаи на чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК) при пациенти, лекувани със CellCept (вж. точка 4.4).

При пациенти, лекувани със CellCept, са наблюдавани отделни случаи на аномалия на морфологията на неутрофилите, включително придобита аномалия на Pelger-Huet. Тези промени не са свързани с нарушение на функцията на неутрофилите. Тези промени в хематологичните изследвания може да показват „олевяване“ на зрелостта на неутрофилите, което може погрешно да се интерпретира като признак на инфекция при имunosупресирани пациенти, като такива, които се лекуват със CellCept.

#### Стомашно-чревни нарушения

Най-сериозните стомашно-чревни нарушения са разязвяване и кръвоизлив, за които е известно, че са свързани с микофенолат мофетил. Язви в устата, хранопровода, стомаха, дуоденума и червата, често усложнени с кръвоизлив, както и хематемеза, мелена и хеморагични форми на гастрит и колит често се съобщават по време на основните клинични изпитвания. Най-честите стомашно-чревни нарушения обаче са диария, гадене и повръщане. Ендоскопското изследване на пациентите с диария, свързана със CellCept, показва отделни случаи на атрофия на чревните вили (вж. точка 4.4).

#### Свръхчувствителност

Има съобщения за реакции на свръхчувствителност, включително ангионевротичен оток и анафилактична реакция.

#### Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период

Съобщава се за спонтанни аборти при пациентки, изложени на микофенолат мофетил главно през първия триместър, вижте точка 4.6.

#### Вродени нарушения

При постмаркетинговата употреба са наблюдавани вродени малформации при деца на пациентки, изложени на CellCept в комбинация с други имunosупресори, вижте точка 4.6.

#### Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Има отделни съобщения за интерстициална белодробна болест и белодробна фиброза при пациенти, лекувани със CellCept в комбинация с други имunosупресори, някои от които са завършили летално. Има и съобщения за бронхиектазии при деца и възрастни.

#### Нарушения на имунната система

Има съобщения за хипогамаглобулинемия при пациенти, получаващи CellCept в комбинация с други имunosупресори.

#### Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Оток, включително периферен оток, оток на лицето и скротума, се съобщава много често по време на основните клинични изпитвания. Мускулно-скелетна болка, като напр. миалгия и болка в шията и гърба, също се съобщават много често.

Остър възпалителен синдром, свързан с приложението на инхибитори на пуриновия синтез de novo, се описва в постмаркетинговия опит като парадоксална провъзпалителна реакция, която се асоциира с микофенолат мофетил и микофенолова киселина, и се характеризира с фебрилитет, артралгия, артрит, мускулна болка и повишени възпалителни маркери. Описаните в литературата случаи са демонстрирали бързо подобрение след преустановяване на лекарствения продукт.

## Специални популации

### Педиатрична популация

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 mg/m<sup>2</sup> микофенолат мофетил два пъти дневно, по принцип са били подобни на тези, наблюдавани при възрастни пациенти, лекувани с 1 g CellCept два пъти дневно. Следните нежелани събития, свързани с лечението, обаче са били по-чести при педиатричната популация, особено при деца под 6-годишна възраст, в сравнение с възрастните: диария, сепсис, левкопения, анемия и инфекция.

### Старческа възраст

Пациентите в старческа възраст ( $\geq 65$  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 старческа 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.

### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

## **4.9 Предозиране**

От клиничните проучвания и по време на постмаркетинговия опит са получени съобщения за предозиране с микофенолат мофетил. В много от тези случаи не се съобщава за нежелани събития. В тези случаи на предозиране, когато се съобщава за нежелани събития, събитията съответстват на познатия профил на безопасност на лекарствения продукт.

Очаква се, че вероятно предозирането на микофенолат мофетил би довело до прекомерно потискане на имунната система и увеличаване на чувствителността към инфекции и потискане на костния мозък (вж. точка 4.4). Ако се развие неутропения, приложението на CellCept трябва да се прекъсне или дозата да се намали (вж. точка 4.4).

Не може да се очаква, че хемодиализата ще може да отстрани клинично значими количества МФК или МФКГ. Секвестранти на жлъчните киселини като колестирамин може да отстранят МФК чрез понижаване на ентерохепаталната рециркулация на лекарството (вж. точка 5.2).

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: имunosупресори, АТС код: L04AA06.

#### Механизъм на действие

Микофенолат мофетил е 2-морфолиноетилов естер на МФК. МФК е селективен, неконкурентен и обратим инхибитор на IMPDH 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 видове клетки могат да използват резервни пътища.

Освен инхибирането на IMPDH и полученото изчерпване на лимфоцитите, МФК повлиява също и клетъчните контролни точки, отговорни за метаболитното програмиране на лимфоцитите. При използване на човешки CD4+ Т-клетки е доказано, че МФК измества транскрипционните дейности в лимфоцитите от пролиферативно състояние към катаболни процеси от значение за метаболизма и преживяемостта, което води до анергично състояние на Т-клетките, като по този начин клетките започват да не отговарят на техния специфичен антиген.

### 5.2 Фармакокинетични свойства

#### Абсорбция

След перорално приложение микофенолат мофетил се резорбира бързо и в голяма степен и се подлага на пълен предсистемен метаболизъм до активния метаболит МФК. Както се доказва чрез потискането на остро отхвърляне след бъбречна трансплантация, имunosупресивната активност на CellCept корелира с концентрацията на МФК. Средната бионаличност на пероралния микофенолат мофетил, основаваща се на AUC на МФК, е 94% от интравенозно приложения микофенолат мофетил. Храната не повлиява степента на резорбция (AUC на МФК), когато микофенолат мофетил се прилага в дози от 1,5 g два пъти дневно на пациенти с бъбречна трансплантация.  $C_{max}$  на МФК обаче е намалена с 40% при наличие на храна. След перорално приложение микофенолат мофетил не се измерва системно в плазмата.

#### Разпределение

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 g три пъти дневно) се свързва с намаление на AUC на МФК с приблизително 40%, което показва, че ентерохепаталният кръговрат е значителен.

В концентрации от клинично значение МФК се свързва с плазмения албумин в 97%.

В ранния посттрансплантационен период (< 40 дни след трансплантацията) пациентите с бъбречна, сърдечна и чернодробна трансплантация имат приблизително с 30% по-ниски средни стойности на AUC на МФК и приблизително с 40% по-ниски стойности на  $C_{max}$  в сравнение с късния посттрансплантационен период (3 - 6 месеца след трансплантацията).

#### Биотрансформация

МФК се метаболизира предимно чрез глюкуронил трансферазата (UGT1A9 изоформа) до образуване на неактивен фенолов глюкуронид на МФК (МФКГ). *In vivo* МФКГ се преобразува обратно до свободна МФК чрез ентерохепатален кръговрат. Образува се също второстепенен ациглюкуронид (АцМФКГ). АцМФКГ е фармакологично активен и се предполага, че е отговорен за някои от нежеланите реакции на микофенолат мофетил (диария, левкопения).



## Елиминиране

Незначително количество от лекарството (< 1% от дозата) се екскретира като МФК в урината. Пероралното приложение на радиоактивно маркиран микофенолат мофетил води до пълно елиминиране на приложената доза, като 93% от приложената доза се открива в урината, а 6% - във фекалиите. По-голямото количество (около 87%) от приложената доза се екскретира в урината като МФКГ.

При клинични концентрации МФК и МФКГ не се отстраняват чрез хемодиализа. При високи плазмени концентрации на МФКГ обаче (> 100 µg/ml), малки количества от МФКГ се отстраняват. Чрез повлияване на ентерохепаталния кръговрат на лекарството, секвестрантите на жлъчни киселини, като колестирамин, намаляват АУС на МФК (вж. точка 4.9). Разпределението на МФК зависи от няколко транспортера. Полипептидите, транспортиращи органични аниони (ОАТР), и протеин 2, свързан с множествена лекарствена резистентност (MRP2) участват в разпределението на МФК; изоформите на ОАТР, MRP2 и протеинът на резистентност на рак на гърдата (BCRP) са транспортерите, свързани със жлъчната екскреция на глюкуронидите. Протеин 1 за множествена лекарствена резистентност (MDR1) също може да пренася МФК, но приносът му изглежда се ограничава само до процеса на абсорбция. В бъбреците, МФК и нейните метаболити мощно взаимодействат с бъбречните транспортери на органични аниони.

Ентерохепаталната рецикулация пречи на точното определяне на показателите на елиминиране на МФК; може да се посочат само привидни стойности. При здрави доброволци и пациенти с аутоимунно заболяване са наблюдавани приблизителни стойности на клирънса съответно 10,6 l/час и 8,27 l/час и стойности на полуживот 17 часа. При пациенти с трансплантация средните стойности на клирънса са по-високи (диапазон 11,9-34,9 l/час), а средните стойности на полуживот са по-ниски (5-11 часа) с малка разлика между пациентите с бъбречна, чернодробна или сърдечна трансплантация. При отделни пациенти тези показатели на елиминиране варират въз основа на вида на съпътстващото лечение с други имunosупресори, времето след трансплантацията, плазмената концентрация на албумина и бъбречната функция. Тези фактори обясняват защо се наблюдава намалена експозиция, когато CellCept се прилага едновременно с циклоспорин (вж. точка 4.5), и защо има тенденция плазмените концентрации да се повишават с времето в сравнение с наблюдаваните непосредствено след трансплантацията.

## Специални популации

### Бъбречно увреждане

В едно проучване с единична доза (6 лица в група) средната плазмена АУС на МФК, наблюдавана при лица с тежко хронично бъбречно увреждане (скорост на гломерулната филтрация < 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), е с 28-75% по-висока в сравнение с наблюдаваните средни стойности при нормални здрави индивиди или лица с по-малка степен на бъбречно увреждане. Средната АУС на МФКГ при единична доза е 3-6 пъти по-висока при лица с тежко бъбречно увреждане в сравнение с лица с леко бъбречно увреждане или нормални здрави индивиди, което съответства на известния начин на бъбречно елиминиране на МФКГ. Не е проучено многократното приложение на микофенолат мофетил при пациенти с тежко хронично бъбречно увреждане. Няма данни за пациенти със сърдечна или чернодробна трансплантация с тежко хронично бъбречно увреждане.

### Забавено функциониране на бъбречната присадка

При пациенти със забавено постоперативно функциониране на бъбречната присадка средната АУС<sub>0-12ч</sub> на МФК е сравнима с наблюдаваната при пациенти след трансплантация без забавена функция на присадката. Средната плазмена АУС<sub>0-12ч</sub> на МФКГ е 2-3 пъти по-голяма отколкото при пациенти 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. Не е необходимо коригиране на дозата на CellCept.

#### Чернодробно увреждане

При доброволци с алкохолна цироза процесите на глюкурониране на МФК в черния дроб са относително незасегнати от паренхимното заболяване на черния дроб. Ефектите на чернодробното заболяване върху тези процеси вероятно зависят от конкретното заболяване. Чернодробно заболяване с предимно билиарно увреждане, като първичната билиарна цироза, може да има различен ефект.

#### Педиатрична популация

Оценявани са фармакокинетичните показатели при 49 деца с бъбречна трансплантация (на възраст от 2 до 18 години), лекувани с 600 mg/m<sup>2</sup> микофенолат мофетил перорално два пъти дневно. При тази доза са достигнати стойности на AUC на МФК подобни на тези при възрастни пациенти с бъбречна трансплантация, получавали CellCept в доза от 1 g два пъти дневно в ранния и късния посттрансплантационен период. Вътре във възрастовите групи стойностите на AUC на МФК в ранния и късния посттрансплантационен период са били подобни.

#### Старческа възраст

Няма данни фармакокинетиката на микофенолат мофетил и неговите метаболити да се променя при възрастни пациенти ( $\geq 65$  години) в сравнение с по-млади трансплантирани пациенти.

#### Пациентки, приемащи перорални контрацептиви

Едно проучване с едновременно прилагане на CellCept (1 g два пъти дневно) и комбинирани перорални контрацептиви, съдържащи етинилестрадиол (0,02 mg до 0,04 mg) и левоноргестрел (0,05 mg до 0,20 mg), дезогестрел (0,15 mg) или гестоден (0,05 mg до 0,10 mg), 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 пероралните контрацептиви върху овулацията. Серумните нива на LH, FSH и прогестерона не са се повлияли значително. Фармакокинетиката на пероралните контрацептиви не се повлиява в клинично значима степен от едновременното приложение със CellCept (вж. също точка 4.5).

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

При експериментални модели микофенолат мофетил не е бил туморогенен. Най-високата доза, тествана при проучванията на карциногенността при животни, е довела до приблизително 2 до 3 пъти по-висока системна експозиция (AUC или C<sub>max</sub>), наблюдавана при пациенти с бъбречна трансплантация в препоръчителната клинична доза от 2 g дневно и 1,3-2 пъти по-висока от системната експозиция (AUC или C<sub>max</sub>), установена при пациенти със сърдечна трансплантация при препоръчителната клинична доза от 3 g дневно.

Два теста за генотоксичност (*in vitro* тест с миши лимфомни клетки и *in vivo* микронуклеус тест върху костен мозък на мишки) са показали, 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.

