

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CellCept 250 mg kapsułki.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda kapsułka zawiera 250 mg mykofenolanu mofetylu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda.

CellCept kapsułki: podłużne, niebiesko-brązowe, oznakowane czarnym napisem „CellCept 250” na szczycie kapsułki i znakiem firmowym na trzonie kapsułki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

CellCept jest stosowany w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami w profilaktyce ostrego odrzucania przeszczepów u biorców allogenicznych przeszczepów nerek, serca lub wątroby.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem CellCept powinno być rozpoczynane i kontynuowane przez lekarzy doświadczonych w prowadzeniu pacjentów po przeszczepieniu narządów.

Stosowanie po przeszczepieniu nerki:

Dorośli: doustne podawanie produktu CellCept należy rozpocząć w ciągu 72 godzin po transplantacji. Dawka zalecana u pacjentów po przeszczepieniu nerki wynosi 1 g podawana dwa razy na dobę (dawka dobową 2 g).

Dzieci i młodzież (w wieku od 2 do 18 lat): zalecana dawka mykofenolanu mofetylu wynosi 600 mg/m^2 podawane doustnie dwa razy na dobę (maksymalnie do 2 g na dobę). CellCept w kapsułkach powinien być przepisywany tylko pacjentom, których powierzchnia ciała wynosi co najmniej $1,25 \text{ m}^2$. Pacjenci, których powierzchnia ciała wynosi od $1,25$ do $1,5 \text{ m}^2$ mogą mieć przepisywany CellCept w dawce 750 mg dwa razy na dobę (dawka dobową 1,5 g). Pacjenci, którzy mają powierzchnię ciała powyżej $1,5 \text{ m}^2$ mogą mieć przepisywany CellCept w kapsułkach w dawce 1 g dwa razy na dobę. W tej grupie wiekowej w porównaniu z dorosłymi niektóre działania niepożądane występują z większą częstością (patrz punkt 4.8), dlatego może być potrzebne czasowe zmniejszenie dawki lub przerwanie podawania leku; należy wziąć pod uwagę istotne czynniki kliniczne, włączając w to nasilenie reakcji.

Dzieci (<2 lata): dostępne są ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu u dzieci poniżej 2 lat. Dane są niewystarczające do określenia zalecanego dawkowania, dlatego stosowanie leku w tej grupie wiekowej nie jest zalecane.

Stosowanie po przeszczepieniu serca:

Dorośli: doustne podawanie produktu CellCept należy rozpocząć w ciągu pierwszych 5 dni po transplantacji. Dawka zalecana u pacjentów po przeszczepieniu serca wynosi 1,5 g podawana dwa razy na dobę (dawka dobową 3 g).

Dzieci: brak danych dotyczących dzieci po przeszczepieniu serca.

Stosowanie po przeszczepieniu wątroby:

Dorośli: CellCept doustnie należy podawać w ciągu pierwszych 4 dni po transplantacji wątroby, doustne podawanie produktu CellCept należy rozpocząć, gdy tylko może być tolerowane. Zalecana doustna dawka u pacjentów po przeszczepieniu wątroby wynosi 1,5 g dwa razy na dobę (dawka dobową 3 g).

Dzieci: brak danych dotyczących dzieci po przeszczepieniu wątroby.

Stosowanie u osób w podeszłym wieku (≥ 65 lat): zalecana dawka wynosząca 1 g podawana dwa razy na dobę u pacjentów po przeszczepieniu nerki i 1,5 g dwa razy na dobę u pacjentów po przeszczepieniu serca lub wątroby odpowiednia jest również dla pacjentów w podeszłym wieku.

Stosowanie w niewydolności nerek: u pacjentów po przeszczepieniu nerek z ciężką przewlekłą niewydolnością nerek (przesączanie kłębuszkowe <25 ml/min/1,73 m²), poza okresem bezpośrednio po przeszczepieniu nerki, należy unikać podawania dawki większej niż 1 g podawanej dwa razy na dobę. Chorych tych należy także uważnie obserwować. U pacjentów, u których podjęcie czynności przez przeszczepiony narząd opóźnia się, nie jest wymagana zmiana dawkowania leku (patrz punkt 5.2). Brak jest danych dotyczących pacjentów po przeszczepieniu serca lub wątroby z ciężką przewlekłą niewydolnością nerek.

Stosowanie w ciężkiej niewydolności wątroby: nie ma potrzeby zmiany dawkowania leku u pacjentów po przeszczepieniu nerki z ciężkim uszkodzeniem miąższu wątroby. Brak jest danych dotyczących pacjentów po przeszczepieniu serca z ciężkim uszkodzeniem miąższu wątroby.

Stosowanie podczas epizodu ostrego odrzucania przeszczepu: MPA (kwas mykofenolowy) jest aktywnym metabolitem mykofenolanu mofetylu. Odrzucanie przeszczepionej nerki nie prowadzi do zmian farmakokinetyki MPA; nie jest wymagane zmniejszenie dawki lub przerwanie podawania produktu CellCept. Nie ma podstaw do modyfikacji dawki produktu CellCept po wystąpieniu odrzucania przeszczepionego serca. Brak jest danych dotyczących farmakokinetyki podczas odrzucania przeszczepionej wątroby.

4.3 Przeciwwskazania

Obserwowano występowanie reakcji nadwrażliwości po podaniu produktu CellCept (patrz punkt 4.8). Dlatego stosowanie produktu CellCept jest przeciwwskazane u pacjentów z nadwrażliwością na mykofenolan mofetylu lub kwas mykofenolowy.

Stosowanie produktu CellCept jest przeciwwskazane u kobiet karmiących piersią (patrz punkt 4.6).

Informacje dotyczące stosowania leku w czasie ciąży i zaleceń dotyczących antykoncepcji, patrz punkt 4.6.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

U pacjentów, u których stosuje się leczenie immunosupresyjne w postaci terapii skojarzonej, w tym produktem CellCept, zwiększone jest ryzyko rozwoju chłoniaków i innych nowotworów, szczególnie skóry (patrz punkt 4.8). Ryzyko wystąpienia choroby nowotworowej wydaje się być bardziej związane z intensywnością i długością leczenia niż z podawaniem określonego leku. Głównym zaleceniem służącym zmniejszeniu ryzyka wystąpienia nowotworu skóry jest ograniczenie narażenia skóry na działanie promieni słonecznych i UV przez stosowanie odzieży ochronnej oraz filtrów przeciwsłonecznych o wysokim wskaźniku ochrony.

Pacjenci otrzymujący produkt CellCept powinni zostać poinformowani o konieczności natychmiastowego zgłoszenia jakichkolwiek objawów zakażenia, niespodziewanego wystąpienia siniaków, krwawienia lub innych objawów upośledzenia czynności szpiku.

U pacjentów leczonych immunosupresyjnie, także produktem CellCept, stwierdzono występowanie zwiększonego ryzyka zakażeń oportunistycznych (bakteryjnych, grzybiczych, wirusowych oraz pasożytniczych), zakażeń zakończonych zgonem oraz sepsy (patrz punkt 4.8). Wśród zakażeń oportunistycznych należy wymienić związaną z wirusem BK nefropatię oraz związaną z wirusem JC postępującą wieloogniskową leukoencefalopatię (PML). Wymienione powyżej zakażenia są często związane z dużym całkowitym obciążeniem immunosupresyjnym i mogą prowadzić do ciężkich lub zagrażających życiu stanów, które lekarz powinien uwzględnić w diagnostyce różnicowej u pacjentów leczonych immunosupresyjnie, u których stwierdzono pogarszającą się czynność nerek lub objawy neurologiczne.

Pacjentów otrzymujących produkt CellCept należy monitorować w kierunku neutropenii, która może być związana z samym podawaniem produktu CellCept, leczeniem towarzyszącym, zakażeniami wirusowymi lub wynikać ze współistnienia tych czynników. Pacjenci leczeni produktem CellCept w pierwszym miesiącu powinni mieć wykonywane pełne badanie morfologiczne krwi raz w tygodniu, w drugim i trzecim miesiącu leczenia dwa razy na miesiąc, a następnie raz w miesiącu, aż do końca pierwszego roku. W razie wystąpienia neutropenii (bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych $<1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$), może być właściwe przerwanie bądź całkowite zaprzestanie podawania produktu CellCept.

Stwierdzano przypadki wybiórczej aplazji czerwonych krwinek (PRCA) u pacjentów leczonych produktem CellCept w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi. Nie wiadomo w jaki sposób mykofenolan mofetylu wywołuje PRCA. Redukcja dawki lub przerwanie leczenia produktem CellCept może doprowadzić do ustąpienia PRCA. Zmiany w leczeniu lekiem CellCept można wprowadzać tylko zachowując właściwą opiekę nad biorcami, aby zminimalizować ryzyko odrzucenia przeszczepu (patrz punkt 4.8).

Pacjenci powinni zostać poinformowani o możliwości zmniejszonej skuteczności szczepień w trakcie leczenia produktem CellCept. Należy unikać stosowania żywych atenuowanych szczepionek (patrz punkt 4.5). Szczepienie przeciwko wirusowi grypy może być korzystne. Należy wziąć pod uwagę krajowe zalecenia dotyczące szczepień przeciwko wirusowi grypy.

Podawanie produktu CellCept było związane ze zwiększoną częstością występowania objawów niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, w tym rzadkich przypadków owrzodzeń, krwawień i perforacji, dlatego u chorych z czynnym, poważnym procesem chorobowym dotyczącym przewodu pokarmowego, CellCept powinien być stosowany ze szczególną ostrożnością.

CellCept jest inhibitorem IMPDH (dehydrogenazy inozynomonofosforanu). Na podstawie teoretycznych przesłanek należy go unikać u chorych z rzadkim, wrodzonym niedoborem transferazy hipoksantynowo-guaninowo-fosforybozylowej (HGPRT), czyli w zespole Lesch-Nyhana lub Kelley-Seegmiller.

Nie należy podawać produktu leczniczego CellCept jednocześnie z azatiopryną, gdyż nie prowadzono badań dotyczących wpływu takiego skojarzenia leków.

W związku z istotnym zmniejszeniem wartości AUC dla MPA pod wpływem podawania cholestyraminy, należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania produktu CellCept i leków, które mają wpływ na krążenie jelitowo-wątrobowe, gdyż istnieje wtedy potencjalne niebezpieczeństwo zmniejszenia skuteczności produktu CellCept.

Nie określono stosunku ryzyka do korzyści dla skojarzonego stosowania mykofenolanu mofetylu z takrolimusem lub syrolimusem (patrz także punkt 4.5).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Acyklowir: podczas jednoczesnego podawania mykofenolanu mofetylu i acyklowiru obserwowano większe stężenia w osoczu acyklowiru w porównaniu z sytuacją, gdy acyklowir był podawany oddzielnie. Zmiany farmakokinetyki (zwiększenie stężenia MPAG o 8%) MPAG (fenolowego glukuronidu MPA) były minimalne i nie mają znaczenia klinicznego. Ponieważ w przypadku zaburzenia czynności nerek dochodzi do zwiększenia w osoczu zarówno stężenia MPAG, jak i acyklowiru, możliwe jest dla mykofenolanu mofetylu i acyklowiru jak też jego proleku – walacyklowiru, konkurowanie o sekrecję cewkową i w konsekwencji dalsze zwiększenie ich stężenia.

Leki zobojętniające sok żołądkowy oraz inhibitory pompy protonowej (z ang. PPI): zaobserwowano zmniejszenie ekspozycji kwasu mykofenolowego (MPA), gdy produkt CellCept podawano z lekami zobojętniającymi kwas żołądkowy, takimi jak wodorotlenek magnezu i glinu, i inhibitorami pompy protonowej, w tym lanzoprazolem i pantoprazolem. Nie stwierdzono istotnych różnic, kiedy porównywano odsetek odrzucania przeszczepu czy utraty przeszczepu u pacjentów stosujących produkt CellCept równocześnie z inhibitorami pompy protonowej i bez tych inhibitorów. Te wyniki można ekstrapolować na wszystkie leki zobojętniające sok żołądkowy, ponieważ zmniejszenie ekspozycji podczas jednoczesnego podawania produktu CellCept z wodorotlenkiem magnezu i glinu było znacznie mniejsze niż wtedy, gdy produkt CellCept podawano z inhibitorami pompy protonowej.

Cholestyramina: jednorazowe podanie dawki 1,5 g mykofenolanu mofetylu zdrowym ochotnikom, leczonym uprzednio cholestyraminą w dawce 4 g trzy razy na dobę przez 4 dni, spowodowało zmniejszenie o 40% wartości pola pod krzywą (AUC) dla MPA (patrz punkt 4.4 oraz punkt 5.2). Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania produktu CellCept i cholestyraminy, gdyż istnieje potencjalne niebezpieczeństwo zmniejszenia skuteczności produktu CellCept.

Leki wpływające na krążenie jelitowo-wątrobowe: należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania produktu CellCept i leków, które mają wpływ na krążenie jelitowo-wątrobowe, gdyż istnieje potencjalne niebezpieczeństwo zmniejszenia skuteczności produktu CellCept.

Cyklosporyna A: mykofenolan mofetylu nie wywiera wpływu na farmakokinetykę cyklosporyny A (CsA). Natomiast w przypadku zaprzestania jego stosowania w skojarzeniu z cyklosporyną, należy spodziewać się zwiększenia wartości AUC MPA o około 30%.

Gancyklowir: opierając się na wynikach badania dotyczącego podawania pojedynczej zalecanej doustnej dawki mykofenolanu mofetylu oraz dożylnego podawania gancyklowiru oraz znanym wpływie zaburzenia czynności nerek na farmakokinetykę produktu CellCept (patrz punkt 4.2) i gancyklowiru, należy oczekiwać, że jednoczesne podanie obu leków (konkurujących ze sobą o wydzielanie cewkowe) spowoduje zwiększenie stężenia MPAG i gancyklowiru w surowicy. Nie należy spodziewać się istotnego zaburzenia farmakokinetyki MPA i dlatego nie jest wymagana zmiana dawkowania produktu CellCept. U chorych z niewydolnością nerek otrzymujących jednocześnie CellCept i gancyklowir lub jego prolek walgancyklowir, należy dokładnie przestrzegać zaleceń dotyczących dawkowania gancyklowiru, a pacjenci powinni być uważnie monitorowani.

Doustne leki antykoncepcyjne: Jednoczesne podanie produktu CellCept nie wpływa na farmakokinetykę oraz farmakodynamikę doustnych leków antykoncepcyjnych (patrz również punkt 5.2).

Ryfampicyna: u pacjentów nieprzyjmujących również cyklosporyny, jednoczesne podawanie produktu CellCept i ryfampicyny powoduje zmniejszoną o 18% do 70% ekspozycję (AUC_{0-12}) na MPA. W przypadku równoczesnego podawania ryfampicyny, należy monitorować ekspozycję na MPA i odpowiednio dostosować dawkę produktu leczniczego CellCept, w celu utrzymania efektu klinicznego.

Syrolimus: u pacjentów po przeszczepieniu nerki, jednoczesne podawanie produktu CellCept i CsA powodowało zmniejszoną o 30 do 50% ekspozycję na MPA w porównaniu do pacjentów otrzymujących syrolimus w skojarzeniu z podobnymi dawkami produktu CellCept (patrz również punkt 4.4).

Sewelamer: w przypadku jednoczesnego podawania produktu CellCept z sewelamerem obserwowano zmniejszenie wartości C_{max} i AUC_{0-12} MPA o odpowiednio 30% i 25%, nie stwierdzono żadnych następstw klinicznych (np. odrzucanie przeszczepu). Pomimo tego, zaleca się podawanie produktu CellCept przynajmniej jedną godzinę przed zażyciem lub trzy godziny po przyjęciu sewelameru w celu zminimalizowania wpływu na wchłanianie MPA. Brak danych dotyczących jednoczesnego podawania produktu CellCept z innymi niż sewelamer lekami wiążącymi fosforany.

Trimetoprim/sulfametoksazol: nie obserwowano wpływu na biodostępność MPA.

Norfloksacyna i metronidazol: u zdrowych ochotników nie obserwowano znaczących interakcji w przypadku jednoczesnego podania produktu CellCept z norfloksacyną lub metronidazolem. Natomiast skojarzenie norfloksacyny z metronidazolem skutkowało zmniejszeniem ekspozycji na MPA o około 30% po podaniu pojedynczej dawki produktu leczniczego CellCept.

Ciprofloksacyna i amoksycylina w połączeniu z kwasem klawulanowym: obserwowano zmniejszenie stężenia minimalnego MPA o około 50% u biorców przeszczepu nerki w okresie bezpośrednio po doustnym przyjęciu ciprofloksacyny lub amoksycyliny w połączeniu z kwasem klawulanowym. Ten wpływ zmniejszał się w miarę trwania antybiotykoterapii i ustępował w ciągu kilku dni po jej zakończeniu. Zmiany w stężeniu minimalnym nie muszą ściśle odzwierciedlać zmian w całkowitej ekspozycji na MPA. Z tego względu, zasadniczo nie są konieczne zmiany dawkowania produktu CellCept, gdy nie stwierdza się klinicznych objawów zaburzenia czynności przeszczepu. Mimo to, należy prowadzić ścisłą obserwację kliniczną podczas terapii skojarzonej oraz przez krótki okres po zakończeniu antybiotykoterapii.

Takrolimus: u pacjentów po przeszczepieniu wątroby, u których rozpoczęto podawanie produktu CellCept i takrolimusu, wartości AUC i C_{max} MPA, aktywnego metabolitu leku CellCept, nie zostały znacząco zmienione przez jednoczesne podanie takrolimusu. Jednakże stwierdzono zwiększenie wartości AUC dla takrolimusu o około 20%, po wielokrotnym podaniu dawek produktu CellCept (1,5 g dwa razy na dobę) pacjentom otrzymującym takrolimus. Natomiast u pacjentów po przeszczepieniu nerki CellCept wydaje się nie wpływać na stężenie takrolimusu (patrz również punkt 4.4).

Inne interakcje: jednoczesne podawanie probenecidu i mykofenolanu mofetylu powoduje u małą trzykrotnie zwiększoną wartość AUC dla MPAG. Inne leki, o których wiadomo, że podlegają wydzielaniu cewkowemu mogą zatem konkurować z MPAG o ten mechanizm wydzielania, co może prowadzić do zwiększenia stężenia MPAG w osoczu lub stężenia wspomnianego leku wydzielanego drogą sekrecji cewkowej.

Żywe szczepionki: nie należy stosować żywych szczepionek u chorych z zaburzoną odpowiedzią immunologiczną. Wytwarzanie przeciwciał w odpowiedzi na inne szczepionki może być zmniejszona (patrz również punkt 4.4).

4.6 wpływ na płodność, ciążę i laktację

Terapia produktem CellCept powinna być rozpoczynana po otrzymaniu negatywnego wyniku testu ciążowego. Przed rozpoczęciem leczenia produktem CellCept, w trakcie leczenia i przez 6 tygodni po odstawieniu leku powinna być stosowana skuteczna antykoncepcja (patrz punkt 4.5). Pacjentka powinna zostać poinformowana o potrzebie zgłoszenia się do lekarza, w przypadku zauważenia objawów ciąży.

Stosowanie produktu CellCept nie jest wskazane w okresie ciąży i powinno zostać ograniczone do przypadków, kiedy nie jest możliwy inny rodzaj terapii. CellCept może być stosowany u kobiet w ciąży jedynie wtedy, kiedy potencjalne korzyści ze stosowania leku przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu. Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania produktu CellCept u kobiet w ciąży. U dzieci pacjentek przyjmujących CellCept w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi w czasie ciąży, zgłaszano jednak przypadki wrodzonych wad rozwojowych, w tym wady rozwojowe uszu, np. nieprawidłowo uformowane ucho zewnętrzne/środkowe lub jego brak. Zgłaszano przypadki samoistnych poronień u pacjentek przyjmujących CellCept. Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały reprodukcyjną toksyczność leku (patrz punkt 5.3).

Zostało wykazane, że, mykofenolan mofetylu jest wydzielany do mleka samic karmiących szczurów. Nie ma danych dotyczących przenikania leku do pokarmu kobiecego. Ze względu na możliwość wystąpienia poważnych działań niepożądanych wywołanych przez mykofenolan mofetylu u dzieci karmionych piersią, stosowanie produktu CellCept jest przeciwwskazane u kobiet karmiących piersią (patrz punkt 4.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Właściwości farmakodynamiczne i obserwowane działania niepożądane wskazują na małe prawdopodobieństwo istnienia takiego wpływu.

4.8 Działania niepożądane

Następujące działania niepożądane odpowiadają niepożądanym reakcjom na lek, opisywanym w badaniach klinicznych:

Do najważniejszych objawów niepożądanych występujących w czasie leczenia produktem CellCept w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami należą biegunka, leukopenia, posocznica i wymioty, stwierdzono także częstsze występowanie pewnych zakażeń (patrz punkt 4.4).

Nowotwory:

U chorych, u których stosuje się leczenie immunosupresyjne w postaci terapii skojarzonej, w tym produktem CellCept, jest zwiększone ryzyko wystąpienia chłoniaków i innych nowotworów, szczególnie skóry (patrz punkt 4.4). Choroba limfoproliferacyjna lub chłoniak rozwinęły się u 0,6% chorych otrzymujących CellCept (2 g lub 3 g na dobę) w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi, w kontrolowanych badaniach klinicznych po przeszczepieniu nerki (dane dotyczące 2 g), po przeszczepieniu serca lub wątroby, prowadzonych co najmniej 1 rok. Raka skóry non-melanoma rozpoznano u 3,6% chorych, inne nowotwory u 1,1% chorych. Dane 3 letnie na temat bezpieczeństwa stosowania leku u chorych po przeszczepieniu nerki lub serca nie wykazują nieoczekiwanych zmian w częstości występowania nowotworów w stosunku do wyników jednorocznych. Pacjenci po przeszczepieniu wątroby obserwowani byli co najmniej 1 rok lecz krócej niż 3 lata.

Infekcje oportunistyczne:

U wszystkich pacjentów po transplantacji jest zwiększone ryzyko wystąpienia zakażeń oportunistycznych, które zwiększa się w miarę zwiększania całkowitego działania immunosupresyjnego (patrz punkt 4.4). W kontrolowanych badaniach klinicznych u chorych po przeszczepieniu nerki (dane dotyczące 2 g), serca i wątroby, otrzymujących CellCept (2 g lub 3 g na dobę) w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi, w czasie co najmniej jednorocznej obserwacji, najczęstszymi infekcjami oportunistycznymi były: zakażenie skóry i śluzówek *Candida*, wiremia i objawowe zakażenie wirusem CMV, zakażenie wirusem *Herpes simplex*. Wiremia i objawowe zakażenie wirusem CMV wystąpiły u 13,5% chorych.

Dzieci i młodzież (w wieku od 2 do 18 lat):

W badaniu klinicznym, do którego włączono 92 pacjentów w wieku od 2 do 18 lat, którym podawano CellCept doustnie w dawce 600 mg/m² dwa razy na dobę, typ i częstość działań niepożądanych leku były w zasadzie podobne do obserwowanych u dorosłych przyjmujących 1 g produktu CellCept dwa

razy na dobę. Następujące działania niepożądane związane z leczeniem były jednak częstsze w populacji pediatrycznej, szczególnie u dzieci poniżej 6 lat, w porównaniu z dorosłymi: biegunka, posocznica, leukopenia, niedokrwistość, zakażenia.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat):

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat) zazwyczaj są narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych leku z powodu immunosupresji. U pacjentów w podeszłym wieku, u których CellCept stanowi składową złożonego schematu immunosupresji, znacznie zwiększone, w porównaniu z młodszymi chorymi, może być ryzyko wystąpienia pewnych zakażeń (w tym narządowej postaci zakażenia wirusem CMV), krwawienia z przewodu pokarmowego oraz obrzęku płuc.

Inne działania niepożądane leku:

W tabeli poniżej zebrane są działania niepożądane, prawdopodobnie lub możliwe związane z podaniem produktu CellCept, opisywane u $\geq 1/10$ lub u $\geq 1/100$ do $< 1/10$ pacjentów leczonych produktem CellCept w kontrolowanych badaniach klinicznych po przeszczepieniu nerki (dane dotyczące 2 g), serca lub wątroby.

Działania niepożądane, prawdopodobnie lub możliwe związane z podaniem produktu CellCept, opisywane u chorych leczonych produktem CellCept w skojarzeniu z cyklosporyną oraz kortykosteroidami, po przeszczepieniu nerki, serca lub wątroby

W poszczególnych układach narządów działania niepożądane zostały uporządkowane w następujących kategoriach: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$); nieznana częstość (nie istnieją dostępne dane). W poszczególnych kategoriach częstości występowania, działania niepożądane zostały uporządkowane według malejącej ciężkości przebiegu.

Układy organizmu		Działania niepożądane
Infekcje i infestacje	Bardzo często	Posocznica, kandydoza przewodu pokarmowego, zakażenie dróg moczowych, zakażenie wirusem opryszczki zwykłej, półpasiec
	Często	Zapalenie płuc, grypa, zakażenie dróg oddechowych, moniliaza układu oddechowego, zakażenie przewodu pokarmowego, kandydoza, zapalenie przewodu pokarmowego, infekcja, zapalenie oskrzeli, zapalenie gardła, zapalenie zatok, grzybicze zakażenie skóry, kandydoza skóry, kandydoza pochwy, zapalenie błony śluzowej nosa
Nowotwory łagodne, złośliwe, niespecyficzne (cysty, polipy)	Bardzo często	-
	Często	Rak skóry, łagodne nowotwory skóry
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	Bardzo często	Leukopenia, trombocytopenia, niedokrwistość
	Często	Pancytopenia, leukocytoza
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	-
	Często	Kwasica, hiperkaliemia, hipokaliemia, hiperglikemia, hipomagnezemia, hipokalcemia, hipercholesterolemia, hiperlipidemia, hipofosfatemia, hiperurykemia, dna moczowa, jądłowstręt
Zaburzenia psychiczne	Bardzo często	-
	Często	Pobudzenie, stany splątania, depresja, lęk, nieprawidłowe myślenie, bezsenność
Zaburzenia układu	Bardzo często	-

Układy organizmu		Działania niepożądane
nerwowego	Często	Drgawki, wzmożone napięcie mięśni, drżenie, senność, zespół miasteniczny, zawroty głowy, bóle głowy, parestezje, zaburzenie smaku
Zaburzenia serca	Bardzo często	-
	Często	Przyspieszenie czynności serca
Zaburzenia naczyń	Bardzo często	-
	Często	Niedociśnienie, nadciśnienie, rozszerzenie naczyń
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	-
	Często	Wysięk opłucnowy, duszność, kaszel
Zaburzenia przewodu pokarmowego	Bardzo często	Wymioty, ból brzucha, biegunka, nudności
	Często	Krwawienie z przewodu pokarmowego, zapalenie otrzewnej, niedrożność, zapalenie okrężnicy, wrzód żołądka, wrzód dwunastnicy, zapalenie żołądka, zapalenie przełyku, zapalenie jamy ustnej, zaparcie, dyspepsja, wzdęcie, odbijanie
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo często	-
	Często	Zapalenie wątroby, żółtaczką, hiperbilirubinemia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	-
	Często	Przerost skóry, wysypka, trądzik, łysienie
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	Bardzo często	-
	Często	Bóle stawów
Zaburzenia nerek i układu moczowego	Bardzo często	-
	Często	Niewydolność nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	-
	Często	Obrzęk, gorączka, dreszcze, ból, złe samopoczucie, osłabienie
Badania	Bardzo często	-
	Często	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi, zmniejszenie masy ciała

Uwaga: w badaniach III fazy oceniających profilaktykę odrzucania przeszczepu nerki, serca lub wątroby leczonych było (odpowiednio) 501 chorych (2 g produktu CellCept na dobę), 289 (3 g produktu CellCept na dobę) oraz 277 chorych (2 g iv. lub 3 g doustnie na dobę produktu CellCept).

