
ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. Име на лекот, јачина и фармацевтска дозирана форма

CellCept (mycophenolate mofetil) капсули од 250 mg

CellCept (mycophenolate mofetil) таблети од 500 mg

2. Квалитативен и квантитативен состав

Активната супстанција: mycophenolate mofetil (MMF)

Една капсула содржи 250 mg mycophenolate mofetil.

Една таблета содржи 500 mg mycophenolate mofetil.

За помошните супстанции погледнете во дел 6.1.

3. Фармацевтска дозирана форма

Капсула, цврста.

Таблети

4. Клинички податоци

4.1. Терапевтски индикации

CellCept е индициран за профилакса на акутно отфрлање на органи и за третман на акутно или рефрактерно отфрлање на органи кај пациенти со алогена трансплантација на бубрег.

CellCept е индициран за профилакса на акутно отфрлање на органи кај пациенти кои примаат алогени кардијални трансплантанти. Кај третираната популација MMF го подобрил преживувањето во првата година по трансплантацијата.

CellCept е индициран за профилакса на акутно отфрлање на органи кај пациенти кои примаат алогени хепатални трансплантанти.

CellCept треба да се користи истовремено со циклоспорин и кортикостероиди.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Стандардна доза за профилакса на отфрлање на ренален трансплант

Кај пациенти кај кои е изведена трансплантација на бубрег, се препорачува доза од 1 g администрирана перорално или интравенски (во тек на НЕ ПОМАЛКУ ОД 2 ЧАСА) два пати на ден (дневна доза 2 g). Иако во тек на клинички студии била администрирана и доза од 1,5 g два пати на ден (дневна доза 3 g) при што ефикасноста се покажала за безбедна и ефикасна, не била утврдена предност во однос на ефикасноста кај пациенти кај кои е



изведена трансплантација на бубрег. Пациентите кои примале CellCept во доза од 2 g/дневно покажале подобар просечен безбедносен профил во споредба со пациентите кои примале CellCept во доза од 3 g/дневно.

Стандардна доза за профилакса на отфрлање на кардијален трансплант

Кај пациенти кај кои е изведена трансплантација на срце, препорачаната доза на CellCept изнесува 1.5 g администрирана перорално или интравенски (во тек на НЕ ПОМАЛКУ ОД 2 ЧАСА) два пати на ден (вкупна дневна доза од 3 g).

Стандардна доза за профилакса на отфрлање на хепатален трансплант

Препорачаната доза на CellCept изнесува 1 g администрирана интравенски (во тек на НЕ ПОМАЛКУ ОД 2 часа) два пати на ден (вкупна дневна доза 2 g) или 1.5 g два пати на ден (вкупна дневна доза од 3 g) перорално.

Стандардна доза за третман на прва или рефракторна реакција на отфрлање на ренален трансплант

Препорачаната доза на CellCept изнесува 1.5 g администрирана перорално или интравенски (во тек на НЕ ПОМАЛКУ ОД 2 часа) два пати на ден (вкупна дневна доза од 3 g) за третман на прва или рефракторна реакција на отфрлање на ренален трансплант.

Перорално администрирање: (Види дел 5.2 Фармакокинетски својства -Биоеквиваленција)

Првата доза треба да се даде колку што е можно побрзо после извршената ренална, кардијална или хепатална трансплантација.

4.2.1 Специјални инструкции за дозирање

Пациенти со неутропенија

Во случај на појава на неутропенија (апсолутниот број на неутрофили помал од $1.3 \times 10^3/\mu\text{L}$), терапијата со CellCept треба да се прекине или дозата да се намали (Види дел 4.4. Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања за употреба на лекот).

4.3 Контраиндикации

Забележани се алергиски реакции на CellCept. Од тие причини, овој лек е контраиндициран кај пациенти кои покажуваат пречувствителност кон mycophenolate mofetil или mycophenolic acid (MPA).

4.4. Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Како и кај сите пациенти кои примаат имunosупресивни лекови, кои вклучуваат комбинација на неколку лека, кај пациентите кои примаат CellCept како дел од имunosупресивниот режим, зголемен е ризикот од појава на лимфоми и други малигнитети, посебно на кожата (види дел 4.6 Несакани дејства). Ризикот е повеќе поврзан со интензитетот и траењето на имunosупресијата, отколку со употребата на специфичниот лек.

Како и сите пациенти со зголемен ризик од карцином на кожа, изложувањето на сончева и



UV светлина треба да биде ограничено со носење на заштитна облека и користење на креми со висок заштитен фактор.

Пациентите кои се на терапија со CellCept треба да се советуваат веднаш да го пријават секој знак или симптом на инфекција, неочекувани модрици, крварење или други манифестации на депресија на коскена срцевина.

Прекумерната супресија на имуниот систем може да ја зголеми осетливоста кон инфекции, вклучувајќи опортунистички инфекции, фатални инфекции и сепса (види дел 4.6 Несакани дејства).

Овие инфекции вклучуваат латентни реактивирања на вируси како што е полиома вирусот. Регистрирани се случаи на Прогресивна Мултифокална Леукоенцефалопатија (PML) асоцирана со JC вирусот, во некои случаи и со фатален исход, кај пациенти кои биле лекувани со CellCept. Кај пријавените случаи генерално постоел ризик фактор за PML, вклучувајќи имunosупресивна терапија и оштетувања на имунолошките функции. Кај пациенти кои примаат имunosупресивна терапија, докторот треба да земе во предвид PML во диференцијалната дијагноза кај пациентите со невролошки симптоми и да се консултира со невролог во колку е клинички индицирано.

Невропатија како последица на BK вирус е забележана во тек на употреба на CellCept кај пациенти по трансплантација на бубрег. Оваа инфекција може да биде придружена со сериозни последици, кои понекогаш водат и до загуба на трансплантираниот бубрег. Надзорот над пациентите може да помогне да се забележат пациенти кај кои постои ризик од невропатија која е последица на BK вирус.

Кај пациенти кои покажуваат знаци на невропатија која е последица на BK вирус треба да се разгледа опцијата намалување на имunosупресијата.

Кај пациенти кои биле третирани со CellCept во комбинација со други имunosупресиви, биле забележани случаи на Pure Red Cell Aplasia (PRCA), заболување кај кое созревањето на еритроцитите изостанува. Механизмот на настанување на PRCA предизвикано од терапија со mofetil не е познат; не е познат и релативниот придонес на другите имunosупресивни лекови и нивните комбинации во имunosупресивната терапија. Во некои случаи, утврдена е реверзибилност кај појавата на PRCA во случај на редукција на дозата или потполн прекин на терапијата со CellCept. Сепак, кај пациенти кај кои е извршена трансплантација, намалената имуносупресија е ризична за трансплантираниот орган.

Пациентите треба да се предупредат дека во текот на третманот со CellCept вакцинацијата може да биде помалку ефикасна, а употреба на живи атенуирани вакцини треба да се избегнува (види дел 4.5. Интеракции со други лекови или други форми на интеракции). Вакцината против грип може да биде од корист. Лекарот кој ја пропишува вакцината против грип треба да се придржува кон националните водичи за вакцинирање против инфлуенца.

Поради тоа што терапијата со CellCept е поврзана со зголемена инциденца на несакани дејства во дигестивниот систем, вклучувајќи гастроинтестинални улцерации, крварења и перфорации, кај пациенти со активна болест на дигестивниот тракт употребата на CellCept треба да биде со посебно внимание кај пациенти со активни заболувања на дигестивниот систем.

Бидејќи CellCept е инхибитор на инозин монофосфат дехидрогеназата (IMDH), теоретски тој би требало да се избегнува кај пациенти со редок наследен дефицит на



хипоксантин-гванин фосфорибозил-трансфераза (HGPRT), како што се Lesch-Nyhan и Kelley-Seegmiller синдром.

Истовремената примена на CellCept со azathioprine не се препорачува поради тоа што двата лека имаат потенцијал да предизвикаат супресија на коскената срцевина, а ефектите при нивна истовремена примена се уште не се испитани.