При тератологичните проучвания при плъхове и зайци са наблюдавани фетални резорбции и малформации при плъхове при доза от 6 mg/kg/дневно (включително анофтальмия, агнатия и хидроцефалия) и при зайци при доза 90 mg/kg/дневно (включително сърдечносъдови и бъбречни аномалии, като ектопия на сърцето и ектопия на бъбреците, и диафрагмална и умбиликална херния) при липса на майчина токсичност. Системната експозиция при тези нива е приблизително равна на или по-малка от 0,5 пъти клиничната експозиция при препоръчителната клинична доза от 2 g дневно при пациенти с бъбречна трансплантация и приблизително 0,3 пъти клиничната експозиция при препоръчителната клинична доза от 3 g дневно при пациенти със сърдечна трансплантация (вж. точка 4.6).

Хемопоеичната и лимфната системи са 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 на или по-малки от клиничната експозиция при препоръчителната доза от 2 g дневно при реципиенти на бъбречни трансплантати. Стомашно-чревни ефекти са били наблюдавани при кучета при нива на системна експозиция равни на или по-малки от клиничната експозиция при препоръчителната 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 на или по-високи от клиничната експозиция). Профилът на неклинична токсичност на микофенолат мофетил изглежда е съвместим с нежеланите събития, наблюдавани при клиничните изпитвания при хора, които сега осигуряват данни за безопасност от по-голямо значение за популацията пациенти (вж. точка 4.8).

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### CellSept таблетки

микrokристална целулоза  
поливидон (К-90)  
кроскармелоза натрий  
магнезиев стеарат

#### Обвивка на таблетката

хидроксипропил метилцелулоза  
хидроксипропил целулоза  
титаниев диоксид (E171)  
полиетиленгликол 400  
индигокармин алуминиев лак (E132)  
червен железен оксид (E172)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

3 години.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да не се съхранява над 30 °C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Блистерни ленти от PVC/алуминиево фолио

CellSept 500 mg филмирани таблетки: 1 картонена опаковка съдържа 50 таблетки  
(в блистери по 10)  
1 групова опаковка съдържа 150 таблетки  
(3 опаковки по 50)

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Германия

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/96/005/002 CellSept (50 таблетки)  
EU/1/96/005/004 CellSept (150 таблетки (3x50) в груповая опаковка)

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 14 февруари 1996  
Дата на последното подновяване: 13 март 2006

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА  
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И  
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА  
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И  
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ  
ПРОДУКТ**

## **А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

- CellCept 500 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
- CellCept 1 g/5 ml прах за перорална суспензия

Roche Pharma AG, Emil-Barell-Str. 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Германия.

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

- CellCept 250 mg капсули
- CellCept 500 mg филмирани таблетки

Roche Pharma AG, Emil-Barell-Str. 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Германия.

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и във всички следващи актуализации, публикувани на Европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

Неприложимо.

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да съгласува с националния компетентен орган съдържанието и формата на обучителната програма и на въпросника за проследяване на бременност, включително средства за комуникиране, начин на разпространение и всички други аспекти на програмата.

Обучителната програма има за цел да осведоми медицинските специалисти и пациентите относно тератогенността и мутагенността, относно необходимостта от прилагането на тестове за бременност преди началото на терапията със CellCept, изискванията за контрацепция при пациентите мъже и жени и какво трябва да се прави в случай на възникване на бременност по време на лечение със CellCept.

Във всяка ДЧ, в която CellSept е на пазара, ПРУ трябва да подsigури предоставянето на следния обучителен пакет на всички медицински специалисти и пациенти, от които се очаква да предписват, отпускат или използват CellSept:

- Обучителен материал за лекаря
- Информационен пакет за пациента

Обучителният материал за лекаря трябва да съдържа:

- Кратка характеристика на продукта
- Ръководство за медицинските специалисти

Информационният пакет за пациента трябва да съдържа:

- Листовка
- Ръководство за пациентите

Обучителните материали трябва да съдържат следните основни елементи:

Трябва да се предоставят отделни ръководства за медицинските специалисти и пациентите. Текстът за пациентите трябва да е подходящо обособен за мъже и жени. Тези ръководства трябва да обхванат следните области:

- Въведение към всяко ръководство, което трябва да уведомява читателите, че целта на това ръководство е да ги информира, че трябва да се избягва фетална експозиция и как да се сведе до минимум риска от вродени дефекти и аборт, свързани с микофенолат мофетил. Макар това ръководство да е много важно, то не предоставя пълна информация относно микофенолат мофетил; освен това доставяните с лекарството КХП (за медицински специалисти) и листовката (за пациенти) също трябва да се прочетат внимателно.
- Основна информация относно тератогенността и мутагенността на микофенолат мофетил при хора. Тази точка ще предостави важна основна информация относно тератогенността и мутагенността на микофенолат мофетил. Тя ще даде подробности относно естеството и величината на риска в съответствие с информацията, дадена в КХП. Информацията, предоставена в тази точка, ще улесни правилното разбиране на риска и ще обясни причината за следните мерки за предпазване от забременяване. В ръководствата трябва също да се споменава, че пациентите не трябва да дават това лекарство на друг човек.
- Консултиране на пациенти: В тази точка трябва да се подчертае значението на задълбочен, информативен и постоянен диалог между пациента и медицинския специалист относно рисковете за бременността, свързани с микофенолат мофетил и съответните стратегии за свеждането му до минимум, включващи избори за алтернативно лечение, ако е приложимо. Трябва да се подчертае необходимостта от планирането на бременността.
- Необходимостта да се избягва фетална експозиция: Изискванията за контрацепция при пациентите с репродуктивен потенциал преди, по време на и след лечението с микофенолат мофетил. Трябва да се обяснят изискванията за контрацепцията при сексуално активните пациенти мъже (включително вазектомирани мъже) и пациентките с детероден потенциал. Трябва ясно да се заяви необходимостта от контрацепция преди, по време на и след лечението с микофенолат мофетил, включително подробности относно продължителността на времето след спирането на терапията, през което трябва да се продължи контрацепцията.

Освен това, в текста, отнасящ се до жените, трябва да се обясни изискването за тест за бременност преди и по време на терапията с микофенолат мофетил; включително съвета за два негативни теста за бременност преди началото на терапията и значението на времето на провеждане на тези тестове. Трябва да се обясни също и необходимостта от последващи тестове за бременност по време на лечението.

- Съвет към пациентите да не даряват кръв по време на терапията или най-малко 6 седмици след преустановяването на микофенолат. Освен това, мъжете не трябва да даряват сперма по време на терапията или в продължение на 90 дни след преустановяването на микофенолат.

- Съвет относно как да се действа при настъпване на бременност или съмнение за бременност по време на лечението или малко след лечение с микофенолат мофетил. Пациентите трябва да са информирани, че не трябва да спират приема на микофенолат мофетил, но че трябва незабавно да се свържат със своя лекар. Трябва да се обясни, че правилните действия, основани на преценката на личното съотношение полза/риск, ще се определят във всеки отделен случай при обсъждане между лекуващия лекар и пациента.

Освен това, трябва да се съгласува с националните компетентни органи въпросник за проследяване на бременността, включващ подробности относно експозицията по време на бременност, времето и дозата, продължителността на терапията преди и по време на бременността, едновременно прилаганите лекарства, известни тератогенни рискове и пълни детайли за вродените малформации.



**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

CellSept 250 mg твърди капсули  
микофенолат мофетил

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка капсула съдържа 250 mg микофенолат мофетил.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

100 твърди капсули  
300 твърди капсули

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката  
За перорална употреба

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Трябва да се внимава при използването на капсулите  
Да не се отварят и разчупват капсулите, да не се вдишва прахът, който се съдържа в капсулите  
и да се избягва контакт на праха с кожата

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 25°C  
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Германия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/96/005/001 100 твърди капсули  
EU/1/96/005/003 300 твърди капсули

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

cellcept 250 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**  
**КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА ГРУПОВАТА ОПАКОВКА (С BLUE BOX)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

CellSept 250 mg твърди капсули  
микофенолат мофетил

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка капсула съдържа 250 mg микофенолат мофетил.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Групова опаковка: 300 (3 опаковки по 100) твърди капсули

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката  
За перорална употреба

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Трябва да се внимава при използването на капсулите  
Да не се отварят и разчупват капсулите, да не се вдишва прахът, който се съдържа в капсулите  
и да се избягва контакт на праха с кожата

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 25°C  
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Германия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/96/005/007

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

cellcept 250 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ПЪРВИЧНА КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА ГРУПОВАТА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

CellSept 250 mg твърди капсули  
микофенолат мофетил

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка капсула съдържа 250 mg микофенолат мофетил.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

100 твърди капсули. Част от групова опаковка, не може да се продава поотделно

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката  
За перорална употреба

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Трябва да се внимава при използването на капсулите  
Да не се отварят и разчупват капсулите, да не се вдишва прахът, който се съдържа в капсулите  
и да се избягва контакт на праха с кожата

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 25°C  
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Германия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/96/005/007

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

cellcept 250 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**



**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
БЛИСТЕРИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

CellSept 250 mg капсули  
микофенолат мофетил

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Roche Registration GmbH

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

CellSept 500 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор  
микофенолат мофетил

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всеки флакон съдържа 500 mg микофенолат мофетил (като хидрохлорид).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа и полисорбат 80, лимонена киселина, хлороводородна киселина и натриев хлорид.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Прах за концентрат за инфузионен разтвор  
4 флакона

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката  
Само за интравенозна инфузия  
Да се разтвори и разрежи преди употреба

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Избягвайте контакт на кожата с инфузионния разтвор

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:  
Срок на годност след разтваряне: 3 часа

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 30 °С

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Германия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/96/005/005

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

CellSept 500 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор  
микофенолат мофетил  
Само за интравенозна инфузия

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

Преди употреба прочетете листовката

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

**6. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

CellSept 1 g/5 ml прах за перорална суспензия  
микофенолат мофетил

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка бутилка съдържа 35 g микофенолат мофетил в 110 g прах за перорална суспензия.  
5 ml от приготвената суспензия съдържат 1 g микофенолат мофетил.  
Използваемият обем на приготвената суспензия е 160 – 165 ml.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа и аспартам (E951) и метил парахидроксibenзоат (E218).

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Прах за перорална суспензия

1 бутилка, 1 адаптор за бутилка и 2 перорални дозатора

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката  
За перорална употреба след разтваряне

Разклатете бутилката добре преди употреба

**Препоръчва се суспензията да бъде приготвена от фармацевт, преди да бъде дадена на пациента**

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Да не се вдишва прахът преди разтварянето му и да се избягва попадането му върху кожата  
Избягвайте контакт на кожата с приготвената суспензия

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

Срок на годност след разтваряне: 2 месеца

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 30 °С

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Германия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/96/005/006

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

cellcept 1g/5ml

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ЕТИКЕТ ВЪРХУ БУТИЛКАТА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

CellSept 1 g/5 ml прах за перорална суспензия  
микофенолат мофетил

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка бутилка съдържа 35 g микофенолат мофетил в 110 g прах за перорална суспензия.  
5 ml от приготвената суспензия съдържат 1 g микофенолат мофетил.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа и аспартам (E951) и метил парахидроксibenзоат (E218).

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Прах за перорална суспензия

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката  
За перорална употреба след разтваряне  
Разклатете бутилката добре преди употреба

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Да не се вдишва прахът преди разтварянето му и да се избягва попадането му върху кожата  
Избягвайте контакт на кожата с приготвената суспензия

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:  
Срок на годност след разтваряне: 2 месеца  
Използвай преди



**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 30 °С

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Германия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/96/005/006

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

CellSept 500 mg филмирани таблетки  
микофенолат мофетил

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка таблетка съдържа 500 mg микофенолат мофетил.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

50 таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката  
За перорална употреба  
Не разчупвайте таблетките

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Трябва да се внимава при използването на таблетките

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 30 °C  
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Германия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/96/005/002

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

cellcept 500 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА ГРУПОВАТА ОПАКОВКА (С BLUE BOX)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

CellSept 500 mg филмирани таблетки  
микофенолат мофетил

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка таблетка съдържа 500 mg микофенолат мофетил.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Групова опаковка: 150 (3 опаковки по 50) филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката  
За перорална употреба  
Не разчупвайте таблетките

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Трябва да се внимава при използването на таблетките

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 30 °C  
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Германия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/96/005/004

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

cellcept 500 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ПЪРВИЧНА КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА ГРУПОВАТА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

CellSept 500 mg филмирани таблетки  
микофенолат мофетил

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка таблетка съдържа 500 mg микофенолат мофетил.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

50 филмирани таблетки. Част от групова опаковка, не може да се продава поотделно

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката  
За перорална употреба  
Не разчупвайте таблетките

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Трябва да се внимава при използването на таблетките

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 30 °C  
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Германия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/96/005/004

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

cellcept 500 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
БЛИСТЕРИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

CellSept 500 mg таблетки  
микофенолат мофетил

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Roche Registration GmbH

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**



## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за пациента

### CellCept 250 mg твърди капсули микофенолат мофетил (mycophenolate mofetil)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява CellCept и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете CellCept
3. Как да приемате CellCept
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате CellCept
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява CellCept и за какво се използва

CellCept съдържа микофенолат мофетил.