Następujące działania niepożądane opisywano po wprowadzeniu leku na rynek:

Działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych produktem CellCept po wprowadzeniu leku na rynek zbliżone są do objawów stwierdzanych w kontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących chorych po przeszczepieniu nerki, serca lub wątroby. Dodatkowe działania niepożądane obserwowane po wprowadzeniu leku do obrotu opisano poniżej z uwzględnieniem częstości podanej w nawiasach, jeśli była znana.

Układ pokarmowy: przerost dziąseł ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), zapalenie okrężnicy w tym zapalenie okrężnicy wywołane przez wirus CMV ($\geq 1/100$ do $> 1/10$), zapalenie trzustki ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) i atrofia kosmków jelitowych.

Zaburzenia związane z immunosupresją: ciężkie, zagrażające życiu zakażenia, w tym zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, infekcyjne zapalenie wsierdza, gruźlica i zakażenie wywołane przez atypowe *Mycobacterium*. U pacjentów leczonych immunosupresyjnie, również produktem CellCept,

stwierdzano przypadki nefropatii związanej z wirusem BK i postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii związanej z wirusem JC.

Z powodu raportowania agranulocytozy ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) i neutropenii zaleca się regularne monitorowanie chorych leczonych produktem CellCept (patrz punkt 4.4). Raportowano również przypadki niedokrwistości aplastycznej i hamowania czynności szpiku kostnego podczas leczenia produktem CellCept niektóre zakończone zgonem.

Zaburzenia krwi i układu limfatycznego: Zgłaszano przypadki wybiórczej aplazji czerwonych krwinek (PRCA) u pacjentów leczonych produktem CellCept (patrz punkt 4.4). U pacjentów leczonych produktem CellCept, obserwowano pojedyncze przypadki nieprawidłowej morfologii neutrofilów, w tym nabytą anomalię Pelgera-Hueta. Te zmiany nie są związane z upośledzeniem czynności neutrofilów. Zmiany te mogą sugerować „przesunięcie w lewo” linii dojrzewania neutrofilów w badaniach hematologicznych, co może być błędnie interpretowane jako objaw zakażenia u pacjentów z obniżoną odpornością, takich jak pacjenci, którzy przyjmują produkt CellCept.

Nadwrażliwość: raportowano reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioruchowy i reakcje anafilaktyczne.

Wrodzone zaburzenia: szczegółowe informacje, patrz punkt 4.6.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Zgłaszano pojedyncze przypadki choroby śródmiąższowej płuc i włóknienia płuc u pacjentów leczonych produktem CellCept w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi; niektóre z tych przypadków kończyły się zgonem.

4.9 Przedawkowanie

Z badań klinicznych oraz z doświadczeń po wprowadzeniu leku na rynek otrzymano zgłoszenia przedawkowania mykofenolanu mofetylu. W wielu z tych przypadków nie raportowano zdarzeń niepożądanych. W tych przypadkach przedawkowania, w których zgłoszono wystąpienie zdarzeń niepożądanych, zdarzenia te były zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa produktu leczniczego.

Należy spodziewać się, że przedawkowanie mykofenolanu mofetylu może powodować nadmierne hamowanie czynności układu immunologicznego oraz zwiększać wrażliwość na infekcje i powodować hamowanie czynności szpiku kostnego (patrz punkt 4.4). W przypadku rozwinięcia się neutropenii, powinno się przerwać podawanie lub zmniejszyć dawkę produktu CellCept (patrz punkt 4.4).

Nie należy się spodziewać, że za pomocą hemodializy można usunąć klinicznie znaczne ilości MPA i MPAG. Środki wiążące kwasy żółciowe, np. cholestyramina, mogą usunąć MPA poprzez zmniejszanie krążenia jelitowo-wątrobowego leku (patrz punkt 5.2).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, ATC kod L04AA06

Mykofenolan mofetylu jest 2-morfolinoetylowym estrem MPA. MPA jest silnym, selektywnym, niekompetycyjnym i odwracalnym inhibitorem dehydrogenazy inozynomonofosforanu, dlatego hamuje syntezę *de novo* nukleotydów guaninowych bez wbudowywania się w strukturę DNA. Proliferacja limfocytów T oraz B jest wybitnie uzależniona od syntezy puryn *de novo*, podczas gdy komórki innego typu dysponują alternatywnymi drogami syntezy. Dlatego MPA wywiera silniejsze działanie cytostatyczne na limfocyty niż na inne komórki.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym mykofenolanu mofetylu podlega szybkiemu i prawie całkowitemu wchłanianiu, a następnie całkowicie metabolizowany jest do aktywnego metabolitu, MPA. Hamowanie ostrego odrzucania przeszczepionej nerki dowodzi, że immunosupresyjne działanie produktu CellCept jest skorelowane ze stężeniem MPA. Średnia biodostępność podanego doustnie mykofenolanu mofetylu, mierzona wartością pola pod krzywą (AUC) dla MPA wynosi 94% w stosunku do mykofenolanu mofetylu podanego dożylnie. Spożywany jednocześnie pokarm nie ma wpływu na stopień wchłaniania (AUC dla MPA) mykofenolanu mofetylu, podawanego w dawce 1,5 g dwa razy na dobę u pacjentów po przeszczepieniu nerki. Jednak maksymalne stężenie MPA ($MPA C_{max}$) zmniejszone jest o 40% w obecności pokarmu. Po podaniu doustnym nie jest możliwe oznaczenie stężenia mykofenolanu mofetylu w osoczu MPA w klinicznie istotnych stężeniach wiąże się z albuminami osocza w 97%.

W wyniku krążenia jelitowo-wątrobowego, po około 6-12 godzinach od momentu podania leku zwykle występuje drugi szczyt stężenia MPA w osoczu. Wartość AUC dla MPA zmniejsza się o około 40% w przypadku jednoczesnego podawania cholestyraminy (4 g 3 razy na dobę), wskazuje to na znaczący udział krążenia jelitowo-wątrobowego.

MPA jest metabolizowany głównie przy udziale glukuronylotransferazy do fenolowego glukuronidu MPA (MPAG), który nie jest farmakologicznie aktywny.

Lek jest wydalany w niewielkich ilościach (< 1% dawki) jako MPA w moczu. Po podaniu doustnym mykofenolanu mofetylu znakowanego radioizotopem nastąpiło jego całkowite wydalenie, 93% podanej dawki wydalone zostało w moczu, a 6% z kałem. Większa część (około 87%) podanej dawki wydalana jest w moczu w postaci MPAG.

MPA i MPAG w stężeniach stwierdzanych w warunkach klinicznych nie są usuwane za pomocą hemodializy. Jednak, gdy stężenie MPAG w osoczu jest duże (> 100 µg/ml), niewielkie ilości MPAG są usuwane.

We wczesnym okresie po transplantacji (< 40 dni po przeszczepieniu) u chorych po przeszczepieniu nerki, serca lub wątroby średnia wielkość AUC dla MPA jest o około 30% mniejsza i wartość C_{max} o około 40% mniejsza w porównaniu do późnego okresu po transplantacji (3-6 miesięcy po przeszczepieniu).

Zaburzenie czynności nerek:

W badaniu dotyczącym podania pojedynczej dawki leku (każda grupa liczyła 6 osób), średnia osoczowa wartość AUC dla MPA stwierdzana u chorych z ciężką przewlekłą niewydolnością nerek (przesączanie kłębuszkowe < 25 ml/min / 1,73 m²) była o 28-75% większa w porównaniu ze średnimi wartościami obserwowanymi u zdrowych ochotników lub chorych z mniejszym zaburzeniem czynności nerek. Niemniej, średnia wartość AUC dla MPAG po podaniu pojedynczej dawki leku była u chorych z ciężką niewydolnością nerek 3-6 razy większa niż u osób z łagodnym zaburzeniem czynności nerek lub u zdrowych ochotników, co wynika z nerkowej drogi eliminacji MPAG. Nie prowadzono badań dotyczących podawania wielokrotnych dawek mykofenolanu mofetylu chorym z ciężką przewlekłą niewydolnością nerek. Brak jest danych dotyczących pacjentów po przeszczepieniu serca lub wątroby z ciężką przewlekłą niewydolnością nerek.

Opóźniona czynność nerki przeszczepionej:

U chorych, u których podjęcie czynności przez przeszczepioną nerkę było opóźnione, średnia wartość AUC(0-12 h) dla MPA była porównywalna z wartością stwierdzaną u pacjentów bez opóźnionej czynności przeszczepu. Średnia osoczowa wartość AUC(0-12 h) dla MPAG była u nich 2-3 razy większa niż u chorych, u których nie stwierdzono opóźnionej czynności przeszczepu. Możliwe jest przejściowe zwiększenie wolnej frakcji oraz stężenia osoczowego MPA u chorych z opóźnioną czynnością przeszczepionej nerki. Wydaje się, że nie ma potrzeby zmiany dawkowania produktu CellCept.

Zaburzenie czynności wątroby:

U ochotników z alkoholową marskością wątroby, uszkodzenie miększu tego narządu nie miało istotnego wpływu na proces wątrobowego sprzęgania MPA z kwasem glukuronowym. Wpływ choroby wątroby na przebieg tego procesu zależy prawdopodobnie od rodzaju schorzenia. Jednak choroba wątroby z dominującym uszkodzeniem dróg żółciowych, taka jak pierwotna marskość żółciowa, może wykazywać odmienny wpływ.

Dzieci i młodzież (w wieku od 2 do 18 lat):

Parametry farmakokinetyczne oceniono u 49 pacjentów po przeszczepieniu nerki, którzy otrzymywali 600 mg/m² mykofenolanu mofetylu doustnie dwa razy na dobę. Po takiej dawce osiągnięto wartości AUC dla MPA podobne do obserwowanych u pacjentów dorosłych po przeszczepieniu nerki, którzy otrzymywali CellCept w dawce 1 g dwa razy na dobę we wczesnym i późnym okresie po przeszczepie. Wartości AUC dla MPA w tej grupie wiekowej były podobne we wczesnym i późnym okresie po przeszczepie.

Pacjenci w wieku podeszłym (≥ 65 lat):

Farmakokinetyka produktu CellCept nie była formalnie oceniana u osób w wieku podeszłym.

Doustne leki antykoncepcyjne:

Farmakokinetyka doustnych leków antykoncepcyjnych w przypadku jednoczesnego podania produktu CellCept pozostaje niezmienną (patrz również punkt 4.5). Przeprowadzono badanie, w którym 18 kobietom niepoddanym zabiegom transplantacji (nieotrzymującym innych leków immunosupresyjnych) podano jednocześnie CellCept (1 g dwa razy na dobę) oraz doustny złożony lek antykoncepcyjny, zawierający etynyloestradiol (od 0,02 mg do 0,04 mg), lewonorgestrel (od 0,05 mg do 0,15 mg), dezogestrel (0,15 mg) lub gestoden (od 0,05 mg do 0,10 mg). Przez kolejne 3 cykle menstruacyjne CellCept nie wpływał w sposób istotny klinicznie na hamowanie owulacji przez doustne leki antykoncepcyjne. Stężenia LH, FSH oraz progesteronu w surowicy nie zostały znacząco zmienione.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach eksperymentalnych mykofenolan mofetylu nie wykazywał działania rakotwórczego. Ogólna ekspozycja na lek (AUC lub C_{max}), na którą narażone były zwierzęta po podaniu największej z dawek stosowanych w badaniach nad kancerogennym wpływem leku, była od 2 - 3 razy większa od ekspozycji pacjentów po przeszczepieniu nerki po podaniu zalecanej dawki stosowanej w warunkach klinicznych (2 g na dobę) oraz od 1,3 - 2 razy większa od ekspozycji pacjentów po przeszczepieniu serca po podaniu zalecanej dawki stosowanej w warunkach klinicznych (3 g na dobę).

Dwa testy genotoksyczności (*in vitro* – na komórkach chłoniaka mysiego oraz *in vivo* – test mikrojąderekowy na komórkach szpiku myszy) wykazały zdolność mykofenolanu mofetylu do wywoływania aberracji chromosomowych. Efekty te mogą być związane z farmakodynamicznym działaniem mykofenolanu mofetylu tzn. z jego hamującym wpływem na syntezę nukleotydów we wrażliwych komórkach. Inne testy *in vitro* do wykrywania mutacji genowych nie wykazały działania genotoksycznego.

Mykofenolan mofetylu nie wykazał wpływu na płodność samców u szczurów po podaniu doustnej dawki wynoszącej do 20 mg/kg/dobę. Ogólna ekspozycja organizmu po podaniu takiej dawki jest 2 - 3 razy większa niż ekspozycja, do której dochodzi w warunkach klinicznych po podaniu zalecanej dawki 2 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu nerki oraz 1,3 - 2 razy większa niż ekspozycja, do której dochodzi w warunkach klinicznych po podaniu zalecanej dawki 3 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu serca. W badaniach nad ustaleniem wpływu leku na płodność i reprodukcję u samic szczurów wykazano, że podawanie doustnej dawki leku wynoszącej 4,5 mg/kg/dobę powodowało wystąpienie wad wrodzonych w pierwszym pokoleniu (w tym wrodzonego braku oczu, wrodzonego braku żuchwy, wodogłowia) przy braku objawów toksyczności u matki. Ogólna ekspozycja na lek po podaniu takiej dawki stanowiła około połowę ekspozycji występującej w warunkach klinicznych po podaniu dawki wynoszącej 2 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu nerki i około jednej trzeciej ekspozycji po podaniu dawki wynoszącej 3 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu serca. Nie

stwierdzono wpływu na płodność oraz rozrodczość matek ani osobników należących do następnych pokoleń.

W badaniach nad teratogennością (szczury oraz króliki) obumarcie i resorpcja płodu oraz wady wrodzone występowały u szczurów po podaniu dawki wynoszącej 6 mg/kg/dobę (wrodzony brak oczu, wrodzony brak zuchwy oraz wodogłowie) a u królików dawki wynoszącej 90 mg/kg/dobę (wrodzone wady układu sercowo-naczyniowego oraz nerek; takie jak: ektopia serca, ektopia nerek, przepuklina przeponowa i pępkowa) przy braku objawów toksycznych u matki. Ogólna ekspozycja na lek po podaniu tych dawek jest w przybliżeniu równa lub nieco mniejsza od połowy ekspozycji występującej w warunkach klinicznych po podaniu dawki wynoszącej 2 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu nerki oraz jest w przybliżeniu równa jednej trzeciej ekspozycji występującej w warunkach klinicznych po podaniu dawki wynoszącej 3 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu serca.

Zobacz także punkt 4.6.

W badaniach nad toksycznością mykofenolanu mofetylu prowadzonych na szczurach, myszach, psach i małpach stwierdzono, że w pierwszym rzędzie uszkodzeniu ulegały układy krwiotwórczy i limfatyczny. Działanie takie występowało przy ogólnej ekspozycji równej lub mniejszej niż obserwowana w warunkach klinicznych po podaniu leku w zalecanej dawce 2 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu nerki. Objawy ze strony przewodu pokarmowego u psów występowały przy ekspozycji równej lub mniejszej od ekspozycji stwierdzanej w warunkach klinicznych po podaniu zalecanej dawki leku. Objawy ze strony przewodu pokarmowego i nerek wynikające z odwodnienia obserwowano również u małp po podaniu największej dawki leku (ogólna ekspozycja równa lub większa od ekspozycji klinicznej). Profil działań toksycznych mykofenolanu mofetylu stwierdzonych w badaniach na zwierzętach jest zgodny z profilem zdarzeń niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych, które obecnie dostarczają bardziej istotnych danych o bezpieczeństwie stosowania produktu w populacji pacjentów (patrz punkt 4.8).

6. DANE FARMACEUTYCZNE:

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

CellCept kapsułki:
skrobia kukurydziana żelowana
kroscarmeloza sodowa
poliwidon (K-90)
stearynian magnezu

Otoczki kapsulek:
żelatyna
indygokarmin (E132)
żółty tlenek żelaza (E172)
czerwony tlenek żelaza ((E172)
dwutlenek tytanu (E171)
czarny tlenek żelaza (E172)
wodorotlenek potasu
szelak.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

CellCept kapsułki 250 mg: 1 opakowanie zawiera 100 kapsułek (w blisterach po 10 sztuk)
1 opakowanie zawiera 300 kapsułek (w blisterach po 10 sztuk)

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Ze względu na wykazane teratogenne działanie mykofenolanu mofetylu u szczurów i królików, kapsułki CellCept nie powinny być otwierane ani rozgniatane. Należy unikać inhalacji lub bezpośredniego kontaktu zawartości kapsułek ze skórą lub błonami śluzowymi. Jeżeli dojdzie do takiego kontaktu, należy dokładnie umyć skórę wodą z mydłem, oczy należy przemyć zwykłą wodą.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/005/001 CellCept (100 kapsulek)
EU/1/96/005/003 CellCept (300 kapsulek)

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 lutego 1996
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14 lutego 2006

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CellCept 500 mg proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda fiolka zawiera równowartość 500 mg mykofenolanu mofetylu (w postaci chlorowodoru).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji.

Produkt CellCept 500 mg proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji przed podaniem choremu musi być rozpuszczony a następnie rozcieńczony w 5% roztworze glukozy do wlewów dożylnych (patrz punkt 6.6).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt CellCept 500 mg proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji jest wskazany w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami w profilaktyce ostrego odrzucania przeszczepów u biorców allogenicznym przeszczepów nerek lub wątroby.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem CellCept powinno być rozpoczynane i kontynuowane przez lekarzy doświadczonych w prowadzeniu pacjentów po przeszczepieniu narządów.

UWAGA: PRODUKTU CELLCEPT W POSTACI ROZTWORU DO PODAWANIA DOŻYLNIEGO NIGDY NIE NALEŻY PODAWAĆ W SZYBKIM WSTRZYKIĘCIU ANI W BOLUSIE.

Produkt CellCept 500 mg proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji jest alternatywną postacią dla formy doustnej (kapsułki, tabletki oraz proszku do sporządzania zawiesiny doustnej) i może być podawany choremu przez okres do 14 dni. Pierwszą dawkę produktu CellCept 500 mg proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji należy podać choremu w ciągu 24 godzin po transplantacji.

Po przygotowaniu roztworu o stężeniu leku wynoszącym 6 mg/ml, produkt CellCept 500 mg proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji należy podać w powolnym wlewie dożylnym, trwającym 2 godziny. Roztwór może być podany do żyły obwodowej lub centralnej (patrz punkt 6.6).

Stosowanie po przeszczepieniu nerki: Dawka zalecana u pacjentów po przeszczepieniu nerki wynosi 1 g dwa razy na dobę (dawka dobową 2 g).

Stosowanie po przeszczepieniu wątroby: dawka zalecana produktu CellCept podawanego dożylnie u pacjentów po przeszczepieniu wątroby wynosi 1 g dwa razy na dobę (dawka dobową 2 g). Produkt CellCept dożylnie należy podawać w ciągu 4 dni po transplantacji wątroby, doustne podawanie produktu CellCept należy rozpocząć gdy tylko może być tolerowane. Dawka zalecana produktu CellCept podawanego doustnie u pacjentów po przeszczepieniu wątroby wynosi 1,5 g dwa razy na dobę (dawka dobową 3 g).

Stosowanie u dzieci: bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu CellCept do infuzji u dzieci nie zostały ustalone. Niedostępne są dane dotyczące farmakokinetyki produktu CellCept do infuzji u dzieci po przeszczepieniu nerki. Brak jest danych dotyczących farmakokinetyki u dzieci po przeszczepieniu wątroby.

Stosowanie u osób w podeszłym wieku (≥ 65 lat): zalecana dawka wynosząca 1 g dwa razy na dobę u pacjentów po przeszczepieniu nerki lub wątroby odpowiednia jest również dla pacjentów w podeszłym wieku.

Stosowanie w niewydolności nerek: u pacjentów po przeszczepieniu nerek z ciężką przewlekłą niewydolnością nerek (przesączanie kłębuszkowe < 25 ml/min/1,73 m²), poza okresem bezpośrednio po przeszczepieniu nerki, należy unikać podawania dawki większej niż 1 g dwa razy na dobę. Chorych tych należy także uważnie obserwować. U pacjentów, u których podjęcie czynności przez przeszczepiony narząd opóźnia się, nie jest wymagana zmiana dawkowania leku (patrz punkt 5.2). Brak jest danych dotyczących pacjentów po przeszczepieniu wątroby z ciężką, przewlekłą niewydolnością nerek.

Stosowanie w ciężkiej niewydolności wątroby: nie ma potrzeby zmiany dawkowania leku u pacjentów z ciężkim uszkodzeniem miąższu wątroby.

Stosowanie podczas epizodu ostrego odrzucania: MPA (kwas mykofenolowy) jest aktywnym metabolitem mykofenolanu mofetylu. Odrzucanie przeszczepionej nerki nie powoduje zmian farmakokinetyki MPA; nie jest wymagane zmniejszenie dawki lub przerwanie podawania produktu CellCept. Brak jest danych dotyczących farmakokinetyki podczas odrzucania przeszczepionej wątroby.

4.3 Przeciwwskazania

Obserwowano występowanie reakcji nadwrażliwości po podaniu produktu CellCept (patrz punkt 4.8.). Dlatego stosowanie produktu CellCept jest przeciwwskazane u pacjentów z nadwrażliwością na mykofenolan mofetylu lub kwas mykofenolowy. Produkt CellCept 500 mg proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji jest przeciwwskazany u pacjentów z alergią na polisorbat 80.

Stosowanie produktu CellCept jest przeciwwskazane u kobiet karmiących piersią (patrz punkt 4.6).

Informacje dotyczące stosowania leku w czasie ciąży i zaleceń dotyczących antykoncepcji, patrz punkt 4.6.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

U pacjentów, u których stosuje się leczenie immunosupresyjne w postaci terapii skojarzonej, w tym produktem CellCept, zwiększone jest ryzyko rozwoju chłoniaków i innych nowotworów, szczególnie skóry (patrz punkt 4.8). Ryzyko wystąpienia choroby nowotworowej wydaje się być bardziej związane z intensywnością i długością leczenia niż z podawaniem określonego leku. Głównym zaleceniem służącym zmniejszeniu ryzyka wystąpienia nowotworu skóry jest ograniczenie narażenia skóry na działanie promieni słonecznych i UV przez stosowanie odzieży ochronnej oraz filtrów przeciwsłonecznych o wysokim wskaźniku ochrony.

Pacjenci otrzymujący produkt CellCept powinni zostać poinformowani o konieczności natychmiastowego zgłoszenia jakichkolwiek objawów zakażenia, niespodziewanego wystąpienia siniaków, krwawienia lub innych objawów upośledzenia czynności szpiku.

U pacjentów leczonych immunosupresyjnie, także produktem CellCept, stwierdzono występowanie zwiększonego ryzyka zakażeń oportunistycznych (bakteryjnych, grzybiczych, wirusowych oraz pasożytniczych), zakażeń zakończonych zgonem oraz sepsy (patrz punkt 4.8). Wśród zakażeń

oportunistycznych należy wymienić związaną z wirusem BK nefropatię oraz związaną z wirusem JC postępującą wieloogniskową leukoencefalopatię (PML). Wymienione powyżej zakażenia są często związane z dużym całkowitym obciążeniem immunosupresyjnym i mogą prowadzić do ciężkich lub zagrażających życiu stanów, które lekarz powinien uwzględnić w diagnostyce różnicowej u pacjentów leczonych immunosupresyjnie, u których stwierdzono pogarszającą się czynność nerek lub objawy neurologiczne.

Pacjentów otrzymujących produkt CellCept należy monitorować w kierunku neutropenii, która może być związana z samym podawaniem produktu CellCept, leczeniem towarzyszącym, zakażeniami wirusowymi lub wynikać ze współistnienia tych czynników. Pacjenci leczeni produktem CellCept w pierwszym miesiącu powinni mieć wykonywane pełne badanie morfologiczne krwi raz w tygodniu, w drugim i trzecim miesiącu leczenia dwa razy na miesiąc, a następnie raz w miesiącu, aż do końca pierwszego roku. W razie wystąpienia neutropenii (bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$), może być właściwe przerwanie bądź całkowite zaprzestanie podawania produktu CellCept.

Stwierdzano przypadki wybiórczej aplazji czerwonych krwinek (PRCA) u pacjentów leczonych produktem CellCept w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi. Nie wiadomo w jaki sposób mykofenolan mofetylu wywołuje PRCA. Redukcja dawki lub przerwanie leczenia produktem CellCept może doprowadzić do ustąpienia PRCA. Zmiany w leczeniu lekiem CellCept można wprowadzać tylko zachowując właściwą opiekę nad biorcami, aby zminimalizować ryzyko odrzucenia przeszczepu (patrz punkt 4.8).

Pacjenci powinni zostać poinformowani o możliwości zmniejszonej skuteczności szczepień w trakcie leczenia produktem CellCept. Należy unikać stosowania żywych atenuowanych szczepionek (patrz punkt 4.5). Szczepienie przeciwko wirusowi grypy może być korzystne. Należy wziąć pod uwagę krajowe zalecenia dotyczące szczepień przeciwko wirusowi grypy.