Бидејќи cholestyramine значително го смалува AUC на mycophenolate mofetil, потребна е посебна внимателност при истовремена апликација на CellCept со лекови кои влијаат на нејзината ентерохепатичка рецикулација поради можноста од смалување на ефикасноста на CellCept (види дел 4.5. Интеракции со други лекови или други форми на интеракции).

Кај пациенти со тешко хронично бубрежно оштетување треба да се избегнуваат дози на CellCept поголеми од 1 g двапати дневно (види дел 5.2. Фармакокинетски својства и 4.2.1 Специјални инструкции за дозирање).

Кај пациенти кај кои после ренална трансплантација, функцијата на трансплантираниот орган е успорена, не е потребно прилагодување на дозата, но тие пациенти треба да бидат под посебен надзор (види дел 5.2. Фармакокинетски својства и 4.2.1 Специјални инструкции за дозирање). Нема достапни податоци за пациенти со кардијални или хепатални трансплантати, а со тешки бубрежни оштетувања.

Постарите пациенти се со поголем ризик од појава на несакани дејства во споредба со помладите лица (види дел 4.8 Несакани дејства).

Лабораториски мониторинг

Пациентите кои употребуваат CellCept во текот на првиот месец треба секоја недела да ја контролираат својата крвна слика, два пати месечно во текот вториот и третиот месец, а потоа еднаш месечно во тек на првата година. Особено, треба да се контролираат пациентите за евентуална појава на неутропенија. Појавата на неутропенија може да биде поврзана со терапијата со CellCept, лековите кои се даваат заедно со CellCept, вирусните инфекции или комбинација на некои од овие фактори (види дел 4.2.1 Специјални инструкции за дозирање). Доколку се развие неутропенија (апсолутен број на неутрофили $< 1.3 \times 10^3/\mu\text{l}$, терапијата со CellCept треба да се прекине или дозата да се намали, а пациентите да бидат под посебен надзор (4.2.1 Специјални инструкции за дозирање).

4.5. Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Acyclovir: поголеми концентрации на MPAG (фенолен глукоронид на MPA) и acyclovir во плазма се најдени при истовремено администрирање на acyclovir со mycophenolate mofetil во однос на случаите кога лековите биле администрирани сами. Тоа се објаснува со фактот што при оштетена бубрежна функција концентрациите на acyclovir и MPAG во плазма се зголемени и се претпоставува дека двата лека или нивните подгрупи на пр. valacyclovir се во компетитивна во делот на тубуларната секреција, што од своја страна доведува до зголемување на нивните концентрации.

Антациди и инхибитори на протонска пумпа: При истовремена апликација на CellCept и антациди, на пример оние кои содржат магнезиум или алуминиум хидроксид, како и на инхибитори на протонска пумпа, вклучувајќи lansoprazole и pantoprazole се смалува експозицијата на mycophenolic acid (MPA). При споредба на степенот на отфрлање на



трансплантираниот орган или загубата на функцијата на трансплантираниот орган кај пациенти кои примале лекови инхибитори на протонска пумпа и пациенти кои не примале такви лекови, не биле забележани значителни разлики. Овие податоци одат во прилог на екстраполација на овој заклучок и на сите антациди поради тоа што редукцијата на степенот на експонираност кога CellCept бил истовремено администриран со хидроксиди на магнезиум и алуминиум хидроксид била значително пониска отколку во случаи кога CellCept бил администриран заедно со инхибитори на протонска пумпа.

Cholestyramine: Испитувањата спроведени на здрави доброволци кои претходно примале 4 g холестирамин три пати дневно во тек на 4 дена, а потоа примале еднакратна доза на mycophenolate mofetil од 1.5 mg, покажале дека површината под крива (AUC) за MPA е помала за 40%. Поради тоа потребна е претпазливост при нивна истовремена примена или со лекови кои влијаат врз ентерохепаталната циркулација (види дел 4.4. Мерки на претпазливост и посебни предупредувања).

Ciclosporin A: Фармакокинетиката на Ciclosporin A (CsA) не била засегната од mycophenolate mofetil. Меѓутоа, кај пациенти со ренални трансплантанти кои истовремено примале CellCept и Ciclosporin A е регистрирана намалена експозиција кон MPA за 30-50%, во споредба со пациентите кои примале sirolimus во комбинација со слични дози на CellCept.

Ganciclovir: Врз основа на резултатите од студијата со еднакратно администрирање на препорачани дози на перорално администриран mycophenolate и i.v. администриран ganciclovir, а познавајќи ги ефектите на нарушена функција на бубрезите врз фармакокинетиката на MMF (види дел 5.2. Фармакокинетски својства и 4.2.1 Специјални инструкции за дозирање) и ganciclovir се претпоставува дека коадминистрирање на овие два лека (кои се во конкуренција за механизмите на ренална тубуларна секреција) ќе резултира со пораст на концентрацијата на MPAG и ganciclovir. Не се очекува суштинска промена на фармакокинетиката на MPA, па нема потреба од прилагодување на дозата на MMF. Пациентите со оштетувања на бубрезите кај кои MMF и ganciclovir или негови подгрупи како што е valganciclovir, се коадминистрирани, пациентите мораат да бидат следени со внимание.

Перорални контрацептиви: Фармакокинетиката на пероралните контрацептиви не била пореметена при истовремена администрација со CellCept. Во студијата спроведена кај 18 жени со псооријаза, во тек на 3 менструални циклуси, во која истовремено е применуван CellCept (1g два пати на ден) во комбинација со перорални контрацептиви кои содржат ethinylestradiol (0.02-0.04 mg) и levonorgestrel (0.05-0.20 mg), desogestrel (0.15 mg) или gestodene (0.05-0.10 mg), не е регистрирано клинички значајно влијание на CellCept врз серумското ниво на прогестерон, LH и FSH, што укажува на тоа дека CellCept не влијае на супресорното дејство на пероралните контрацептиви на овулацијата (види дел 4.6. Бременост).

Rifampicin: регистрирано е намалување на експозицијата на MPA (AUC_{0-12h}) за 70% при истовремена администрација на CellCept со rifampicin кај пациент со еднакратен срце-бел дроб трансплантант. Поради тоа, препорачливо е мониторирање на нивото на експозиција на MPA и прилагодување на дозата на CellCept, со цел да се одржи клиничката ефикасност кога овие лекови се користат истовремено.

Tacrolimus: Експозицијата на tacrolimus администриран во исто време со CellCept не влијаела на вредностите на AUC или C_{max} на MPA кај пациенти на кои им е трансплантиран црн дроб. Слични наоди се регистрирани и во поновите студии кај пациенти со



трансплантиран бубрег.

Кај пациентите со ренален трансплантат покажано е дека концентрациите на tacrolimus не се менуваат под дејство на CellCept.

Меѓутоа, кај стабилни пациенти со хепатални трансплантати, регистрирано е зголемување на вредностите на AUC на tacrolimus за приближно 20% при повеќекратно дозирање на CellCept (1,5 g два пати на ден) кај пациенти кои примале tacrolimus.

Trimethoprim/sulphamethoxazole, norfloxacin и metronidazole: не се регистрирани ефекти на системската биорасположивост на MPA при истовремена примена на CellCept поединечно со двете антибиотски компоненти. За разлика од тоа, комбинацијата на norfloxacin и metronidazole ги намалила вредностите на AUC₀₋₄₈ на MPA за 30% по еднократно дозирање на CellCept.

Ciprofloxacin и amoxicillin плус clavulanic acid: пад на концентрациите на MPA за 54% во однос на концентрациите пред почеток на дополнителната антибиотска терапија се забележани кај пациенти кај кои е трансплантиран бубрег и тоа во деновите кои следеле непосредно по администрирање на ciprofloxacin или amoxicillin плус клавуланска киселина по перорален пат.

Овие ефекти покажале тенденција на намалување со продолжување на антибиотската терапија и исчезнале по прекин на терапијата. Промената во нивото во однос на она пред почеток на администрирање на антибиотик можат недоволно прецизно да ги прикажат промените во вкупната изложеност на MPA поради што клиничката релевантност на овие наоди не е јасна.

Останати интеракции: Истовремената администрација на пробенецид со mscophenolate mofetil кај мајмуни ги зголемила плазматските вредности на AUC на MPAG за три пати. Поради тоа, лекови за кои се знае дека се излачуваат по пат на ренална тубуларна секреција, можат да влезат во конкуренција со MPAG и на тој начин да ги зголемат вредностите на концентрацијата во плазмата на MPAG или на другите лекови кои подлежат на тубуларна секреција.