- Той принадлежи към група лекарства, наречени „имуносупресори“.

CellCept капсули се използват за предотвратяване на отхвърляне на трансплантиран орган от Вашия организъм.

- Бъбрек, сърце или черен дроб.

CellCept трябва да се използва заедно с други лекарства:

- Циклоспорин и кортикостероиди.

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете CellCept

##### ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ

Микофенолат предизвиква вродени дефекти и смърт на плода. Ако сте жена, която би могла да забременее, трябва да представите отрицателен тест за бременност преди започване на лечението и трябва да спазвате съветите за контрацепция на Вашия лекар.

Вашият лекар ще говори с Вас и ще Ви даде писмена информация, особено за ефектите на микофенолат върху плода. Прочетете внимателно тази информация и спазвайте указанията. Ако не разбирате напълно тези указания, моля, помолете лекаря да Ви ги обясни, преди да приемете микофенолат. Вижте също и допълнителната информация в тази точка в „Предупреждения и предпазни мерки“ и „Бременност и кърмене“.

### **Не приемайте CellCept:**

- Ако сте алергични към микофенолат мофетил, микофенолова киселина или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).
- Ако сте жена, която може да забременее и не сте представили отрицателен тест за бременност преди първото предписване, тъй като микофенолат причинява вродени малформации и смърт на плода.
- Ако сте бременна, планирате да забременеете или смятате, че може да сте бременна.
- Ако не използвате ефективна контрацепция (вижте „Бременност, контрацепция и кърмене“).
- Ако кърмите.

Не приемайте това лекарство, ако нещо от горните се отнася до Вас. Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете CellCept.

### **Предупреждения и предпазни мерки**

Говорете с Вашия лекар веднага преди да започнете лечение със CellCept:

- Ако сте на възраст над 65 години, тъй като може да сте изложени на повишен риск от получаване на нежелани събития, като например някои вирусни инфекции, кървене от стомашно-чревния тракт и белодробен оток, в сравнение с по-младите пациенти
- Ако имате симптоми на инфекция, напр. висока температура или болки в гърлото
- Ако имате неочаквано кръвонасядане или кървене
- Ако някога сте имали проблем с храносмилателната система, напр. стомашна язва
- Ако планирате да забременеете или ако забременеете, докато Вие или Вашият партньор приемате CellCept
- Ако имате наследствен ензимен дефицит, като например синдром на Леш-Нихан и на Кели-Сигмилър.

Ако нещо от горните се отнася до Вас (или не сте сигурни), говорете веднага с Вашия лекар преди да започнете лечение със CellCept.

### **Ефект на слънчевата светлина**

CellCept намалява защитните сили на организма Ви. Поради това, съществува повишен риск от рак на кожата. Ограничете излагането на слънце и UV светлина. Направете това като:

- носите защитно облекло, което покрива също главата, шията, ръцете и краката
- използвате слънцезащитен продукт с висок защитен фактор.

### **Деца**

Не давайте това лекарство на деца под 2 години, тъй като въз основа на ограничените данни за безопасност и ефикасност за тази възрастова група не могат да се направят препоръки по отношение на дозата.

### **Други лекарства и CellCept**

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства. Това включва лекарства, които сте си купили без рецепта, като например растителни лекарства. Това е така, защото CellCept може да повлияе начина, по който някои лекарства действат. Също така други лекарства може да повлияят действието на CellCept.

По-специално, преди да започнете лечение със CellCept, кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някои от следните лекарства:

- азатиоприн или други лекарства, които потискат имунната система - давани след операцията за трансплантация
- холестирамин – използван за лечение на повишен холестерол
- рифампицин – антибиотик, използван за профилактика и лечение на инфекции, напр. туберкулоза (ТВ)
- антиациди или инхибитори на протонната помпа – използвани при проблеми с киселинността в стомаха, напр. нарушено храносмилане

- средства, свързващи фосфатите – използвани от хора с хронична бъбречна недостатъчност за намаляване на количеството фосфати, които се абсорбират в кръвта
- антибиотици – използвани за лечение на бактериални инфекции
- изавуконазол – използван за лечение на гъбични инфекции
- телмисартан – използван за лечение на високо кръвно налягане.

### **Ваксини**

Ако се нуждаете от ваксинация (жива ваксина), докато приемате CellCept, говорете първо с Вашия лекар или фармацевт. Вашият лекар ще Ви посъветва какви ваксини може да използвате.

Не трябва да дарявате кръв по време на лечението със CellCept или в рамките на поне 6 седмици след прекратяване на лечението. Мъжете не трябва да бъдат донори на сперма по време на лечението със CellCept или в рамките на поне 90 дни след прекратяване на лечението.

### **Прием на CellCept с храна и напитки**

Приемът на храна и напитки няма ефект върху лечението Ви със CellCept.

### **Контрацепция при жени, приемащи CellCept**

Ако сте жена, която може да забременее, Вие трябва да използвате ефективен метод за контрацепция със CellCept. Това включва периода:

- преди започване на приема на CellCept
- по време на цялото лечение със CellCept
- в продължение на 6 седмици след спиране на приема на CellCept.

Говорете с Вашия лекар относно най-подходящата контрацепция за Вас. Това ще зависи от Вашия конкретен случай. За предпочитане е да се приложат две форми на контрацепция, тъй като това ще намали риска от нежелана бременност. **Свържете се с Вашия лекар възможно най-скоро, ако смятате, че контрацепцията Ви може да не е ефективна или ако сте забравили да вземете противозачатъчната си таблетка.**

Не можете да забременеете, ако някое от следните състояния се отнася до Вас:

- Вие сте в постменопауза, т.е. на възраст най-малко 50 години и последната Ви менструация е била преди повече от година (ако менструацията Ви е спряла поради лечение за рак, тогава все пак има вероятност да забременеете)
- Фалопиевите тръби и двата Ви яйчника са били отстранени с операция (билатерална салпинго-оофоректомия)
- Матката Ви е отстранена с операция (хистеректомия)
- Яйчниците Ви вече не функционират (преждевременна яйчникова недостатъчност, потвърдена от специалист-гинеколог)
- Вие сте родена с едно от следните редки състояния, които правят бременността невъзможна: генотип XY, синдром на Turner или агенезия на матката
- Вие сте дете или девойка, която още няма менструация.

### **Контрацепция при мъже, които приемат CellCept**

Наличните данни не показват повишен риск от малформации или аборт, ако бащата приема микофенолат. Не може обаче да се изключи напълно наличието на риск. Като предпазна мярка се препоръчва Вие и Вашата партньорка да използвате надеждна контрацепция по време на лечението и в продължение на 90 дни след като сте спрели приема на CellCept.

Ако планирате да ставате баща, обсъдете с Вашия лекар потенциалните рискове и алтернативи на лечение.

### **Бременност и кърмене**

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете това лекарство. Вашият лекар

ще обсъди с Вас рисковете в случай на бременност и алтернативните лечения, които може да предприемете, за да се предотврати отхвърлянето на трансплантирания Ви орган, ако:

- Планирате бременност.
- Пропуснали сте или смятате, че сте пропуснали менструален цикъл, или ако имате необичайно менструално кървене, или подозирате, че сте бременна.
- Правите секс без да използвате ефективни методи за контрацепция.

Ако забременеете по време на лечението с микофенолат, трябва незабавно да уведомите Вашия лекар. Въпреки това, продължавайте да приемате CellCept, докато не говорите с него.

### **Бременност**

Микофенолат причинява много висока честота на спонтанен аборт (50%) и на тежки вродени малформации (23-27%) на плода. Вродените малформации, които се съобщават, включват аномалии на ушите, очите и лицето (заешка устна/небце), на развитието на пръстите, на сърцето, хранопровода (орган, който свързва гърлото със стомаха), бъбреците и нервната система (например спина бифида, където костите на гръбначния стълб не са добре развити). Вашето бебе може да бъде засегнато от един или повече от тези дефекти.

Ако сте жена, която може да забременее, трябва да представите отрицателен тест за бременност преди започване на лечението и да спазвате съветите за контрацепция на Вашия лекар. Той може да поиска повече от един тест, за да е сигурен, че не сте бременна преди започване на лечението.

### **Кърмене**

Не приемайте CellCept, ако кърмите. Това е, защото малки количества от лекарството може да преминат в кърмата.

### **Шофиране и работа с машини**

CellCept повлиява в умерена степен способността Ви да шофирате и да работите с инструменти или машини. Ако се чувствате сънливи, с притъпени усещания или объркани, говорете с Вашия лекар или медицинска сестра и недейте да шофирате или да работите с инструменти или машини, докато не се почувствате по-добре.

### **CellCept съдържа натрий**

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol (23 mg) натрий на капсула, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

## **3. Как да приемате CellCept**

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

### **Колко да приемете**

Количеството, което приемате зависи от вида на Вашата трансплантация. Обичайните дози са показани по-долу. Лечението ще продължи толкова дълго, колкото се налага, за да се предотврати отхвърлянето на трансплантирания Ви орган.

### **Бъбречна трансплантация**

Възрастни

- Първата доза се дава до 3 дни след операцията за трансплантация.
- Дневната доза е 8 капсули (2 g от лекарството), приети като 2 отделни дози.
- Вземете 4 капсули сутрин и след това 4 капсули вечер.

Деца (на възраст от 2 до 18 години)

- Прилаганата доза ще варира в зависимост от физическите показатели на детето.

- Вашият лекар ще определи най-подходящата доза въз основа на ръста и теглото на Вашето дете (телесната повърхност, измерена в квадратни метри или „m<sup>2</sup>“). Препоръчителната доза е 600 mg/m<sup>2</sup> два пъти дневно.

### **Сърдечна трансплантация**

#### Възрастни

- Първата доза се дава до 5 дни след операцията за трансплантация.
- Дневната доза е 12 капсули (3 g от лекарството), приети като 2 отделни дози.
- Вземете 6 капсули сутрин и след това 6 капсули вечер.

#### Деца

- Няма информация относно употребата на CellCept при деца със сърдечна трансплантация.

### **Чернодробна трансплантация**

#### Възрастни

- Първата доза CellCept, която се приема през устата, ще Ви се даде най-малко 4 дни след операцията за трансплантация, когато Вие ще можете да преглъщате лекарства през устата.
- Дневната доза е 12 капсули (3 g от лекарството), приети като 2 отделни дози.
- Вземете 6 капсули сутрин и след това 6 капсули вечер.

#### Деца

- Няма информация относно употребата на CellCept при деца с чернодробна трансплантация.

### **Прием на лекарството**

Поглъщайте капсулите цели, с чаша вода.

- Не ги чупете и не ги размачквайте
- Не приемайте капсули, които са отворени или разделени.

Внимавайте да не попадне прах от вътрешността на счупена капсула в очите или устата Ви.

- Ако това се случи, изплакнете обилно с чиста вода.

Внимавайте да не попадне прах от вътрешността на счупена капсула върху кожата Ви.

- Ако това се случи, изплакнете участъка старателно със сапун и вода.

### **Ако сте приели повече от необходимата доза CellCept**

Ако сте приели повече капсули, отколкото Ви е казано, говорете с лекар или отидете веднага в болница. Направете същото, ако някой друг случайно приеме Вашето лекарство. Вземете опаковката на лекарството с Вас.

### **Ако сте пропуснали да приемете CellCept**

Ако някога забравите да приемете лекарството, вземете го веднага след като си спомните. След това продължете да го приемате в обичайното време. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

### **Ако сте спрели приема на CellCept**

Не спирайте приема на CellCept, освен ако лекуващият лекар не Ви каже. Ако спрете лечението си, може да увеличите вероятността за отхвърляне на трансплантирания Ви орган.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

#### 4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, CellCept може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

**Говорете с лекар веднага, ако забележите някои от следните сериозни нежелани реакции – може да се нуждаете от спешно лечение:**

- имате признаци на инфекция, напр. висока температура или болки в гърлото
- имате неочаквано насиняване или кръвене
- имате обрив, подуване на лицето, устните, езика или гърлото, със затруднено дишане - може да имате сериозна алергична реакция към лекарството (напр. анафилаксия, ангиоедем).

#### **Обичайни проблеми**

Някои от по-обичайните проблеми са диария, намаление на белите кръвни клетки или на червените кръвни клетки в кръвта Ви, инфекция и повръщане. Вашият лекар ще извършва редовни кръвни тестове, за да проследява промени в:

- броя на кръвните клетки или признаци на инфекция.

Вероятността за получаване на някои нежелани реакции може да бъде по-голяма при децата отколкото при възрастните. Те включват диария, инфекции, по-малко бели или червени клетки в кръвта.

#### **Борба с инфекциите**

CellCept намалява защитните сили на организма Ви. Това се прави, за да се спре отхвърлянето на трансплантирания орган. В резултат на това, организмът Ви няма да може да се бори с инфекциите така добре, както обикновено. Това означава, че може да се заразите с повече инфекции от обикновено. Те включват инфекции на мозъка, кожата, устата, стомаха и червата, белите дробове и пикочната система.