Podawanie produktu CellCept było związane ze zwiększoną częstością występowania objawów niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, w tym rzadkich przypadków owrzodzeń, krwawień i perforacji, dlatego u chorych z czynnym, poważnym procesem chorobowym dotyczącym przewodu pokarmowego, CellCept powinien być stosowany ze szczególną ostrożnością.

CellCept jest inhibitorem IMPDH (dehydrogenazy inozynomonofosforanu). Na podstawie teoretycznych przesłanek należy go unikać u chorych z rzadkim, wrodzonym niedoborem transferazy hipoksantynowo-guaninowo-fosforybozylowej (HGPRT), czyli w zespole Lesch-Nyhana lub Kelley-Seegmüllera.

Nie należy podawać produktu leczniczego CellCept jednocześnie z azatiopryną, gdyż nie prowadzono badań dotyczących wpływu takiego skojarzenia leków.

W związku z istotnym zmniejszeniem wartości AUC dla MPA pod wpływem podawania cholestyraminy, należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania produktu CellCept i leków, które mają wpływ na krążenie jelitowo-wątrobowe, gdyż istnieje wtedy potencjalne niebezpieczeństwo zmniejszenia skuteczności produktu CellCept.

Nie określono stosunku ryzyka do korzyści dla skojarzonego stosowania mykofenolanu mofetylu z takrolimusem lub syrolimusem (patrz także punkt 4.5).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczym i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Acyklowir: podczas jednoczesnego podawania mykofenolanu mofetylu i acyklowiru obserwowano większe stężenia w osoczu acyklowiru w porównaniu z sytuacją, gdy acyklowir był podawany oddzielnie. Zmiany farmakokinetyki (zwiększenie stężenia MPAG o 8%) MPAG (fenolowego glukuronidu MPA) były minimalne i nie mają znaczenia klinicznego. Ponieważ w przypadku

zaburzenia czynności nerek dochodzi do zwiększenia w osoczu zarówno stężenia MPAG, jak i acyklowiru, możliwe jest dla mykofenolanu mofetylu i acyklowiru jak też jego proleku – walacyklowiru, konkurowanie o sekrecję cewkową i w konsekwencji dalsze zwiększenie ich stężenia.

Cholestyramina: jednorazowe podanie dawki 1,5 g mykofenolanu mofetylu zdrowym ochotnikom, leczonym uprzednio cholestyraminą w dawce 4 g trzy razy na dobę przez 4 dni, spowodowało zmniejszenie o 40% wartości pola pod krzywą (AUC) dla MPA (patrz punkt 4.4 oraz punkt 5.2). Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania produktu CellCept i cholestyraminy, gdyż istnieje potencjalne niebezpieczeństwo zmniejszenia skuteczności produktu CellCept.

Leki wpływające na krążenie jelitowo-wątrobowe: należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania produktu CellCept i leków, które mają wpływ na krążenie jelitowo-wątrobowe, gdyż istnieje potencjalne niebezpieczeństwo zmniejszenia skuteczności produktu CellCept.

Cyklosporyna A: mykofenolan mofetylu nie wywiera wpływu na farmakokinetykę cyklosporyny A (CsA). Natomiast w przypadku zaprzestania jego stosowania w skojarzeniu z cyklosporyną, należy spodziewać się zwiększenia wartości AUC MPA o około 30%.

Gancyklowir: opierając się na wynikach badania dotyczącego podawania pojedynczej zalecanej doustnej dawki mykofenolanu mofetylu oraz dożylnego podawania gancyklowiru oraz znanym wpływie zaburzenia czynności nerek na farmakokinetykę produktu CellCept (patrz punkt 4.2) i gancyklowiru, należy oczekiwać, że jednoczesne podanie obu leków (konkurujących ze sobą o wydzielanie cewkowe) spowoduje zwiększenie stężenia MPAG i gancyklowiru w surowicy. Nie należy spodziewać się istotnego zaburzenia farmakokinetyki MPA i dlatego nie jest wymagana zmiana dawkowania produktu CellCept. U chorych z niewydolnością nerek otrzymujących jednocześnie CellCept i gancyklowir lub jego prolek walgancyklowir, należy dokładnie przestrzegać zaleceń dotyczących dawkowania gancyklowiru, a pacjenci powinni być uważnie monitorowani.

Doustne leki antykoncepcyjne: Jednoczesne podanie produktu CellCept nie wpływa na farmakokinetykę oraz farmakodynamikę doustnych leków antykoncepcyjnych (patrz również punkt 5.2).

Ryfampicyna: u pacjentów nieprzyjmujących również cyklosporyny, jednoczesne podawanie produktu CellCept i ryfampicyny powoduje zmniejszoną o 18% do 70% ekspozycję (AUC_{0-12}) na MPA. W przypadku równoczesnego podawania ryfampicyny, należy monitorować ekspozycję na MPA i odpowiednio dostosować dawkę produktu leczniczego CellCept, w celu utrzymania efektu klinicznego.

Syrolimus: u pacjentów po przeszczepieniu nerki, jednoczesne podawanie produktu CellCept i CsA powodowało zmniejszoną o 30 do 50% ekspozycję na MPA w porównaniu do pacjentów otrzymujących syrolimus w skojarzeniu z podobnymi dawkami produktu CellCept (patrz również punkt 4.4).

Sewelamer: w przypadku jednoczesnego podawania produktu CellCept z sewelamerem obserwowano zmniejszenie wartości C_{max} i AUC_{0-12} MPA o odpowiednio 30% i 25%, nie stwierdzono żadnych następstw klinicznych (np. odrzucanie przeszczepu). Pomimo tego, zaleca się podawanie produktu CellCept przynajmniej jedną godzinę przed zażyciem lub trzy godziny po przyjęciu sewelameru w celu zminimalizowania wpływu na wchłanianie MPA. Brak danych dotyczących jednoczesnego podawania produktu CellCept z innymi niż sewelamer lekami wiążącymi fosforany.

Trimetoprim/sulfametoksazol: nie obserwowano wpływu na biodostępność MPA.

Norfloksacyna i metronidazol: u zdrowych ochotników nie obserwowano znaczących interakcji w przypadku jednoczesnego podania produktu CellCept z norfloksacyną lub metronidazolem. Natomiast

skojarzenie norfloksacyny z metronidazolem skutkowało zmniejszeniem ekspozycji na MPA o około 30% po podaniu pojedynczej dawki produktu leczniczego CellCept.

Ciprofloksacyna i amoksycylina w połączeniu z kwasem klawulanowym: obserwowano zmniejszenie stężenia minimalnego MPA o około 50% u biorców przeszczepu nerki w okresie bezpośrednio po doustnym przyjęciu ciprofloksacyny lub amoksycyliny w połączeniu z kwasem klawulanowym. Ten wpływ zmniejszał się w miarę trwania antybiotykoterapii i ustępował w ciągu kilku dni po jej zakończeniu. Zmiany w stężeniu minimalnym nie muszą ściśle odzwierciedlać zmian w całkowitej ekspozycji na MPA. Z tego względu, zasadniczo nie są konieczne zmiany dawkowania produktu CellCept, gdy nie stwierdza się klinicznych objawów zaburzenia czynności przeszczepu. Mimo to, należy prowadzić ścisłą obserwację kliniczną podczas terapii skojarzonej oraz przez krótki okres po zakończeniu antybiotykoterapii.

Takrolimus: u pacjentów po przeszczepieniu wątroby, u których rozpoczęto podawanie produktu CellCept i takrolimusu, wartości AUC i C_{max} MPA, aktywnego metabolitu leku CellCept, nie zostały znacząco zmienione przez jednoczesne podanie takrolimusu. Jednakże stwierdzono zwiększenie wartości AUC dla takrolimusu o około 20%, po wielokrotnym podaniu dawek produktu CellCept (1,5 g dwa razy na dobę) pacjentom otrzymującym takrolimus. Natomiast u pacjentów po przeszczepieniu nerki CellCept wydaje się nie wpływać na stężenie takrolimusu (patrz również punkt 4.4).

Inne interakcje: jednoczesne podawanie probenecidu i mykofenolanu mofetylu powoduje u małą trzykrotnie zwiększoną wartość AUC dla MPAG. Inne leki, o których wiadomo, że podlegają wydzielaniu cewkowemu mogą zatem konkurować z MPAG o ten mechanizm wydzielania, co może prowadzić do zwiększenia stężenia MPAG w osoczu lub stężenia wspomnianego leku wydzielanego drogą sekrecji cewkowej.

Żywe szczepionki: nie należy stosować żywych szczepionek u chorych z zaburzoną odpowiedzią immunologiczną. Wytwarzanie przeciwciał w odpowiedzi na inne szczepionki może być zmniejszona (patrz również punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Terapia produktem CellCept powinna być rozpoczynana po otrzymaniu negatywnego wyniku testu ciążowego. Przed rozpoczęciem leczenia produktem CellCept, w trakcie leczenia i przez 6 tygodni po odstawieniu leku powinna być stosowana skuteczna antykoncepcja (patrz punkt 4.5). Pacjentka powinna zostać poinformowana o potrzebie zgłoszenia się do lekarza, w przypadku zauważenia objawów ciąży.

Stosowanie produktu CellCept nie jest wskazane w okresie ciąży i powinno zostać ograniczone do przypadków, kiedy nie jest możliwy inny rodzaj terapii. CellCept może być stosowany u kobiet w ciąży jedynie wtedy, kiedy potencjalne korzyści ze stosowania leku przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu. Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania produktu CellCept u kobiet w ciąży. U dzieci pacjentek przyjmujących CellCept w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi w czasie ciąży, zgłaszano jednak przypadki wrodzonych wad rozwojowych, w tym wady rozwojowe uszu, np. nieprawidłowo uformowane ucho zewnętrzne/środkowe lub jego brak. Zgłaszano przypadki samoistnych poronień u pacjentek przyjmujących CellCept. Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały reprodukcyjną toksyczność leku (patrz punkt 5.3).

Zostało wykazane, że, mykofenolan mofetylu jest wydzielany do mleka samic karmiących szczurów. Nie ma danych dotyczących przenikania leku do pokarmu kobiecego. Ze względu na możliwość wystąpienia poważnych działań niepożądanych wywołanych przez mykofenolan mofetylu u dzieci karmionych piersią, stosowanie produktu CellCept jest przeciwwskazane u kobiet karmiących piersią (patrz punkt 4.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Właściwości farmakodynamiczne i obserwowane działania niepożądane wskazują na małe prawdopodobieństwo istnienia takiego wpływu.

4.8 Działania niepożądane

Następujące działania niepożądane odpowiadają niepożądanym reakcjom na lek, opisywanym w badaniach klinicznych:

Do najważniejszych objawów niepożądanych występujących w czasie leczenia produktem CellCept w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami należą biegunka, leukopenia, posocznica i wymioty, stwierdzono także częstsze występowanie pewnych zakażeń (patrz punkt 4.4). Wykazano, że profil działań niepożądanych związanych z podawaniem produktu CellCept 500 mg proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji jest podobny do formy doustnej.

Nowotwory:

U chorych, u których stosuje się leczenie immunosupresyjne w postaci terapii skojarzonej, w tym produktem CellCept, jest zwiększone ryzyko wystąpienia chłoniaków i innych nowotworów, szczególnie skóry (patrz punkt 4.4). Choroba limfoproliferacyjna lub chłoniak rozwinęły się u 0,6% chorych otrzymujących CellCept (2 g lub 3 g na dobę) w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi, w kontrolowanych badaniach klinicznych po przeszczepieniu nerki (dane dotyczące 2 g), po przeszczepieniu serca lub wątroby, prowadzonych co najmniej 1 rok. Raka skóry non-melanoma rozpoznano u 3,6% chorych, inne nowotwory u 1,1% chorych. Dane 3 letnie na temat bezpieczeństwa stosowania leku u chorych po przeszczepieniu nerki lub serca nie wykazują nieoczekiwanych zmian w częstości występowania nowotworów w stosunku do wyników jednorocznych. Pacjenci po przeszczepieniu wątroby obserwowani byli co najmniej 1 rok lecz krócej niż 3 lata.

Infekcje oportunistyczne:

U wszystkich pacjentów po transplantacji jest zwiększone ryzyko wystąpienia zakażeń oportunistycznych, które zwiększa się w miarę zwiększania całkowitego działania immunosupresyjnego (patrz punkt 4.4). W kontrolowanych badaniach klinicznych u chorych po przeszczepieniu nerki (dane dotyczące 2 g), serca i wątroby, otrzymujących CellCept (2 g lub 3 g na dobę) w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi, w czasie co najmniej jednorocznej obserwacji, najczęstszymi infekcjami oportunistycznymi były: zakażenie skóry i śluzówek *Candida*, wiremia i objawowe zakażenie wirusem CMV, zakażenie wirusem *Herpes simplex*. Wiremia i objawowe zakażenie wirusem CMV wystąpiły u 13,5% chorych.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat):

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat) zazwyczaj są narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych leku z powodu immunosupresji. U pacjentów w podeszłym wieku, u których CellCept stanowi składową złożonego schematu immunosupresji, znacznie zwiększone, w porównaniu z młodszymi chorymi, może być ryzyko wystąpienia pewnych zakażeń (w tym narządowej postaci zakażenia wirusem CMV), krwawienia z przewodu pokarmowego oraz obrzęku płuc.

Inne działania niepożądane leku:

Następujące dane dotyczą bezpieczeństwa zastosowania produktu CellCept podawanego doustnie u pacjentów po przeszczepieniu nerki. Dane dotyczące pacjentów po przeszczepieniu wątroby dotyczą dożylnego podawania produktu CellCept przez 14 dni, następnie przez kolejne dni podawanego doustnie. W tabeli poniżej zebrane są działania niepożądane, prawdopodobnie lub możliwie związane z podaniem produktu CellCept, opisywane u $\geq 1/10$ lub u $\geq 1/100$ do $< 1/10$ pacjentów leczonych produktem CellCept w kontrolowanych badaniach klinicznych po przeszczepieniu nerki (dane dotyczące 2 g) lub wątroby.

Działania niepożądane, prawdopodobnie lub możliwe związane z podaniem produktu CellCept, opisywane u chorych leczonych produktem CellCept w skojarzeniu z cyklosporyną oraz kortykosteroidami, po przeszczepieniu nerki lub wątroby.

W poszczególnych układach narządów działania niepożądane zostały uporządkowane w następujących kategoriach: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$); nieznana częstość (nie istnieją dostępne dane). W poszczególnych kategoriach częstości występowania, działania niepożądane zostały uporządkowane według malejącej ciężkości przebiegu.

Układy organizmu		Działania niepożądane
Infekcje i infestacje	Bardzo często	Posocznica, kandydoza przewodu pokarmowego, zakażenie dróg moczowych, zakażenie wirusem opryszczki zwykłej, półpasiec
	Często	Zapalenie płuc, grypa, zakażenie dróg oddechowych, moniliaza układu oddechowego, zakażenie przewodu pokarmowego, kandydoza, zapalenie przewodu pokarmowego, infekcja, zapalenie oskrzeli, zapalenie gardła, zapalenie zatok, grzybicze zakażenie skóry, kandydoza skóry, kandydoza pochwy, zapalenie błony śluzowej nosa
Nowotwory łagodne, złośliwe, niespecyficzne (cysty, polipy)	Bardzo często	-
	Często	Rak skóry, łagodne nowotwory skóry
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	Bardzo często	Leukopenia, trombocytopenia, niedokrwistość
	Często	Pancytopenia, leukocytoza
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	-
	Często	Kwasica, hiperkaliemia, hipokaliemia, hiperglikemia, hipomagnezemia, hipokalcemia, hipercholesterolemia, hiperlipidemia, hipofosfatemia, jadłowstręt
Zaburzenia psychiczne	Bardzo często	-
	Często	Depresja, nieprawidłowe myślenie, bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	-
	Często	Drgawki, wzmożone napięcie mięśni, drżenie, senność, bóle głowy, parestezje,
Zaburzenia serca	Bardzo często	-
	Często	Przyspieszenie czynności serca
Zaburzenia naczyń	Bardzo często	-
	Często	Niedociśnienie, nadciśnienie, rozszerzenie naczyń
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	-
	Często	Wysięk opłucnowy, duszności, kaszel
Zaburzenia przewodu pokarmowego	Bardzo często	Wymioty, ból brzucha, biegunka, nudności
	Często	Krwawienie z przewodu pokarmowego, zapalenie otrzewnej, niedrożność, zapalenie okrężnicy, wrzód żołądka, wrzód dwunastnicy, zapalenie żołądka, zapalenie przełyku, zapalenie jamy ustnej, zaparcie, dyspepsja, wzdęcie
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo często	-
	Często	Zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	-
	Często	Wysypka, trądzik, łysienie

Układy organizmu		Działania niepożądane
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	Bardzo często	-
	Często	Bóle stawów
Zaburzenia nerek i układu moczowego	Bardzo często	-
	Często	Niewydolność nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	-
	Często	Obrzęk, gorączka, dreszcze, ból, złe samopoczucie, osłabienie
Badania	Bardzo często	-
	Często	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi, zmniejszenie masy ciała

Uwaga: w badaniach III fazy oceniających profilaktykę odrzucania przeszczepu nerki, serca lub wątroby leczonych było (odpowiednio) 501 chorych (2 g produktu CellCept na dobę), 289 (3 g produktu CellCept na dobę) oraz 277 chorych (2 g iv. lub 3 g doustnie na dobę produktu CellCept).

Działaniami niepożądanymi związanymi z podaniem leku do żyły obwodowej były zapalenie żyły i zakrzepica; objawy te obserwowano u 4% pacjentów otrzymujących CellCept 500 mg proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji.

Następujące działania niepożądane opisywano po wprowadzeniu leku na rynek:

Działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych produktem CellCept po wprowadzeniu leku na rynek zbliżone są do objawów stwierdzanych w kontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących chorych po przeszczepieniu nerki, serca lub wątroby. Dodatkowe działania niepożądane obserwowane po wprowadzeniu leku do obrotu opisano poniżej z uwzględnieniem częstości podanej w nawiasach, jeśli była znana.

Układ pokarmowy: przerost dziąseł ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), zapalenie okrężnicy w tym zapalenie okrężnicy wywołane przez wirus CMV ($\geq 1/100$ do $> 1/10$), zapalenie trzustki ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) i atrofia kosmków jelitowych.

Zaburzenia związane z immunosupresją: ciężkie, zagrażające życiu zakażenia, w tym zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, infekcyjne zapalenie wsierdza, gruźlica i zakażenie wywołane przez atypowe *Mycobacterium*. U pacjentów leczonych immunosupresyjnie, również produktem CellCept, stwierdzano przypadki nefropatii związanej z wirusem BK i postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii związanej z wirusem JC.

Z powodu raportowania agranulocytozy ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) i neutropenii zaleca się regularne monitorowanie chorych leczonych produktem CellCept (patrz punkt 4.4). Raportowano również przypadki niedokrwistości aplastycznej i hamowania czynności szpiku kostnego podczas leczenia produktem CellCept niektóre zakończone zgonem.

Zaburzenia krwi i układu limfatycznego: Zgłaszano przypadki wybiórczej aplazji czerwonych krwinek (PRCA) u pacjentów leczonych produktem CellCept (patrz punkt 4.4). U pacjentów leczonych produktem CellCept, obserwowano pojedyncze przypadki nieprawidłowej morfologii neutrofilów, w tym nabytą anomalię Pelgera-Hueta. Te zmiany nie są związane z upośledzeniem czynności neutrofilów. Zmiany te mogą sugerować „przesunięcie w lewo” linii dojrzenia neutrofilów w badaniach hematologicznych, co może być błędnie interpretowane jako objaw zakażenia u pacjentów z obniżoną odpornością, takich jak pacjenci, którzy przyjmują produkt CellCept.

Nadwrażliwość: raportowano reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioruchowy i reakcje anafilaktyczne.

Wrodzone zaburzenia: szczegółowe informacje, patrz punkt 4.6.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Zgłaszano pojedyncze przypadki choroby śródmiąższowej płuc i włókienia płuc u pacjentów leczonych produktem CellCept w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi; niektóre z tych przypadków kończyły się zgonem.

4.9 Przedawkowanie

Z badań klinicznych oraz z doświadczeń po wprowadzeniu leku na rynek otrzymano zgłoszenia przedawkowania mykofenolanu mofetylu. W wielu z tych przypadków nie raportowano zdarzeń niepożądanych. W tych przypadkach przedawkowania, w których zgłoszono wystąpienie zdarzeń niepożądanych, zdarzenia te były zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa produktu leczniczego.

Należy spodziewać się, że przedawkowanie mykofenolanu mofetylu może powodować nadmierne hamowanie czynności układu immunologicznego oraz zwiększać wrażliwość na infekcje i powodować hamowanie czynności szpiku kostnego (patrz punkt 4.4). W przypadku rozwinięcia się neutropenii, powinno się przerwać podawanie lub zmniejszyć dawkę produktu CellCept (patrz punkt 4.4).

Nie należy się spodziewać, że za pomocą hemodializy można usunąć klinicznie znaczne ilości MPA i MPAG. Środki wiążące kwasy żółciowe, np. cholestyramina, mogą usunąć MPA poprzez zmniejszanie krążenia jelitowo-wątrobowego leku (patrz punkt 5.2).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, ATC kod L04AA06

Mykofenolan mofetylu jest 2-morfolinoetylowym estrem MPA. MPA jest silnym, selektywnym, niekompetycyjnym i odwracalnym inhibitorem dehydrogenazy inozynomonofosforanu, dlatego hamuje syntezę *de novo* nukleotydów guaninowych bez wbudowywania się w strukturę DNA. Proliferacja limfocytów T oraz B jest wybitnie uzależniona od syntezy puryn *de novo*, podczas gdy komórki innego typu dysponują alternatywnymi drogami syntezy. Dlatego MPA wywiera silniejsze działanie cytostatyczne na limfocyty niż na inne komórki.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu dożylnym mykofenolan mofetylu jest szybko i całkowicie metabolizowany do aktywnego metabolitu, kwasu mykofenolowego (MPA). MPA w stężeniach stwierdzanych w warunkach klinicznych wiąże się z albuminami osocza w 97%. Substancja macierzysta, mykofenolan mofetylu, jest stale wykrywalna w osoczu podczas infuzji dożylniej, natomiast po podaniu doustnym jej stężenie pozostaje poniżej granicy wykrywalności (0,4 µg/ml).

W wyniku krążenia jelitowo-wątrobowego, po około 6-12 godzinach od momentu podania leku zwykle występuje drugi szczyt stężenia MPA w osoczu. Wartość AUC dla MPA zmniejsza się o około 40% w przypadku jednoczesnego podawania cholestyraminy (4 g 3 razy na dobę), wskazuje to na znaczący udział krążenia jelitowo-wątrobowego w kinetyce leku.

MPA jest metabolizowany głównie przy udziale glukuronylotransferazy do fenolowego glukuronidu MPA (MPAG), który nie posiada aktywności farmakologicznej.

Lek jest wydalany w niewielkich ilościach (< 1% dawki) jako MPA w moczu. Po podaniu doustnym mykofenolanu mofetylu znakowanego radioizotopem nastąpiło jego całkowite wydalenie, 93%

podanej dawki wydalone zostało w moczu, a 6% z kałem. Większa część (około 87%) podanej dawki wydalana jest w moczu w postaci MPAG.

MPA i MPAG w stężeniach stwierdzanych w warunkach klinicznych nie są usuwane za pomocą hemodializy. Jednak, gdy stężenie MPAG w osoczu jest duże ($> 100 \mu\text{g/ml}$), niewielkie ilości MPAG są usuwane.

We wczesnym okresie po transplantacji (< 40 dni po przeszczepieniu) u chorych po przeszczepieniu nerki, serca lub wątroby średnia wielkość AUC dla MPA jest o około 30% mniejsza i wartość C_{max} o około 40% mniejsza w porównaniu do późnego okresu po transplantacji (3-6 miesięcy po przeszczepieniu). Wartości AUC dla MPA osiągane po dożylnym podaniu produktu CellCept 1 g dwa razy na dobę u pacjentów po przeszczepieniu nerki we wczesnym okresie po transplantacji są porównywalne z wartościami osiąganymi po podaniu produktu CellCept 1 g dwa razy na dobę doustnie. U pacjentów po przeszczepieniu wątroby, którym podawano produkt CellCept doustnie w dawce 1 g dwa razy na dobę, a następnie doustnie w dawce 1,5 g dwa razy na dobę, wartości AUC dla MPA były podobne do wartości uzyskiwanych u pacjentów po przeszczepieniu nerki otrzymujących produkt CellCept w dawce 1 g dwa razy na dobę.

Zaburzenie czynności nerek:

W badaniu dotyczącym podania pojedynczej dawki leku (każda grupa liczyła 6 osób), średnia osoczowa wartość AUC dla MPA stwierdzana u chorych z ciężką przewlekłą niewydolnością nerek (przesączanie kłębuszkowe $< 25 \text{ ml/min} / 1,73 \text{ m}^2$) była o 28-75% większa w porównaniu ze średnimi wartościami obserwowanymi u zdrowych ochotników lub chorych z mniejszym zaburzeniem czynności nerek. Niemniej, średnia wartość AUC dla MPAG po podaniu pojedynczej dawki leku była u chorych z ciężką niewydolnością nerek 3-6 razy większa niż u osób z łagodnym zaburzeniem czynności nerek lub u zdrowych ochotników, co wynika z nerkowej drogi eliminacji MPAG. Nie prowadzono badań dotyczących podawania wielokrotnych dawek mykofenolanu mofetylu chorym z ciężką przewlekłą niewydolnością nerek. Brak jest danych dotyczących pacjentów po przeszczepieniu serca lub wątroby z ciężką przewlekłą niewydolnością nerek.

Opóźniona czynność nerki przeszczepionej:

U chorych, u których podjęcie czynności przez przeszczepioną nerkę było opóźnione, średnia wartość AUC(0-12 h) dla MPA była porównywalna z wartością stwierdzaną u pacjentów bez opóźnionej czynności przeszczepu. Średnia osoczowa wartość AUC(0-12 h) dla MPAG była u nich 2-3 razy większa niż u chorych, u których nie stwierdzono opóźnionej czynności przeszczepu. Możliwe jest przejściowe zwiększenie wolnej frakcji oraz stężenia osoczowego MPA u chorych z opóźnioną czynnością przeszczepionej nerki. Wydaje się, że nie ma potrzeby zmiany dawkowania produktu CellCept.