Истовремената администрација на sevelamer и CellCept кај возрасни и деца ги намалила вредностите на C_{max} и AUC₀₋₁₂ на MPA за 30%, односно 25%. Овие резултати сугерираат дека sevelamer и другите врзувачи на фосфор кои не содржат калциум треба да се даваат 2 часа по администрацијата на CellCept како би се минимизирало влијанието врз апсорпцијата на MPA.

Живи вакцини: Живите вакцини не треба да се даваат кај пациенти со оштетен имунолошки одговор. Одговорот на антитела кон другите вакцини исто така може да биде намален (види дел 4.4. Мерки на претпазливост и посебни предупредувања).

4.6 Употреба за време на бременост и доене

4.6.1 Бременост

Несакани ефекти врз развојот на фетусот (вклучувајќи и малформации) се јавиле кога бремени женки на зајаци и стаорци биле дозирани во тек на органогенезата. Овие ефекти биле регистрирани со дози кои се пониски од дозите кои предизвикале знаци за токсичност за мајката, а истовремено и пониски од препорачаните клинички дози за ренална, кардијална



и хепатална трансплантација. Нема адекватни и добро контролирани студии изведени кај бремени жени. Бидејќи се покажало дека CellSept има тератогени ефекти кај животни, тој може да предизвика оштетувања на фетусот и при негова администрација кај бремени жени. Поради тоа, употребата на CellSept треба да се избегнува во текот на бременоста освен во случаи кога потенцијалната корист за мајката го надминува потенцијалниот ризик за фетусот.

Жените кои се наоѓаат во репродуктивен период треба да имаат негативен серумски или уринарен тест за бременост со сензитивност од најмалку 50mIU/mL една недела пред почетокот на терапијата со CellSept. Препорачливо е терапијата со CellSept да не се започнува од страна на докторот додека не се добие негативен тест за бременост.

Пред почетокот на терапијата со CellSept, во текот на терапијата и 6 месеци по прекинувањето на терапијата потребно е да се спроведуваат ефикасни мерки на контрацепција, дури и во случаите со историја на неплодност, освен кога таа е последица на хистеректомија. Препорачливо е истовремено да се користат два метода на контрацепција со исклучок на случаи кога одбраниот метод е апстиненција (види дел 4.5. Интеракции со други лекови или други форми на интеракции). Доколку сепак дојде до бременост, пациентот и докторот треба да одлучат во однос на продолжувањето на бременоста.

4.6.2 Доење

Студите кај стаорци покажуваат дека лекот се излачува во млекото. Не е познато дали лекот се излачува во хуманото млеко. Со оглед на тоа дека многу лекови се излачуваат во хуманото млеко, а имајќи го во предвид и фактот што CellSept може да доведе до сериозни несакани реакции кај доенчето, треба да се донесе одлука дали да се прекине со терапијата или со доењето, имајќи го во обзир значењето на лекот за здравјето на мајката.

Употреба во геријатрија

За постари пациенти, препорачани перорални дози се 1 g два пати на ден за пациенти со трансплантиран бубрег и 1,5 g два пати на ден кај пациенти со трансплантирано срце или црн дроб (види дел 4.4. Мерки на претпазливост и посебни предупредувања).

Оштетена функција на бубрези

Пациенти со тешко оштетување на бубрежната функција

Кај пациенти со трансплантиран бубрег со тешки оштетувања на функцијата на бубрезите (степен на гломеруларна филтрација $< 25 \text{ ml/min/1.73m}^2$) надвор од непосредниот пост-трансплантационен период или по третман на акутно или рефракторно отфрлање, треба да се избегнува администрација на дози повисоки од 1 g два пати на ден (види дел 4.4. Мерки на претпазливост и посебни предупредувања).

Не постојат податоци за пациенти со трансплантирано срце или црн дроб, а имаат тешки хронични оштетувања на функцијата на бубрезите.

Пациенти со задоцнета функција на трансплантираниот бубрег

Нема потреба од прилагодување на дозата кај пациенти кај кои се појавила задоцнета функција на трансплантираниот бубрег (види дел 5.2. Фармакокинетски својства).



Оштетена функција на црниот дроб

Нема потреба од прилагодување на дозите кај бубрежни пациенти со тешко заболување на функцијата на паренхимот на црниот дроб (види дел 5.2. Фармакокинетски својства).

Не постојат достапни податоци за пациенти со трансплантирано срце со тешко заболување на функцијата на паренхимот на црниот дроб.

4.7 Ефекти врз способноста за возење и ракување со машини

Не се спроведени студии за утврдување на ефектите на CellCept врз способноста за управување на моторно возило или машини. Врз основа на фармакодинамскиот профил на лекот и регистрираните несакани дејства, малку е веројатно дека лекот ќе влијае врз способноста за управување на моторно возило или машини.

4.8 Несакани дејства

Често е тешко да се воспостави профилот на несакани дејства поврзани со употреба на имunosупресивни лекови поради присуството на основната болест и истовремено администрирање на многу други лекови.

4.8.1 Клинички испитувања

Основните несакани реакции поврзани со администрирање на CellCept во превенирање на отфрлањето на ренален, срцев или хепатален трансплантант во комбинација со циклоспорин и кортикостероиди вклучуваат дијареа, леукопенија, сепса и повраќање, а постои и доказ за поголема зачестеност на одредени типови на инфекција, на пример опортунистички инфекции (види дел 4.4. Мерки на претпазливост и посебни предупредувања). Профилот на несакани дејства поврзани со администрирање на CellCept i.v. е сличен на оној забележан при администрирање на лекот по перорален пат.

Безбедносниот профил на CellCept кај пациенти кои примаат терапија поради рефракторно отфрлање на бубрегот по трансплантација бил сличен на оној забележан во три контролни испитувања за превенција на отфрлање на бубрег во дози од 3 g дневно. Дијареа и леукопенија, следено со анемија, гадење, абдоминална болка, сепса, гадење и повраќање и диспепсија биле доминантните несакани дејства пријавувани почесто кај пациенти кои примале CellCept во споредба со пациенти кои примале кортикостероиди по интравенски пат.

Малигнитети

Како и пациентите кои што примаат имunosупресивни протоколи, во кои се вклучени комбинации од лекови, пациентите кои примаат CellCept како дел од имunosупресивните протоколи се со поголем ризик од развој на лимфоми и други малигнитети, главно на кожата (види дел 4.4. Мерки на претпазливост и посебни предупредувања).

Лимфопролиферативни заболувања или развој на лимфоми се регистрирани кај 0.4 до 1% од пациентите кои примале CellCept (2 g или 3 g на ден) во тек на 1 година, во комбинација со други имunosупресиви во контролираните клинички испитувања кај пациенти со ренални, кардијални или хепатални трансплантати. Не-меланоматозните карциноми на кожа се регистрирани кај 1.6% до 3.2% од пациентите; други типови на малигнитет се регистрирани кај 0.7 до 2.1% од пациентите. Три годишните податоци за безбедноста на лекот кај пациенти со ренални и кардијални трансплантати не покажале никакви неочекувани промени во инциденцата на малигнитетите во споредба со резултатите од едногодишните студии.



Пациентите со хепатални трансплантанти биле следени најмалку 1 година, но помалку од 3 години.

Во контролираните студии на третман на рефракторно отфрлање на ренален трансплантант инциденцата на лимфоми изнесувала 3.9%, при просечно следење на пациентите од 42 месеци.

Опуртунистички инфекции

Сите пациенти кај кои е извршена трансплантација се со зголемен ризик од опуртунистички инфекции. Ризикот се зголемува со вкупното имуносупресивно оптоварување на пациентите (види дел 4.4. Мерки на претпазливост и посебни предупредувања).

Најчести опуртунистички инфекции кај пациентите кои примале CellCept (2 g или 3 g на ден) со други имуносупресиви во контролираните студии кај пациенти со ренални (податоци за 2 g), кардијални и хепатални трансплантанти во тек на период на следење од најмалку 1 година биле мукокутана кандида, CMV виремија/синдром и херпес симплекс. Инциденцата на пациентите со CMV виремија/синдром изнесувала 13.5%.