#### **Рак на кожата и лимфата**

Както може да се случи при пациенти, които приемат този вид лекарства (имуносупресори), много малък брой от пациентите на CellCept, могат да развият рак на лимфната тъкан и кожата.

#### **Общи нежелани реакции**

Може да получите общи нежелани реакции, засягащи организма Ви като цяло. Те включват сериозни алергични реакции (като анафилаксия, ангионевротичен оток), повишена температура, чувство на силна умора, безсъние, болки (в стомаха, гръдния кош, ставите или мускулите), главоболие, грипоподобни симптоми и подуване.

Другите нежелани реакции може да включват:

**Кожни проблеми** като:

- акне, обрив на устните, херпес, кожни бучки, косопад, обрив, сърбеж.

**Пикочни проблеми** като:

- кръв в урината.

**Проблеми с храносмилателната система и устата** като:

- подуване на венците и язви в устата,
- възпаление на панкреаса, дебелото черво или стомаха,
- стомашно-чревни проблеми, включително кръвене,
- чернодробни нарушения,
- диария, запек, позиви за повръщане (гадене), нарушено храносмилане, загуба на апетит, отделяне на газове.

#### **Проблеми с нервната система** като:

- чувство на замаяност, сънливост или изтръпване,
- треперене, мускулни спазми, припадъци,
- чувство на тревожност или депресия, промени в настроението или мислите.

#### **Проблеми със сърцето и кръвоносните съдове** като:

- промяна в кръвното налягане, ускорен сърдечен ритъм, разширяване на кръвоносните съдове.

#### **Проблеми с белите дробове**, като:

- пневмония, бронхит,
- задух, кашлица, която може да се дължи на бронхиектазии (заболяване, при което дихателните пътища са необичайно разширени) или белодробна фиброза (разрастване на съединителна тъкан в белите дробове). Говорете с Вашия лекар, ако развиете упорита кашлица или задух.
- течност в белите дробове или в гръдния кош,
- проблеми със синусите.

#### **Други проблеми** като:

- загуба на тегло, подагра, висока кръвна захар, кървене, насиняване.

#### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

### **5. Как да съхранявате CellSept**

- Това лекарство трябва да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, който е отбелязан върху картонената опаковка след „Годен до:“ и „EXP“.
- Да не се съхранява над 25 °C.
- Съхранявайте в картонената опаковка, за да се предпази от влага.
- Не изхвърляйте никакви лекарства в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

### **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

#### **Какво съдържа CellSept**

- Активното вещество е микофенолат мофетил.  
Всяка капсула съдържа 250 mg микофенолат мофетил.
- Другите съставки са:
  - Капсулно съдържимо: прежелатинизирано царевично нишесте, кроскармелоза натрий, поливидон (K-90), магнезиев стеарат.
  - Състав на капсулата: желатин, индигокармин (E132), жълт железен оксид (E172), червен железен оксид (E172), титанов диоксид (E171), черен железен оксид (E172), калиев хидроксид, шеллак.



### Как изглежда CellCept и какво съдържа опаковката

- CellCept капсули са с продълговата форма, като единият край е син, а другият е кафяв. На капачето на капсулата е отпечатано „CellCept 250“ в черно, а „Roche“ е отпечатано в черно на тялото на капсулата.

Предлагат се в картонени кутии по 100 или 300 капсули (в опаковки с блистери по 10 капсули) или групови опаковки по 300 капсули (3 опаковки по 100). Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

### Притежател на разрешението за употреба

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Германия

### Производител

Roche Pharma AG, Emil Barell Str. 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Германия.

За допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

#### **België/Belgique/Belgien**

N.V. Roche S.A.  
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

#### **Lietuva**

UAB “Roche Lietuva”  
Tel: +370 5 2546799

#### **България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

#### **Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

#### **Česká republika**

Roche s. r. o.  
Tel: +420 - 2 20382111

#### **Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.  
Tel: +36 - 1 279 4500

#### **Danmark**

Roche Pharmaceuticals A/S  
Tlf: +45 - 36 39 99 99

#### **Malta**

(See Ireland)

#### **Deutschland**

Roche Pharma AG  
Tel: +49 (0) 7624 140

#### **Nederland**

Roche Nederland B.V.  
Tel: +31 (0) 348 438050

#### **Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

#### **Norge**

Roche Norge AS  
Tlf: +47 - 22 78 90 00

#### **Ελλάδα**

Roche (Hellas) A.E.  
Τηλ: +30 210 61 66 100

#### **Österreich**

Roche Austria GmbH  
Tel: +43 (0) 1 27739

#### **España**

Roche Farma S.A.  
Tel: +34 - 91 324 81 00

#### **Polska**

Roche Polska Sp.z o.o.  
Tel: +48 - 22 345 18 88

#### **France**

Roche  
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

#### **Portugal**

Roche Farmacêutica Química, Lda  
Tel: +351 - 21 425 70 00

**Hrvatska**

Roche d.o.o.  
Tel: + 385 1 47 22 333

**Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Ísland**

Roche Pharmaceuticals A/S  
c/o Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Roche S.p.A.  
Tel: +39 - 039 2471

**Κύπρος**

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.  
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 67 039831

**România**

Roche România S.R.L.  
Tel: +40 21 206 47 01

**Slovenija**

Roche farmacevtska družba d.o.o.  
Tel: +386 - 1 360 26 00

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.  
Tel: +421 - 2 52638201

**Suomi/Finland**

Roche Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

**Sverige**

Roche AB  
Tel: +46 (0) 8 726 1200

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +44 (0) 1707 366000

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

## Листовка: информация за пациента

### CellCept 500 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор микофенолат мофетил (mycophenolate mofetil)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява CellCept и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете преди да използвате CellCept
3. Как да използвате CellCept
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате CellCept
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация
7. Приготвяне на лекарството

#### 1. Какво представлява CellCept и за какво се използва

CellCept съдържа микофенолат мофетил.

- Той принадлежи към група лекарства, наречени „имуносупресори“.

CellCept се използва за предотвратяване на отхвърляне на трансплантиран орган от Вашия организъм.

- Бъбрек или черен дроб.

CellCept трябва да се използва заедно с други лекарства:

- Циклоспорин и кортикостероиди.

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете CellCept

##### ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ

Микофенолат предизвиква вродени дефекти и смърт на плода. Ако сте жена, която би могла да забременее, трябва да представите отрицателен тест за бременност преди започване на лечението и трябва да спазвате съветите за контрацепция на Вашия лекар.

Вашият лекар ще говори с Вас и ще Ви даде писмена информация, особено за ефектите на микофенолат върху плода. Прочетете внимателно тази информация и спазвайте указанията.

Ако не разбирате напълно тези указания, моля, помолете лекаря да Ви ги обясни, преди да приемете микофенолат. Вижте също и допълнителната информация в тази точка в „Предупреждения и предпазни мерки“ и „Бременност и кърмене“.

##### Не приемайте CellCept:

- Ако сте алергични към микофенолат мофетил, микофенолова киселина, полисорбат 80 или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

- Ако сте жена, която може да забременее и не сте представили отрицателен тест за бременност преди първото предписване, тъй като микофенолат причинява вродени малформации и смърт на плода.
- Ако сте бременна, планирате да забременеете или смятате че може да сте бременна.
- Ако не използвате ефективна контрацепция (вижте „Бременност, контрацепция и кърмене“).
- Ако кърмите.

Не приемайте това лекарство, ако нещо от горните се отнася до Вас. Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете CellCept.

### **Предупреждения и предпазни мерки**

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра веднага преди да започнете лечение със CellCept:

- Ако сте на възраст над 65 години, тъй като може да сте изложени на повишен риск от получаване на нежелани събития, като например някои вирусни инфекции, кървене от стомашно-чревния тракт и белодробен оток, в сравнение с по-младите пациенти
- Ако имате симптоми на инфекция, напр. висока температура или болки в гърлото
- Ако имате неочаквано насиняване или кървене
- Ако някога сте имали проблем с храносмилателната система, напр. стомашна язва
- Ако планирате да забременеете или ако забременеете, докато Вие или Вашият партньор се лекувате със CellCept
- Ако имате наследствен ензимен дефицит, като например синдром на Леш-Нихан и на Кели-Сигмилър.

Ако нещо от горните се отнася до Вас (или не сте сигурни), говорете веднага с Вашия лекар или медицинска сестра преди да започнете лечение със CellCept.

### **Ефект на слънчевата светлина**

CellCept намалява защитните сили на организма Ви. Поради това, има повишен риск от рак на кожата. Ограничете излагането на слънце и UV светлина. Направете това като:

- носите защитно облекло, което покрива също главата, шията, ръцете и краката
- използвате слънцезащитно средство с висок защитен фактор.

### **Деца**

Да не се прилага това лекарство на деца, тъй като безопасността и ефикасността на инфузиите при пациенти в детска възраст не са установени.

### **Други лекарства и CellCept**

Информирайте Вашия лекар или медицинска сестра, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства. Това включва лекарства, които сте си купили без рецепта, като например растителни лекарства. Това е така, защото CellCept може да повлияе начина, по който някои лекарства действат. Също така други лекарства може да повлияят действието на CellCept.

По-специално, преди да започнете лечение със CellCept, кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако приемате някои от следните лекарства:

- азатиоприн или други лекарства, които потискат имунната система - давани след операцията за трансплантация
- холестирамин – използван за лечение на повишен холестерол
- рифампицин – антибиотик, използван за профилактика и лечение на инфекции, напр. туберкулоза (ТВ)
- средства, свързващи фосфатите – използвани от хора с хронична бъбречна недостатъчност за намаляване на количеството фосфати, които се абсорбират в кръвта
- антибиотици – използвани за лечение на бактериални инфекции
- изавуконазол – използван за лечение на гъбични инфекции
- телмисартан – използван за лечение на високо кръвно налягане.

## **Ваксини**

Ако се нуждаете от ваксинация (жива ваксина), докато използвате CellCept, говорете първо с Вашия лекар или фармацевт. Вашият лекар ще Ви посъветва какви ваксини може да използвате.

Не трябва да дарявате кръв по време на лечението със CellCept или в рамките на поне 6 седмици след прекратяване на лечението. Мъжете не трябва да бъдат донори на сперма по време на лечението със CellCept или в рамките на поне 90 дни след прекратяване на лечението.

## **Контрацепция при жени, приемащи CellCept**

Ако сте жена, която може да забременее, Вие трябва да използвате ефективен метод за контрацепция със CellCept. Това включва периода:

- преди започване на приема на CellCept
- по време на цялото лечение със CellCept
- в продължение на 6 седмици след спиране на приема на CellCept.

Говорете с Вашия лекар относно най-подходящата контрацепция за Вас. Това ще зависи от Вашия конкретен случай. За предпочитане е да се приложат две форми на контрацепция, тъй като това ще намали риска от нежелана бременност. **Свържете се с Вашия лекар възможно най-скоро, ако смятате, че контрацепцията Ви може да не е ефективна или ако сте забравили да вземете противозачатъчната си таблетка.**

Не можете да забременеете, ако някое от следните състояния се отнася до Вас:

- Вие сте в постменопауза, т.е. на възраст най-малко 50 години и последната Ви менструация е била преди повече от година (ако менструацията Ви е спряла поради лечение за рак, тогава все пак има вероятност да забременеете)
- Фалопиевите тръби и двата Ви яйчника са били отстранени с операция (билатерална салпинго-оофоректомия)
- Матката Ви е отстранена с операция (хистеректомия)
- Яйчниците Ви вече не функционират (преждевременна яйчникова недостатъчност, потвърдена от специалист-гинеколог)
- Вие сте родена с едно от следните редки състояния, които правят бременността невъзможна: генотип XY, синдром на Turner или агенезия на матката
- Вие сте дете или девойка, която още няма менструация.

## **Контрацепция при мъже, които приемат CellCept**

Наличните данни не показват повишен риск от малформации или аборт, ако бащата приема микофенолат. Не може обаче да се изключи напълно наличието на риск. Като предпазна мярка се препоръчва Вие и Вашата партньорка да използвате надеждна контрацепция време на лечението и в продължение на 90 дни след като сте спрели приема на CellCept.

Ако планирате да ставате баща, обсъдете с Вашия лекар потенциалните рискове и алтернативи на лечение.

## **Бременност и кърмене**

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете това лекарство. Вашият лекар ще обсъди с Вас рисковете в случай на бременност и алтернативните лечения, които може да предприемете, за да се предотврати отхвърлянето на трансплантирания Ви орган, ако:

- Планирате бременност.
- Пропуснали сте или смятате, че сте пропуснали менструален цикъл, или ако имате необичайно менструално кървене, или подозирате, че сте бременна.
- Правите секс без да използвате ефективни методи за контрацепция.

Ако забременеете по време на лечението с микофенолат, трябва незабавно да уведомите Вашия лекар. Въпреки това, продължавайте да приемате CellCept, докато не говорите с него.

### **Бременност**

Микофенолат причинява много висока честота на спонтанен аборт (50%) и на тежки вродени малформации (23-27%) на плода. Вродените малформации, които се съобщават, включват аномалии на ушите, очите и лицето (заешка уста/небце), на развитието на пръстите, на сърцето, хранопровода (орган, който свързва гърлото със стомаха), бъбреците и нервната система (например спина бифида, където костите на гръбначния стълб не са добре развити). Вашето бебе може да бъде засегнато от един или повече от тези дефекти.