Zaburzenie czynności wątroby:

U ochotników z alkoholową marskością wątroby, uszkodzenie mięszu tego narządu nie miało istotnego wpływu na proces wątrobowego sprzęgania MPA z kwasem glukuronowym. Wpływ choroby wątroby na przebieg tego procesu zależy prawdopodobnie od rodzaju schorzenia. Jednak choroba wątroby z dominującym uszkodzeniem dróg żółciowych, taka jak pierwotna marskość żółciowa, może wykazywać odmienny wpływ.

Pacjenci w wieku podeszłym (≥ 65 lat):

Farmakokinetyka produktu CellCept nie była formalnie oceniana u osób w wieku podeszłym.

Doustne leki antykoncepcyjne:

Farmakokinetyka doustnych leków antykoncepcyjnych w przypadku jednoczesnego podania produktu CellCept pozostaje niezmienną (patrz również punkt 4.5). Przeprowadzono badanie, w którym 18 kobietom niepoddanym zabiegom transplantacji (nieotrzymującym innych leków immunosupresyjnych) podano jednocześnie CellCept (1 g dwa razy na dobę) oraz doustny złożony lek antykoncepcyjny, zawierający etynyloestradiol (od 0,02 mg do 0,04 mg), lewonorgestrel (od 0,05 mg do 0,15 mg), dezogestrel (0,15 mg) lub gestoden (od 0,05 mg do 0,10 mg). Przez kolejne 3 cykle menstruacyjne CellCept nie wpływał w sposób istotny klinicznie na hamowanie owulacji przez

doustne leki antykoncepcyjne. Stężenia LH, FSH oraz progesteronu w surowicy nie zostały znacząco zmienione.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach eksperymentalnych mykofenolan mofetylu nie wykazywał działania rakotwórczego. Ogólna ekspozycja na lek (AUC lub C_{max}), na którą narażone były zwierzęta po podaniu największej z dawek stosowanych w badaniach nad kancerogennym wpływem leku była od 2 - 3 razy większa od ekspozycji pacjentów po przeszczepieniu nerki w następstwie zalecanej dawki stosowanej w warunkach klinicznych (2 g na dobę).

Dwa testy genotoksyczności (*in vitro* – na komórkach chłoniaka mysiego oraz *in vivo* – test mikrojaderkowy na komórkach szpiku myszy) wykazały zdolność mykofenolanu mofetylu do wywoływania aberracji chromosomowych. Efekty te mogą być związane z farmakodynamicznym działaniem mykofenolanu mofetylu tzn. z jego hamującym wpływem na syntezę nukleotydów we wrażliwych komórkach. Inne testy *in vitro* do wykrywania mutacji genowych nie wykazały działania genotoksycznego.

Mykofenolan mofetylu nie wykazał wpływu na płodność samców u szczurów po podaniu doustnej dawki wynoszącej do 20 mg/kg/dobę. Ogólna ekspozycja organizmu po podaniu takiej dawki jest 2-3 razy większa niż ekspozycja, do której dochodzi w warunkach klinicznych po podaniu zalecanej dawki 2 g na dobę. W badaniach nad ustaleniem wpływu leku na płodność i reprodukcję u samic szczurów wykazano, że podawanie doustnej dawki leku wynoszącej 4,5 mg/kg/dobę powodowało wystąpienie wad wrodzonych w pierwszym pokoleniu (w tym wrodzonego braku oczu, wrodzonego braku żuchwy, wodogłowia) przy braku objawów toksyczności u matki. Ogólna ekspozycja na lek po podaniu takiej dawki stanowiła około połowę ekspozycji występującej w warunkach klinicznych po podaniu dawki wynoszącej 2 g na dobę. Nie stwierdzono wpływu na płodność oraz rozrodczość matek ani osobników należących do następnych pokoleń.

W badaniach nad teratogennością (szczury oraz króliki) obumarcie i resorpcja płodu oraz wady wrodzone występowały u szczurów po podaniu dawki wynoszącej 6 mg/kg/dobę (wrodzony brak oczu, wrodzony brak żuchwy oraz wodogłowie) a u królików dawki wynoszącej 90 mg/kg/dobę (wrodzone wady układu sercowo-naczyniowego oraz nerek; takie jak: ektopia serca, ektopia nerek, przepuklina przeponowa i pępkowa) przy braku objawów toksycznych u matki. Ogólna ekspozycja na lek po podaniu tych dawek jest w przybliżeniu równa lub nieco mniejsza od połowy ekspozycji występującej w warunkach klinicznych po podaniu dawki wynoszącej 2 g na dobę.

Zobacz także punkt 4.6.

W badaniach nad toksycznością mykofenolanu mofetylu prowadzonych na szczurach, myszach, psach i małpach stwierdzono, że w pierwszym rzędzie uszkodzeniu ulegały układy krwiotwórczy i limfatyczny. Działanie takie występowało przy ogólnej ekspozycji równej lub mniejszej niż obserwowana w warunkach klinicznych po podaniu leku w zalecanej dawce 2 g na dobę. Objawy ze strony przewodu pokarmowego u psów występowały przy ekspozycji równej lub mniejszej od ekspozycji stwierdzanej w warunkach klinicznych po podaniu zalecanej dawki leku. Objawy ze strony przewodu pokarmowego i nerek wynikające z odwodnienia obserwowano również u małp po podaniu największej dawki leku (ogólna ekspozycja równa lub większa od ekspozycji klinicznej). Profil działań toksycznych mykofenolanu mofetylu stwierdzonych w badaniach na zwierzętach jest zgodny z profilem zdarzeń niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych, które obecnie dostarczają bardziej istotnych danych o bezpieczeństwie stosowania produktu w populacji pacjentów (patrz punkt 4.8).

6. DANE FARMACEUTYCZNE:

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

CellCept 500 mg proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji:
polisorbat 80
kwas cytrynowy
kwas solny
chlorek sodu.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Roztwór produktu CellCept 500 mg proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji nie powinien być mieszany ani podawany równocześnie z innymi lekami lub produktami dożylnymi podawanymi przez ten sam cewnik dożylny.

Produktu CellCept nie należy podawać z innymi produktami leczniczymi, oprócz tych, które są wymienione w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji: 3 lata.

Rozpuszczony lek i roztwór do infuzji: jeżeli roztwór do infuzji nie został przygotowany bezpośrednio przed użyciem, infuzję należy rozpocząć nie później niż w ciągu 3 godzin od rozpuszczenia leku i sporządzenia roztworu do wlewu dożylnego.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji: nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Rozpuszczony lek i roztwór do infuzji: przechowywać w temperaturze 15-30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki 20 ml ze szkła I klasy czystości z szarymi uszczelkami z gumy butylowej oraz aluminiowymi plombami z łatwymi do zdjęcia plastikowymi kapturkami. Produkt CellCept 500 mg proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji dostępny jest w opakowaniach zawierających 4 fiołki.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Przygotowanie roztworu do infuzji (stężenie 6 mg/ml).

Produkt CellCept 500 mg proszek do sporządzenia koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji nie zawiera przeciwbakteryjnych środków konserwujących, dlatego w czasie rozpuszczania leku i rozcieńczania roztworu należy ściśle przestrzegać zasad aseptyki.

Przygotowanie produktu CellCept 500 mg proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji do podania choremu przebiega w dwóch etapach. Pierwszym z nich jest rozpuszczenie leku w 5% roztworze glukozy do wlewów dożylnych, a drugi polega na rozcieńczeniu koncentratu również w 5% roztworze glukozy do wlewów dożylnych.

Poniżej przedstawiono szczegółowy opis przygotowania leku:

Etap 1

- a. Do przygotowania dawki wynoszącej 1 g należy użyć 2 fiołki produktu CellCept 500 mg proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji. Zawartość każdej fiołki należy rozpuścić przez wstrzyknięcie 14 ml 5% roztworu glukozy do wlewów dożylnych.
- b. Fiołką należy delikatnie wstrząsnąć w celu rozpuszczenia leku i otrzymania jasnożółtego roztworu.
- c. Przed dalszym rozcieńczeniem należy sprawdzić, czy w przygotowanym roztworze nie wytrąciły się drobne cząsteczki i czy nie nastąpiła zmiana jego zabarwienia. W razie stwierdzenia wymienionych zjawisk fiołkę należy wyrzucić.

Etap 2

- a. Rozpuszczoną zawartość dwóch fiołek (zawierających około 2 x 15 ml) należy rozcieńczyć następnie w 140 ml 5% roztworu glukozy do wlewów dożylnych. Końcowe stężenie mykofenolanu mofetylu w tak przygotowanym roztworze do infuzji wynosi 6 mg/ml.
- b. Należy sprawdzić czy w roztworze nie wytrąciły się drobne cząsteczki i czy nie nastąpiła zmiana jego zabarwienia. W razie stwierdzenia wymienionych zjawisk roztwór należy wyrzucić.

Jeżeli roztwór do infuzji nie został przygotowany bezpośrednio przed użyciem, infuzję należy rozpocząć nie później niż w ciągu 3 godzin od rozpuszczenia leku i sporządzenia roztworu do infuzji. Roztwór należy przechowywać w temperaturze 15-30°C.

Ze względu na wykazane u szczurów i królików teratogenne działanie leku, należy unikać bezpośredniego kontaktu produktu CellCept 500 mg proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji ze skórą i błonami śluzowymi. W razie wystąpienia takiego kontaktu, skórę należy dokładnie umyć wodą z mydłem a oczy przemyć zwykłą wodą.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/005/005 CellCept (4 fiołki)

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 lutego 1996
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14 lutego 2006

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CellCept 1 g/5 ml proszek do sporządzania zawiesiny doustnej.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda butelka zawiera 35 g mykofenolanu mofetylu w 110 g proszku do sporządzania zawiesiny doustnej. 5 ml sporządzonej zawiesiny zawiera 1 g mykofenolanu mofetylu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

CellCept 1 g/5 ml proszek do sporządzania zawiesiny doustnej jest stosowany w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami w profilaktyce ostrego odrzucania przeszczepów u biorców allogenicznym przeszczepów nerek, serca lub wątroby.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem CellCept powinno być rozpoczynane i kontynuowane przez lekarzy doświadczonych w prowadzeniu pacjentów po przeszczepieniu narządów.

Stosowanie po przeszczepieniu nerki:

Dorośli: doustne podawanie leku CellCept 1 g/5 ml proszek do sporządzania zawiesiny doustnej należy rozpocząć w ciągu 72 godzin po transplantacji. Dawka zalecana u pacjentów po przeszczepieniu nerki wynosi 1 g podawane dwa razy na dobę (dawka dobową 2 g), co oznacza 5 ml zawiesiny doustnej 2 razy na dobę.

Dzieci i młodzież (w wieku od 2 do 18 lat): zalecana dawka leku CellCept 1 g/5 ml proszek do sporządzania zawiesiny doustnej wynosi 600 mg/m² podawana doustnie dwa razy na dobę (maksymalnie do 2 g/10 ml zawiesiny doustnej na dobę). W tej grupie wiekowej w porównaniu z dorosłymi niektóre działania niepożądane występują z większą częstością (patrz punkt 4.8), dlatego może być potrzebne czasowe zmniejszenie dawki lub przerwanie podawania leku; należy wziąć pod uwagę istotne czynniki kliniczne, włączając w to nasilenie reakcji.

Dzieci (< 2 lata): dostępne są ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leku u dzieci poniżej 2 lat. Dane są niewystarczające do określenia zalecanego dawkowania, dlatego stosowanie leku w tej grupie wiekowej nie jest zalecane.

Stosowanie po przeszczepieniu serca:

Dorośli: doustne podawanie leku CellCept należy rozpocząć w ciągu pierwszych 5 dni po transplantacji. Dawka zalecana u pacjentów po przeszczepieniu serca wynosi 1,5 g podawana dwa razy na dobę (dawka dobową 3 g).

Dzieci: brak danych dotyczących dzieci po przeszczepieniu serca.

Stosowanie po przeszczepieniu wątroby:

Dorośli: CellCept doustnie należy podawać w ciągu 4 dni po transplantacji wątroby, doustne podawanie leku CellCept należy rozpocząć, gdy tylko może być tolerowane. Dawka zalecana u pacjentów po przeszczepieniu wątroby wynosi 1,5 g dwa razy na dobę (dawka dobową 3 g).

Dzieci: brak danych dotyczących dzieci po przeszczepieniu wątroby.

Stosowanie u osób w podeszłym wieku (≥ 65 lat): zalecana dawka wynosząca 1 g podawana dwa razy na dobę u pacjentów po przeszczepieniu nerki i 1,5 g dwa razy na dobę u pacjentów po przeszczepieniu serca lub wątroby odpowiednia jest również dla pacjentów w podeszłym wieku.

Stosowanie w niewydolności nerek: u pacjentów po przeszczepieniu nerek z ciężką przewlekłą niewydolnością nerek (przesączanie kłębuszkowe < 25 ml/min/1,73 m²), poza okresem bezpośrednio po przeszczepieniu nerki, należy unikać podawania dawki większej niż 1 g podawanej dwa razy na dobę. Chorych tych należy także uważnie obserwować. U pacjentów, u których podjęcie czynności przez przeszczepiony narząd opóźnia się, nie jest wymagana zmiana dawkowania leku (patrz punkt 5.2). Brak jest danych dotyczących pacjentów po przeszczepieniu serca lub wątroby z ciężką przewlekłą niewydolnością nerek.

Stosowanie w ciężkiej niewydolności wątroby: nie ma potrzeby zmiany dawkowania leku u pacjentów po przeszczepieniu nerki z ciężkim uszkodzeniem miąższu wątroby. Brak jest danych dotyczących pacjentów po przeszczepieniu serca z ciężkim uszkodzeniem miąższu wątroby.

Stosowanie podczas epizodu ostrego odrzucania przeszczepu: MPA (kwas mykofenolowy) jest aktywnym metabolitem mykofenolanu mofetylu. Odrzucanie przeszczepionej nerki nie prowadzi do zmian farmakokinetyki MPA; nie jest wymagane zmniejszenie dawki lub przerwanie podawania produktu CellCept. Nie ma podstaw do modyfikacji dawki produktu CellCept po wystąpieniu odrzucania przeszczepionego serca. Brak jest danych dotyczących farmakokinetyki leku podczas odrzucania przeszczepionej wątroby.

Uwaga

W razie potrzeby CellCept 1 g/5 ml proszek do sporządzania zawiesiny doustnej można podawać przez sondę nosowo-żołądkową o wielkości co najmniej 8 French (wewnętrzna średnica co najmniej 1,7 mm).

4.3 Przeciwwskazania

Obserwowano występowanie reakcji nadwrażliwości po podaniu produktu CellCept (patrz punkt 4.8). Dlatego stosowanie produktu CellCept jest przeciwwskazane u pacjentów z nadwrażliwością na mykofenolan mofetylu lub kwas mykofenolowy.

Stosowanie produktu CellCept jest przeciwwskazane u kobiet karmiących piersią (patrz punkt 4.6).

Informacje dotyczące stosowania leku w czasie ciąży i zaleceń dotyczących antykoncepcji, patrz punkt 4.6.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

U pacjentów, u których stosuje się leczenie immunosupresyjne w postaci terapii skojarzonej, w tym produktem CellCept, zwiększone jest ryzyko rozwoju chłoniaków i innych nowotworów, szczególnie skóry (patrz punkt 4.8). Ryzyko wystąpienia choroby nowotworowej wydaje się być bardziej związane z intensywnością i długością leczenia niż z podawaniem określonego leku. Głównym zaleceniem służącym zmniejszeniu ryzyka wystąpienia nowotworu skóry jest ograniczenie narażenia skóry na działanie promieni słonecznych i UV przez stosowanie odzieży ochronnej oraz filtrów przeciwsłonecznych o wysokim wskaźniku ochrony.

Pacjenci otrzymujący produkt CellCept powinni zostać poinformowani o konieczności natychmiastowego zgłoszenia jakichkolwiek objawów zakażenia, niespodziewanego wystąpienia siniaków, krwawienia lub innych objawów upośledzenia czynności szpiku.

U pacjentów leczonych immunosupresyjnie, także produktem CellCept, stwierdzono występowanie zwiększonego ryzyka zakażeń oportunistycznych (bakteryjnych, grzybiczych, wirusowych oraz pasożytniczych), zakażeń zakończonych zgonem oraz sepsy (patrz punkt 4.8). Wśród zakażeń oportunistycznych należy wymienić związaną z wirusem BK nefropatię oraz związaną z wirusem JC postępującą wieloogniskową leukoencefalopatię (PML). Wymienione powyżej zakażenia są często związane z dużym całkowitym obciążeniem immunosupresyjnym i mogą prowadzić do ciężkich lub zagrażających życiu stanów, które lekarz powinien uwzględnić w diagnostyce różnicowej u pacjentów leczonych immunosupresyjnie, u których stwierdzono pogarszającą się czynność nerek lub objawy neurologiczne.

Pacjentów otrzymujących produkt CellCept należy monitorować w kierunku neutropenii, która może być związana z samym podawaniem produktu CellCept, leczeniem towarzyszącym, zakażeniami wirusowymi lub wynikać ze współistnienia tych czynników. Pacjenci leczeni produktem CellCept w pierwszym miesiącu powinni mieć wykonywane pełne badanie morfologiczne krwi raz w tygodniu, w drugim i trzecim miesiącu leczenia dwa razy na miesiąc, a następnie raz w miesiącu, aż do końca pierwszego roku. W razie wystąpienia neutropenii (bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$), może być właściwe przerwanie bądź całkowite zaprzestanie podawania produktu CellCept.

Stwierdzano przypadki wybiórczej aplazji czerwonych krwinek (PRCA) u pacjentów leczonych produktem CellCept w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi. Nie wiadomo w jaki sposób mykofenolan mofetylu wywołuje PRCA. Redukcja dawki lub przerwanie leczenia produktem CellCept może doprowadzić do ustąpienia PRCA. Zmiany w leczeniu lekiem CellCept można wprowadzać tylko zachowując właściwą opiekę nad biorcami, aby zminimalizować ryzyko odrzucenia przeszczepu (patrz punkt 4.8).

Pacjenci powinni zostać poinformowani o możliwości zmniejszonej skuteczności szczepień w trakcie leczenia produktem CellCept. Należy unikać stosowania żywych atenuowanych szczepionek (patrz punkt 4.5). Szczepienie przeciwko wirusowi grypy może być korzystne. Należy wziąć pod uwagę krajowe zalecenia dotyczące szczepień przeciwko wirusowi grypy.

Podawanie produktu CellCept było związane ze zwiększoną częstością występowania objawów niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, w tym rzadkich przypadków owrzodzeń, krwawień i perforacji, dlatego u chorych z czynnym, poważnym procesem chorobowym dotyczącym przewodu pokarmowego, CellCept powinien być stosowany ze szczególną ostrożnością.

CellCept jest inhibitorem IMPDH (dehydrogenazy inozynomonofosforanu). Na podstawie teoretycznych przesłanek należy go unikać u chorych z rzadkim, wrodzonym niedoborem transferazy hipoksantynowo-guaninowo-fosforybozylowej (HGPRT), czyli w zespole Lesch-Nyhana lub Kelley-Seegmillera.

Nie należy podawać produktu leczniczego CellCept jednocześnie z azatiopryną, gdyż nie prowadzono badań dotyczących wpływu takiego skojarzenia leków.

W związku z istotnym zmniejszeniem wartości AUC dla MPA pod wpływem podawania cholestyraminy, należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania produktu CellCept i leków, które mają wpływ na krążenie jelitowo-wątrobowe, gdyż istnieje wtedy potencjalne niebezpieczeństwo zmniejszenia skuteczności produktu CellCept.

CellCept 1 g/5 ml proszek do sporządzania zawiesiny doustnej zawiera aspartam. Dlatego należy zachować ostrożność w przypadku podawania produktu CellCept 1 g/5 ml proszek do sporządzania zawiesiny doustnej pacjentom z fenylketonurią (patrz punkt 6.1).

Nie określono stosunku ryzyka do korzyści dla skojarzonego stosowania mykofenolanu mofetylu z takrolimusem lub syrolimusem (patrz także punkt 4.5).

Ten produkt leczniczy zawiera sorbitol. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami metabolicznymi przebiegającymi z nietolerancją fruktozy nie powinni stosować tego produktu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Acyklowir: podczas jednoczesnego podawania mykofenolanu mofetylu i acyklowiru obserwowano większe stężenia w osoczu acyklowiru w porównaniu z sytuacją, gdy acyklowir był podawany oddzielnie. Zmiany farmakokinetyki (zwiększenie stężenia MPAG o 8%) MPAG (fenolowego glukuronidu MPA) były minimalne i nie mają znaczenia klinicznego. Ponieważ w przypadku zaburzenia czynności nerek dochodzi do zwiększenia w osoczu zarówno stężenia MPAG, jak i acyklowiru, możliwe jest dla mykofenolanu mofetylu i acyklowiru jak też jego proleku – walacyklowiru, konkurowanie o sekrecję cewkową i w konsekwencji dalsze zwiększenie ich stężenia.

Leki zobojętniające sok żołądkowy oraz inhibitory pompy protonowej (z ang. PPI): zaobserwowano zmniejszenie ekspozycji kwasu mykofenolowego (MPA), gdy produkt CellCept podawano z lekami zobojętniającymi kwas żołądkowy, takimi jak wodorotlenek magnezu i glinu, i inhibitorami pompy protonowej, w tym lanzoprazolem i pantoprazolem. Nie stwierdzono istotnych różnic, kiedy porównywano odsetek odrzucania przeszczepu czy utraty przeszczepu u pacjentów stosujących produkt CellCept równocześnie z inhibitorami pompy protonowej i bez tych inhibitorów. Te wyniki można ekstrapolować na wszystkie leki zobojętniające sok żołądkowy, ponieważ zmniejszenie ekspozycji podczas jednoczesnego podawania produktu CellCept z wodorotlenkiem magnezu i glinu było znacznie mniejsze niż wtedy, gdy produkt CellCept podawano z inhibitorami pompy protonowej.

Cholestyramina: jednorazowe podanie dawki 1,5 g mykofenolanu mofetylu zdrowym ochotnikom, leczonym uprzednio cholestyraminą w dawce 4 g trzy razy na dobę przez 4 dni, spowodowało zmniejszenie o 40% wartości pola pod krzywą (AUC) dla MPA (patrz punkt 4.4 oraz punkt 5.2). Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania produktu CellCept i cholestyraminy, gdyż istnieje potencjalne niebezpieczeństwo zmniejszenia skuteczności produktu CellCept.

Leki wpływające na krążenie jelitowo-wątrobowe: należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania produktu CellCept i leków, które mają wpływ na krążenie jelitowo-wątrobowe, gdyż istnieje potencjalne niebezpieczeństwo zmniejszenia skuteczności produktu CellCept.

Cyklosporyna A: mykofenolan mofetylu nie wywiera wpływu na farmakokinetykę cyklosporyny A (CsA). Natomiast w przypadku zaprzestania jego stosowania w skojarzeniu z cyklosporyną, należy spodziewać się zwiększenia wartości AUC MPA o około 30%.

Gancyklowir: opierając się na wynikach badania dotyczącego podawania pojedynczej zalecanej doustnej dawki mykofenolanu mofetylu oraz dożylnego podawania gancyklowiru oraz znanym wpływie zaburzenia czynności nerek na farmakokinetykę produktu CellCept (patrz punkt 4.2) i gancyklowiru, należy oczekiwać, że jednoczesne podanie obu leków (konkurujących ze sobą o wydzielanie cewkowe) spowoduje zwiększenie stężenia MPAG i gancyklowiru w surowicy. Nie należy spodziewać się istotnego zaburzenia farmakokinetyki MPA i dlatego nie jest wymagana zmiana dawkowania produktu CellCept. U chorych z niewydolnością nerek otrzymujących jednocześnie CellCept i gancyklowir lub jego prolek walgancyklowir, należy dokładnie przestrzegać zaleceń dotyczących dawkowania gancyklowiru, a pacjenci powinni być uważnie monitorowani.

Doustne leki antykoncepcyjne: Jednoczesne podanie produktu CellCept nie wpływa na farmakokinetykę oraz farmakodynamikę doustnych leków antykoncepcyjnych (patrz również punkt 5.2).

Ryfampicyna: u pacjentów nieprzyjmujących również cyklosporyny, jednoczesne podawanie produktu CellCept i ryfampicyny powoduje zmniejszoną o 18% do 70% ekspozycję (AUC_{0-12}) na MPA. W przypadku równoczesnego podawania ryfampicyny, należy monitorować ekspozycję na MPA i odpowiednio dostosować dawkę produktu leczniczego CellCept, w celu utrzymania efektu klinicznego.

Syrolimus: u pacjentów po przeszczepieniu nerki, jednoczesne podawanie produktu CellCept i CsA powodowało zmniejszoną o 30 do 50% ekspozycję na MPA w porównaniu do pacjentów otrzymujących syrolimus w skojarzeniu z podobnymi dawkami produktu CellCept (patrz również punkt 4.4).

Sewelamer: w przypadku jednoczesnego podawania produktu CellCept z sewelamerem obserwowano zmniejszenie wartości C_{max} i AUC_{0-12} MPA o odpowiednio 30% i 25%, nie stwierdzono żadnych następstw klinicznych (np. odrzucanie przeszczepu). Pomimo tego, zaleca się podawanie produktu CellCept przynajmniej jedną godzinę przed zażyciem lub trzy godziny po przyjęciu sewelameru w celu zminimalizowania wpływu na wchłanianie MPA. Brak danych dotyczących jednoczesnego podawania produktu CellCept z innymi niż sewelamer lekami wiążącymi fosforany.

Trimetoprim/sulfametoksazol: nie obserwowano wpływu na biodostępność MPA.

Norfloksacyna i metronidazol: u zdrowych ochotników nie obserwowano znaczących interakcji w przypadku jednoczesnego podania produktu CellCept z norfloksacyną lub metronidazolem. Natomiast skojarzenie norfloksacyny z metronidazolem skutkowało zmniejszeniem ekspozycji na MPA o około 30% po podaniu pojedynczej dawki produktu leczniczego CellCept.