Постари пациенти (≥ 65 години)

Постарите пациенти, особено оние кои примаат CellCept како дел од комбиниран имуносупресивен протокол, можат да бидат со поголем ризик од развој на одредени инфекции (вклучувајќи цитомегаловирусни ткивни инвазии заболувања) и можни гастроинтестинални хеморагии и белодробен едем, во споредба со помладите лица (види дел 4.4. Мерки на претпазливост и посебни предупредувања).

Безбедносен профил на CellCept при негова перорална администрација

Несаканите дејства кои се регистрирани кај $\geq 10\%$ и кај $3 < 10\%$ од пациентите кои примале CellCept во текот на контролираните студии за превенција на отфрлање на ренални трансплантанти (3 студии, 2 g и 3 g), една контролирана студија кај пациенти со кардијални трансплантанти и една контролирана студија кај пациенти со хепатални трансплантанти се прикажани во табелата подолу.

Регистрирани несакани дејства кај $\geq 10\%$ и кај $3 < 10\%$ од пациентите третирани со CellCept, кај возрасни пациенти при негова употреба во комбинација со циклоспорин и кортикостероиди

Телесен систем		Несакани дејства регистрирани кај пациенти со ренални трансплантанти (n =991)*	Несакани дејства регистрирани кај пациенти со кардијални трансплантанти (n =289)**	Несакани дејства регистрирани кај пациенти со хепатални трансплантанти (n =277)***
Општи симптоми	$\geq 10\%$	астенија, треска, главоболка, инфекција, болка (вклучувајќи болка во стомак, грб и гради), едем, сепса	астенија, треска, грозница, главоболка, инфекции, болка (вклучувајќи болка во стомак, грб и гради), едем, сепса	Асцит, астенија, грозница, зголемен стомак, треска, главоболка, хернија, инфекции, болка (вклучувајќи болка во стомак, грб и гради), едем, перитонитис, сепса



	3- <10%	цисти (вклучувајќи лимфокела и хидрокела), зголемен стомак, едем на лице, симптоми слични на грип, хеморагии, хернија, замор, пелвична болка	целулит, цисти (вклучувајќи лимфокела и хидрокела), зголемен стомак, едем на лице, симптоми слични на грип, хеморагии, хернија, замор, болка во вратот, црвенило, пелвична болка	Абсцес, целулит, цисти (вклучувајќи лимфокела и хидрокела), симптоми слични на грип, хеморагии, замор, болка во вратот.
Крв и лимфа	≥ 10%	анемија (вклучувајќи хипохромна анемија), леукоцитоза, леукопенија, тромбоцитопенија	анемија (вклучувајќи хипохромна анемија), ехимоза, леукоцитоза, леукопенија, тромбоцитопенија	анемија (вклучувајќи хипохромна анемија), леукоцитоза, леукопенија, тромбоцитопенија
	3- <10%	ехимози, полицитемија	петехии, зголемено протромбинско време, зголемено тромбопластинско време	ехимози, панцитопенија, зголемено протромбинско време
Урогенитален	≥ 10%	хематурија, ренална тубуларна некроза, инфекции на уринарен тракт.	абнормална бубрежна функција (намалена бубрежна функција, зголемен серумски креатинин), олигурија, инфекции на уринарен тракт.	абнормална бубрежна функција (намалена бубрежна функција, зголемен серумски креатинин), олигурија, инфекции на уринарен тракт.
	3- <10%	албуминурија, дисурија, хидронефроза, импотенција, пиелонефритис, уринарна фрекфенција.	дисурија, хематурија, импотенција, ноктурија, бубрежни оштетувања, уринарна фрекфенција, уринарна инконтиненција, уринарна ретенција.	акутна бубрежна инсуфициенција, дисурија, хематурија, бубрежни оштетувања, скротален едем, уринарна фрекфенција, уринарна инконтиненција.



КВС Кардиваскуларе н	$\geq$ 10%	хипертензија	аритмија, брадикардија, кардијално оштетување, хипертензија, хипотензија, перикардни ефузии	Хипертензија, хипотензија, тахикардија
	3- <10%	ангина пекторис, атријална фибрилација, хипотензија, постурална хипотензија, тахикардија, тромбоза, вазодилатација	ангина пекторис, аритмии, (вклучувајќи суправентрикуларни и вентрикуларни екстрасистоли, атријален флатер, вентрикуларни и суправентрикуларни тахикардии), атријална фибрилација, срцев застој, конгестивна срцева инсуфициенција, постурална хипотензија, белодробна хипертензија, синкопа, вазоспазам, зголемен венски притисок.	артериска тромбоза, атријална фибрилација, аритмија, брадикардија, вазодилатација, синкопа.
Метаболен/ нутритивен	$\geq$ 10%	хиперхолестеролемија , хипергликемија, хиперкалиемија, хипокалиемија, хипофосфатемија	ацидоза (метаболна или респираторна), билирубинемиија, зголемени вредности на BUN, зголемен креатинин, зголемени вредности на ензими (LDH, SGOT и SGPT), хиперхолестеролемија , хипергликемија, хиперкалиемија хиперлипемиија, хиперурикемија, хиперволемија, хипокалиемија, хипомагнезијемија, хипонатремија, зголемена телесна тежина	Билирубинемиија, зголемени вредности на BUN , зголемен креатинин, абнормално заздравување, хипергликемија, хиперкалиемија, хипокалцемија, хипокалиемија, хипогликемија, хипомагнезијемија, хипофосфатемија, хипопротеинемија



	3- <10%	ацидоза (метаболичка или респираторна), зголемена ALP, дехидратација, зголемено ниво на ензими (гама глутамил трансептидаза, LDH, SGOT, SGPT), зголемен креатинин, хиперкалцемија, хиперлипидемија, хиперволемија, хипокалцемија, хипогликемија, хипопротеинемија, хиперурикемија, зголемена телесна тежина	абнормално здравување, зголемена ALP, алкалоза, дехидратација, гихт, хипокалцемија, хипохлоремемија, хипогликемија, хипопротеинемија, хипофосфатемија, хиповолемија, хипоксија, респираторна ацидоза, жед, намалена телесна тежина	ацидоза (метаболичка или респираторна), зголемена ALP, дехидратација, зголемено ниво на ензими (SGOT, SGPT), хиперхолестеролемија, хиперлипидемија, хиперфосфатемија, хиперволемија, хипонатремија, хипоксија, хиповолемија, зголемена телесна тежина, намалена телесна тежина
Дигестивен	≥ 10%	опстипација, дијареа, диспепсија, гадење, повраќање, орална монилијаза	опстипација, дијареа, диспепсија, флатуленција, гадење, повраќање, орална монилијаза	зголемени вредности на хепаталните тестови (вкл. AST, ALT), анорексија, холангитис, холестатска жолтица, опстипација, дијареа, диспепсија, флатуленција, хепатитис, гадење, повраќање, орална монилијаза
	3- <10%	зголемени вредности на хепаталните тестови (вкл. AST, ALT), анорексија, флатуленција, гастроентеритис, гастроинтестинални хеморагии, гастроинтестинална монилијаза, гингивит, хиперплазија на гингиви, хепатитис, илеус, езофагитис, стоматитис	зголемени вредности на хепаталните тестови (вкл. AST, ALT), анорексија, дисфагија, гастроентеритис, гингивитис, хиперплазија на гингиви, жолтица, мелена, езофагитис, стоматитис	дисфагија, гастритис, гастроинтестинални и хеморагии, илеус, жолтица, мелена, улцерации на уста, езофагитис, ректални пореметувања, улкус на желудник.