Ако сте жена, която може да забременее, трябва да представите отрицателен тест за бременност преди започване на лечението и да спазвате съветите за контрацепция на Вашия лекар. Той може да поиска повече от един тест, за да е сигурен, че не сте бременна преди започване на лечението.

### **Кърмене**

Не приемайте CellCept, ако кърмите. Това е, защото малки количества от лекарството може да преминат в кърмата.

### **Шофиране и работа с машини**

CellCept повлиява в умерена степен способността Ви да шофирате и да работите с инструменти или машини. Ако се чувствате сънливи, с притъпени усещания или объркани, говорете с Вашия лекар или медицинска сестра и недейте да шофирате или да работите с инструменти или машини, докато не се почувствате по-добре.

### **CellCept съдържа натрий**

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol (23 mg) натрий на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

## **3. Как да използвате CellCept**

CellCept обикновено Ви се прилага от Вашия лекар или медицинска сестра в болница. Прилага се като бавна интравенозна инфузия.

### **Какво количество се прилага**

Количеството, което се прилага зависи от вида на Вашата трансплантация. Обичайните дози са показани по-долу. Лечението ще продължи толкова дълго, колкото се налага, за да се предотврати отхвърлянето на трансплантирания Ви орган.

### **Бъбречна трансплантация**

Възрастни

- Първата доза се дава до 24 часа след операцията за трансплантация.
- Дневната доза е 2 g, приложени като 2 отделни дози.
- Прилагат се 1 g сутрин и след това 1 g вечер.

### **Чернодробна трансплантация**

Възрастни

- Първата доза CellCept, която се прилага интравенозно, ще Ви се приложи възможно най-скоро след операцията за трансплантация.
- Ще Ви се прилага в продължение на най-малко 4 дни.
- Дневната доза е 2 g от лекарството, приложени като 2 отделни дози.
- Прилагат се 1 g сутрин и след това 1 g вечер.
- Едва след като можете да преглъщате, ще започнете да приемате лекарството през устата.

### **Приготвяне на лекарството**

Лекарството е прах. Това налага смесването му с глюкоза преди употреба. Вашият лекар или медицинска сестра ще приготвят лекарството преди да Ви го приложат. Те ще следват указанията в Точка 7 „Приготвяне на лекарството“.

### **Ако сте приели повече от необходимата доза CellCept**

Ако смятате, че сте получили повече от необходимата доза CellCept, говорете с Вашия лекар или медицинска сестра.

### **Ако сте пропуснали да използвате CellCept**

Ако е пропусната доза от CellCept, тя ще Ви бъде приложена възможно най-скоро. След това Вашето лечение ще продължи в обичайното време.

### **Ако сте спрели употребата на CellCept**

Не спирайте употребата на CellCept, освен ако Вашият лекар не Ви каже. Ако спрете лечението си, може да увеличите вероятността за отхвърляне на трансплантирания Ви орган.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

**Говорете с лекар или с медицинска сестра веднага, ако забележите някои от следните сериозни нежелани реакции – може да се нуждаете от спешно лечение:**

- имате признаци на инфекция, напр. висока температура или болки в гърлото
- имате неочаквано насиняване или кървене
- имате обрив, подуване на лицето, устните, езика или гърлото, със затруднено дишане - може да имате сериозна алергична реакция към лекарството (напр. анафилаксия, ангиоедем).

### **Обичайни проблеми**

Някои от най-обичайните проблеми са диария, по-малко бели или червени клетки в кръвта Ви, инфекция и повръщане. Вашият лекар ще прави редовни кръвни тестове, за да провери дали има промени в:

- броя на кръвните клетки или признаци на инфекция.

### **Борба с инфекциите**

CellCept намалява защитните сили на организма Ви. Това се прави, за да се спре отхвърлянето на трансплантирания орган. В резултат на това, Вашият организъм няма да може да се справя с инфекциите така добре, както обикновено. Това означава, че може да се заразите с повече инфекции от обикновено. Те включват инфекции на мозъка, кожата, устата, стомаха и червата, белите дробове и пикочната система.

### **Рак на кожата и лимфата**

Както може да се случи при пациенти, получаващи този вид лекарства (имуносупресори), много малък брой пациенти на CellCept развиват рак на лимфната тъкан и кожата.

### **Общи нежелани реакции**

Може да получите общи нежелани реакции, засягащи организма Ви като цяло. Те включват сериозни алергични реакции (напр. анафилаксия, ангиоедем), висока температура, чувство на силна умора, затруднение при заспиване, болки (напр. в стомаха, гърдите, ставите или мускулите), главоболие, грипни симптоми и подуване.

Другите нежелани реакции може да включват:

**Кожни проблеми** като:

- акне, обрив на устните, херпес, косопад, обрив, сърбеж.

**Пикочни проблеми** като:

- кръв в урината.

**Проблеми с храносмилателната система и устата** като:

- подуване на венците и язви в устата,
- възпаление на панкреаса, дебелото черво или стомаха,
- стомашно-чревни проблеми, включително кървене,
- чернодробни нарушения,
- диария, запек, позиви за повръщане (гадене), нарушено храносмилане, загуба на апетит, отделяне на газове.

**Проблеми с нервната система** като:

- чувство на сънливост или изтръпване,
- треперене, мускулни спазми, припадъци,
- чувство на тревожност или депресия, промени в настроението или мислите.

**Проблеми със сърцето и кръвоносните съдове** като:

- промяна в кръвното налягане, кръвни съсиреци, ускорен сърдечен ритъм,
- болка, зачервяване и подуване на кръвоносните съдове на мястото на инфузията.

**Проблеми с белите дробове** като:

- пневмония, бронхит,
- задух, кашлица, която може да се дължи на бронхиектазии (заболяване, при което дихателните пътища са необичайно разширени) или белодробна фиброза (разрастване на съединителна тъкан в белите дробове). Говорете с Вашия лекар, ако развиете упорита кашлица или задух.
- течност в белите дробове или в гръдния кош,
- проблеми със синусите.

**Други проблеми** като:

- загуба на тегло, подагра, висока кръвна захар, кървене, насиняване.

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате CellSept**

- Това лекарство трябва да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, който е отбелязан върху картонената опаковка и етикета на флакона след „Годен до:“ и „EXP“.
- Прах за концентрат за инфузионен разтвор: да не се съхранява над 30 °C.
- Приготвеният разтвор и разределеният разтвор: да се съхраняват между 15 °C и 30 °C.
- Не изхвърляйте никакви лекарства в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.



## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа CellSept**

- Активното вещество е микофенолат мофетил.  
Всеки флакон съдържа 500 mg микофенолат мофетил.
- Другите съставки са: полисорбат 80, лимонена киселина, хидрохлорна киселина, натриев хлорид.

### **Как изглежда CellSept и какво съдържа опаковката**

- CellSept се произвежда като бял до почти бял прах във флакони от 20 ml, от прозрачно стъкло тип I, със запушалка от сива бутилова гума и алуминиева обкатка с пластмасова „flip-off“ капачка.
- Приготвеният разтвор е бледожълт.
- Налични са опаковки с по 4 флакона.

## **7. Приготвяне на лекарството**

### **Начин на прилагане и път на въвеждане**

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.

Съдържанието на всеки флакон CellSept 500 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор трябва да се разтвори в 14 ml 5% глюкоза за интравенозна инфузия. Необходимо е допълнително разреждане с 5% глюкоза за интравенозна инфузия до получаване на крайна концентрация от 6 mg/ml. Това означава, че за да се приготви доза от 1 g микофенолат мофетил, съдържанието на 2 разтворени флакона (прибл. 2 x 15 ml) трябва допълнително да се разреди със 140 ml 5% глюкоза за интравенозна инфузия. Ако инфузионният разтвор не се приготви непосредствено преди приложението, вливането на инфузионния разтвор трябва да започне до 3 часа от приготвянето и разреждането на лекарствения продукт.

Избягвайте контакт на приготвения разтвор с очите.

- Ако има такъв контакт, изплакнете очите с обикновена вода.

Избягвайте контакт на приготвения разтвор с кожата.

- Ако има такъв контакт, измийте мястото добре със сапун и вода.

CellSept 500 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор трябва да се прилага като интравенозна (i.v.) инфузия. Скоростта на инфузията трябва да се контролира, като цялото количество се приложи за период от 2 часа.

CellSept разтвор за интравенозно приложение не трябва никога да се прилага под формата на бърза или струйна интравенозна инжекция.

### **Притежател на разрешението за употреба**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Германия

### **Производител**

Roche Pharma AG, Emil Barell Str. 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Германия.

За допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**België/Belgique/Belgien**

N.V. Roche S.A.

Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

**България**

Рош България ЕООД

Тел: +359 2 818 44 44

**Česká republika**

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

**Danmark**

Roche Pharmaceuticals A/S

Tlf: +45 - 36 39 99 99

**Deutschland**

Roche Pharma AG

Tel: +49 (0) 7624 140

**Eesti**

Roche Eesti OÜ

Tel: + 372 - 6 177 380

**Ελλάδα**

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

**España**

Roche Farma S.A.

Tel: +34 - 91 324 81 00

**France**

Roche

Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

**Hrvatska**

Roche d.o.o.

Tel: + 385 1 47 22 333

**Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Ísland**

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

**Italia**

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

**Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"

Tel: +370 5 2546799

**Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

**Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 1 279 4500

**Malta**

(See Ireland)

**Nederland**

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

**Norge**

Roche Norge AS

Tlf: +47 - 22 78 90 00

**Österreich**

Roche Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 27739

**Polska**

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 - 22 345 18 88

**Portugal**

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

**România**

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

**Slovenija**

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

**Suomi/Finland**

Roche Oy

Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

**Κύπρος**

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.  
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Sverige**

Roche AB  
Tel: +46 (0) 8 726 1200

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 67 039831

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +44 (0) 1707 366000

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

## Листовка: информация за пациента

### CellCept 1 g/5 ml прах за перорална суспензия микофенолат мофетил (mycophenolate mofetil)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява CellCept и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете преди да приемете CellCept
3. Как да приемате CellCept
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате CellCept
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация
7. Приготвяне на лекарството

#### 1. Какво представлява CellCept и за какво се използва

CellCept съдържа микофенолат мофетил.

- Той принадлежи към група лекарства, наречени „имуносупресори“.

CellCept се използва за предотвратяване на отхвърляне на трансплантиран орган от Вашия организъм.

- Бъбрек, сърце или черен дроб.

CellCept трябва да се използва заедно с други лекарства:

- Циклоспорин и кортикостероиди.

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете CellCept

##### ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ

Микофенолат предизвиква вродени дефекти и смърт на плода. Ако сте жена, която би могла да забременее, трябва да представите отрицателен тест за бременност преди започване на лечението и трябва да спазвате съветите за контрацепция на Вашия лекар.

Вашият лекар ще говори с Вас и ще Ви даде писмена информация, особено за ефектите на микофенолат върху плода. Прочетете внимателно тази информация и спазвайте указанията.

Ако не разбирате напълно тези указания, моля, помолете лекаря да Ви ги обясни, преди да приемете микофенолат. Вижте също и допълнителната информация в тази точка в „Предупреждения и предпазни мерки“ и „Бременност и кърмене“.

### **Не приемайте CellCept:**

- Ако сте алергични към микофенолат мофетил, микофенолова киселина или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).
- Ако сте жена, която може да забременее и не сте представили отрицателен тест за бременност преди първото предписване, тъй като микофенолат причинява вродени малформации и смърт на плода.
- Ако сте бременна, планирате да забременеете или смятате, че може да сте бременна,
- Ако не използвате ефективна контрацепция (вижте „Бременност, контрацепция и кърмене“).
- Ако кърмите.

Не приемайте това лекарство, ако нещо от горните се отнася до Вас. Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете CellCept.

### **Предупреждения и предпазни мерки**

Говорете с Вашия лекар веднага преди да започнете лечение със CellCept:

- Ако сте на възраст над 65 години, тъй като може да сте изложени на повишен риск от получаване на нежелани събития, като например някои вирусни инфекции, кървене от стомашно-чревния тракт и белодробен оток, в сравнение с по-младите пациенти
- Ако имате симптоми на инфекция, напр. висока температура или болки в гърлото
- Ако имате неочаквано кръвонасядане или кървене
- Ако някога сте имали проблем с храносмилателната система, напр. стомашна язва
- Ако имате рядко наследствено нарушение на обмяната на веществата наречено фенилкетонурия, засягащо отделни фамилии
- Ако планирате да забременеете или ако забременеете, докато Вие или Вашият партньор приемате CellCept
- Ако имате наследствен ензимен дефицит, като например синдром на Леш-Нихан и на Кели-Сигмилър.

Ако нещо от горните се отнася до Вас (или не сте сигурни), говорете веднага с Вашия лекар преди да започнете лечение със CellCept.

### **Ефект на слънчевата светлина**

CellCept намалява защитните сили на организма Ви. Поради това, има повишен риск от рак на кожата. Ограничете излагането на слънце и UV светлина. Направете това като:

- носите защитно облекло, което покрива също главата, шията, ръцете и краката
- използвате слънцезащитно средство с висок защитен фактор.