Ciprofloksacyna i amoksycylina w połączeniu z kwasem klawulanowym: obserwowano zmniejszenie stężenia minimalnego MPA o około 50% u biorców przeszczepu nerki w okresie bezpośrednio po doustnym przyjęciu ciprofloksacyny lub amoksycyliny w połączeniu z kwasem klawulanowym. Ten wpływ zmniejszał się w miarę trwania antybiotykoterapii i ustępował w ciągu kilku dni po jej zakończeniu. Zmiany w stężeniu minimalnym nie muszą ściśle odzwierciedlać zmian w całkowitej ekspozycji na MPA. Z tego względu, zasadniczo nie są konieczne zmiany dawkowania produktu CellCept, gdy nie stwierdza się klinicznych objawów zaburzenia czynności przeszczepu. Mimo to, należy prowadzić ścisłą obserwację kliniczną podczas terapii skojarzonej oraz przez krótki okres po zakończeniu antybiotykoterapii.

Takrolimus: u pacjentów po przeszczepieniu wątroby, u których rozpoczęto podawanie produktu CellCept i takrolimusu, wartości AUC i C_{max} MPA, aktywnego metabolitu leku CellCept, nie zostały znacząco zmienione przez jednoczesne podanie takrolimusu. Jednakże stwierdzono zwiększenie wartości AUC dla takrolimusu o około 20%, po wielokrotnym podaniu dawek produktu CellCept (1,5 g dwa razy na dobę) pacjentom otrzymującym takrolimus. Natomiast u pacjentów po przeszczepieniu nerki CellCept wydaje się nie wpływać na stężenie takrolimusu (patrz również punkt 4.4).

Inne interakcje: jednoczesne podawanie probenecidu i mykofenolanu mofetylu powoduje u małą trzykrotnie zwiększoną wartość AUC dla MPAG. Inne leki, o których wiadomo, że podlegają wydzielaniu cewkowemu mogą zatem konkurować z MPAG o ten mechanizm wydzielania, co może prowadzić do zwiększenia stężenia MPAG w osoczu lub stężenia wspomnianego leku wydzielanego drogą sekrecji cewkowej.

Żywe szczepionki: nie należy stosować żywych szczepionek u chorych z zaburzoną odpowiedzią immunologiczną. Wytwarzanie przeciwciał w odpowiedzi na inne szczepionki może być zmniejszona (patrz również punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Terapia produktem CellCept powinna być rozpoczynana po otrzymaniu negatywnego wyniku testu ciążowego. Przed rozpoczęciem leczenia produktem CellCept, w trakcie leczenia i przez 6 tygodni po odstawieniu leku powinna być stosowana skuteczna antykoncepcja (patrz punkt 4.5). Pacjentka powinna zostać poinformowana o potrzebie zgłoszenia się do lekarza, w przypadku zauważenia objawów ciąży.

Stosowanie produktu CellCept nie jest wskazane w okresie ciąży i powinno zostać ograniczone do przypadków, kiedy nie jest możliwy inny rodzaj terapii. CellCept może być stosowany u kobiet w ciąży jedynie wtedy, kiedy potencjalne korzyści ze stosowania leku przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu. Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania produktu CellCept u kobiet w ciąży. U dzieci pacjentek przyjmujących CellCept w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi w czasie ciąży, zgłaszano jednak przypadki wrodzonych wad rozwojowych, w tym wady rozwojowe uszu, np. nieprawidłowo uformowane ucho zewnętrzne/środkowe lub jego brak. Zgłaszano przypadki samoistnych poronień u pacjentek przyjmujących CellCept. Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały reprodukcijną toksyczność leku (patrz punkt 5.3).

Zostało wykazane, że, mykofenolan mofetylu jest wydzielany do mleka samic karmiących szczurów. Nie ma danych dotyczących przenikania leku do pokarmu kobiecego. Ze względu na możliwość wystąpienia poważnych działań niepożądanych wywołanych przez mykofenolan mofetylu u dzieci karmionych piersią, stosowanie produktu CellCept jest przeciwwskazane u kobiet karmiących piersią (patrz punkt 4.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Właściwości farmakodynamiczne i obserwowane działania niepożądane wskazują na małe prawdopodobieństwo istnienia takiego wpływu.

4.8 Działania niepożądane

Następujące działania niepożądane odpowiadają niepożądanym reakcjom na lek, opisywanym w badaniach klinicznych:

Do najważniejszych objawów niepożądanych występujących w czasie leczenia produktem CellCept w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami należą biegunka, leukopenia, posocznica i wymioty, stwierdzono także częstsze występowanie pewnych zakażeń (patrz punkt 4.4).

Nowotwory:

U chorych, u których stosuje się leczenie immunosupresyjne w postaci terapii skojarzonej, w tym produktem CellCept, jest zwiększone ryzyko wystąpienia chłoniaków i innych nowotworów, szczególnie skóry (patrz punkt 4.4). Choroba limfoproliferacyjna lub chłoniak rozwinęły się u 0,6% chorych otrzymujących CellCept (2 g lub 3 g na dobę) w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi, w kontrolowanych badaniach klinicznych po przeszczepieniu nerki (dane dotyczące 2 g), po przeszczepieniu serca lub wątroby, prowadzonych co najmniej 1 rok. Raka skóry non-melanoma rozpoznano u 3,6% chorych, inne nowotwory u 1,1% chorych. Dane 3 letnie na temat bezpieczeństwa stosowania leku u chorych po przeszczepieniu nerki lub serca nie wykazują nieoczekiwanych zmian w częstości występowania nowotworów w stosunku do wyników jednorocznych. Pacjenci po przeszczepieniu wątroby obserwowani byli co najmniej 1 rok lecz krócej niż 3 lata.

Infekcje oportunistyczne:

U wszystkich pacjentów po transplantacji jest zwiększone ryzyko wystąpienia zakażeń oportunistycznych, które zwiększa się w miarę zwiększania całkowitego działania immunosupresyjnego (patrz punkt 4.4). W kontrolowanych badaniach klinicznych u chorych po przeszczepieniu nerki (dane dotyczące 2 g), serca i wątroby, otrzymujących CellCept (2 g lub 3 g na dobę) w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi, w czasie co najmniej jednorocznej

obserwacji, najczęstszymi infekcjami oportunistycznymi były: zakażenie skóry i śluzówek *Candida*, wiremii i objawowe zakażenie wirusem CMV, zakażenie wirusem *Herpes simplex*. Wiremii i objawowe zakażenie wirusem CMV wystąpiły u 13,5% chorych.

Dzieci i młodzież (w wieku od 2 do 18 lat):

W badaniu klinicznym, do którego włączono 92 pacjentów w wieku od 2 do 18 lat, którym podawano CellCept doustnie w dawce 600 mg/m² dwa razy na dobę, typ i częstość działań niepożądanych leku były w zasadzie podobne do obserwowanych u dorosłych przyjmujących 1 g produktu CellCept dwa razy na dobę. Następujące działania niepożądane związane z leczeniem były jednak częstsze w populacji pediatrycznej, szczególnie u dzieci poniżej 6 lat, w porównaniu z dorosłymi: biegunka, posocznica, leukopenia, niedokrwistość, zakażenia.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat):

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat) zazwyczaj są narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych leku z powodu immunosupresji. U pacjentów w podeszłym wieku, u których CellCept stanowi składową złożonego schematu immunosupresji, znacznie zwiększone, w porównaniu z młodszymi chorymi, może być ryzyko wystąpienia pewnych zakażeń (w tym narządowej postaci zakażenia wirusem CMV), krwawienia z przewodu pokarmowego oraz obrzęku płuc.

Inne działania niepożądane leku:

W tabeli poniżej zebrane są działania niepożądane, prawdopodobnie lub możliwe związane z podaniem produktu CellCept, opisywane u ≥1/10 lub u ≥1/100 do <1/10 pacjentów leczonych produktem CellCept w kontrolowanych badaniach klinicznych po przeszczepieniu nerki (dane dotyczące 2 g), serca lub wątroby.

Działania niepożądane, prawdopodobnie lub możliwe związane z podaniem produktu CellCept, opisywane u chorych leczonych produktem CellCept w skojarzeniu z cyklosporyną oraz kortykosteroidami, po przeszczepieniu nerki, serca lub wątroby

W poszczególnych układach narządów działania niepożądane zostały uporządkowane w następujących kategoriach: bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1000 do <1/100); rzadko (≥1/10000 do <1/1000); bardzo rzadko (<1/10000); nieznana częstość (nie istnieją dostępne dane). W poszczególnych kategoriach częstości występowania, działania niepożądane zostały uporządkowane według malejącej ciężkości przebiegu.

Układy organizmu		Działania niepożądane
Infekcje i infestacje	Bardzo często	Posocznica, kandydoza przewodu pokarmowego, zakażenie dróg moczowych, zakażenie wirusem opryszczki zwykłej, półpasiec
	Często	Zapalenie płuc, grypa, zakażenie dróg oddechowych, moniliaza układu oddechowego, zakażenie przewodu pokarmowego, kandydoza, zapalenie przewodu pokarmowego, infekcje, zapalenie oskrzeli, zapalenie gardła, zapalenie zatok, grzybicze zakażenie skóry, kandydoza skóry, kandydoza pochwy, zapalenie błony śluzowej nosa
Nowotwory łagodne, złośliwe, niespecyficzne (cysty, polipy)	Bardzo często	-
	Często	Rak skóry, łagodne nowotwory skóry
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	Bardzo często	Leukopenia, trombocytopenia, niedokrwistość
	Często	Pancytopenia, leukocytoza

Układy organizmu		Działania niepożądane
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	-
	Często	Kwasica, hiperkaliemia, hipokaliemia, hiperglikemia, hipomagnezemia, hipokalcemia, hipercholesterolemia, hiperlipidemia, hipofosfatemia, zwiększenie poziomu kwasu moczowego, hiperurykemia, dna moczowa, jadłowstręt
Zaburzenia psychiczne	Bardzo często	-
	Często	Pobudzenie, stany splątania, depresja, lęk, nieprawidłowe myślenie, bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	-
	Często	Drgawki, wzmożone napięcie mięśni, drżenie, senność, zespół miasteniczny, zawroty głowy, bóle głowy, parestezje, zaburzenie smaku
Zaburzenia serca	Bardzo często	-
	Często	Przyspieszenie czynności serca
Zaburzenia naczyń	Bardzo często	-
	Często	Niedociśnienie, nadciśnienie, rozszerzenie naczyń
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	-
	Często	Wysięk opłucnowy, duszności, kaszel
Zaburzenia przewodu pokarmowego	Bardzo często	Wymioty, ból brzucha, biegunka, nudności
	Często	Krwawienie z przewodu pokarmowego, zapalenie otrzewnej, niedrożność, zapalenie okrężnicy, wrzód żołądka, wrzód dwunastnicy, zapalenie żołądka, zapalenie przełyku, zapalenie jamy ustnej, zaparcie, dyspepsja, wzdęcie, odbijanie
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo często	-
	Często	Zapalenie wątroby, żółtaczką, hiperbilirubinemia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	-
	Często	Przerost skóry, wysypka, trądzik, łysienie
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	Bardzo często	-
	Często	Bóle stawów
Zaburzenia nerek i układu moczowego	Bardzo często	-
	Często	Niewydolność nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	-
	Często	Obrzęk, gorączka, dreszcze, ból, złe samopoczucie, osłabienie
Badania	Bardzo często	-
	Często	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi, zmniejszenie masy ciała

Uwaga: w badaniach III fazy oceniających profilaktykę odrzucania przeszczepu nerki, serca lub wątroby leczonych było (odpowiednio) 501 chorych (2 g produktu CellCept na dobę), 289 (3 g produktu CellCept na dobę) oraz 277 chorych (2 g iv. lub 3 g doustnie na dobę produktu CellCept).

Następujące działania niepożądane opisywano po wprowadzeniu leku na rynek:

Działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych produktem CellCept po wprowadzeniu leku na rynek zbliżone są do objawów stwierdzanych w kontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących chorych po przeszczepieniu nerki, serca lub wątroby. Dodatkowe działania niepożądane

obserwowane po wprowadzeniu leku do obrotu opisano poniżej z uwzględnieniem częstości podanej w nawiasach, jeśli była znana.

Układ pokarmowy: przerost dziąseł ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), zapalenie okrężnicy w tym zapalenie okrężnicy wywołane przez wirus CMV ($\geq 1/100$ do $> 1/10$), zapalenie trzustki ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) i atrofia kosmków jelitowych.

Zaburzenia związane z immunosupresją: ciężkie, zagrażające życiu zakażenia, w tym zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, infekcyjne zapalenie wsierdza, gruźlica i zakażenie wywołane przez atypowe *Mycobacterium*. U pacjentów leczonych immunosupresyjnie, również produktem CellCept, stwierdzano przypadki nefropatii związanej z wirusem BK i postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii związanej z wirusem JC.

Z powodu raportowania agranulocytozy ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) i neutropenii zaleca się regularne monitorowanie chorych leczonych produktem CellCept (patrz punkt 4.4). Raportowano również przypadki niedokrwistości aplastycznej i hamowania czynności szpiku kostnego podczas leczenia produktem CellCept niektóre zakończone zgonem.

Zaburzenia krwi i układu limfatycznego: Zgłaszano przypadki wybiórczej aplazji czerwonych krwinek (PRCA) u pacjentów leczonych produktem CellCept (patrz punkt 4.4). U pacjentów leczonych produktem CellCept, obserwowano pojedyncze przypadki nieprawidłowej morfologii neutrofilów, w tym nabytą anomalię Pelgera-Hueta. Te zmiany nie są związane z upośledzeniem czynności neutrofilów. Zmiany te mogą sugerować „przesunięcie w lewo” linii dojrzewania neutrofilów w badaniach hematologicznych, co może być błędnie interpretowane jako objaw zakażenia u pacjentów z obniżoną odpornością, takich jak pacjenci, którzy przyjmują produkt CellCept.

Nadwrażliwość: raportowano reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioruchowy i reakcje anafilaktyczne.

Wrodzone zaburzenia: szczegółowe informacje, patrz punkt 4.6.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Zgłaszano pojedyncze przypadki choroby śródmiąższowej płuc i włóknienia płuc u pacjentów leczonych produktem CellCept w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi; niektóre z tych przypadków kończyły się zgonem.

4.9 Przedawkowanie

Z badań klinicznych oraz z doświadczeń po wprowadzeniu leku na rynek otrzymano zgłoszenia przedawkowania mykofenolanu mofetylu. W wielu z tych przypadków nie raportowano zdarzeń niepożądanych. W tych przypadkach przedawkowania, w których zgłoszono wystąpienie zdarzeń niepożądanych, zdarzenia te były zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa produktu leczniczego.

Należy spodziewać się, że przedawkowanie mykofenolanu mofetylu może powodować nadmierne hamowanie czynności układu immunologicznego oraz zwiększać wrażliwość na infekcje i powodować hamowanie czynności szpiku kostnego (patrz punkt 4.4). W przypadku rozwinięcia się neutropenii, powinno się przerwać podawanie lub zmniejszyć dawkę produktu CellCept (patrz punkt 4.4).

Nie należy się spodziewać, że za pomocą hemodializy można usunąć klinicznie znaczne ilości MPA i MPAG. Środki wiążące kwasy żółciowe, np. cholestyramina, mogą usunąć MPA poprzez zmniejszanie krążenia jelitowo-wątrobowego leku (patrz punkt 5.2).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, ATC kod L04AA06

Mykofenolan mofetylu jest 2-morfolinoetylowym estrem MPA. MPA jest silnym, selektywnym, niekompetycyjnym i odwracalnym inhibitorem dehydrogenazy inozynomonofosforanu, dlatego hamuje syntezę *de novo* nukleotydów guaninowych bez wbudowywania się w strukturę DNA. Proliferacja limfocytów T oraz B jest wybitnie uzależniona od syntezy puryn *de novo*, podczas gdy komórki innego typu dysponują alternatywnymi drogami syntezy. Dlatego MPA wywiera silniejsze działanie cytotatyczne na limfocyty niż na inne komórki.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym mykofenolan mofetylu podlega szybkiemu i prawie całkowitemu wchłanianiu, a następnie całkowicie metabolizowany jest do aktywnego metabolitu, MPA. Hamowanie ostrego odrzucania przeszczepionej nerki dowodzi, że immunosupresyjne działanie produktu CellCept jest skorelowane ze stężeniem MPA. Średnia biodostępność podanego doustnie mykofenolanu mofetylu, mierzona wartością pola pod krzywą (AUC) dla MPA wynosi 94% w stosunku do mykofenolanu mofetylu podanego dożylnie. Spożywany jednocześnie pokarm nie ma wpływu na stopień wchłaniania (AUC dla MPA) mykofenolanu mofetylu, podawanego w dawce 1,5 g dwa razy na dobę u pacjentów po przeszczepieniu nerki. Jednak maksymalne stężenie MPA ($MPA C_{max}$) zmniejszone jest o 40% w obecności pokarmu. Po podaniu doustnym nie jest możliwe oznaczenie stężenia mykofenolanu mofetylu w osoczu. MPA w klinicznie istotnych stężeniach wiąże się z albuminami osocza w 97%.

W wyniku krążenia jelitowo-wątrobowego, po około 6-12 godzinach od momentu podania leku zwykle występuje drugi szczyt stężenia MPA w osoczu. Wartość AUC dla MPA zmniejsza się o około 40% w przypadku jednoczesnego podawania cholestyraminy (4 g 3 razy na dobę), wskazuje to na znaczący udział krążenia jelitowo-wątrobowego.

MPA jest metabolizowany głównie przy udziale glukuronylotransferazy do fenolowego glukuronidu MPA (MPAG), który nie jest farmakologicznie aktywny.

Lek jest wydalany w niewielkich ilościach (< 1% dawki) jako MPA w moczu. Po podaniu doustnym mykofenolanu mofetylu znakowanego radioizotopem nastąpiło jego całkowite wydalenie, 93% podanej dawki wydalone zostało w moczu, a 6% z kałem. Większa część (około 87%) podanej dawki wydalana jest w moczu w postaci MPAG.

MPA i MPAG w stężeniach stwierdzanych w warunkach klinicznych nie są usuwane za pomocą hemodializy. Jednak, gdy stężenie MPAG w osoczu jest duże (> 100 µg/ml), niewielkie ilości MPAG są usuwane.

We wczesnym okresie po transplantacji (< 40 dni po przeszczepieniu) u chorych po przeszczepieniu nerki, serca lub wątroby średnia wielkość AUC dla MPA jest o około 30% mniejsza i wartość C_{max} o około 40% mniejsza w porównaniu do późnego okresu po transplantacji (3-6 miesięcy po przeszczepieniu).

Zaburzenie czynności nerek:

W badaniu dotyczącym podania pojedynczej dawki leku (każda grupa liczyła 6 osób), średnia osoczowa wartość AUC dla MPA stwierdzana u chorych z ciężką przewlekłą niewydolnością nerek (przesączanie kłębuszkowe < 25 ml/min / 1,73 m²) była o 28-75% większa w porównaniu ze średnimi wartościami obserwowanymi u zdrowych ochotników lub chorych z mniejszym zaburzeniem czynności nerek. Niemniej, średnia wartość AUC dla MPAG po podaniu pojedynczej dawki leku była u chorych z ciężką niewydolnością nerek 3-6 razy większa niż u osób z łagodnym zaburzeniem czynności nerek lub u zdrowych ochotników, co wynika z nerkowej drogi eliminacji MPAG. Nie prowadzono badań dotyczących podawania wielokrotnych dawek mykofenolanu mofetylu chorym z

ciężką przewlekłą niewydolnością nerek. Brak jest danych dotyczących pacjentów po przeszczepieniu serca lub wątroby z ciężką przewlekłą niewydolnością nerek.

Opóźniona czynność nerki przeszczepionej:

U chorych, u których podjęcie czynności przez przeszczepioną nerkę było opóźnione, średnia wartość AUC(0-12 h) dla MPA była porównywalna z wartością stwierdzaną u pacjentów bez opóźnionej czynności przeszczepu. Średnia osoczowa wartość AUC(0-12 h) dla MPAG była u nich 2-3 razy większa niż u chorych, u których nie stwierdzono opóźnionej czynności przeszczepu. Możliwe jest przejściowe zwiększenie wolnej frakcji oraz stężenia osoczowego MPA u chorych z opóźnioną czynnością przeszczepionej nerki. Wydaje się, że nie ma potrzeby zmiany dawkowania produktu CellCept.

Zaburzenie czynności wątroby:

U ochotników z alkoholową marskością wątroby, uszkodzenie miększu tego narządu nie miało istotnego wpływu na proces wątrobowego sprzęgania MPA z kwasem glukuronowym. Wpływ choroby wątroby na przebieg tego procesu zależy prawdopodobnie od rodzaju schorzenia. Jednak choroba wątroby z dominującym uszkodzeniem dróg żółciowych, taka jak pierwotna marskość żółciowa, może wykazywać odmienny wpływ.

Dzieci i młodzież (w wieku od 2 do 18 lat):

Parametry farmakokinetyczne oceniono u 49 pacjentów po przeszczepieniu nerki, którzy otrzymywali 600 mg/m² mykofenolanu mofetylu doustnie dwa razy na dobę. Po takiej dawce osiągnięto wartości AUC dla MPA podobne do obserwowanych u pacjentów dorosłych po przeszczepieniu nerki, którzy otrzymywali CellCept w dawce 1 g dwa razy na dobę we wczesnym i późnym okresie po przeszczepie. Wartości AUC dla MPA w tej grupie wiekowej były podobne we wczesnym i późnym okresie po przeszczepie.

Pacjenci w wieku podeszłym (≥ 65 lat):

Farmakokinetyka produktu CellCept nie była formalnie oceniana u osób w wieku podeszłym.

Doustne leki antykoncepcyjne:

Farmakokinetyka doustnych leków antykoncepcyjnych w przypadku jednoczesnego podania produktu CellCept pozostaje niezmienną (patrz również punkt 4.5). Przeprowadzono badanie, w którym 18 kobietom niepoddanym zabiegom transplantacji (nieotrzymującym innych leków immunosupresyjnych) podano jednocześnie CellCept (1 g dwa razy na dobę) oraz doustny złożony lek antykoncepcyjny, zawierający etynyloestradiol (od 0,02 mg do 0,04 mg), lewonorgestrel (od 0,05 mg do 0,15 mg), dezogestrel (0,15 mg) lub gestoden (od 0,05 mg do 0,10 mg). Przez kolejne 3 cykle menstruacyjne CellCept nie wpływał w sposób istotny klinicznie na hamowanie owulacji przez doustne leki antykoncepcyjne. Stężenia LH, FSH oraz progesteronu w surowicy nie zostały znacząco zmienione.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach eksperymentalnych mykofenolan mofetylu nie wykazywał działania rakotwórczego. Ogólna ekspozycja na lek (AUC lub C_{max}), na którą narażone były zwierzęta po podaniu największej z dawek stosowanych w badaniach nad kancerogennym wpływem leku, była od 2 - 3 razy większa od ekspozycji pacjentów po przeszczepieniu nerki po podaniu zalecanej dawki stosowanej w warunkach klinicznych (2 g na dobę) oraz od 1,3 - 2 razy większa od ekspozycji pacjentów po przeszczepieniu serca po podaniu zalecanej dawki stosowanej w warunkach klinicznych (3 g na dobę).

Dwa testy genotoksyczności (*in vitro* – na komórkach chłoniaka mysiego oraz *in vivo* – test mikrojąderkowy na komórkach szpiku myszy) wykazały zdolność mykofenolanu mofetylu do wywoływania aberracji chromosomowych. Efekty te mogą być związane z farmakodynamicznym działaniem mykofenolanu mofetylu tzn. z jego hamującym wpływem na syntezę nukleotydów we wrażliwych komórkach. Inne testy *in vitro* do wykrywania mutacji genowych nie wykazały działania genotoksycznego.

Mykofenolan mofetylu nie wykazał wpływu na płodność samców u szczurów po podaniu doustnej dawki wynoszącej do 20 mg/kg/dobę. Ogólna ekspozycja organizmu po podaniu takiej dawki jest 2-3 razy większa niż ekspozycja, do której dochodzi w warunkach klinicznych po podaniu zalecanej dawki 2 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu nerki oraz 1,3 - 2 razy większa niż ekspozycja, do której dochodzi w warunkach klinicznych po podaniu zalecanej dawki 3 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu serca. W badaniach nad ustaleniem wpływu leku na płodność i reprodukcję u samic szczurów wykazano, że podawanie doustnej dawki leku wynoszącej 4,5 mg/kg/dobę powodowało wystąpienie wad wrodzonych w pierwszym pokoleniu (w tym wrodzonego braku oczu, wrodzonego braku żuchwy, wodogłowia) przy braku objawów toksyczności u matki. Ogólna ekspozycja na lek po podaniu takiej dawki stanowiła około połowę ekspozycji występującej w warunkach klinicznych po podaniu dawki wynoszącej 2 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu nerki i około jednej trzeciej ekspozycji po podaniu dawki wynoszącej 3 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu serca. Nie stwierdzono wpływu na płodność oraz rozrodczość matek ani osobników należących do następnych pokoleń.

W badaniach nad teratogennością (szczury oraz króliki) obumarcie i resorpcja płodu oraz wady wrodzone występowały u szczurów po podaniu dawki wynoszącej 6 mg/kg/dobę (wrodzony brak oczu, wrodzony brak żuchwy oraz wodogłowie) a u królików dawki wynoszącej 90 mg/kg/dobę (wrodzone wady układu sercowo-naczyniowego oraz nerek; takie jak: ektopia serca, ektopia nerek, przepuklina przeponowa i pępkowa) przy braku objawów toksycznych u matki. Ogólna ekspozycja na lek po podaniu tych dawek jest w przybliżeniu równa lub nieco mniejsza od połowy ekspozycji występującej w warunkach klinicznych po podaniu dawki wynoszącej 2 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu nerki oraz jest w przybliżeniu równa jednej trzeciej ekspozycji występującej w warunkach klinicznych po podaniu dawki wynoszącej 3 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu serca.

Zobacz także punkt 4.6.

W badaniach nad toksycznością mykofenolanu mofetylu prowadzonych na szczurach, myszach, psach i małpach stwierdzono, że w pierwszym rzędzie uszkodzeniu ulegały układy krwiotwórczy i limfatyczny. Działanie takie występowało przy ogólnej ekspozycji równej lub mniejszej niż obserwowana w warunkach klinicznych po podaniu leku w zalecanej dawce 2 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu nerki. Objawy ze strony przewodu pokarmowego u psów występowały przy ekspozycji równej lub mniejszej od ekspozycji stwierdzanej w warunkach klinicznych po podaniu zalecanej dawki leku. Objawy ze strony przewodu pokarmowego i nerek wynikające z odwodnienia obserwowano również u małp po podaniu największej dawki leku (ogólna ekspozycja równa lub większa od ekspozycji klinicznej). Profil działań toksycznych mykofenolanu mofetylu stwierdzonych w badaniach na zwierzętach jest zgodny z profilem zdarzeń niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych, które obecnie dostarczają bardziej istotnych danych o bezpieczeństwie stosowania produktu w populacji pacjentów (patrz punkt 4.8).