Респираторен	≥ 10%	Засилена кашлица, диспнеа, фарингитис, пневмонија, бронхитис.	астма, кашлица, диспнеја, фарингитис, плеврални ефузии, пневмонија, ринитис, синуситис.	ателектаза, зголемена кашлица, диспнеја, фарингитис, плеврални ефузии, пневмонија, синусит.
	3- <10%	астма, плеврални ефузии, белодробен едем, ринитис, синусит.	апнеа, ателектаза, бронхитис, епистакса, хемоптиза, икање, неоплазма, пнеумоторакс, белодробен едем, зголемен спутум, промена во гласот.	астма, бронхитис, епистакса, хипервентилација, пнеумоторакс, белодробен едем, респираторна монилијаза, ринитис.
Кожа и аднекси	≥ 10%	акни, херпес симплекс	акни, херпес симплекс, херпес зостер, кожен раш	пруритус, раш, потење
	3- <10%	алопеција, почеток на неоплазма на кожа, фунгален дерматитис, херпес зостер, хирзуитизам, пруритус, карцином на кожа, хипертрофија на кожа (вкл. актинична кератоза), потење, улцерации на кожа, кожен раш.	почеток на неоплазма на кожа, фунгален дерматитис, хеморагии, пруритус, карцином на кожа, хипертрофија на кожа, улцерации на кожа, потење.	Акни, фунгален дерматит, хеморагии, херпес зостер, херпес симплекс, почеток на неоплазма на кожа, хирзуитизам, улцерации на кожа, везикулобложен раш.
Нервен систем	≥ 10%	вртоглавица, инсомнија, тремор.	агитација, анксиозност, конфузија, депресија, вртоглавица, хипертонија, инсомнија, парестезии, сомноленција, тремор.	анксиозност, конфузија, депресија, вртоглавица, инсомнија, парестезии, тремор
	3- <10%	анксиозност, депресија, хипертонија, парестезии, сомноленција	конвулзии, емоционална лабилност, халуцинации, невропатија, пореметен мисловен процес, вртоглавица.	Агитација, конвулзии, делириум, сува уста, хипертонија, хипестезија, невропатија, психози, сомноленција, пореметен мисловен процес.
	≥ 10%	-	болки во нозете, миалгија, миастенија.	



Мускуло-скелетен	3- <10%	артралгија, болка во нозете, миастенија	артралгија	артралгија, болки во нозете, миалгија, миастенија, остеопороза
Сетила	≥ 10%	-	амблиопија	-
	3- <10%	амблиопија, катаракта, коњуктивитис.	абнормален вид, коњуктивитис, глувост, болка во уво, очни хеморагии, тинитус.	Абнормален вид, амблиопија, коњуктивитис, глувост
Ендокрин систем	≥ 10%	-	-	-
	3- <10%	дијабетес мелитус, паратиреоидни пореметувања (зголемено ниво на РТН)	дијабетес мелитус, Кушингов синдром, хипотиреоидизам	дијабетес мелитус.

*(вкупно n = 1483) **(вкупно n = 578) ***(вкупно n = 564)

Во трите контролирани испитувања за превенција на отфрлање на реналниот трансплант, пациентите кои примале доза од 2 mg CellCept на ден покажале севкупно подобар безбедносен профил отколку пациентите кои примале доза од 3 mg CellCept на ден.

Пост маркетинг

Гастроинтестинални: колитис (некогаш предизвикан од цитомегаловируси), панкреатитис, изолирани случаи на атрофија на цревните ресички.

Пореметувања од имunosупресијата: сериозни, по живот опасни инфекции, како што се менингитис и инфективен ендокардитис се регистрирани повремено при што почесто се јавувале некои типови на инфекции како што се туберкулоза и атипични микобактериски инфекции.

Регистрирани се и случаи на прогресивна мултифокална леукоенцефалопатија (PML), некогаш фатални, кај пациенти кои биле на терапија со CellCept. Регистрираните случаи главно биле со висок фактор на ризик за PML, вклучувајќи имunosупресивна терапија и оштетување на имунолошките функции.

Невропатија како последица на ВК вирус е забележана во тек на употреба на CellCept. Оваа инфекција може да биде придружена со сериозни последици, кои понекогаш водат и до загуба на трансплантираниот бубрег.

Кај пациенти кои како терапија примале CellCept во комбинација со други имunosупресиви биле забележани случаи на Pure Red Cells Aplasia (PRCA).

Конгенитални пореметувања: регистрирани се конгенитални малформации, вклучувајќи малформации на ушите кај новороденчињата на пациенти кои биле експонирани на MMF во комбинација со други имunosупресивни лекови во текот на бременоста.



Другите несакани реакции регистрирани во пост маркетиншкиот период со CellCept биле слични со оние регистрирани во контролираните студии кај пациенти со ренални, кардијални и хепатални трансплантанти.

4.9 Предозирање

Извештаите за предозирање со mycophenolate mofetil се добиени од клиничките студии и во тек на пост маркетиншкиот период. Во повеќето од тие случаи не се регистрирани несакани дејства. Во случаите на предозирање кај кои се регистрирани несакани дејства, истите веќе биле познати и соодвествувале на безбедносниот профил на лекот.

Се очекува предозирањето со mycophenolate mofetil да резултира со прекумерна супресија на имунолошкиот систем и со зголемена осетливост кон инфекции и супресија на коскената срж (види дел 4.4. Мерки на претпазливост и посебни предупредувања).

Во случај на развој на неутропенија, треба да се прекине со терапијата со CellCept или да се намали дозата (види дел 4.4. Мерки на претпазливост и посебни предупредувања).

МРА не може да се отстрани со хемодијализа. Меѓутоа, при високи плазматски концентрации на МРАГ ($>100 \mu\text{g/ml}$) можат да се отстранат мали количини на МРАГ. Секвестрантите на жолчната киселина како холестирамин (и другите слични лекови на него) можат да ја отстранат МРА од организмот преку зголемување на нејзината екскреција (види дел 5.2. Фармакокинетски својства).

5.0. Фармаколошки податоци

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: селективен имуносупресив, АТС код: L04AA06

Механизам на дејство

Mycophenolate mofetil (MMF) е имуносупресивен лек, 2-morpholinoethyl ester на микофенолната киселина (МРА). МРА е потентен, селективен, некомпетитивен и реверзибилен инхибитор на inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH), поради што ја инхибира *de novo* синтезата на гванозин нуклеотидите. Механизмот со кој МРА врши инхибирање на ензимската активност на IMPDH се чини дека е поврзана со способноста на МРА структурно да ги имитира како никотинамид аденин динуклотид кофакторот така и каталитичката молекула на водата. Ова ја превенира оксидацијата на IMP до xanthose-5'-monophosphate што е неопходна фаза во *de novo* биосинтеза на гванозин нуклеотид. МРА има по повеќе потентни цитостатски ефекти врз лимфоцитите отколку на другите видови клетки бидејќи Б и Т лимфоцитите зависат исклучиво од *de novo* синтезата на пурините отколку на другите клетки кои користат и алтернативни патишта.

Клинички студии/студии на ефикасност

Во клинички студии за превенција на епизоди на отфрлање на ренални, срцеви и хепатални трансплантанти, CellCept бил администриран заедно со следните лекови: антитимоцитен глобулин, ОКТ3, циклоспорин и кортикостероиди. CellCept исто така бил администриран и во комбинација со циклоспорин и кортикостероиди за третман на епизоди на рефракторно отфрлање на бубрег. Пред третманот со CellCept, пациентите исто така може да примале и антилимфоцитен глобулин, антитимоцитен глобулин и ОКТ3. Понатаму, CellCept бил дел од клинички испитувања заедно со daclizumab и tacrolimus.



Превенција на отфрлање на органи

Безбедноста и ефикасноста на CellCept во комбинација со кортикостероиди и циклоспорин за превенција на отфрлање на органи била проценувана кај пациенти кои биле подложени на трансплантација на бубрег во три рандомизирани, двојно слепи, мултицентрични испитувања, и кај пациенти со трансплантиран црн дроб во една рандомизирана, двојно слепа мултицентрична студија.

Трансплантација на бубрег

Трите студии споредувале две јачини на доза на перорално администриран CellCept (1 g два пати на ден и 1,5 g два пати на ден) со azathioprine (2 студии) или плацебо (1 студија) кога се администрира во комбинација со циклоспорин и кортикостероиди со цел превенција на епизоди на отфрлање.