### **Деца**

Не давайте това лекарство на деца под 2 години, тъй като въз основа на ограничените данни за безопасност и ефикасност за тази възрастова група не могат да се направят препоръки по отношение на дозата.

### **Други лекарства и CellCept**

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства. Това включва лекарства, които сте си купили без рецепта, като например растителни лекарства. Това е така, защото CellCept може да повлияе начина, по който някои лекарства действат.

По-специално, преди да започнете лечение със CellCept, кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някои от следните лекарства:

- азатиоприн или други лекарства, които потискат имунната система - давани след операцията за трансплантация
- холестирамин – използван за лечение на повишен холестерол
- рифампицин – антибиотик, използван за профилактика и лечение на инфекции, напр. туберкулоза (ТВ)

- антиациди или инхибитори на протонната помпа – използвани при проблеми с киселинността в стомаха, напр. нарушено храносмилане
- средства, свързващи фосфатите – използвани от хора с хронична бъбречна недостатъчност за намаляване на количеството фосфати, които се абсорбират в кръвта
- антибиотици – използвани за лечение на бактериални инфекции
- изавуконазол – използван за лечение на гъбични инфекции
- телмисартан – използван за лечение на високо кръвно налягане.

### **Ваксини**

Ако се нуждаете от ваксинация (жива ваксина), докато приемате CellCept, говорете първо с Вашия лекар или фармацевт. Вашият лекар ще Ви посъветва какви ваксини може да използвате.

Не трябва да дарявате кръв по време на лечението със CellCept или в рамките на поне 6 седмици след прекратяване на лечението. Мъжете не трябва да бъдат донори на сперма по време на лечението със CellCept или в рамките на поне 90 дни след прекратяване на лечението.

### **Прием на CellCept с храна и напитки**

Приемът на храна и напитки няма ефект върху лечението със CellCept.

### **Контрацепция при жени, приемащи CellCept**

Ако сте жена, която може да забременее, Вие трябва да използвате ефективен метод за контрацепция със CellCept. Това включва периода:

- преди започване на приема на CellCept
- по време на цялото лечение със CellCept
- в продължение на 6 седмици след спиране на приема на CellCept.

Говорете с Вашия лекар относно най-подходящата контрацепция за Вас. Това ще зависи от Вашия конкретен случай. За предпочитане е да се приложат две форми на контрацепция, тъй като това ще намали риска от нежелана бременност. **Свържете се с Вашия лекар възможно най-скоро, ако смятате, че контрацепцията Ви може да не е ефективна или ако сте забравили да вземете противозачатъчната си таблетка.**

Не можете да забременеете, ако някое от следните състояния се отнася до Вас:

- Вие сте в постменопауза, т.е. на възраст най-малко 50 години и последната Ви менструация е била преди повече от година (ако менструацията Ви е спряла поради лечение за рак, тогава все пак има вероятност да забременеете)
- Фалопиевите тръби и двата Ви яйчника са били отстранени с операция (билатерална салпинго-оофоректомия)
- Матката Ви е отстранена с операция (хистеректомия)
- Яйчниците Ви вече не функционират (преждевременна яйчникова недостатъчност, потвърдена от специалист-гинеколог)
- Вие сте родена с едно от следните редки състояния, които правят бременността невъзможна: генотип XY, синдром на Turner или агенезия на матката
- Вие сте дете или девойка, която още няма менструация.

### **Контрацепция при мъже, които приемат CellCept**

Наличните данни не показват повишен риск от малформации или аборт, ако бащата приема микофенолат. Не може обаче да се изключи напълно наличието на риск. Като предпазна мярка се препоръчва Вие и Вашата партньорка да използвате надеждна контрацепция по време на лечението и в продължение на 90 дни след като сте спрели приема на CellCept.

Ако планирате да ставате баща, обсъдете с Вашия лекар потенциалните рискове и алтернативи на лечение.

### **Бременност и кърмене**

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете това лекарство. Вашият лекар ще обсъди с Вас рисковете в случай на бременност и алтернативните лечения, които може да предприемете, за да се предотврати отхвърлянето на трансплантирания Ви орган, ако:

- Планирате бременност.
- Пропуснали сте или смятате, че сте пропуснали менструален цикъл, или ако имате необичайно менструално кървене, или подозирате, че сте бременна.
- Правите секс без да използвате ефективни методи за контрацепция.

Ако забременеете по време на лечението с микофенолат, трябва незабавно да уведомите Вашия лекар. Въпреки това, продължавайте да приемате CellCept, докато не говорите с него.

### **Бременност**

Микофенолат причинява много висока честота на спонтанен аборт (50%) и на тежки вродени малформации (23-27%) на плода. Вродените малформации, които се съобщават, включват аномалии на ушите, очите и лицето (заешка уста/небце), на развитието на пръстите, на сърцето, хранопровода (орган, който свързва гърлото със стомаха), бъбреците и нервната система (например спина бифида, където костите на гръбначния стълб не са добре развити). Вашето бебе може да бъде засегнато от един или повече от тези дефекти.

Ако сте жена, която може да забременее, трябва да представите отрицателен тест за бременност преди започване на лечението и да спазвате съветите за контрацепция на Вашия лекар. Той може да поиска повече от един тест, за да е сигурен, че не сте бременна преди започване на лечението.

### **Кърмене**

Не приемайте CellCept, ако кърмите. Това е, защото малки количества от лекарството може да преминат в кърмата.

### **Шофиране и работа с машини**

CellCept повлиява в умерена степен способността Ви да шофирате и да работите с инструменти или машини. Ако се чувствате сънливи, с притъпени усещания или объркани, говорете с Вашия лекар или медицинска сестра и недейте да шофирате или да работите с инструменти или машини, докато не се почувствате по-добре.

### **Важна информация относно някои от съставките на CellCept**

- CellCept съдържа аспартам. Ако страдате от рядко наследствено нарушение на обмяната на веществата наречено фенилкетонурия, говорете с Вашия лекар, преди да започнете да приемате това лекарство.
- CellCept съдържа сорбитол (вид захар). Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, посъветвайте се с него, преди да вземете това лекарство.

### **CellCept съдържа натрий**

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol (23 mg) натрий на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

## **3. Как да приемате CellCept**

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

### **Колко да приемете**

Количеството, което приемате зависи от вида на Вашата трансплантация. Обичайните дози са показани по-долу. Лечението ще продължи толкова дълго, колкото се налага, за да се предотврати отхвърлянето на трансплантирания Ви орган.

## **Бъбречна трансплантация**

### **Възрастни**

- Първата доза ще Ви се дава до 3 дни след операцията за трансплантация.
- Дневната доза е 10 ml суспензия (2 g от лекарството), приети като 2 отделни дози.
- Вземете 5 ml суспензия сутрин и след това 5 ml суспензия вечер.

### **Деца (на възраст от 2 до 18 години)**

- Дозата варира в зависимост от физическите показатели на детето.
- Вашият лекар ще определи най-подходящата доза въз основа на ръста и теглото на Вашето дете (телесната повърхност, измерена в квадратни метри „m<sup>2</sup>“).
- Препоръчителната доза е 600 mg/m<sup>2</sup> два пъти дневно.

## **Сърдечна трансплантация**

### **Възрастни**

- Първата доза се дава до 5 дни след операцията за трансплантация.
- Дневната доза е 15 ml суспензия (3 g от лекарството), приети като 2 отделни дози.
- Вземете 7,5 ml суспензия сутрин и след това 7,5 ml суспензия вечер.

### **Деца**

- Няма информация относно употребата на CellCept при деца със сърдечна трансплантация.

## **Чернодробна трансплантация**

### **Възрастни**

- Първата доза CellCept, която се приема през устата, се дава най-малко 4 дни след операцията за трансплантация, когато Ви ще можете да преглъщате.
- Дневната доза е 15 ml суспензия (3 g от лекарството), приети като 2 отделни дози.
- Вземете 7,5 ml суспензия сутрин и след това 7,5 ml суспензия вечер.

### **Деца**

- Няма информация относно употребата на CellCept при деца с чернодробна трансплантация.

## **Приготвяне на лекарството**

Лекарството се произвежда под формата на прах. Той трябва да се смеси с пречистена вода преди употреба. Обикновено, фармацевтът ще Ви приготви лекарството. Ако трябва да го направите сами, вижте точка 7 „Приготвяне на лекарството”.

## **Прием на лекарството**

За да отмерите дозата, трябва да използвате дозиращото устройство и адаптора на бутилката, доставени с лекарството.

Опитайте се да не вдишвате сухия прах. Опитайте се също така той да не попада върху кожата Ви, в устата или в носа Ви.

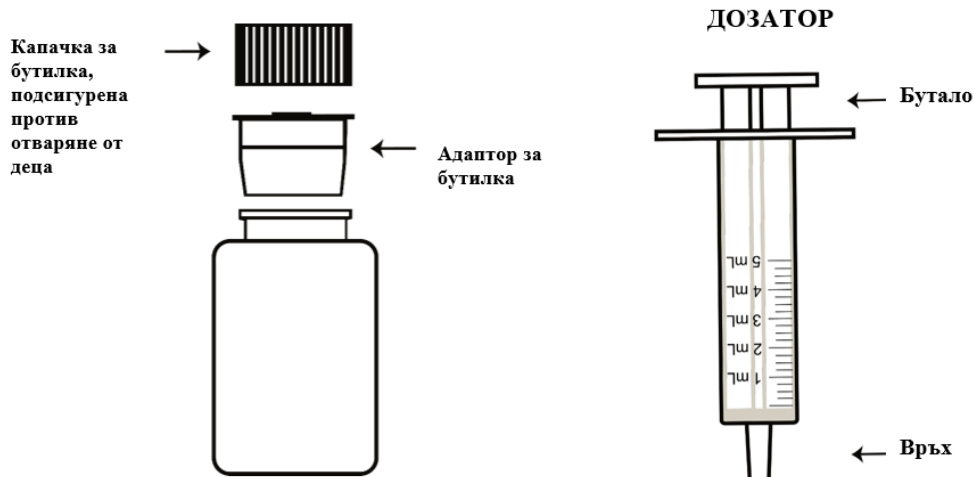
Внимавайте да не би прах от приготвеното лекарство да попадне в очите Ви.

- Ако това се случи, изплакнете обилно очите си с чиста вода.

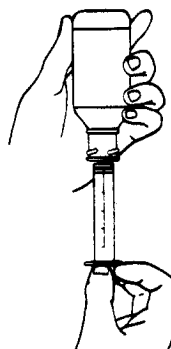
Внимавайте да не би прах от приготвеното лекарство да попадне върху кожата Ви.

- Ако това се случи, изплакнете участъка старателно със сапун и вода.





1. Разклатете затворената бутилка за около 5 секунди преди всяка употреба.
2. Махнете защитната капачка на бутилката.
3. Вземете дозиращото устройство и натиснете буталото надолу към върха на дозатора.
4. След това вкарайте върха на дозиращото устройство стабилно в отвора на адаптора на бутилката.
5. Обърнете обратно целия комплект (бутилката и дозиращото устройство – вижте фигурата по-долу).



6. Бавно издърпайте буталото.  
Продължавайте да го издърпвате, докато не изтеглите желаното количество от лекарството в дозиращото устройство.
7. Върнете обратно целия комплект в правилната позиция.  
Като държите корпуса на дозиращото устройство, внимателно издърпайте дозиращото устройство от адаптора на бутилката. Адапторът на бутилката трябва да остане в бутилката.  
Поставете края на дозиращото устройство директно в устата си и преглътнете лекарството.  
**Не смесвайте** лекарството с друга течност, когато го гълтате. След всяка употреба затваряйте бутилката с обезопасената против отваряне от деца капачка.
8. Веднага след употреба – разглобете дозиращото устройство и го изплакнете с течаща вода от чешмата. Оставете го да изсъхне на въздух преди следващата употреба.  
**Не изварявайте** пероралния дозатор. **Не използвайте** салфетки за почистване, съдържащи разтворител. **Не използвайте** платнени кърпи или салфетки за подсушаване.

Свържете се с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако и двата дозатора липсват или са повредени, и те ще Ви посъветват как да продължите да приемате Вашето лекарство.

### **Ако сте приели повече от необходимата доза CellCept**

Ако приемете по-голямо количество от CellCept, говорете с лекар или отидете веднага в болница. Направете същото, ако някой друг случайно вземе Вашето лекарство. Вземете опаковката на лекарството с Вас.

### **Ако сте пропуснали да приемете CellCept**

Ако някога забравите да приемете лекарството, вземете го веднага след като си спомните. След това продължете да го приемате в обичайното време. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

### **Ако сте спрели приема на CellCept**

Не спирайте приема на CellCept, освен ако лекуващият лекар не Ви каже. Ако спрете лечението си, може да увеличите вероятността за отхвърляне на трансплантирания Ви орган.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

**Говорете с лекар веднага, ако забележите някои от следните сериозни нежелани реакции – може да се нуждаете от спешно лечение:**

- имате признаци на инфекция, напр. висока температура или болки в гърлото
- имате неочаквано насиняване или кървене
- имате обрив, подуване на лицето, устните, езика или гърлото, със затруднено дишане - може да имате сериозна алергична реакция към лекарството (напр. анафилаксия, ангиоедем).