6. DANE FARMACEUTYCZNE:

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Substancjami pomocniczymi produktu CellCept 1 g/5 ml proszek do sporządzania zawiesiny doustnej są:

sorbitol

koloidalny bezwodny dwutlenek krzemu

cytrynian sodu

lecytyna sojowa

mieszanka aromatów owocowych

żywica ksantanowa

aspartam* (E951)

parahydroksybenzoesan metylowy (E218)

bezwodny kwas cytrynowy

*odpowiada 2,78 mg fenyloalaniny w 5 ml zawiesiny.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

CellCept 1 g/5 ml proszek do sporządzania zawiesiny doustnej nie powinien być mieszany z żadnymi innymi lekami, oprócz tych, które są wymienione w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Okres ważności dla proszku do sporządzania zawiesiny doustnej wynosi 2 lata.
Okres ważności dla sporządzonej zawiesiny wynosi 2 miesiące.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej oraz sporządzona zawiesina: nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Każda butelka zawiera 110 g proszku do sporządzania zawiesiny doustnej. Po sporządzeniu zawiesiny, jej objętość wynosi 175 ml, co zapewnia 160-165 ml objętości możliwej do wykorzystania.
Opakowanie zawiera również nasadkę na butelkę oraz dwa doustne podajniki.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Ze względu na wykazane teratogenne działanie mykofenolanu mofetylu u szczurów i królików należy unikać inhalacji lub bezpośredniego kontaktu ze skórą i błonami śluzowymi zarówno suchego proszku jak też sporządzonej zawiesiny. W razie wystąpienia takiego kontaktu, skórę należy dokładnie umyć wodą z mydłem a oczy przemyć zwykłą wodą.

Zalecane jest, aby zawiesina produktu CellCept 1 g/5 ml proszek do sporządzania zawiesiny, sporządzana była przez farmaceutę bezpośrednio przed przekazaniem leku pacjentowi.

Sporządzanie zawiesiny

1. Postukać w butelkę z proszkiem kilka razy, by proszek był sypki.
2. Odmierzyć 94 ml czystej wody w cylindrze z podziałką.
3. Połowę ilości czystej wody dodać do butelki i potrząsać zamkniętą butelką przez około 1 minutę.
4. Dodać pozostałą wodę i potrząsać zamkniętą butelką przez około 1 minutę.
5. Zdjąć nakrętkę (uniemożliwiającą otwieranie dzieciom) i nałożyć nasadkę na szyjkę butelki.
6. Zamknąć mocno butelkę za pomocą nakrętki uniemożliwiającej otwieranie dzieciom. Dzięki temu nasadka będzie prawidłowo umieszczona na butelce, zapewni to również ochronę butelki przed dziećmi.
7. Napisać datę ważności dla zawiesiny na nalepce na butelce. (Okres trwałości sporządzonej zawiesiny wynosi 2 miesiące).

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/005/006 CellCept (1 butelka 110 g)

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 lutego 1996
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14 lutego 2006

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CellCept 500 mg tabletki powlekane.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka zawiera 500 mg mykofenolanu mofetylu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

CellCept tabletki: owalne, barwy lawendowej, oznakowane napisem „CellCept 500” na jednej stronie i znakiem firmowym na drugiej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

CellCept jest stosowany w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami w profilaktyce ostrego odrzucania przeszczepów u biorców allogenicznych przeszczepów nerek, serca lub wątroby.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem CellCept powinno być rozpoczynane i kontynuowane przez lekarzy doświadczonych w prowadzeniu pacjentów po przeszczepieniu narządów.

Stosowanie po przeszczepieniu nerki:

Dorośli: doustne podawanie produktu CellCept należy rozpocząć w ciągu 72 godzin po transplantacji. Dawka zalecana u pacjentów po przeszczepieniu nerki wynosi 1 g podawana dwa razy na dobę (dawka dobową 2 g).

Dzieci i młodzież (w wieku od 2 do 18 lat): zalecana dawka mykofenolanu mofetylu wynosi 600 mg/m² podawane doustnie dwa razy na dobę (maksymalnie do 2 g na dobę). CellCept w tabletkach powinien być przepisywany tylko pacjentom, których powierzchnia ciała wynosi co najmniej 1,25 m². Pacjenci, których powierzchnia ciała wynosi od 1,25 do 1,5 m² mogą mieć przepisywany CellCept w dawce 750 mg dwa razy na dobę (dawka dobową 1,5 g). Pacjenci, którzy mają powierzchnię ciała powyżej 1,5 m² mogą mieć przepisywany CellCept w tabletkach w dawce 1 g dwa razy na dobę. W tej grupie wiekowej w porównaniu z dorosłymi niektóre działania niepożądane występują z większą częstością (patrz punkt 4.8), dlatego może być potrzebne czasowe zmniejszenie dawki lub przerwanie podawania leku; należy wziąć pod uwagę istotne czynniki kliniczne, włączając w to nasilenie reakcji.

Dzieci (< 2 lata): dostępne są ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu u dzieci poniżej 2 lat. Dane są niewystarczające do określenia zalecanego dawkowania, dlatego stosowanie leku w tej grupie wiekowej nie jest zalecane.

Stosowanie po przeszczepieniu serca:

Dorośli: doustne podawanie produktu CellCept należy rozpocząć w ciągu pierwszych 5 dni po transplantacji. Dawka zalecana u pacjentów po przeszczepieniu serca wynosi 1,5 g podawana dwa razy na dobę (dawka dobową 3 g).

Dzieci: brak danych dotyczących dzieci po przeszczepieniu serca.

Stosowanie po przeszczepieniu wątroby:

Dorośli: CellCept doustnie należy podawać w ciągu pierwszych 4 dni po transplantacji wątroby, doustne podawanie produktu CellCept należy rozpocząć, gdy tylko może być tolerowane. Zalecana doustna dawka u pacjentów po przeszczepieniu wątroby wynosi 1,5 g dwa razy na dobę (dawka dobową 3 g).

Dzieci: brak danych dotyczących dzieci po przeszczepieniu wątroby.

Stosowanie u osób w podeszłym wieku (≥ 65 lat): zalecana dawka wynosząca 1 g podawana dwa razy na dobę u pacjentów po przeszczepieniu nerki i 1,5 g dwa razy na dobę u pacjentów po przeszczepieniu serca lub wątroby odpowiednia jest również dla pacjentów w podeszłym wieku.

Stosowanie w niewydolności nerek: u pacjentów po przeszczepieniu nerek z ciężką przewlekłą niewydolnością nerek (przesączanie kłębuszkowe < 25 ml/min/1,73 m²), poza okresem bezpośrednio po przeszczepieniu nerki, należy unikać podawania dawki większej niż 1 g podawanej dwa razy na dobę. Chorych tych należy także uważnie obserwować. U pacjentów, u których podjęcie czynności przez przeszczepiony narząd opóźnia się, nie jest wymagana zmiana dawkowania leku (patrz punkt 5.2). Brak jest danych dotyczących pacjentów po przeszczepieniu serca lub wątroby z ciężką przewlekłą niewydolnością nerek.

Stosowanie w ciężkiej niewydolności wątroby: nie ma potrzeby zmiany dawkowania leku u pacjentów po przeszczepieniu nerki z ciężkim uszkodzeniem miąższu wątroby. Brak jest danych dotyczących pacjentów po przeszczepieniu serca z ciężkim uszkodzeniem miąższu wątroby.

Stosowanie podczas ostrego epizodu odrzucania przeszczepu: MPA (kwas mykofenolowy) jest aktywnym metabolitem mykofenolanu mofetylu. Odrzucanie przeszczepionej nerki nie prowadzi do zmian farmakokinetyki MPA; nie jest wymagane zmniejszenie dawki lub przerwanie podawania produktu CellCept. Nie ma podstaw do modyfikacji dawki produktu CellCept po wystąpieniu odrzucania przeszczepionego serca. Brak jest danych dotyczących farmakokinetyki podczas odrzucania przeszczepionej wątroby.

4.3 Przeciwwskazania

Obserwowano występowanie reakcji nadwrażliwości po podaniu produktu CellCept (patrz punkt 4.8). Dlatego stosowanie produktu CellCept jest przeciwwskazane u pacjentów z nadwrażliwością na mykofenolan mofetylu lub kwas mykofenolowy.

Stosowanie produktu CellCept jest przeciwwskazane u kobiet karmiących piersią (patrz punkt 4.6).

Informacje dotyczące stosowania leku w czasie ciąży i zaleceń dotyczących antykoncepcji, patrz punkt 4.6

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

U pacjentów, u których stosuje się leczenie immunosupresyjne w postaci terapii skojarzonej, w tym produktem CellCept, zwiększone jest ryzyko rozwoju chłoniaków i innych nowotworów, szczególnie skóry (patrz punkt 4.8). Ryzyko wystąpienia choroby nowotworowej wydaje się być bardziej związane z intensywnością i długością leczenia niż z podawaniem określonego leku. Głównym zaleceniem służącym zmniejszeniu ryzyka wystąpienia nowotworu skóry jest ograniczenie narażenia skóry na działanie promieni słonecznych i UV przez stosowanie odzieży ochronnej oraz filtrów przeciwsłonecznych o wysokim wskaźniku ochrony.

Pacjenci otrzymujący produkt CellCept powinni zostać poinformowani o konieczności natychmiastowego zgłoszenia jakichkolwiek objawów zakażenia, niespodziewanego wystąpienia siniaków, krwawienia lub innych objawów upośledzenia czynności szpiku.

U pacjentów leczonych immunosupresyjnie, także produktem CellCept, stwierdzono występowanie zwiększonego ryzyka zakażeń oportunistycznych (bakteryjnych, grzybiczych, wirusowych oraz pasożytniczych), zakażeń zakończonych zgonem oraz sepsy (patrz punkt 4.8). Wśród zakażeń oportunistycznych należy wymienić związaną z wirusem BK nefropatię oraz związaną z wirusem JC postępującą wieloogniskową leukoencefalopatię (PML). Wymienione powyżej zakażenia są często związane z dużym całkowitym obciążeniem immunosupresyjnym i mogą prowadzić do ciężkich lub zagrażających życiu stanów, które lekarz powinien uwzględnić w diagnostyce różnicowej u pacjentów leczonych immunosupresyjnie, u których stwierdzono pogarszającą się czynność nerek lub objawy neurologiczne.

Pacjentów otrzymujących produkt CellCept należy monitorować w kierunku neutropenii, która może być związana z samym podawaniem produktu CellCept, leczeniem towarzyszącym, zakażeniami wirusowymi lub wynikać ze współistnienia tych czynników. Pacjenci leczeni produktem CellCept w pierwszym miesiącu powinni mieć wykonywane pełne badanie morfologiczne krwi raz w tygodniu, w drugim i trzecim miesiącu leczenia dwa razy na miesiąc, a następnie raz w miesiącu, aż do końca pierwszego roku. W razie wystąpienia neutropenii (bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$), może być właściwe przerwanie bądź całkowite zaprzestanie podawania produktu CellCept.

Stwierdzano przypadki wybiórczej aplazji czerwonych krwinek (PRCA) u pacjentów leczonych produktem CellCept w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi. Nie wiadomo w jaki sposób mykofenolan mofetylu wywołuje PRCA. Redukcja dawki lub przerwanie leczenia produktem CellCept może doprowadzić do ustąpienia PRCA. Zmiany w leczeniu lekiem CellCept można wprowadzać tylko zachowując właściwą opiekę nad biorcami, aby zminimalizować ryzyko odrzucenia przeszczepu (patrz punkt 4.8).

Pacjenci powinni zostać poinformowani o możliwości zmniejszonej skuteczności szczepień w trakcie leczenia produktem CellCept. Należy unikać stosowania żywych atenuowanych szczepionek (patrz punkt 4.5). Szczepienie przeciwko wirusowi grypy może być korzystne. Należy wziąć pod uwagę krajowe zalecenia dotyczące szczepień przeciwko wirusowi grypy.

Podawanie produktu CellCept było związane ze zwiększoną częstością występowania objawów niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, w tym rzadkich przypadków owrzodzeń, krwawień i perforacji, dlatego u chorych z czynnym, poważnym procesem chorobowym dotyczącym przewodu pokarmowego, CellCept powinien być stosowany ze szczególną ostrożnością.

CellCept jest inhibitorem IMPDH (dehydrogenazy inozynomonofosforanu). Na podstawie teoretycznych przesłanek należy go unikać u chorych z rzadkim, wrodzonym niedoborem transferazy hipoksantynowo-guaninowo-fosforybozylowej (HGPRT), czyli w zespole Lesch-Nyhana lub Kelley-Seegmiller.

Nie należy podawać produktu leczniczego CellCept jednocześnie z azatiopryną, gdyż nie prowadzono badań dotyczących wpływu takiego skojarzenia leków.

W związku z istotnym zmniejszeniem wartości AUC dla MPA pod wpływem podawania cholestyraminy, należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania produktu CellCept i leków, które mają wpływ na krążenie jelitowo-wątrobowe, gdyż istnieje wtedy potencjalne niebezpieczeństwo zmniejszenia skuteczności produktu CellCept.

Nie określono stosunku ryzyka do korzyści dla skojarzonego stosowania mykofenolanu mofetylu z takrolimusem lub syrolimusem (patrz także punkt 4.5).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Acyklowir: podczas jednoczesnego podawania mykofenolanu mofetylu i acyklowiru obserwowano większe stężenia w osoczu acyklowiru w porównaniu z sytuacją, gdy acyklowir był podawany oddzielnie. Zmiany farmakokinetyki (zwiększenie stężenia MPAG o 8%) MPAG (fenolowego glukuronidu MPA) były minimalne i nie mają znaczenia klinicznego. Ponieważ w przypadku zaburzenia czynności nerek dochodzi do zwiększenia w osoczu zarówno stężenia MPAG, jak i acyklowiru, możliwe jest dla mykofenolanu mofetylu i acyklowiru jak też jego proleku – walacyklowiru, konkurowanie o sekrecję cewkową i w konsekwencji dalsze zwiększenie ich stężenia.

Leki zobojętniające sok żołądkowy oraz inhibitory pompy protonowej (z ang. PPI): zaobserwowano zmniejszenie ekspozycji kwasu mykofenolowego (MPA), gdy produkt CellCept podawano z lekami zobojętniającymi kwas żołądkowy, takimi jak wodorotlenek magnezu i glinu, i inhibitorami pompy protonowej, w tym lanzoprazolem i pantoprazolem. Nie stwierdzono istotnych różnic, kiedy porównywano odsetek odrzucania przeszczepu czy utraty przeszczepu u pacjentów stosujących produkt CellCept równocześnie z inhibitorami pompy protonowej i bez tych inhibitorów. Te wyniki można ekstrapolować na wszystkie leki zobojętniające sok żołądkowy, ponieważ zmniejszenie ekspozycji podczas jednoczesnego podawania produktu CellCept z wodorotlenkiem magnezu i glinu było znacznie mniejsze niż wtedy, gdy produkt CellCept podawano z inhibitorami pompy protonowej.

Cholestyramina: jednorazowe podanie dawki 1,5 g mykofenolanu mofetylu zdrowym ochotnikom, leczonym uprzednio cholestyraminą w dawce 4 g trzy razy na dobę przez 4 dni, spowodowało zmniejszenie o 40% wartości pola pod krzywą (AUC) dla MPA (patrz punkt 4.4 oraz punkt 5.2). Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania produktu CellCept i cholestyraminy, gdyż istnieje potencjalne niebezpieczeństwo zmniejszenia skuteczności produktu CellCept.

Leki wpływające na krążenie jelitowo-wątrobowe: należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania produktu CellCept i leków, które mają wpływ na krążenie jelitowo-wątrobowe, gdyż istnieje potencjalne niebezpieczeństwo zmniejszenia skuteczności produktu CellCept.

Cyklosporyna A: mykofenolan mofetylu nie wywiera wpływu na farmakokinetykę cyklosporyny A (CsA). Natomiast w przypadku zaprzestania jego stosowania w skojarzeniu z cyklosporyną, należy spodziewać się zwiększenia wartości AUC MPA o około 30%.

Gancyklowir: opierając się na wynikach badania dotyczącego podawania pojedynczej zalecanej doustnej dawki mykofenolanu mofetylu oraz dożylnego podawania gancyklowiru oraz znanym wpływie zaburzenia czynności nerek na farmakokinetykę produktu CellCept (patrz punkt 4.2) i gancyklowiru, należy oczekiwać, że jednoczesne podanie obu leków (konkurujących ze sobą o wydzielanie cewkowe) spowoduje zwiększenie stężenia MPAG i gancyklowiru w surowicy. Nie należy spodziewać się istotnego zaburzenia farmakokinetyki MPA i dlatego nie jest wymagana zmiana dawkowania produktu CellCept. U chorych z niewydolnością nerek otrzymujących jednocześnie CellCept i gancyklowir lub jego prolek walgancyklowir, należy dokładnie przestrzegać zaleceń dotyczących dawkowania gancyklowiru, a pacjenci powinni być uważnie monitorowani.

Doustne leki antykoncepcyjne: Jednoczesne podanie produktu CellCept nie wpływa na farmakokinetykę oraz farmakodynamikę doustnych leków antykoncepcyjnych (patrz również punkt 5.2).

Ryfampicyna: u pacjentów nieprzyjmujących również cyklosporyny, jednoczesne podawanie produktu CellCept i ryfampicyny powoduje zmniejszoną o 18% do 70% ekspozycję (AUC_{0-12}) na MPA. W przypadku równoczesnego podawania ryfampicyny, należy monitorować ekspozycję na MPA i odpowiednio dostosować dawkę produktu leczniczego CellCept, w celu utrzymania efektu klinicznego.

Syrolimus: u pacjentów po przeszczepieniu nerki, jednoczesne podawanie produktu CellCept i CsA powodowało zmniejszoną o 30 do 50% ekspozycję na MPA w porównaniu do pacjentów otrzymujących syrolimus w skojarzeniu z podobnymi dawkami produktu CellCept (patrz również punkt 4.4).

Sewelamer: w przypadku jednoczesnego podawania produktu CellCept z sewelamerem obserwowano zmniejszenie wartości C_{max} i AUC_{0-12} MPA o odpowiednio 30% i 25%, nie stwierdzono żadnych następstw klinicznych (np. odrzucanie przeszczepu). Pomimo tego, zaleca się podawanie produktu CellCept przynajmniej jedną godzinę przed zażyciem lub trzy godziny po przyjęciu sewelameru w celu zminimalizowania wpływu na wchłanianie MPA. Brak danych dotyczących jednoczesnego podawania produktu CellCept z innymi niż sewelamer lekami wiążącymi fosforany.

Trimetoprim/sulfametoksazol: nie obserwowano wpływu na biodostępność MPA.

Norfloksacyna i metronidazol: u zdrowych ochotników nie obserwowano znaczących interakcji w przypadku jednoczesnego podania produktu CellCept z norfloksacyną lub metronidazolem. Natomiast skojarzenie norfloksacyny z metronidazolem skutkowało zmniejszeniem ekspozycji na MPA o około 30% po podaniu pojedynczej dawki produktu leczniczego CellCept.

Ciprofloksacyna i amoksycylina w połączeniu z kwasem klawulanowym: obserwowano zmniejszenie stężenia minimalnego MPA o około 50% u biorców przeszczepu nerki w okresie bezpośrednio po doustnym przyjęciu ciprofloksacyny lub amoksycyliny w połączeniu z kwasem klawulanowym. Ten wpływ zmniejszał się w miarę trwania antybiotykoterapii i ustępował w ciągu kilku dni po jej zakończeniu. Zmiany w stężeniu minimalnym nie muszą ściśle odzwierciedlać zmian w całkowitej ekspozycji na MPA. Z tego względu, zasadniczo nie są konieczne zmiany dawkowania produktu CellCept, gdy nie stwierdza się klinicznych objawów zaburzenia czynności przeszczepu. Mimo to, należy prowadzić ścisłą obserwację kliniczną podczas terapii skojarzonej oraz przez krótki okres po zakończeniu antybiotykoterapii.

Takrolimus: u pacjentów po przeszczepieniu wątroby, u których rozpoczęto podawanie produktu CellCept i takrolimusu, wartości AUC i C_{max} MPA, aktywnego metabolitu leku CellCept, nie zostały znacząco zmienione przez jednoczesne podanie takrolimusu. Jednakże stwierdzono zwiększenie wartości AUC dla takrolimusu o około 20%, po wielokrotnym podaniu dawek produktu CellCept (1,5 g dwa razy na dobę) pacjentom otrzymującym takrolimus. Natomiast u pacjentów po przeszczepieniu nerki CellCept wydaje się nie wpływać na stężenie takrolimusu (patrz również punkt 4.4).

Inne interakcje: jednoczesne podawanie probenecidu i mykofenolanu mofetylu powoduje u małą trzykrotnie zwiększoną wartość AUC dla MPAG. Inne leki, o których wiadomo, że podlegają wydzielaniu cewkowemu mogą zatem konkurować z MPAG o ten mechanizm wydzielania, co może prowadzić do zwiększenia stężenia MPAG w osoczu lub stężenia wspomnianego leku wydzielanego drogą sekrecji cewkowej.

Żywe szczepionki: nie należy stosować żywych szczepionek u chorych z zaburzoną odpowiedzią immunologiczną. Wytwarzanie przeciwciał w odpowiedzi na inne szczepionki może być zmniejszona (patrz również punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Terapia produktem CellCept powinna być rozpoczynana po otrzymaniu negatywnego wyniku testu ciążowego. Przed rozpoczęciem leczenia produktem CellCept, w trakcie leczenia i przez 6 tygodni po odstawieniu leku powinna być stosowana skuteczna antykoncepcja (patrz punkt 4.5). Pacjentka powinna zostać poinformowana o potrzebie zgłoszenia się do lekarza, w przypadku zauważenia objawów ciąży.

Stosowanie produktu CellCept nie jest wskazane w okresie ciąży i powinno zostać ograniczone do przypadków, kiedy nie jest możliwy inny rodzaj terapii. CellCept może być stosowany u kobiet w ciąży jedynie wtedy, kiedy potencjalne korzyści ze stosowania leku przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu. Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania produktu CellCept u kobiet w ciąży. U dzieci pacjentek przyjmujących CellCept w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi w czasie ciąży, zgłaszano jednak przypadki wrodzonych wad rozwojowych, w tym wady rozwojowe uszu, np. nieprawidłowo uformowane ucho zewnętrzne/środkowe lub jego brak. Zgłaszano przypadki samoistnych poronień u pacjentek przyjmujących CellCept. Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały reprodukcyjną toksyczność leku (patrz punkt 5.3).

Zostało wykazane, że, mykofenolan mofetylu jest wydzielany do mleka samic karmiących szczurów. Nie ma danych dotyczących przenikania leku do pokarmu kobiecego. Ze względu na możliwość wystąpienia poważnych działań niepożądanych wywołanych przez mykofenolan mofetylu u dzieci karmionych piersią, stosowanie produktu CellCept jest przeciwwskazane u kobiet karmiących piersią (patrz punkt 4.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Właściwości farmakodynamiczne i obserwowane działania niepożądane wskazują na małe prawdopodobieństwo istnienia takiego wpływu.

4.8 Działania niepożądane

Następujące działania niepożądane odpowiadają niepożądanym reakcjom na lek, opisywanym w badaniach klinicznych:

Do najważniejszych objawów niepożądanych występujących w czasie leczenia produktem CellCept w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami należą biegunka, leukopenia, posocznica i wymioty, stwierdzono także częstsze występowanie pewnych zakażeń (patrz punkt 4.4).

Nowotwory:

U chorych, u których stosuje się leczenie immunosupresyjne w postaci terapii skojarzonej, w tym produktem CellCept, jest zwiększone ryzyko wystąpienia chłoniaków i innych nowotworów, szczególnie skóry (patrz punkt 4.4). Choroba limfoproliferacyjna lub chłoniak rozwinęły się u 0,6% chorych otrzymujących CellCept (2 g lub 3 g na dobę) w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi, w kontrolowanych badaniach klinicznych po przeszczepieniu nerki (dane dotyczące 2 g), po przeszczepieniu serca lub wątroby, prowadzonych co najmniej 1 rok. Raka skóry non-melanoma rozpoznano u 3,6% chorych, inne nowotwory u 1,1% chorych. Dane 3 letnie na temat bezpieczeństwa stosowania leku u chorych po przeszczepieniu nerki lub serca nie wykazują nieoczekiwanych zmian w częstości występowania nowotworów w stosunku do wyników jednorocznych. Pacjenci po przeszczepieniu wątroby obserwowani byli co najmniej 1 rok lecz krócej niż 3 lata.

Infekcje oportunistyczne:

U wszystkich pacjentów po transplantacji jest zwiększone ryzyko wystąpienia zakażeń oportunistycznych, które zwiększa się w miarę zwiększania całkowitego działania immunosupresyjnego (patrz punkt 4.4). W kontrolowanych badaniach klinicznych u chorych po przeszczepieniu nerki (dane dotyczące 2 g), serca i wątroby, otrzymujących CellCept (2 g lub 3 g na dobę) w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi, w czasie co najmniej jednorocznej obserwacji, najczęstszymi infekcjami oportunistycznymi były: zakażenie skóry i śluzówek *Candida*, wiremia i objawowe zakażenie wirusem CMV, zakażenie wirusem *Herpes simplex*. Wiremia i objawowe zakażenie wirusem CMV wystąpiły u 13,5% chorych.

Dzieci i młodzież (w wieku od 2 do 18 lat):

W badaniu klinicznym, do którego włączono 92 pacjentów w wieku od 2 do 18 lat, którym podawano CellCept doustnie w dawce 600 mg/m² dwa razy na dobę, typ i częstość działań niepożądanych leku były w zasadzie podobne do obserwowanych u dorosłych przyjmujących 1 g produktu CellCept dwa

razy na dobę. Następujące działania niepożądane związane z leczeniem były jednak częstsze w populacji pediatrycznej, szczególnie u dzieci poniżej 6 lat, w porównaniu z dorosłymi: biegunka, posocznica, leukopenia, niedokrwistość, zakażenia.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat):

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat) zazwyczaj są narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych leku z powodu immunosupresji. U pacjentów w podeszłym wieku, u których CellCept stanowi składową złożonego schematu immunosupresji, znacznie zwiększone, w porównaniu z młodszymi chorymi, może być ryzyko wystąpienia pewnych zakażeń (w tym narządowej postaci zakażenia wirusem CMV), krwawienia z przewodu pokarmowego oraz obrzęku płuc.