Примарната целна точка во однос на ефикасноста била пропорцијата на пациенти во секоја тераписка група кај кои третманот имал неуспех во рамки на првите 6 месеци по трансплантацијата (дефинирано, со биопсија како доказ, како акутно отфрлање во тек на третманот или смрт, загуба на функцијата на трансплантираниот орган или порано завршување на студијата од било која причина без претходно, потврдено со биопсија, отфрлање на органот). CellCept бил испитуван во следните три режими на терапија: (1) индукција на антитимоцитен глобулин/MMF или азатиоприн/циклоспорин/кортикостероиди, (2) MMF или азатиоприн/циклоспорин/ кортикостероиди, и (3) MMF или плацебо/циклоспорин/кортикостероиди.

Во комбинација со кортикостероиди и циклоспорин, CellCept ја редуцирал (статистички значајно на $< 0,05$ ниво) инциденцата неуспех на третманот во рамки на првите 6 месеци по трансплантацијата. Следните табели ги сумираат резултатите од овие студии. Пациентите кои прерано ја прекинале терапијата биле следени за евентуална смрт или појава на загуба на функцијата на трансплантираниот орган и кумулативната инциденца на овие две појави е прикажана во две посебни табели. Пациентите кои прерано ја прекинале терапијата подоцна не биле следени во однос на акутно отфрлање на трансплантантот. Поголем број на пациенти кои примале CellCept прекинале (без претходно отфрлање, смрт или загуба на функцијата на трансплантираниот орган кое би било потврдено со биопсија) отколку што прекинале во контролните групи, со најголем степен во групата која примала CellCept во доза од 3 g на ден. Од овие причини, степенот на акутно отфрлање на трансплантираниот орган може да биде потценето, особено во групата третирана со CellCept во доза од 3 g на ден.

Студии на трансплантација на бубрег

Инциденца на неуспех на третманот

(Отфрлање потврдено со биопсија или рано завршување од било која причина)

САД Студија* (N = 499 пациенти)	CellCept 2 g дневно (n = 167 пациенти)	CellCept 3 g дневно (n = 166 пациенти)	Azathioprine 1 до 2 mg/kg/ден (n = 166 пациенти)
Сите неуспеси на третманот	31,1%	31,3%	47,6%



Рано завршување без претходно акутно отфрлање**	9,6%	12,7%	6,0%
Реакција на отфрлање на терапијата потврдено со биопсија	19,8%	17,5%	38,0%

* Индукција на антимикоцитен глобулин/MMF или азатиоприн/циклоспорин/ кортикостероиди

Европа/Канада/ Австралија Студија* (N = 503 пациенти)	CellCept 2 g дневно (n = 173 пациенти)	CellCept 3 g дневно (n = 164 пациенти)	Azathioprine 100 до 150 mg/kg/ден (n = 166 пациенти)
Сите неуспеси на третманот	38,2%	34,8%	50,0%
Рано завршување без претходно акутно отфрлање**	13,9%	15,2%	10,2%
Реакција на отфрлање на терапијата потврдено со биопсија	19,7%	15,9%	35,5%

*MMF или азатиоприн/циклоспорин/ кортикостероиди

Европа Студија* (N = 491 пациенти)	CellCept 2 g дневно (n = 165 пациенти)	CellCept 3 g дневно (n = 160 пациенти)	Плацебо (n = 166 пациенти)
Сите неуспеси на третманот	30,3%	38,8%	56,0%
Рано завршување без претходно акутно отфрлање**	11,5%	22,5%	7,2%
Реакција на отфрлање на терапијата потврдено со биопсија	17,0%	13,8%	46,4%

*MMF или плацебоциклоспорин/ кортикостероиди

** Не вклучува смрт или престанок на функцијата на имплантираниот орган како причина за прерано прекинување

Кумулативната инциденца за загуби на функцијата на трансплантираните органи и смрт на пациентите по првите 12 месеци се опишани подолу. Не била утврдена предност на CellCept во однос на загуба на функцијата на трансплантираниот орган или смрт на пациентите. Изразено во бројки, пациентите кои примале CellCept во дози од 2 g на ден и 3 g на ден искусиле подобар исход во однос на контролните групи во сите три студии; пациентите кои



примале CellCept во доза од 2 g на ден имале подобар исход во однос на оние кои примале CellCept во доза од 3 g на ден во две од трите студии. Кај пациентите од сите групи кои порано завршиле со третманот имало лош исход во однос на загуба на функцијата на трансплантираниот орган или смрт на пациентот во рамки на првата година.

Студии на трансплантатнти на бубрези

Кумулативна инциденца на комбинација од престанок на функционирање на трансплантираниот орган и смрт на пациентот по 12 месеци

Студија	CellCept 2 g дневно	CellCept 3 g дневно	Контрола (Азатиоприн или плацебо)
САД	8,5%	11,5%	12,2%
Европа/Канада/Австралија	11,7%	11,0%	13,6%
Европа	8,5%	10,0%	11,5%

Трансплантација на срце

Двојно слепа, рандомизирана, компаративна, мултицентрална студија со паралелни групи била изведена кај пациенти кои биле за прв пат приматели на срцев трансплант. Вкупниот број на пациенти бил 650; 72 од нив никогаш не примале лек во фаза на истражување, а 578 примале. Пациентите примале CellCept во доза од 1,5 два пати на ден (n=289) или азатиоприн во доза од 1,5 до 3 mg/kg/дневно (n=289), во комбинација со циклоспорин и кортикостероиди за одржување на имunosупресивната терапија. Двете примарни целни точки биле: (1) пропорцијата на пациентите кои, по извршената трансплантација, имале барем едно потврдено со биопсија ендомиокардијално отфрлање со компрометирана хемодинамика, или биле подложени на ретрансплантација или починале, во рамки на првите 6 месеци и (2) пропорцијата на пациенти кои починале или биле подложени на трансплантација во тек на првите 12 месеци по трансплантацијата. Пациентите кои прерано го прекинале третманот биле следени поради евентуална појава на алографско отфрлање во тек на 6 месеци, а нивната смртност била следена во тек на една година.

Отфрлање: Не била утврдена (со биопсија) разлика помеѓу CellCept и азатиоприн (AZA) во однос на отфрлање со компрометирана хемодинамика како што е претставено подолу.

Отфрлање по 6 месеци

	Сите пациенти		Третирани пациенти	
	AZA N = 323	CellCept N = 327	AZA N = 289	CellCept N = 289
Утврдено (со биопсија) отфрлање со компрометирана хемодинамика*	121 (38%)	120 (37%)	100 (35%)	92 (32%)

* Компромитирање на хемодинамиката се јавува доколку се задоволат некои од наведените критериуми: притисокот во белодробните капилари ≥ 20 mm или зголемување за 25%; кардијален индекс < 2.0 l/min/m² или 25% намалување; ejection fraction $\leq 30\%$; сатурираност на белодробната артерија со кислород $\leq 60\%$ или намалување за 25%; присуство на нов S3 gallop; фракционото скратување било $\leq 20\%$ или намалување за 25%; потреба од инотропна



поддршка за справување со клиничката состојба.

Преживување: во групата на евидентирани пациенти, не постоела статистички значајна разлика помеѓу пациентите рандомизирани за терапија со MMF и пациенти рандомизирани за третман со AZA во однос на смртност и ретрансплантација. Кај пациентите кои го примале лекот предмет на студијата, долниот лимит од 97,5% интервалот на доверба (confidence interval) од разликата помеѓу смртност и ретрансплантација бил 0.9 на крај на првата година, што укажува на супериорноста на MMF во однос на AZA кај овие пациенти, како што е прикажано подолу.

Смрт или ретрансплантација до крај на првата година

	Сите пациенти		Третираны пациенти	
	AZA N = 323	CellCept N = 327	AZA N = 289	CellCept N = 289
Смрт или ретрансплантирање	49 (15,2%)	42 (12,8%)	33 (11,4%)	18 (6,2%)
Одмерена разлика во третманот	2,6%		5,3%	
Долен лимит од 97,5% едностран интервал на доверба (confidence interval)	- 2,5%		+ 0,9%	

Трансплантација на црн дроб

Двојно слепа, рандомизирана, компаративна, мултицентрална студија со паралелни групи била изведена кај пациенти кои биле за прв пат приматели на црн дроб како трансплант. Студијата била изведена во 16 центри во САД, 2 во Канада, 4 во Европа и 1 во Австралија. Вкупниот број на вклучени пациенти бил 565 и 564 го примале испитуваниот лек. Пациентите примале или CellCept во доза од 1 g по интравенски пат два пати на ден во тек на 14 дена по што примале CellCept перорално во доза од 1,5 g два пати на ден или азатиоприн во доза од 1 до 2 mg/kg/дневно по перорален пат, во комбинација со циклоспорин и кортикостероиди за одржување на имunosупресивната терапија.