### **Обичайни проблеми**

Някои от най-обичайните проблеми са диария, по-малко бели или червени клетки в кръвта Ви, инфекция и повръщане. Вашият лекар ще прави редовни кръвни тестове, за да провери дали има промени в:

- броя на кръвните клетки или признаци на инфекция.

Вероятността за получаване на някои нежелани реакции може да бъде по-голяма при децата отколкото при възрастните. Те включват диария, инфекции, по-малко бели или червени клетки в кръвта.

### **Борба с инфекциите**

CellCept намалява защитните сили на организма Ви. Това се прави, за да се спре отхвърлянето на трансплантирания орган. В резултат на това, Вашият организъм няма да се справя с инфекциите така добре, както обикновено. Това означава, че може да се заразите с повече инфекции от обикновено. Те включват инфекции на мозъка, кожата, устата, стомаха и червата, белите дробове и пикочната система.

### **Рак на кожата и лимфата**

Както може да се случи при пациенти, приемащи този вид лекарства (имуносупресори), много малък брой пациенти на CellCept развиват рак на лимфната тъкан и кожата.

### **Общи нежелани реакции**

Може да получите общи нежелани реакции, засягащи организма Ви като цяло. Те включват сериозни алергични реакции (напр. анафилаксия, ангиоедем), повишена температура, чувство на силна умора, безсъние, болки (напр. в стомаха, гърдите, ставите или мускулите), главоболие, грипни симптоми и подуване.

Другите нежелани реакции може да включват:

**Кожни проблеми** като:

- акне, обрив на устните, херпес, кожни бучки, косопад, обрив, сърбеж.

**Пикочни проблеми** като:

- кръв в урината

**Проблеми с храносмилателната система и устата** като:

- подуване на венците и язви в устата,
- възпаление на панкреаса, дебелото черво или стомаха,
- стомашно-чревни проблеми, включително кървене,
- чернодробни нарушения,
- диария, запек, позиви за повръщане (гадене), нарушено храносмилане, загуба на апетит, отделяне на газове.

**Проблеми с нервната система** като:

- чувство на замаяност, сънливост или изтръпване,
- треперене, мускулни спазми, припадъци,
- чувство на тревожност или депресия, промени в настроението или мислите.

**Проблеми със сърцето и кръвоносните съдове** като:

- промяна в кръвното налягане, ускорен сърдечен ритъм, разширяване на кръвоносните съдове.

**Проблеми с белите дробове** като:

- пневмония, бронхит,
- задух, кашлица, която може да се дължи на бронхиектазии (заболяване, при което дихателните пътища са необичайно разширени) или белодробна фиброза (разрастване на съединителна тъкан в белите дробове). Говорете с Вашия лекар, ако развиете упорита кашлица или задух.
- течност в белите дробове или в гръдния кош,
- проблеми със синусите.

**Други проблеми** като:

- загуба на тегло, подагра, висока кръвна захар, кървене, насиняване.

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате CellSept**

- Това лекарство трябва да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, който е отбелязан върху картонената опаковка и етикета на бутилката след „Годен до:“ и „EXP“.
- Срокът на годност на приготвената суспензия е 2 месеца. Да не се използва суспензията след тази дата.
- Прах за перорална суспензия: да не се съхранява над 30 °C.
- Готовата суспензия: да не се съхранява над 30 °C.

- Не изхвърляйте никакви лекарства в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## 6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### Какво съдържа CellSept

- Активното вещество е микофенолат мофетил. Всяка бутилка съдържа 35 g микофенолат мофетил.
- Другите съставки са: сорбитол, силициев диоксид, колоиден безводен, натриев цитрат, соев лецитин, смесен плодов аромат, ксантанова гума, аспартам\* (E951), метил парахидроксибензоат (E218), лимонена киселина, безводна. Моля, прочетете и точка 2 „Важна информация относно някои от съставките на CellSept“.
- \*съдържа фенилаланин, еквивалентен на 2,78 mg на 5 ml суспензия.

### Как изглежда CellSept и какво съдържа опаковката

- Всяка бутилка от 110 g прах за перорална суспензия съдържа 35 g микофенолат мофетил. Разтворете с 94 ml дестилирана вода. Когато се приготви за употреба, обемът на суспензията е 175 ml, които осигуряват използваем обем от 160-165 ml. 5 ml от разтворената суспензия съдържа 1 g микофенолат мофетил.
- Приложени са също адаптор за бутилката и 2 перорални дозатора.

## 7. Приготвяне на лекарството

Обикновено, фармацевтът ще ви приготви лекарството. Ако трябва да го направите сами, спазвайте стъпките по-долу:

Опитайте се да не вдишвате сухия прах. Опитайте се също така той да не попада върху кожата Ви, в устата или в носа Ви.

Внимавайте да не попадне прах от приготвеното лекарство в очите Ви.

- Ако това се случи, изплакнете обилно очите си с чиста вода.

Внимавайте да не попадне прах от приготвеното лекарство върху кожата Ви.

- Ако това се случи, изплакнете участъка старателно със сапун и вода.

1. Потупайте дъното на затворената бутилка няколко пъти, за да разрохкате праха.
2. Отмерете 94 ml пречистена вода в мерителен цилиндър.
3. Налейте около половината от общото количество пречистена вода в бутилката.
  - След това разклатете добре затворената бутилка за около 1 минута.
4. Добавете останалата вода.
  - След това разклатете добре затворената бутилка за около още една минута.
5. Махнете капачката на бутилката, обезопасена против отваряне от деца, и натиснете адаптора на бутилката в гърлото на бутилката.
6. След това затворете плътно капачката на бутилката, обезопасена против отваряне от деца.
  - Това трябва да осигури правилното положение на адаптора на бутилката и капачката на бутилката, обезопасена против отваряне от деца.
7. Напишете датата на изтичане на срока на годност върху етикета на бутилката с приготвеното лекарство.
  - Така приготвеното лекарство може да се използва в продължение на 2 месеца.

**Притежател на разрешението за употреба**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Германия

**Производител**

Roche Pharma AG, Emil Barell Str. 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Германия.

За допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**België/Belgique/Belgien**

N.V. Roche S.A.  
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

**Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

**България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

**Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

**Česká republika**

Roche s. r. o.  
Tel: +420 - 2 20382111

**Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.  
Tel: +36 1 279 4500

**Danmark**

Roche Pharmaceuticals A/S  
Tlf: +45 - 36 39 99 99

**Malta**

(See Ireland)

**Deutschland**

Roche Pharma AG  
Tel: +49 (0) 7624 140

**Nederland**

Roche Nederland B.V.  
Tel: +31 (0) 348 438050

**Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

**Norge**

Roche Norge AS  
Tlf: +47 - 22 78 90 00

**Ελλάδα**

Roche (Hellas) A.E.  
Τηλ: +30 210 61 66 100

**Österreich**

Roche Austria GmbH  
Tel: +43 (0) 1 27739

**España**

Roche Farma S.A.  
Tel: +34 - 91 324 81 00

**Polska**

Roche Polska Sp.z o.o.  
Tel: +48 - 22 345 18 88

**France**

Roche  
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

**Portugal**

Roche Farmacêutica Química, Lda  
Tel: +351 - 21 425 70 00

**Hrvatska**

Roche d.o.o.  
Tel: + 385 1 47 22 333

**România**

Roche România S.R.L.  
Tel: +40 21 206 47 01

**Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Slovenija**

Roche farmacevtska družba d.o.o.  
Tel: +386 - 1 360 26 00

**Ísland**

Roche Pharmaceuticals A/S  
c/o Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.  
Tel: +421 - 2 52638201

**Italia**

Roche S.p.A.  
Tel: +39 - 039 2471

**Suomi/Finland**

Roche Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

**Κύπρος**

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.  
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Sverige**

Roche AB  
Tel: +46 (0) 8 726 1200

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 67 039831

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +44 (0) 1707 366000

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

## Листовка: информация за пациента

### CellCept 500 mg филмирани таблетки микофенолат мофетил (mycophenolate mofetil)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява CellCept и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете CellCept
3. Как да приемате CellCept
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате CellCept
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява CellCept и за какво се използва

CellCept съдържа микофенолат мофетил.

- Той принадлежи към група лекарства, наречени „имуносупресори“.

CellCept се използва за предотвратяване на отхвърляне на трансплантиран орган от Вашия организъм.

- Бъбрек, сърце или черен дроб.

CellCept трябва да се използва заедно с други лекарства:

- Циклоспорин и кортикостероиди.

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете CellCept

##### ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ

Микофенолат предизвиква вродени дефекти и смърт на плода. Ако сте жена, която би могла да забременее, трябва да представите отрицателен тест за бременност преди започване на лечението и трябва да спазвате съветите за контрацепция на Вашия лекар.

Вашият лекар ще говори с Вас и ще Ви даде писмена информация, особено за ефектите на микофенолат върху плода. Прочетете внимателно тази информация и спазвайте указанията.

Ако не разбирате напълно тези указания, моля, помолете лекаря да Ви ги обясни, преди да приемете микофенолат. Вижте също и допълнителната информация в тази точка в „Предупреждения и предпазни мерки“ и „Бременност и кърмене“.

### **Не приемайте CellCept:**

- Ако сте алергични към микофенолат мофетил, микофенолова киселина или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- Ако сте жена, която може да забременее и не сте представили отрицателен тест за бременност преди първото предписване, тъй като микофенолат причинява вродени малформации и смърт на плода.
- Ако сте бременна, планирате да забременеете или смятате, че може да сте бременна.
- Ако не използвате ефективна контрацепция (вижте „Бременност, контрацепция и кърмене“).
- Ако кърмите.

Не приемайте това лекарство, ако нещо от горните се отнася до Вас. Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете CellCept.

### **Предупреждения и предпазни мерки**

Говорете с Вашия лекар веднага преди да започнете лечение със CellCept:

- Ако сте на възраст над 65 години, тъй като може да сте изложени на повишен риск от получаване на нежелани събития, като например някои вирусни инфекции, кървене от стомашно-чревния тракт и белодробен оток, в сравнение с по-младите пациенти
- Ако имате симптоми на инфекция, напр. висока температура или болки в гърлото
- Ако имате неочаквано кръвонасядане или кървене
- Ако някога сте имали проблем с храносмилателната система, напр. стомашна язва
- Ако планирате да забременеете или ако забременеете, докато Ви е или Вашият партньор приемате CellCept
- Ако имате наследствен ензимен дефицит, като например синдром на Леш-Нихан и на Кели-Сигмилър.

Ако нещо от горните се отнася до Вас (или не сте сигурни), говорете веднага с Вашия лекар преди да започнете лечение със CellCept.

### **Ефект на слънчевата светлина**

CellCept намалява защитните сили на организма Ви. Поради това, има повишен риск от рак на кожата. Ограничете излагането на слънце и UV светлина. Направете това, като:

- носите защитно облекло, което покрива също главата, шията, ръцете и краката
- използвате слънцезащитно средство с висок защитен фактор.

### **Деца**

Не давайте това лекарство на деца под 2 години, тъй като въз основа на ограничените данни за безопасност и ефикасност за тази възрастова група не могат да се направят препоръки по отношение на дозата.

### **Други лекарства и CellCept**

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства. Това включва лекарства, които сте си купили без рецепта, като например растителни лекарства. Това е така, защото CellCept може да повлияе начина, по който някои лекарства действат. Също така други лекарства може да повлияят действието на CellCept.

По-специално, преди да започнете лечение със CellCept, кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някои от следните лекарства:

- азатиоприн или други лекарства, които потискат имунната система - давани след операцията за трансплантация
- холестирамин – използван за лечение на повишен холестерол
- рифампицин – антибиотик, използван за профилактика и лечение на инфекции, напр. туберкулоза (ТВ)
- антиациди или инхибитори на протонната помпа – използвани при проблеми с киселинността в стомаха, напр. нарушено храносмилане



- средства, свързващи фосфатите – използвани от хора с хронична бъбречна недостатъчност за намаляване на количеството фосфати, които се абсорбират в кръвта
- антибиотици – използвани за лечение на бактериални инфекции
- изавуконазол – използван за лечение на гъбични инфекции
- телмисартан – използван за лечение на високо кръвно налягане.

### **Ваксини**

Ако се нуждаете от ваксинация (жива ваксина), докато приемате CellCept, говорете първо с Вашия лекар или фармацевт. Вашият лекар ще Ви посъветва какви ваксини може да използвате.

Не трябва да дарявате кръв по време на лечението със CellCept или в рамките на поне 6 седмици след прекратяване на лечението. Мъжете не трябва да бъдат донори на сперма по време на лечението със CellCept или в рамките на поне 90 дни след прекратяване на лечението.

### **Прием на CellCept с храна и напитки**

Приемът на храна и напитки няма ефект върху лечението със CellCept.

### **Контрацепция при жени, приемащи CellCept**

Ако сте жена, която може да забременее, Вие трябва да използвате ефективен метод за контрацепция със CellCept. Това включва периода:

- преди започване на приема на CellCept
- по време на цялото лечение със CellCept
- в продължение на 6 седмици след спиране на приема на CellCept.