Inne działania niepożądane leku:

W tabeli poniżej zebrane są działania niepożądane, prawdopodobnie lub możliwe związane z podaniem produktu CellCept, opisywane u $\geq 1/10$ lub u $\geq 1/100$ do $< 1/10$ pacjentów leczonych produktem CellCept w kontrolowanych badaniach klinicznych po przeszczepieniu nerki (dane dotyczące 2 g), serca lub wątroby.

Działania niepożądane, prawdopodobnie lub możliwe związane z podaniem produktu CellCept, opisywane u chorych leczonych produktem CellCept w skojarzeniu z cyklosporyną oraz kortykosteroidami, po przeszczepieniu nerki, serca lub wątroby

W poszczególnych układach narządów działania niepożądane zostały uporządkowane w następujących kategoriach: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$); nieznana częstość (nie istnieją dostępne dane). W poszczególnych kategoriach częstości występowania, działania niepożądane zostały uporządkowane według malejącej ciężkości przebiegu.

Układy organizmu		Działania niepożądane
Infekcje i infestacje	Bardzo często	Posocznica, kandydoza przewodu pokarmowego, zakażenie dróg moczowych, zakażenie wirusem opryszczki zwykłej, półpasiec
	Często	Zapalenie płuc, grypa, zakażenie dróg oddechowych, moniliaza układu oddechowego, zakażenie przewodu pokarmowego, kandydoza, zapalenie przewodu pokarmowego, infekcja, zapalenie oskrzeli, zapalenie gardła, zapalenie zatok, grzybicze zakażenie skóry, kandydoza skóry, kandydoza pochwy, zapalenie błony śluzowej nosa
Nowotwory łagodne, złośliwe, niespecyficzne (cysty, polipy)	Bardzo często	-
	Często	Rak skóry, łagodne nowotwory skóry
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	Bardzo często	Leukopenia, trombocytopenia, niedokrwistość
	Często	Pancytopenia, leukocytoza
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	-
	Często	Kwasica, hiperkaliemia, hipokaliemia, hiperglikemia, hipomagnezemia, hipokalcemia, hipercholesterolemia, hiperlipidemia, hipofosfatemia, hiperurykemia, dna moczowa, jądłowstręt
Zaburzenia psychiczne	Bardzo często	-
	Często	Pobudzenie, stany splątania, depresja, lęk, nieprawidłowe myślenie, bezsenność

Układy organizmu		Działania niepożądane
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	-
	Często	Drgawki, wzmożone napięcie mięśni, drżenie, senność, zespół miasteniczny, zawroty głowy, bóle głowy, parestezje, zaburzenie smaku
Zaburzenia serca	Bardzo często	-
	Często	Przyspieszenie czynności serca
Zaburzenia naczyń	Bardzo często	-
	Często	Niedociśnienie, nadciśnienie, rozszerzenie naczyń
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	-
	Często	Wysięk opłucnowy, duszności, kaszel
Zaburzenia przewodu pokarmowego	Bardzo często	Wymioty, ból brzucha, biegunka, nudności
	Często	Krwawienie z przewodu pokarmowego, zapalenie otrzewnej, niedrożność, zapalenie okrężnicy, wrzód żołądka, wrzód dwunastnicy, zapalenie żołądka, zapalenie przełyku, zapalenie jamy ustnej, zaparcie, dyspepsja, wzdęcie, odbijanie
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo często	-
	Często	Zapalenie wątroby, żółtaczką, hiperbilirubinemia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	-
	Często	Przerost skóry, wysypka, trądzik, łysienie
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	Bardzo często	-
	Często	Bóle stawów
Zaburzenia nerek i układu moczowego	Bardzo często	-
	Często	Niewydolność nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	-
	Często	Obrzęk, gorączka, dreszcze, ból, złe samopoczucie, osłabienie
Badania	Bardzo często	-
	Często	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi, zmniejszenie masy ciała

Uwaga: w badaniach III fazy oceniających profilaktykę odrzucania przeszczepu nerki, serca lub wątroby leczonych było (odpowiednio) 501 chorych (2 g produktu CellCept na dobę), 289 (3 g produktu CellCept na dobę) oraz 277 chorych (2 g iv. lub 3 g doustnie na dobę produktu CellCept).

Następujące działania niepożądane opisywano po wprowadzeniu leku na rynek:

Działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych produktem CellCept po wprowadzeniu leku na rynek zbliżone są do objawów stwierdzanych w kontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących chorych po przeszczepieniu nerki, serca lub wątroby. Dodatkowe działania niepożądane obserwowane po wprowadzeniu leku do obrotu opisano poniżej z uwzględnieniem częstości podanej w nawiasach, jeśli była znana.

Układ pokarmowy: przerost dziąseł ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), zapalenie okrężnicy w tym zapalenie okrężnicy wywołane przez wirus CMV ($\geq 1/100$ do $> 1/10$), zapalenie trzustki ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) i atrofia kosmków jelitowych.

Zaburzenia związane z immunosupresją: ciężkie, zagrażające życiu zakażenia, w tym zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, infekcyjne zapalenie wsierdza, gruźlica i zakażenie wywołane przez atypowe

Mycobacterium. U pacjentów leczonych immunosupresyjnie, również produktem CellCept, stwierdzano przypadki nefropatii związanej z wirusem BK i postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii związanej z wirusem JC.

Z powodu raportowania agranulocytozy ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) i neutropenii zaleca się regularne monitorowanie chorych leczonych produktem CellCept (patrz punkt 4.4). Raportowano również przypadki niedokrwistości aplastycznej i hamowania czynności szpiku kostnego podczas leczenia produktem CellCept niektóre zakończone zgonem.

Zaburzenia krwi i układu limfatycznego:

Zgłaszano przypadki wybiórczej aplazji czerwonych krwinek (PRCA) u pacjentów leczonych produktem CellCept (patrz punkt 4.4).

U pacjentów leczonych produktem CellCept, obserwowano pojedyncze przypadki nieprawidłowej morfologii neutrofilów, w tym nabytą anomalię Pelgera-Hueta. Te zmiany nie są związane z upośledzeniem czynności neutrofilów. Zmiany te mogą sugerować „przesunięcie w lewo” linii dojrzewania neutrofilów w badaniach hematologicznych, co może być błędnie interpretowane jako objaw zakażenia u pacjentów z obniżoną odpornością, takich jak pacjenci, którzy przyjmują produkt CellCept.

Nadwrażliwość: raportowano reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioruchowy i reakcje anafilaktyczne.

Wrodzone zaburzenia: szczegółowe informacje, patrz punkt 4.6.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Zgłaszano pojedyncze przypadki choroby śródmiąższowej płuc i włóknienia płuc u pacjentów leczonych produktem CellCept w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi; niektóre z tych przypadków kończyły się zgonem.

4.9 Przedawkowanie

Z badań klinicznych oraz z doświadczeń po wprowadzeniu leku na rynek otrzymano zgłoszenia przedawkowania mykofenolanu mofetylu. W wielu z tych przypadków nie raportowano zdarzeń niepożądanych. W tych przypadkach przedawkowania, w których zgłoszono wystąpienie zdarzeń niepożądanych, zdarzenia te były zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa produktu leczniczego.

Należy spodziewać się, że przedawkowanie mykofenolanu mofetylu może powodować nadmierne hamowanie czynności układu immunologicznego oraz zwiększać wrażliwość na infekcje i powodować hamowanie czynności szpiku kostnego (patrz punkt 4.4). W przypadku rozwinięcia się neutropenii, powinno się przerwać podawanie lub zmniejszyć dawkę produktu CellCept (patrz punkt 4.4).

Nie należy się spodziewać, że za pomocą hemodializy można usunąć klinicznie znaczne ilości MPA i MPAG. Środki wiążące kwasy żółciowe, np. cholestyramina, mogą usunąć MPA poprzez zmniejszanie krążenia jelitowo-wątrobowego leku (patrz punkt 5.2).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, ATC kod L04AA06

Mykofenolan mofetylu jest 2-morfolinoetylowym estrem MPA. MPA jest silnym, selektywnym, niekompetycyjnym i odwracalnym inhibitorem dehydrogenazy inozynomonofosforanu, dlatego hamuje syntezę *de novo* nukleotydów guaninowych bez wbudowywania się w strukturę DNA. Proliferacja limfocytów T oraz B jest wybitnie uzależniona od syntezy puryn *de novo*, podczas gdy komórki innego typu dysponują alternatywnymi drogami syntezy. Dlatego MPA wywiera silniejsze działanie cytostatyczne na limfocyty niż na inne komórki.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym mykofenolanu mofetylu podlega szybkiemu i prawie całkowitemu wchłanianiu, a następnie całkowicie metabolizowany jest do aktywnego metabolitu, MPA. Hamowanie ostrego odrzucania przeszczepionej nerki dowodzi, że immunosupresyjne działanie produktu CellCept jest skorelowane ze stężeniem MPA. Średnia biodostępność podanego doustnie mykofenolanu mofetylu, mierzona wartością pola pod krzywą (AUC) dla MPA wynosi 94% w stosunku do mykofenolanu mofetylu podanego dożylnie. Spożywany jednocześnie pokarm nie ma wpływu na stopień wchłaniania (AUC dla MPA) mykofenolanu mofetylu, podawanego w dawce 1,5 g dwa razy na dobę u pacjentów po przeszczepieniu nerki. Jednak maksymalne stężenie MPA ($MPA C_{max}$) zmniejszone jest o 40% w obecności pokarmu. Po podaniu doustnym nie jest możliwe oznaczenie stężenia mykofenolanu mofetylu w osoczu. MPA w klinicznie istotnych stężeniach wiąże się z albuminami osocza w 97%.

W wyniku krążenia jelitowo-wątrobowego, po około 6-12 godzinach od momentu podania leku zwykle występuje drugi szczyt stężenia MPA w osoczu. Wartość AUC dla MPA zmniejsza się o około 40% w przypadku jednoczesnego podawania cholestyraminy (4 g 3 razy na dobę), wskazuje to na znaczący udział krążenia jelitowo-wątrobowego.

MPA jest metabolizowany głównie przy udziale glukuronylotransferazy do fenolowego glukuronidu MPA (MPAG), który nie jest farmakologicznie aktywny.

Lek jest wydalany w niewielkich ilościach (< 1% dawki) jako MPA w moczu. Po podaniu doustnym mykofenolanu mofetylu znakowanego radioizotopem nastąpiło jego całkowite wydalenie, 93% podanej dawki wydalone zostało w moczu, a 6% z kałem. Większa część (około 87%) podanej dawki wydalana jest w moczu w postaci MPAG.

MPA i MPAG w stężeniach stwierdzanych w warunkach klinicznych nie są usuwane za pomocą hemodializy. Jednak, gdy stężenie MPAG w osoczu jest duże (> 100 µg/ml), niewielkie ilości MPAG są usuwane.

We wczesnym okresie po transplantacji (< 40 dni po przeszczepieniu) u chorych po przeszczepieniu nerki, serca lub wątroby średnia wielkość AUC dla MPA jest o około 30% mniejsza i wartość C_{max} o około 40% mniejsza w porównaniu do późnego okresu po transplantacji (3-6 miesięcy po przeszczepieniu).

Zaburzenie czynności nerek:

W badaniu dotyczącym podania pojedynczej dawki leku (każda grupa liczyła 6 osób), średnia osoczowa wartość AUC dla MPA stwierdzana u chorych z ciężką przewlekłą niewydolnością nerek (przesączanie kłębuszkowe < 25 ml/min / 1,73 m²) była o 28-75% większa w porównaniu ze średnimi wartościami obserwowanymi u zdrowych ochotników lub chorych z mniejszym zaburzeniem czynności nerek. Niemniej, średnia wartość AUC dla MPAG po podaniu pojedynczej dawki leku była u chorych z ciężką niewydolnością nerek 3-6 razy większa niż u osób z łagodnym zaburzeniem czynności nerek lub u zdrowych ochotników, co wynika z nerkowej drogi eliminacji MPAG. Nie prowadzono badań dotyczących podawania wielokrotnych dawek mykofenolanu mofetylu chorym z ciężką przewlekłą niewydolnością nerek. Brak jest danych dotyczących pacjentów po przeszczepieniu serca lub wątroby z ciężką przewlekłą niewydolnością nerek.

Opóźniona czynność nerki przeszczepionej:

U chorych, u których podjęcie czynności przez przeszczepioną nerkę było opóźnione, średnia wartość AUC(0-12 h) dla MPA była porównywalna z wartością stwierdzaną u pacjentów bez opóźnionej czynności przeszczepu. Średnia osoczowa wartość AUC(0-12 h) dla MPAG była u nich 2-3 razy większa niż u chorych, u których nie stwierdzono opóźnionej czynności przeszczepu. Możliwe jest przejściowe zwiększenie wolnej frakcji oraz stężenia osoczowego MPA u chorych z opóźnioną czynnością przeszczepionej nerki. Wydaje się, że nie ma potrzeby zmiany dawkowania produktu CellCept.

Zaburzenie czynności wątroby:

U ochotników z alkoholową marskością wątroby, uszkodzenie miększu tego narządu nie miało istotnego wpływu na proces wątrobowego sprzęgania MPA z kwasem glukuronowym. Wpływ choroby wątroby na przebieg tego procesu zależy prawdopodobnie od rodzaju schorzenia. Jednak choroba wątroby z dominującym uszkodzeniem dróg żółciowych, taka jak pierwotna marskość żółciowa, może wykazywać odmienny wpływ.

Dzieci i młodzież (w wieku od 2 do 18 lat):

Parametry farmakokinetyczne oceniono u 49 pacjentów po przeszczepieniu nerki, którzy otrzymywali 600 mg/m² mykofenolanu mofetylu doustnie dwa razy na dobę. Po takiej dawce osiągnięto wartości AUC dla MPA podobne do obserwowanych u pacjentów dorosłych po przeszczepieniu nerki, którzy otrzymywali CellCept w dawce 1 g dwa razy na dobę we wczesnym i późnym okresie po przeszczepie. Wartości AUC dla MPA w tej grupie wiekowej były podobne we wczesnym i późnym okresie po przeszczepie.

Pacjenci w wieku podeszłym (≥ 65 lat):

Farmakokinetyka produktu CellCept nie była formalnie oceniana u osób w wieku podeszłym.

Doustne leki antykoncepcyjne:

Farmakokinetyka doustnych leków antykoncepcyjnych w przypadku jednoczesnego podania produktu CellCept pozostaje niezmienną (patrz również punkt 4.5). Przeprowadzono badanie, w którym 18 kobietom niepoddanym zabiegom transplantacji (nieotrzymującym innych leków immunosupresyjnych) podano jednocześnie CellCept (1 g dwa razy na dobę) oraz doustny złożony lek antykoncepcyjny, zawierający etynyloestradiol (od 0,02 mg do 0,04 mg), lewonorgestrel (od 0,05 mg do 0,15 mg), dezogestrel (0,15 mg) lub gestoden (od 0,05 mg do 0,10 mg). Przez kolejne 3 cykle menstruacyjne CellCept nie wpływał w sposób istotny klinicznie na hamowanie owulacji przez doustne leki antykoncepcyjne. Stężenia LH, FSH oraz progesteronu w surowicy nie zostały znacząco zmienione.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach eksperymentalnych mykofenolan mofetylu nie wykazywał działania rakotwórczego. Ogólna ekspozycja na lek (AUC lub C_{max}), na którą narażone były zwierzęta po podaniu największej z dawek stosowanych w badaniach nad kancerogennym wpływem leku, była od 2 do 3 razy większa od ekspozycji pacjentów po przeszczepieniu nerki po podaniu zalecanej dawki stosowanej w warunkach klinicznych (2 g na dobę) oraz od 1,3 do 2 razy większa od ekspozycji pacjentów po przeszczepieniu serca po podaniu zalecanej dawki stosowanej w warunkach klinicznych (3 g na dobę).

Dwa testy genotoksyczności (*in vitro* – na komórkach chłoniaka mysiego oraz *in vivo* – test mikrojąderekowy na komórkach szpiku myszy) wykazały zdolność mykofenolanu mofetylu do wywoływania aberracji chromosomowych. Efekty te mogą być związane z farmakodynamicznym działaniem mykofenolanu mofetylu tzn. z jego hamującym wpływem na syntezę nukleotydów we wrażliwych komórkach. Inne testy *in vitro* do wykrywania mutacji genowych nie wykazały działania genotoksycznego.

Mykofenolan mofetylu nie wykazał wpływu na płodność samców u szczurów po podaniu doustnej dawki wynoszącej do 20 mg/kg/dobę. Ogólna ekspozycja organizmu po podaniu takiej dawki jest 2-3 razy większa niż ekspozycja, do której dochodzi w warunkach klinicznych po podaniu zalecanej dawki 2 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu nerki oraz 1,3-2 razy większa niż ekspozycja, do której dochodzi w warunkach klinicznych po podaniu zalecanej dawki 3 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu serca. W badaniach nad ustaleniem wpływu leku na płodność i reprodukcję u samic szczurów wykazano, że podawanie doustnej dawki leku wynoszącej 4,5 mg/kg/dobę powodowało wystąpienie wad wrodzonych w pierwszym pokoleniu (w tym wrodzonego braku oczu, wrodzonego braku żuchwy, wodogłowia) przy braku objawów toksyczności u matki. Ogólna ekspozycja na lek po podaniu takiej dawki stanowiła około połowę ekspozycji występującej w warunkach klinicznych po podaniu dawki wynoszącej 2 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu nerki i około jednej trzeciej ekspozycji po podaniu dawki wynoszącej 3 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu serca. Nie

stwierdzono wpływu na płodność oraz rozrodczość matek ani osobników należących do następnych pokoleń.

W badaniach nad teratogennością (szczury oraz króliki) obumarcie i resorpcja płodu oraz wady wrodzone występowały u szczurów po podaniu dawki wynoszącej 6 mg/kg/dobę (wrodzony brak oczu, wrodzony brak żuchwy oraz wodogłowie) a u królików dawki wynoszącej 90 mg/kg/dobę (wrodzone wady układu sercowo-naczyniowego oraz nerek; takie jak: ektopia serca, ektopia nerek, przepuklina przeponowa i pępkowa) przy braku objawów toksycznych u matki. Ogólna ekspozycja na lek po podaniu tych dawek jest w przybliżeniu równa lub nieco mniejsza od połowy ekspozycji występującej w warunkach klinicznych po podaniu dawki wynoszącej 2 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu nerki oraz jest w przybliżeniu równa jednej trzeciej ekspozycji występującej w warunkach klinicznych po podaniu dawki wynoszącej 3 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu serca.

Zobacz także punkt 4.6.

W badaniach nad toksycznością mykofenolanu mofetylu prowadzonych na szczurach, myszach, psach i małpach stwierdzono, że w pierwszym rzędzie uszkodzeniu ulegały układy krwiotwórczy i limfatyczny. Działanie takie występowało przy ogólnej ekspozycji równej lub mniejszej niż obserwowana w warunkach klinicznych po podaniu leku w zalecanej dawce 2 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu nerki. Objawy ze strony przewodu pokarmowego u psów występowały przy ekspozycji równej lub mniejszej od ekspozycji stwierdzanej w warunkach klinicznych po podaniu zalecanej dawki leku. Objawy ze strony przewodu pokarmowego i nerek wynikające z odwodnienia obserwowano również u małp po podaniu największej dawki leku (ogólna ekspozycja równa lub większa od ekspozycji klinicznej). Profil działań toksycznych mykofenolanu mofetylu stwierdzonych w badaniach na zwierzętach jest zgodny z profilem zdarzeń niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych, które obecnie dostarczają bardziej istotnych danych o bezpieczeństwie stosowania produktu w populacji pacjentów (patrz punkt 4.8).

6. DANE FARMACEUTYCZNE:

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

CellCept tabletki:

celuloza mikrokryształiczna
poliwinidon (K-90)
kroscarmeloza sodowa
stearynian magnezu

Otoczka tabletki:

hydroksypropylometyloceluloza
hydroksypropylceluloza
dwutlenek tytanu (E171)
glikol politetylenowy 400
indygotyna (E132)
czerwony tlenek żelaza (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać blister w oryginalnym opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

CellCept 500 mg tabletki powlekane: 1 opakowanie zawiera 50 tabletek (w blisterach po 10 sztuk)
1 opakowanie zawiera 150 tabletek (w blisterach po 10 sztuk)

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Ze względu na wykazane teratogenne działanie mykofenolanu mofetylu u szczurów i królików, tabletki leku CellCept nie powinny być rozgryzane. Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/005/002 CellCept (50 tabletek)
EU/1/96/005/004 CellCept (150 tabletek)

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 lutego 1996
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14 lutego 2006

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

ANEKS II

**A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE
SERII**

**B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO
OBROTU**

A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy(ów) odpowiedzialnego(ych) za zwolnienie serii

- CellCept 500 mg proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji
- CellCept 1 g/5 ml proszek do sporządzania zawiesiny doustnej:

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

Nazwa i adres wytwórcy(ów) odpowiedzialnego(ych) za zwolnienie serii

- CellCept 250 mg kapsułki
- CellCept 500 mg tabletki powlekane

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

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

• KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na podstawie zastrzeżonej recepty (Patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego punkt, 4.2)

• WARUNKI LUB OGRANICZENIA W ODNIESIENIU DO BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO UŻYWANIA PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Nie dotyczy

.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE (KARTONIK)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

CellCept 250 mg kapsułki

Mykofenolan mofetylu

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda kapsułka zawiera 250 mg mykofenolanu mofetylu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

100 kapsułek

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Do podawania doustnego

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Z kapsułkami CellCept należy obchodzić się z ostrożnością

Kapsułki CellCept nie powinny być otwierane ani rozgniatane. Należy unikać inhalacji lub bezpośredniego kontaktu ze skórą proszku zawartego w kapsułce

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Należy pozbywać się każdego nie zużytego leku lub jego resztek zgodnie z lokalnymi przepisami

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/005/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

cellcept 250 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE (KARTONIK)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

CellCept 250 mg kapsułki

Mykofenolan mofetylu

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda kapsułka zawiera 250 mg mykofenolanu mofetylu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

300 kapsułek

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Do podawania doustnego

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Z kapsułkami CellCept należy obchodzić się z ostrożnością

Kapsułki CellCept nie powinny być otwierane ani rozgniatane. Należy unikać inhalacji lub bezpośredniego kontaktu ze skórą proszku zawartego w kapsułce

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Należy pozbywać się każdego nie zużytego leku lub jego resztek zgodnie z lokalnymi przepisami

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/005/003

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

cellcept 250 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CellCept 250 mg kapsułki
Mykofenolan mofetylu

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration Ltd.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE (KARTONIK)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

CellCept 500 mg proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji
Mykofenolan mofetylu

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda fiolka zawiera 500 mg mykofenolanu mofetylu w postaci chlorowodoru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także: polisorbat 80, kwas cytrynowy, kwas solny, chlorek sodu.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

4 fiolki

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Wyłącznie do wlewów dożylnych
Rozpuścić i rozcieńczyć przed użyciem
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Unikać bezpośredniego kontaktu roztworu ze skórą

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Należy pozbywać się każdego nie zużytego leku lub jego resztek zgodnie z lokalnymi przepisami

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/005/005

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

CellCept 500 mg proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji
Mykofenolan mofetylu

2. SPOSÓB PODAWANIA

Wyłącznie do wlewów dożylnych
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE (KARTONIK)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CellCept 1 g/5 ml proszek do sporządzania zawiesiny doustnej
Mykofenolan mofetylu

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

5 ml sporządzonej zawiesiny zawiera 1 g mykofenolanu mofetylu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także: aspartam (E951) oraz parahydroksybenzoesan metylowy (E218).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 butelka zawiera 110 g proszku do sporządzania zawiesiny doustnej
Po sporządzeniu zawiesiny otrzymuje się 160-165 ml objętości możliwej do wykorzystania
Opakowanie zawiera nasadkę na butelkę oraz dwa doustne podajniki

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Do podawania doustnego po sporządzeniu zawiesiny

Wstrząsnąć butelką przed użyciem

**Zalecane jest, aby zawiesina sporządzana była przez farmaceutę bezpośrednio przed
przekazaniem leku pacjentowi**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie wdychać proszku przed sporządzeniem zawiesiny i unikać kontaktu proszku ze skórą
Unikać kontaktu ze skórą sporządzonej zawiesiny

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C
Termin ważności sporządzonej zawiesiny wynosi 2 miesiące

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Należy pozbywać się każdego niezaużytego leku lub jego resztek zgodnie z lokalnymi przepisami

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/005/006

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

cellcept

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

BUTELKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CellCept 1 g/5 ml proszek do sporządzania zawiesiny doustnej
Mykofenolan mofetylu

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

5 ml zawiesiny zawiera 1 g mykofenolanu mofetylu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera E951 i E218.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

110 g

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie doustne

Dobrze wstrząsnąć przed użyciem

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie wdychać proszku

Unikać kontaktu ze skórą

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C
Termin ważności sporządzonej zawiesiny: 2 miesiące
Zużyć przed

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO****12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/96/005/006

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE (KARTONIK)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CellCept 500 mg tabletki powlekane
Mykofenolan mofetylu

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda tabletka zawiera 500 mg mykofenolanu mofetylu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

50 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Do podawania doustnego
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Z tabletkami powlekаныmi CellCept należy obchodzić się z ostrożnością
Tabletki CellCept nie powinny być rozgniatane

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C
Przechowywać blister w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Należy pozbywać się każdego nie zużytego leku lub jego resztek zgodnie z lokalnymi przepisami

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/005/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

cellcept 500 mg

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE (KARTONIK)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CellCept 500 mg tabletki powlekane
Mykofenolan mofetylu

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda tabletka zawiera 500 mg mykofenolanu mofetylu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

150 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Do podawania doustnego
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Z tabletkami powlekаныmi CellCept należy obchodzić się z ostrożnością
Tabletki CellCept nie powinny być rozgniatane

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C
Przechowywać blister w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Należy pozbywać się każdego nie zużytego leku lub jego resztek zgodnie z lokalnymi przepisami

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/005/004

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

cellcept 500 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CellCept 500 mg tabletki
Mykofenolan mofetylu

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration Ltd.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

CellCept 250 mg kapsułki mykofenolan mofetylu

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek CellCept i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku CellCept
3. Jak stosować lek CellCept
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek CellCept
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK CELLCEPT I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Pełna nazwa leku brzmi CellCept 250 mg kapsułki.