Двете примарни целни точки биле: (1) пропорцијата на пациентите кои, во првите 6 месеци по извршената трансплантација, имале една или повеќе потврдени со биопсија и третираны отфрлања или смрт/ретрансплантација и (2) пропорцијата на пациенти кај кои се случила загуба на функцијата на трансплантираниот орган (смрт/ретрансплантација) во тек на првите 12 месеци по трансплантацијата. Пациентите кои прерано го прекинале третманот биле следени поради евентуална појава на алографско отфрлање и појава на загуба на функцијата на трансплантираниот орган (смрт/ретрансплантација) во тек на една година. Резултати: во примарните анализи CellCept во комбинација со кортикостероиди и циклоспорин бил во предност пред азатиоприн во однос на превенција од акутно отфрлање ($p = 0.025$) и еквивалентен на азатиоприн во однос на преживување.

Отфрлање до шестиот месец

Смрт или ретрансплантација до крај на првата година

	AZA N = 287	CellCept N = 278
Доказано (со биопсија), третирано отфрлање до шестиот месец	137 (47,7%)	107 (38,5%)



Смрт или ретрансплантација до крај на првата година	42 (14,6%)	41 (14,7%)
---	------------	------------

Третман на рефракторно отфрлање на орган

Кај 150 пациенти со рефракторни, акутни, целуларни алогофтни отфрлања на трансплантиран бубрег, била изведена рандомизирана, отворена, споредбена студија со MMF во доза од 3 g дневно во споредба со интравенски администрирани кортикостероиди. Примарната завршна точка била застапеноста на пациентите кои биле сèште живи со функционален пресаден орган по истекување на шестиот месец од учеството во студијата.

Резултати: Инциденцата на загуба на функцијата на трансплантираниот орган во контролната група била неочекувано ниска и примарните анализи, базирани врз Sequential probability ratio test, покажал тренд во насока на подобро преживување на трансплантираниот орган во групата третирана со MMF ($p = 0.081$). Секундарните анализи, со употреба на Cochran-Mantel-Haenszel тест (неприлагоден за секвенцијално мониторирање), покажал редукција од 45% на инциденцата на загуба на трансплантираниот орган или смрт по истек на 6 месеци од почеток на студијата во групата третирана со MMF ($p = 0.062$).

Загуба на пресаден орган или смрт по истекување на 6 месеци

	i.v. стероиди (N = 73)	CellCept (N = 77)
Загуба на пресаден орган или смрт по истекување на 6 месеци	19 (26.0%)	11 (14.3%)

5.2 Фармакокинетски својства

Фармакокинетиката на MMF е испитувана кај пациенти со ренални, кардијални и хепатални трансплантанти.

Генерално, фармакокинетскиот профил на MPA е сличен кај пациентите со ренални и кардијални трансплантанти. Во раниот трансплантационен период, пациентите со хепатални трансплантанти кои примале 1.5 g перорална доза на MMF или 1 g i.v. доза на MMF имале слично ниво на MPA во споредба со пациентите со ренални трансплантанти кои примале 1g перорална или i.v. доза на MMF.

Апсорпција

По перорална и интравенска администрација, mycophenolate mofetil подлежи на брза и обемна апсорпција и комплетен пресистемски метаболизам до неговиот активен метаболит MPA. Просечната релативна биорасположивост на пероралниот mycophenolate mofetil врз основа на вредностите за AUC на MPA изнесува 94% во однос на i.v. mycophenolate mofetil. Mycophenolate mofetil може да се одреди системски во тек на интравенската инфузија; меѓутоа, после перорална администрација тој е под лимитот на квантификација (0.4 $\mu\text{g/ml}$).

Непосредно по трансплантацијата (<40 дена), кај пациентите со ренални, кардијални и хепатални трансплантанти просечните вредности на AUCs на MPA биле приближно за 30% пониски, а вредностите на C_{max} за приближно 40% пониски во однос на подоцнежниот



трансплантационен период (3-6 месеци посттрансплантационо). Вредностите на AUC за MPA добиени по i.v. администрација на CellCept во доза од 1 g два пати на ден во препорачани инфузии рати кај пациенти со ренални транспланти непосредно по трансплантација се споредливи со оние добиени после перорално дозирање. Кај пациенти со хепатални транспланти, со интравенска администрација на CellCept во доза од 1 g два пати на ден следено со перорално администриран CellCept во доза од 1,5 g два пати на ден резултирало со MPA AUC вредности многу слични на оние добиени кај пациенти со ренален трансплант кај кои CellCept бил администриран во доза од 1 g два пати на ден.

Храната немала влијание на опсегот на апсорбцијата (AUC на MPA) на mycophenolate mofetil администриран во дози од 1.5 g два пати на ден кај пациенти со ренални транспланти. Меѓутоа, C_{max} на MPA бил намален за 40% во услови на присуство на храна.

Дистрибуција

Секундарното зголемување на плазматските вредности на MPA обично се регистрираат приближно 6-12 часа по администрацијата и се конзистентни со ентерохепаталната рециркулација. Намалување од приближно 40% во вредностите на AUC на MPA е регистрирано при истовремена администрација на холестирамин (4 g три пати на ден), кое било конзистентно со прекинувањето на ентерохепаталната рециркулација.

При клинички значајни концентрации, 97% од MPA се врзува за плазматските албумини.

Метаболизам

MPA примарно се коњугира со глукуронил трансфераза при што се формира фенолен глукуронид на MPA (MPAG), кој не е фармаколошки активен. *In vivo*, MPAG се конвертира до слободна MPA преку ентерохепатална рециркулација.

Елиминација

Пероралната администрација на радиообележан mycophenolate mofetil резултирала со комплетна елиминација на администрираната доза, при што 93% од дозата се елиминирала преку урината, а 6% преку фецесот. Најголемиот дел од администрираната доза (околу 87%) се екскретира преку урината во форма на MPAG. Незначителна количина од лекот (<1% од дозата) се екскретира преку урината во форма на MPA.

Во клинички концентрации, MPA и MPAG не се елиминираат со хемодијализа. Сепак, при високи концентрации на MPAG (100 µg/ml), се отстрануваат мали количества на MPAG. Со интерферирање на ентерохепаталната циркулација на лекот, секвестрантите на жолчната киселина, како што е холестираминот, ја редуцираат AUC вредноста на MPA (види дел 4.9 Предозирање).

Биоеквиваленција

Евалуирана е биоеквивалентноста на пероралните фармацевтски дозирани форми на CellCept, при што е покажано дека две таблети од 500 mg се биоеквивалентни со 4 капсули од по 250 mg.



Фармакокинетика кај специфични популациони групи

Пациенти со тешки бубрежни оштетувања

Во студија со еднократно дозирање (6 субјекти во група), просечните вредности на AUC за МРА забележани по перорално дозирање кај субјекти со тешки хронични оштетувања на функцијата на бубрезите (степен на гломеруларна филтрација $< 25 \text{ ml/min/1.73m}^3$) биле за 28 – 75% повисоки од оние забележани кај нормални здрави субјекти или кај субјекти со помало оштетување на бубрежната функција. Просечната вредност на AUC за МРАГ бил за 3 – 6 пати повисока кај лица со тешки оштетувања на функцијата на бубрезите во однос на лица со умерено оштетување на бубрежната функција и нормални здрави субјекти, сметано во однос на позната елиминација на МРАГ преку бубрезите.

Не се изведени студии со повеќекратно дозирање на мусорphenolate mofetil кај пациенти со тешки бубрежни оштетувања.