Говорете с Вашия лекар относно най-подходящата контрацепция за Вас. Това ще зависи от Вашия конкретен случай. За предпочитане е да се приложат две форми на контрацепция, тъй като това ще намали риска от нежелана бременност. **Свържете се с Вашия лекар възможно най-скоро, ако смятате, че контрацепцията Ви може да не е ефективна или ако сте забравили да вземете противозачатъчната си таблетка.**

Не можете да забременеете, ако някое от следните състояния се отнася до Вас:

- Вие сте в постменопауза, т.е. на възраст най-малко 50 години и последната Ви менструация е била преди повече от година (ако менструацията Ви е спряла поради лечение за рак, тогава все пак има вероятност да забременеете)
- Фалопиевите тръби и двата Ви яйчника са били отстранени с операция (билатерална салпинго-оофоректомия)
- Матката Ви е отстранена с операция (хистеректомия)
- Яйчниците Ви вече не функционират (преждевременна яйчникова недостатъчност, потвърдена от специалист-гинеколог)
- Вие сте родена с едно от следните редки състояния, които правят бременността невъзможна: генотип XY, синдром на Turner или агенезия на матката
- Вие сте дете или девойка, която още няма менструация.

### **Контрацепция при мъже, които приемат CellCept**

Наличните данни не показват повишен риск от малформации или аборт, ако бащата приема микофенолат. Не може обаче да се изключи напълно наличието на риск. Като предпазна мярка се препоръчва Вие и Вашата партньорка да използвате надеждна контрацепция по време на лечението и в продължение на 90 дни след като сте спрели приема на CellCept.

Ако планирате да ставате баща, обсъдете с Вашия лекар потенциалните рискове и алтернативи на лечение.

### **Бременност и кърмене**

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете това лекарство. Вашият лекар ще обсъди с Вас рисковете в случай на бременност и алтернативните лечения, които може да предприемете, за да се предотврати отхвърлянето на трансплантирания Ви орган, ако:

- Планирате бременност.
- Пропуснали сте или смятате, че сте пропуснали менструален цикъл, или ако имате необичайно менструално кървене, или подозирате, че сте бременна.
- Правите секс без да използвате ефективни методи за контрацепция.

Ако забременеете по време на лечението с микофенолат, трябва незабавно да уведомите Вашия лекар. Въпреки това, продължавайте да приемате CellCept, докато не говорите с него.

### **Бременност**

Микофенолат причинява много висока честота на спонтанен аборт (50%) и на тежки вродени малформации (23-27%) на плода. Вродените малформации, които се съобщават, включват аномалии на ушите, очите и лицето (заешка уста/небце), на развитието на пръстите, на сърцето, хранопровода (орган, който свързва гърлото със стомаха), бъбреците и нервната система (например спина бифида, където костите на гръбначния стълб не са добре развити). Вашето бебе може да бъде засегнато от един или повече от тези дефекти.

Ако сте жена, която може да забременее, трябва да представите отрицателен тест за бременност преди започване на лечението и да спазвате съветите за контрацепция на Вашия лекар. Той може да поиска повече от един тест, за да е сигурен, че не сте бременна преди започване на лечението.

### **Кърмене**

Не приемайте CellCept, ако кърмите. Това е, защото малки количества от лекарството може да преминат в кърмата.

### **Шофиране и работа с машини**

CellCept повлиява в умерена степен способността Ви да шофирате и да работите с инструменти или машини. Ако се чувствате сънливи, с притъпени усещания или объркани, говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, и недейте да шофирате и да работите с инструменти или машини, докато не се почувствате по-добре.

### **CellCept съдържа натрий**

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol (23 mg) натрий на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

## **3. Как да приемате CellCept**

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

### **Колко да приемете**

Количеството, което приемате зависи от вида на Вашата трансплантация. Обичайните дози са показани по-долу. Лечението ще продължи толкова дълго, колкото се налага, за да се предотврати отхвърлянето на трансплантирания Ви орган.

### **Бъбречна трансплантация**

#### **Възрастни**

- Първата доза се дава до 3 дни след операцията за трансплантация.
- Дневната доза е 4 таблетки (2 g от лекарството), приети като 2 отделни дози.
- Вземете 2 таблетки сутрин и след това 2 таблетки вечер.

Деца (на възраст от 2 до 18 години)

- Прилаганата доза ще варира в зависимост от физическите показатели на детето.
- Вашият лекар ще определи най-подходящата доза въз основа на ръста и теглото на Вашето дете (телесната повърхност, измерена в квадратни метри или „m<sup>2</sup>“). Препоръчителната доза е 600 mg/m<sup>2</sup> два пъти дневно.

### **Сърдечна трансплантация**

Възрастни

- Първата доза се дава до 5 дни след операцията за трансплантация.
- Дневната доза е 6 таблетки (3 g от лекарството), приети като 2 отделни дози.
- Вземете 3 таблетки сутрин и след това 3 таблетки вечер.

Деца

- Няма информация относно употребата на CellCept при деца, на които е извършена сърдечна трансплантация.

### **Чернодробна трансплантация**

Възрастни

- Първата доза се дава до 4 дни след операцията за трансплантация,
- Дневната доза е 6 таблетки (3 g от лекарството), приети като 2 отделни дози.
- Вземете 3 таблетки сутрин и след това 3 таблетки вечер.

Деца

- Няма информация относно употребата на CellCept при деца, на които е извършена трансплантация на черен дроб.

### **Прием на лекарството**

- Погълтайте таблетките цели, с чаша вода.
- Не ги чупете и не ги размачквайте.

### **Ако сте приели повече от необходимата доза CellCept**

Ако приемете повече таблетки, отколкото Ви е казано, говорете с лекар или отидете веднага в болница. Направете същото, ако някой друг случайно вземе Вашето лекарство. Вземете опаковката на лекарството с Вас.

### **Ако сте пропуснали да приемете CellCept**

Ако някога забравите да приемете лекарството, вземете го веднага след като си спомните, след това продължете да го приемате в обичайното време. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

### **Ако сте спрели приема на CellCept**

Не спирайте приема на CellCept, освен ако Вашият лекар не Ви каже. Ако спрете лечението си, може да увеличите възможността за отхвърляне на трансплантирания Ви орган.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

**Говорете с лекар веднага, ако забележите някои от следните сериозни нежелани реакции – може да се нуждаете от спешно лечение:**

- имате признаци на инфекция, напр. висока температура или болки в гърлото

- имате неочаквано насиняване или кървене
- имате обрив, подуване на лицето, устните, езика или гърлото, със затруднено дишане - може да имате сериозна алергична реакция към лекарството (напр. анафилаксия, ангиоедем).

### **Обичайни проблеми**

Някои от най-обичайните проблеми са диария, по-малко бели или червени клетки в кръвта Ви, инфекция и повръщане. Вашият лекар ще прави редовни кръвни тестове, за да провери дали има промени в:

- броя на кръвните клетки или признаци на инфекция.

Вероятността за получаване на някои нежелани реакции може да бъде по-голяма при децата отколкото при възрастните. Те включват диария, инфекции, по-малко бели или червени клетки в кръвта.

### **Борба с инфекциите**

CellSert намалява защитните сили на организма Ви. Това се прави, за да се спре отхвърлянето на трансплантирания орган. В резултат на това, Вашият организъм няма да се справя с инфекциите така добре, както обикновено. Това означава, че може да се заразите с повече инфекции от обикновено. Те включват инфекции на мозъка, кожата, устата, стомаха и червата, белите дробове и пикочната система.

### **Рак на кожата и лимфата**

Както може да се случи при пациенти, приемащи този вид лекарства (имуносупресори), много малък брой пациенти на CellSert развиват рак на лимфната тъкан и кожата.

### **Общи нежелани реакции**

Може да получите общи нежелани реакции, засягащи организма Ви като цяло. Те включват сериозни алергични реакции (напр. анафилаксия, ангиоедем), висока температура, чувство на силна умора, безсъние, болки (напр. в стомаха, гърдите, ставите или мускулите), главоболие, грипни симптоми и подуване.

Другите нежелани реакции може да включват:

#### **Кожни проблеми** като:

- акне, обрив на устните, херпес, кожни бучки, косопад, обрив, сърбеж.

#### **Пикочни проблеми** като:

- кръв в урината.

#### **Проблеми с храносмилателната система и устата** като:

- подуване на венците и язви в устата,
- възпаление на панкреаса, дебелото черво или стомаха,
- стомашно-чревни проблеми, включително кървене,
- чернодробни нарушения,
- диария, запек, позиви за повръщане (гадене), нарушено храносмилане, загуба на апетит, отделяне на газове.

#### **Проблеми с нервната система** като:

- чувство на замаяност, сънливост или изтръпване,
- треперене, мускулни спазми, припадъци,
- чувство на тревожност или депресия, промени в настроението или мислите.

#### **Проблеми със сърцето и кръвоносните съдове** като:

- промяна в кръвното налягане, ускорен сърдечен ритъм, разширяване на кръвоносните съдове.

#### **Проблеми с белите дробове като:**

- пневмония, бронхит,
- задух, кашлица, която може да се дължи на бронхиектазии (заболяване, при което дихателните пътища са необичайно разширени) или белодробна фиброза (разрастване на съединителна тъкан в белите дробове). Говорете с Вашия лекар, ако развиете упорита кашлица или задух.
- течност в белите дробове или в гръдния кош,
- проблеми със синусите.

#### **Други проблеми като:**

- загуба на тегло, подагра, висока кръвна захар, кървене, насиняване.

#### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

### **5. Как да съхранявате CellCept**

- Това лекарство трябва да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, който е отбелязан върху картонената опаковка след „Годен до:“ и „EXP“.
- Да не се съхранява над 30 °C.
- Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.
- Не изхвърляйте никакви лекарства в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

### **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

#### **Какво съдържа CellCept филмирани таблетки**

- Активното вещество е микофенолат мофетил.  
Всяка таблетка съдържа 500 mg микофенолат мофетил.
- Другите съставки са:
  - CellCept таблетки: микрокристална целулоза, поливидон (К-90), кроскармелоза натрий, магнезиев стеарат.
  - Обвивка на таблетката: хидроксипропил метилцелулоза, хидроксипропил целулоза, титаниев диоксид (E171), полиетиленгликол 400, индигокармин, алуминиев лак (E132), червен железен оксид (E172).

#### **Как изглежда CellCept и какво съдържа опаковката**

- CellCept филмирани таблетки са бледолилави, овални по форма таблетки. Те са с надпис “CellCept 500” от едната страна и „Roche“ от другата.
- Предлагат се в опаковки от 50 (в опаковки с блистери по 10 таблетки) или групови опаковки от 150 таблетки (3 опаковки по 50). Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати на пазара.

#### **Притежател на разрешението за употреба**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Германия

**Производител**

Roche Pharma AG, Emil Barell Str. 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Германия.

За допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**België/Belgique/Belgien**

N.V. Roche S.A.

Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

**България**

Рош България ЕООД

Тел: +359 2 818 44 44

**Česká republika**

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

**Danmark**

Roche Pharmaceuticals A/S

Tlf: +45 - 36 39 99 99

**Deutschland**

Roche Pharma AG

Tel: +49 (0) 7624 140

**Eesti**

Roche Eesti OÜ

Tel: + 372 - 6 177 380

**Ελλάδα**

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

**España**

Roche Farma S.A.

Tel: +34 - 91 324 81 00

**France**

Roche

Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

**Hrvatska**

Roche d.o.o.

Tel: + 385 1 47 22 333

**Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Ísland**

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

**Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"

Tel: +370 5 2546799

**Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

**Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 - 1 279 4500

**Malta**

(See Ireland)

**Nederland**

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

**Norge**

Roche Norge AS

Tlf: +47 - 22 78 90 00

**Österreich**

Roche Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 27739

**Polska**

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 - 22 345 18 88

**Portugal**

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

**România**

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

**Slovenija**

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

**Italia**

Roche S.p.A.  
Tel: +39 - 039 2471

**Κύπρος**

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.  
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 67 039831

**Suomi/Finland**

Roche Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

**Sverige**

Roche AB  
Tel: +46 (0) 8 726 1200

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +44 (0) 1707 366000

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

**ПРИЛОЖЕНИЕ IV**

**НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ПРОМЯНА НА УСЛОВИЯТА НА  
РАЗРЕШЕНИЕТО(ЯТА) ЗА УПОТРЕБА**



## **Научни заключения**

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за микофенолат мофетил, микофенолова киселина, научните заключения на PRAC са, както следва:

С оглед на наличните данни от литературата за екскреция на микофенолова киселина в кърмата, PRAC счита, че екскреция на микофенолова киселина в кърмата най-малкото е възможно да съществува. PRAC заключава, че продуктовата информация на продуктите, съдържащи микофенолат мофетил, микофенолова киселина, трябва съответно да се измени.

След като прегледа препоръката на PRAC, CHMP се съгласява с общите заключения на PRAC и основанията за препоръката.

## **Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба**

Въз основа на научните заключения за микофенолат мофетил, микофенолова киселина CHMP счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) микофенолат мофетил, микофенолова киселина, е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

CHMP препоръчва промяна на условията на разрешението(ята) за употреба.