Пациенти со одложен почеток на функционирањето на реналниот графт посттрансплантационо

Кај овие пациенти просечните вредности на AUC_{0-12} на МРА биле споредливи со оние пациенти кои немале одложен почеток на функционирање на реналниот графт. Кај овие пациенти може да дојде до транзитивно зголемување на слободната фракција и на плазматските концентрации на МРА, меѓутоа не е потребно прилагодување на дозата на CellCept (види дел 4.2.1 Специјални инструкции за дозирање). Просечните плазматски вредности на AUC_{0-12} МРАГ биле за 2 до 3 пати поголеми отколку кај посттрансплантационите пациенти без одложен почеток на функционирање на реналниот графт.

Кај пациентите со примарно не-функционален графт по ренална трансплантација, регистрирана е акумулација на плазматските концентрации на МРАГ; акумулацијата на МРА, доколку воопшто се јавила, била многу помалку изразена.

Пациенти со оштетувања на црниот дроб

Севкупно, фармакокинетиката на МРА и МРАГ била релативно непроменета од паренхимните заболувања на црниот дроб кај испитаници-доброволци со алкохолна цироза, кај кои мусорphenolate mofetil бил администриран перорално или интравенски. Влијанието на заболувањата на црниот дроб на овие процеси веројатно зависи од карактеристиките на самата болест. Хепаталните заболувања со преобладајќи билијарни оштетувања, како што е примарната билијарна цироза, можат да манифестираат различен ефект.

Постари пациенти (≥ 65 години)

Фармакокинетиката кај постарите пациенти не е евалуирана.

5.3 Претклинички податоци за безбедноста на лекот

Хематопоезискиот и лимфниот систем биле примарни системи каде се манифестирале токсиколошките ефекти на мусорphenolate mofetil во студиите изведени кај стаорци, глвци, кучиња и мајмуни. Овие ефекти биле регистрирани при системски експозициони нивоа кои се еквивалентни или помали од оние при клиничка експозиција на препорачаната доза од 2



g/ден кај пациентите со ренални трансплантанти. Гастроинтестиналните ефекти биле регистрирани кај кучињата при системско експозиционо ниво еквивалентно или помало од клиничката експозиција на препорачаните дози. Гастроинтестинални и ренални ефекти (дехидратација) биле исто така регистрирани и кај мајмуните со највисоката применета доза (системско експозиционо ниво еквивалентно или повисоко од клиничката експозиција). Не клиничкиот токсиколошки профил на *mycophenolate mofetil* одговара на несаканите дејства регистрирани во клинички студии изведени со луѓе, поради што можат да се изведат порелевантни податоци за безбедносниот профил на лекот кај оваа популација пациенти (види дел 4.8. Несакани дејства).

Намалување на фертилноста

Mycophenolate mofetil немал ефект на фертилитетот кај машките стаорци при негова перорална администрација во дози до 20 mg/kg/ден. Системската експозиција на оваа доза е за 2 до 3 пати поголема од клиничката експозиција на препорачаната клиничка доза од 2 g/ден кај пациентите со ренални трансплантанти и за 1.3-2 пати поголема од клиничката експозиција на препорачаната клиничка доза од 3 g/ден кај пациенти со кардијални трансплантанти. Во репродуктивните студии спроведени кај женки стаорци, пероралните дози од 4.5 mg/kg/ден предизвикале малформации (вклучувајќи анофталмија, агнација и хидроцефалија) во првата генерација новородени во отсуство на знаци за токсичност за мајката. Системската експозиција на оваа доза е 0,5 пати помала од клиничката експозиција на препорачаната доза од 2 g/kg/ден кај пациентите со ренални трансплантанти, односно за 0,3 пати помала од препорачаната клиничка доза од 3 g/ден за пациентите со кардијални трансплантанти. Не се регистрирани ефекти на фертилитетот или репродуктивните параметри кај женките или наредните последователни генерации.

Тератогеност

Во тератолошките студии кај стаорци и зајаци регистрирана е појава на фетална ресорпција и малформации кај стаорците со дозата од 6 mg/kg/ден (вклучувајќи анофталмија, агнација и хидроцефалија), односно кај зајаци со дозата од 90 mg/kg/ден (кардиоваскуларни и ренални аномалии, како што се кардијална и ренална ектопија, дијафрагматска и умбиликална хернија), без присуство на знаци за токсичност за мајката. Системската експозиција на ова ниво е приближно еквивалентна или помала за 0,5 пати од клиничката експозиција на препорачаната клиничка доза од 2 g/ден за пациентите со ренални трансплантанти и приближно за 0,3 пати помала од клиничката експозиција на препорачаните клинички дози од 3 g/ден за пациентите со кардијални трансплантанти (види дел 4.6 Бременост и доење).

Друго

Во експерименталните модели, *mycophenolate mofetil* не бил тумороген. Највисоката тестирана доза во анималните канцерогени студии била за приближно 2-3 пати поголема од системската експозиција (AUC или C_{max}) кај пациентите со ренални трансплантанти при употреба на препорачаната доза од 2 g/ден, односно за 1.3-2 пати поголема од системската експозиција (AUC или C_{max}) регистрирана кај пациентите со кардијални трансплантанти со примена на препорачаната клиничка доза од 3 g/ден. Двата генотоксични теста (лимфом кај глушец/тимидин киназа тест и микронуклеусен тест на аберации кај глушец) укажуваат на потенцијал на (AUC или C_{max}) да предизвикува хромозомска нестабилност при повисоки цитотоксични дозни нивоа. Во другите генотоксични тестови (бактериски мутационен тест, СНО клеточен хромозомски абериционен тест) не е регистрирана мутагена активност на *mycophenolate mofetil*.



6.0 Фармацевтски податоци

6.1 Листа на ексципиенси

CellCept капсула: прежелатинозен пченкарен скроб, кроскармелоза натриум, поливидон (К-90), магнезиум стеарат.

Сидот на капсулата: желатин, индиго кармин (E132), жолт железо оксид (E172), црвен железо оксид (E172), титаниум диоксид (E171), црн железо оксид (E172), калиум хидроксид, шелак

CellCept таблета: микрокристална целулоза, поливидон (К-90), кроскармелоза натриум, магнезиум стеарат.

Обвивка на таблетата: хидроксипропилметилцелулоза, хидроксипропилцелулоза, титаниум диоксид (E171), полиетилен гликол 400, индиго кармин, алуминиум lake (132), црн железо оксид (E172).

6.2 Инкомпатибилност

Нема податоци.

6.3 Рок на траење

Три (3) години од датумот на производство.

Да не се употребува после истекувањето на рокот на употреба.

6.4 Начин на чување

CellCept капсули: Да не се чуваат на температура повисока од 25°C, да се чуваат во оригинално пакување

CellCept таблети: Да не се чуваат на температура повисока од 25°C, да се чуваат во оригинално пакување

ЛЕКОТ ДА СЕ ЧУВА НА МЕСТА НЕДОСТАПНИ ЗА ДЕЦА!

6.5 Природа и содржина на пакувањето

100 x капсули 250 mg/кутија

50 x таблети 500 mg/кутија

6.6 Инструкции за употреба, ракување и отстранување на неупотребените производи

Лекот не смее да се користи по истекување на рокот на употреба назначен на пакувањето.

CellCept за перорално администрирање

Поради тоа што mусорphenolate mofetil покажал тератогени ефекти кај сторци и зајаци, CellCept таблетите не смеат да се кршат, а CellCept капсулите не смеат да се отвараат или кршат. Да се избегнува инхалирање или директен контакт на кожата или мукозните мембрани со прашокот кој го содржат CellCept капсулите. Доколку дојде до таков контакт, веднаш да се измие со сапун и вода; очите да се измијат со чешминска вода.



Неупотребените лекови да се отстранат согласно законската регулатива.

7. Носител на одобрението за ставање на лекот во промет
РОШ МАКЕДОНИЈА ДООЕЛ Скопје

8. Броеви на одобренијата за ставање на лекот во промет
CellCept caps 250mg
Реф.бр.15-9184/08
21.10.2008

CellCept tbl 500mg
Реф.бр.15-9185/08
21.10.2008

9. Датум на првото одобрение за ставање на лекот во промет и датум на последното обновено одобрение
01.09.2003година.
21.10.2008година.

10. Датум на последната ревизија на текстот
Септември, 2011.