- W tej ulotce używana jest krótsza nazwa CellCept.

CellCept zawiera mykofenolan mofetylu.

- Należy on do grupy leków zwanych „lekami immunosupresyjnymi”.

CellCept jest stosowany w celu zapobiegania odrzuceniu przeszczepionego narządu.

- Nerki, serca lub wątroby.

CellCept jest stosowany razem z innymi lekami:

- cyklosporyną
- kortykosteroidami.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU CELLCEPT

Kiedy nie stosować leku CellCept:

- jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na mykofenolan mofetylu, kwas mykofenolowy lub którykolwiek z pozostałych składników leku CellCept (wymienione w punkcie 6)
- w przypadku ciąży lub karmienia piersią.

Nie należy stosować tego leku, jeśli którykolwiek z powyższych przypadków dotyczy pacjenta. W razie wątpliwości należy przed przyjęciem leku CellCept skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując CellCept:

Przed przyjęciem leku CellCept należy natychmiast skonsultować się z lekarzem, jeżeli:

- występują objawy zakażenia (takie jak gorączka lub ból gardła),
- występują jakiegokolwiek niespodziewane siniaki lub krwawienia

- kiedykolwiek występowały lub występują problemy dotyczące przewodu pokarmowego, takie jak choroba wrzodowa żołądka
 - pacjentka planuje ciążę lub zaszła w ciążę podczas przyjmowania leku CellCept.
- Jeśli którykolwiek z powyższych przypadków dotyczy pacjenta (lub gdy pacjent nie jest tego pewny) należy, przed przyjęciem leku CellCept, natychmiast porozmawiać z lekarzem.

Promieniowanie słoneczne

Lek CellCept osłabia system obronny organizmu. W wyniku tego występuje zwiększone ryzyko raka skóry. Należy ograniczyć ekspozycję na promieniowanie słoneczne i UV. Można to osiągnąć poprzez:

- noszenie odzieży ochronnej zakrywającej także głowę, szyję, ramiona i nogi
- stosowanie filtrów słonecznych o wysokim wskaźniku ochrony.

Stosowanie leku CellCept z innymi lekami:

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio. Dotyczy to również leków otrzymywanych bez recepty, w tym leków ziołowych. Jest to spowodowane tym, że CellCept może wpływać na działanie niektórych leków. Również niektóre leki mogą wpływać na działanie leku CellCept.

W szczególności, przed rozpoczęciem stosowania leku CellCept, należy poinformować lekarza lub farmaceutę o stosowaniu któregośkolwiek z następujących leków:

- azatiopryny lub innych leków, które hamują układ odpornościowy - podawanych po zabiegu transplantacji
- cholestyraminy stosowanej do leczenia wysokich stężeń cholesterolu
- ryfampicyny – antybiotyku stosowanego w zapobieganiu lub leczeniu zakażenia, takich jak gruźlica (TB)
- leków zobojętniających sok żołądkowy lub inhibitorów pompy protonowej – stosowanych w przypadku problemów z kwasowością w żołądku, takich jak niestrawność,
- leków wiążących fosforany - stosowanych u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek w celu zmniejszenia wchłaniania fosforanów do krwi.

Szczepionki

W razie konieczności zaszczepienia się (żywą szczepionką) podczas przyjmowania leku CellCept, należy wcześniej skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą. Lekarz powinien doradzić jaką szczepionkę należy podać.

Stosowanie leku CellCept z jedzeniem i piciem:

Przyjmowanie pożywienia i napojów nie ma wpływu na leczenie lekiem CellCept.

Ciąża, antykoncepcja i karmienie piersią

Ciąża

Nie należy stosować leku CellCept podczas ciąży. Lek CellCept może bowiem powodować samoistne poronienie lub powstanie uszkodzeń u nienarodzonego dziecka (np. wpływać na rozwój uszu)

- **Planując ciążę**, należy najpierw porozmawiać z lekarzem. Lekarz poinformuje o innych lekach, które można przyjmować aby zapobiec odrzuceniu przeszczepionego narządu.
 - W niektórych sytuacjach, pacjentka oraz lekarz mogą zdecydować, że korzyści zdrowotne z przyjmowania leku CellCept są ważniejsze niż ryzyko dla nienarodzonego dziecka.
- **W razie podejrzenia ciąży należy natychmiast poinformować o tym lekarza, ale do czasu spotkania z nim należy nadal przyjmować lek CellCept.**

Pacjentki w wieku rozrodczym przed rozpoczęciem terapii lekiem CellCept muszą mieć wykonany test ciążowy. Przyjmowanie leku można rozpocząć tylko wtedy, gdy wynik testu jest ujemny.

Pacjentka nie jest zdolna do zajścia w ciążę, jeśli spełnia jakiegokolwiek z poniższych kryteriów:

- jest w okresie pomenopauzalnym, tzn. ma ponad 50 lat i od ponad roku nie miesiączkuje (jeśli miesiączkowanie zatrzymało się z powodu leczenia nowotworu, ciągle istnieje możliwość zajścia w ciążę).
- przeszła operację usunięcia jajowodów i obydwu jajników (obustronna resekcja przydatków).
- przeszła operację wycięcia macicy (histerektomia)
- jajniki pacjentki przestały pracować (przedwczesna niewydolność jajników potwierdzona przez specjalistę ginekologa)
- urodziła się z jednym z następujących rzadkich zaburzeń, które skutkują niepłodnością: genotyp XY, zespół Turnera lub niewykształcenie macicy
- jest dzieckiem lub nastolatką, która nie rozpoczęła jeszcze miesiączkowania.

Antykoncepcja

Należy zawsze stosować skuteczną metodę zapobiegania ciąży podczas stosowania leku CellCept.

Dotyczy to okresu:

- przed rozpoczęciem stosowania leku CellCept
- podczas całego czasu terapii lekiem CellCept
- przez 6 tygodni po zakończeniu przyjmowania leku CellCept

Należy porozmawiać z lekarzem o wyborze najbardziej odpowiedniej metody zapobiegania ciąży.

Będzie ona zależna od indywidualnej sytuacji pacjentki.

Karmienie piersią

Nie należy stosować leku CellCept w przypadku karmienia piersią, ponieważ niewielkie ilości leku mogą przenikać do mleka matki.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Jest mało prawdopodobne, aby lek CellCept wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów i posługiwanie się narzędziami, czy na obsługę maszyn.

3. JAK STOSOWAĆ LEK CELLCEPT

Zawsze CellCept należy stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy ponownie skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Jaką dawkę leku należy przyjąć

Dawka leku zależy od rodzaju przeszczepu, który przeszedł pacjent. Dawki zazwyczaj stosowane są przedstawione poniżej. Leczenie będzie kontynuowane tak długo, jak długo trzeba będzie chronić pacjenta przed odrzuceniem przeszczepionego narządu.

Przeszczepienie nerki

Dorośli:

- Pierwsza dawka leku jest podawana w ciągu 3 dni od zabiegu transplantacji
- Dawką dobową jest 8 kapsułek (2 g leku) przyjmowanych w dwóch oddzielnych dawkach.
- Należy przyjmować 4 kapsułki rano i 4 kapsułki wieczorem.

Dzieci (w wieku od 2 do 18 lat)

- Dawka leku może być różna w zależności od wielkości dziecka.
- Lekarz zaleci odpowiednią dawkę leku w zależności od wzrostu i masy ciała dziecka (powierzchni ciała mierzonej w metrach kwadratowych lub „m²”). Zalecana dawka leku wynosi 600 mg/m² dwa razy na dobę.

Przeszczepienie serca

Dorośli

- Pierwsza dawka leku jest podawana w ciągu 5 dni od zabiegu transplantacji
- Dawka dobową wynosi 12 kapsułek (3 g leku) przyjmowanych w dwóch oddzielnych dawkach.
- Należy przyjmować 6 kapsułek rano i 6 kapsułek wieczorem.

Dzieci:

- Brak informacji dotyczących stosowania leku CellCept u dzieci po przeszczepieniu serca.

Przeszczepienie wątroby

Dorośli:

- Pierwsza dawka leku CellCept w postaci doustnej powinna być podana po upływie co najmniej 4 dni od transplantacji oraz kiedy pacjent będzie w stanie połknąć lek.
- Dawka dobową wynosi 12 kapsułek (3 g leku) przyjmowanych w dwóch oddzielnych dawkach.
- Należy przyjmować 6 kapsułek rano i 6 kapsułek wieczorem.

Dzieci:

- Brak informacji dotyczących stosowania leku CellCept u dzieci po przeszczepieniu wątroby.

Przyjmowanie leku

Należy połykać kapsułki w całości, popijając szklanką wody.

- Kapsułek nie należy łamać ani zgniatać
- Nie należy przyjmować kapsułek uszkodzonych, otwartych czy podzielonych.

Należy zachować ostrożność, by nie dopuścić do kontaktu proszku z uszkodzonej kapsułki z oczami lub jamą ustną.

- Jeżeli to nastąpi, należy przepłukać dużą ilością zwykłej wody.

Należy zachować ostrożność, by nie dopuścić do kontaktu proszku z uszkodzonej kapsułki ze skórą.

- Jeżeli to nastąpi, należy umyć skórę dokładnie wodą z mydłem.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku CellCept

Jeśli zastosowano większą niż zalecana dawkę leku CellCept, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub bezpośrednio udać się do szpitala. W ten sam sposób należy postąpić, gdy inna osoba przypadkowo przyjmie lek. Należy zabrać ze sobą opakowanie leku ,

Pominięcie zastosowania leku CellCept

Jeśli lek nie został przyjęty o czasie, należy przyjąć kolejną dawkę tak szybko, jak tylko możliwe. Następnie należy przyjmować lek jak zwykle. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku CellCept

Nie należy przerywać leczenia lekiem CellCept bez porozumienia z lekarzem. Przerwanie leczenia może zwiększyć prawdopodobieństwo odrzucenia przeszczepionego narządu.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, CellCept może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one występują.

Należy natychmiast skonsultować się z lekarzem, jeśli wystąpią następujące poważne działania niepożądane - mogą wymagać pilnego leczenia:

- objawy zakażenia, takie jak gorączka lub ból gardła
- niewyjaśnione siniaki lub krwawienie
- wysypka, obrzęk twarzy, warg, języka lub gardła, trudności w oddychaniu – może to świadczyć o ciężkiej reakcji alergicznej na lek (takiej jak anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy).

Typowe zaburzenia

Do najczęściej spotykanych zaburzeń należą: biegunka, zmniejszenie liczby białych lub czerwonych krwinek we krwi, zakażenia i wymioty. Lekarz będzie regularnie zlecał wykonanie badania krwi aby sprawdzać jakiegokolwiek zmiany dotyczące:

- liczby komórek krwi
- zawartości we krwi substancji takich jak: cukier, tłuszcze lub cholesterol,.

U dzieci mogą wystąpić z większym prawdopodobieństwem niż u dorosłych, pewne działania niepożądane. Należą do nich biegunka, zakażenia, zmniejszona liczba krwinek białych oraz zmniejszona liczba krwinek czerwonych we krwi.

Zwalczanie zakażeń

Lek CellCept osłabia system obronny organizmu. Działanie to hamuje proces odrzucenia przeszczepu. W wyniku tego, organizm nie będzie jednak zwalczał zakażeń tak skutecznie, jak zwykle. Oznacza to, że pacjenci częściej niż zazwyczaj mogą zapadać na choroby zakaźne. Należą do nich zakażenia mózgu, skóry, jamy ustnej, żołądka i jelit, płuc i układu moczowego.

Nowotwory tkanki limfoidalnej i skóry

U bardzo małej liczby pacjentów leczonych lekiem CellCept rozwinęły się nowotwory tkanki limfoidalnej i skóry, co może się zdarzyć u pacjentów przyjmujących tego typu lek (immunosupresyjny).

Ogólnoustrojowe działania niepożądane

Pacjent może odczuwać ogólnoustrojowe działania niepożądane. Należą do nich ciężkie reakcje nadwrażliwości (takie jak: anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy), gorączka, uczucie przemęczenia, zaburzenia snu, bóle (takie jak: żołądka, w klatce piersiowej, stawowe lub mięśniowe, ból przy oddawaniu moczu), bóle głowy, objawy grypopodobne, obrzęki.

Pozostałe działania niepożądane mogą dotyczyć:

Zaburzeń skórnych, takich jak

- trądzik, opryszczka, pólpasiec, przerost skóry, utrata włosów, wysypka, świąd.

Zaburzeń układu moczowego, takich jak

- dolegliwości ze strony nerek lub nagłe parcie na pęcherz moczowy.

Zaburzeń układu pokarmowego i jamy ustnej, takich jak

- obrzęk dziąseł i owrzodzenia jamy ustnej
- zapalenie trzustki, jelita grubego lub żołądka
- zaburzenia jelitowe, w tym krwawienie, dolegliwości ze strony wątroby,
- zaparcie, mdłości (nudności), niestrawność, utrata łaknienia, wzdęcia,

Zaburzeń układu nerwowego, takich jak

- zawroty głowy, senność, uczucie drętwienia,
- drżenie, skurcze mięśniowe, drgawki,
- lęk lub depresja, zaburzenia myślenia lub nastroju.

Zaburzeń serca oraz naczyń krwionośnych, takich jak:

- zmiana wartości ciśnienia tętniczego krwi, nieprawidłowa czynność serca, rozszerzenie naczyń krwionośnych

Zaburzeń ze strony płuc, takich jak:

- zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli
- zadyszka, kaszel,
- płyn w płucach lub w klatce piersiowej
- dolegliwości ze strony zatok.

Innych zaburzeń, takich jak:

- zmniejszenie masy ciała, dna moczanowa, duże stężenie cukru we krwi, krwawienia, siniaki.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę. Nie należy jednak przerywać stosowania leku do czasu konsultacji z lekarzem.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK CELLCEPT

- Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.
- Nie stosować kapsułek po upływie terminu ważności zamieszczonego na kartoniku (EXP).
- Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
- Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu zabezpieczenia przed wilgocią.
- Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek CellCept

- Substancją czynną leku jest mykofenolan mofetylu.
- Inne składniki leku to:
 - CellCept kapsułki: skrobia kukurydziana żelowana, kroskarmeloza sodowa, poliwidon (K-90), stearynian magnezu
 - Otoczki kapsułek: żelatyna, indygokarmin (E132), żółty tlenek żelaza (E172), czerwony tlenek żelaza (E172), dwutlenek tytanu (E171), czarny tlenek żelaza (E172), wodorotlenek potasu, szelak

Jak wygląda lek CellCept i co zawiera opakowanie

- CellCept kapsułki są podłużne, z jednej strony niebieskie, a z drugiej brązowe..Z napisem „CellCept 250” nadrukowanym w kolorze czarnym na wieczku kapsułki i znakiem firmowym na trzonie kapsułki.
- Dostępny jest w opakowaniach po 100 lub 300 kapsułek (obydwa w blistrach po 10 sztuk).

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.

Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

България

Рош България ЕООД

Тел: +359 2 818 44 44

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 - 23 446 800

Česká republika

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

Malta

(See United Kingdom)

Danmark

Roche a/s

Tlf: +45 - 36 39 99 99

Nederland

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

Deutschland

Roche Pharma AG

Tel: +49 (0) 7624 140

Norge

Roche Norge AS

Tlf: +47 - 22 78 90 00

Eesti

Roche Eesti OÜ

Tel: + 372 - 6 177 380

Österreich

Roche Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 27739

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 - 22 345 18 88

España

Roche Farma S.A.

Tel: +34 - 91 324 81 00

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

France

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

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 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 Ατδ.

Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

United Kingdom

Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Data zatwierdzenia ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.>

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

CellCept 500 mg proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji mykofenolan mofetylu

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarke, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub pielęgniarke.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek CellCept i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku CellCept
3. Jak stosować lek CellCept
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek CellCept
6. Inne informacje
7. Przygotowanie leku.

1. CO TO JEST LEK CELLCEPT I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Pełna nazwa leku brzmi CellCept 500 mg proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji.

- W tej ulotce używana jest krótsza nazwa CellCept.

CellCept zawiera mykofenolan mofetylu.

- Należy on do grupy leków zwanych „lekami immunosupresyjnymi”.

CellCept jest stosowany w celu zapobiegania odrzuceniu przeszczepionego narządu.

- Nerki lub wątroby.

CellCept jest stosowany razem z innymi lekami:

- cyklosporyną
- kortykosteroidami.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU CELLCEPT

Kiedy nie stosować leku CellCept:

- jeśli pacjenta ma uczulenie (nadwrażliwość) na mykofenolan mofetylu, kwas mykofenolowy, polisorbate 80 lub którykolwiek z pozostałych składników leku CellCept (wymienione w punkcie 6)
- w przypadku ciąży lub karmienia piersią.

Nie należy stosować tego leku, jeśli którykolwiek z powyższych przypadków dotyczy pacjenta. W razie wątpliwości należy przed przyjęciem leku CellCept skonsultować się z lekarzem lub pielęgniarke.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując CellCept

Przed przyjęciem leku CellCept należy natychmiast skonsultować się z lekarzem lub pielęgniarke, jeżeli:

- występują objawy zakażenia takie jak gorączka lub ból gardła,
- występują jakiegokolwiek niespodziewane siniaki lub krwawienia
- kiedykolwiek w przeszłości występowały lub występują problemy dotyczące przewodu pokarmowego, takie jak choroba wrzodowa żołądka
- pacjentka planuje ciążę lub zaszła w ciążę podczas przyjmowania leku CellCept.

Jeśli którykolwiek z powyższych przypadków dotyczy pacjenta (lub gdy pacjent nie jest tego pewny) należy, przed przyjęciem leku CellCept, natychmiast porozmawiać z lekarzem lub pielęgniarką.

Promieniowanie słoneczne

Lek CellCept osłabia system obronny organizmu. W wyniku tego występuje zwiększone ryzyko raka skóry. Należy ograniczyć ekspozycję na promieniowanie słoneczne i UV,. Można to osiągnąć poprzez:

- noszenie odzieży ochronnej zakrywającej także głowę, szyję, ramiona i nogi
- stosowanie filtrów słonecznych o wysokim wskaźniku ochrony.

Stosowanie leku CellCept z innymi lekami

Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio. Dotyczy to również leków otrzymywanych bez recepty, w tym leków ziołowych. Jest to spowodowane tym, że, CellCept może wpływać na działanie niektórych leków. Również niektóre leki mogą wpływać na działanie leku CellCept.

W szczególności, przed rozpoczęciem stosowania leku CellCept, należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce o stosowaniu któregośkolwiek z następujących leków:

- azatiopryny lub innych leków, które hamują układ odpornościowy - podawanych po zabiegu transplantacji
- cholestyraminy - stosowana do leczenia wysokich stężeń cholesterolu
- ryfampicyny – antybiotyku stosowanego w zapobieganiu i leczeniu zakażenia, takich jak gruźlica (TB)
- leków wiążących fosforany - stosowanych u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek w celu zmniejszenia wchłaniania fosforanów do krwi.

Szczepionki

W razie konieczności zaszczepienia się (żywą szczepionką) podczas przyjmowania leku CellCept należy wcześniej skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą. Lekarz powinien doradzić jaką szczepionkę należy podać.

Ciąża, antykoncepcja i karmienie piersią

Ciąża

Nie należy stosować leku CellCept podczas ciąży. Lek CellCept może bowiem powodować samoistne poronienie lub powstanie uszkodzeń u nienarodzonego dziecka (np. wpływać na rozwój uszu)

- **Planując ciążę**, należy najpierw porozmawiać z lekarzem. Lekarz poinformuje o innych lekach, które można przyjmować aby zapobiec odrzuceniu przeszczepionego narządu.
 - W niektórych sytuacjach, pacjentka oraz lekarz mogą zdecydować, że korzyści zdrowotne z przyjmowania leku CellCept są ważniejsze niż ryzyko dla nienarodzonego dziecka.
- **W razie podejrzenia ciąży, należy natychmiast poinformować o tym lekarza lub pielęgniarkę.**
 - ale do czasu spotkania z nim lub z nią należy nadal przyjmować lek CellCept.

Pacjentki w wieku rozrodczym przed rozpoczęciem terapii lekiem CellCept muszą mieć wykonany test ciążowy.. Przyjmowanie leku można rozpocząć tylko wtedy gdy wynik testu jest ujemny.

Pacjentka nie jest zdolna do zajścia w ciążę, jeśli spełnia jakiegokolwiek z poniższych kryteriów:

- jest w okresie pomenopauzalnym, tzn. ma ponad 50 lat i od ponad roku nie miesiączkuje (jeśli miesiączkowanie zatrzymało się z powodu leczenia nowotworu, ciągle istnieje możliwość zajścia w ciążę)
- przeszła operację usunięcia jajowodów i obydwu jajników (obustronna resekcja przydatków)
- przeszła operację wycięcia macicy (histerektomia)
- jajniki pacjentki przestały pracować (przedwczesna niewydolność jajników, która została potwierdzona przez specjalistę ginekologa)
- urodziła się z jednym z następujących rzadkich zaburzeń, które skutkują niepłodnością: genotyp XY, zespół Turnera lub niewykształcenie macicy
- jest dzieckiem lub nastolatką, która nie rozpoczęła jeszcze miesiączkowania.

Antykoncepcja

Należy zawsze stosować skuteczną metodę zapobiegania ciąży podczas stosowania leku CellCept.

Dotyczy to okresu:

- przed rozpoczęciem stosowania leku CellCept
- podczas całego czasu terapii lekiem CellCept
- przez 6 tygodni po zakończeniu przyjmowania leku CellCept

Należy porozmawiać z lekarzem o wyborze najbardziej odpowiedniej metody zapobiegania ciąży.

Będzie ona zależna od indywidualnej sytuacji pacjentki.

Karmienie piersią

Nie należy stosować leku CellCept w przypadku karmienia piersią, ponieważ niewielkie ilości leku mogą przenikać do mleka matki.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Jest mało prawdopodobne, aby lek CellCept wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów i posługiwanie się narzędziami czy na obsługę maszyn.

3. JAK STOSOWAĆ LEK CELLCEPT

CellCept jest zwykle podawany przez lekarza lub pielęgniarkę w szpitalu. Lek jest podawany w postaci wlewu dożylnego (infuzji).

Jaka dawkę leku należy przyjąć

Dawka leku, zależy od rodzaju przeszczepu, który przeszedł pacjent. Dawki zazwyczaj stosowane są przedstawione poniżej. Leczenie będzie kontynuowane tak długo, jak długo trzeba będzie chronić pacjenta przed odrzuceniem przeszczepionego narządu.

Przeszczepienie nerki

Dorośli:

- Pierwsza dawka leku jest podawana w ciągu 24 godzin od zabiegu transplantacji.
- Dawka dobową wynosi 2 g leku przyjmowane w 2 oddzielnych dawkach.
- Należy przyjmować 1 g rano i 1 g wieczorem.

Przeszczepienie wątroby

Dorośli:

- Pierwsza dawka leku powinna być podana tak szybko jak tylko to możliwe po transplantacji
- Pacjent będzie otrzymywał lek przez co najmniej 4 dni.
- Dawka dobową wynosi 2 g leku i podawana jest w dwóch oddzielnych dawkach
- Pacjent będzie otrzymywał 1 g rano i 1 g wieczorem.
- Gdy pacjent będzie w stanie połykać, będzie otrzymywał ten lek w postaci doustnej

Przygotowanie leku

Lek występuje w postaci proszku. Przygotowanie wymaga przed użyciem zmieszania z glukozą. Lekarz lub pielęgniarka przygotowują lek i podadzą go pacjentowi. Będą postępować zgodnie z instrukcjami zawartymi w pkt 7 "Przygotowanie leku".

Zastosowanie większej niż zalecana dawka leku CellCept

Jeśli pacjent ma wrażenie, że została mu podana zbyt duża dawka leku, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub pielęgniarką.

Pominięcie zastosowania leku CellCept

Jeśli dawka leku CellCept została pominięta, kolejna dawka zostanie podana pacjentowi tak szybko, jak tylko możliwe. Następnie leczenie będzie kontynuowane jak zwykle.

Przerwanie stosowania leku CellCept

Nie należy przerywać leczenia lekiem CellCept bez porozumienia z lekarzem. Przerwanie leczenia może zwiększyć prawdopodobieństwo odrzucenia przeszczepionego narządu.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, CellCept może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy natychmiast skonsultować się z lekarzem lub pielęgniarką jeśli wystąpią następujące poważne działania niepożądane - mogą wymagać pilnego leczenia:

- objawy zakażenia, takie jak gorączka lub ból gardła
- niewyjaśnione siniaki lub krwawienie
- wysypka, obrzęk twarzy, warg, języka lub gardła, trudności w oddychaniu – może to świadczyć o ciężkiej reakcji alergicznej na lek (takiej jak anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy).

Typowe zaburzenia

Do najczęściej spotykanych zaburzeń należą: biegunka, zmniejszenie liczby białych lub czerwonych krwinek we krwi, zakażenia i wymioty. Lekarz będzie regularnie zlecał wykonanie badania krwi aby sprawdzać jakiegokolwiek zmiany dotyczące:

- liczby komórek krwi
- zawartości we krwi substancji takich jak: cukier, tłuszcze lub cholesterol.

Zwalczanie zakażeń

Lek CellCept osłabia system obronny organizmu. Działanie to hamuje proces odrzucenia przeszczepu. W wyniku tego organizm nie będzie jednak zwalczał zakażeń tak skutecznie, jak zwykle. Oznacza to, że pacjenci częściej niż zazwyczaj mogą zapadać na choroby zakaźne. Należą do nich zakażenia mózgu, skóry, jamy ustnej, żołądka i jelit, płuc i układu moczowego.

Nowotwory tkanki limfoidalnej i skóry

U bardzo małej liczby pacjentów leczonych lekiem CellCept rozwinęły się nowotwory tkanki limfoidalnej i skóry, co może się zdarzyć u pacjentów przyjmujących tego typu lek (immunosupresyjny)..

Ogólnoustrojowe działania niepożądane

Pacjent może odczuwać ogólnoustrojowe działania niepożądane. Należą do nich ciężkie reakcje nadwrażliwości (takie jak: anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy), gorączka, uczucie przemęczenia, zaburzenia snu, bóle (takie jak: żołądka, w klatce piersiowej, stawowe lub mięśniowe, ból przy oddawaniu moczu), bóle głowy, objawy grypopodobne, obrzęki.

Pozostałe działania niepożądane mogą dotyczyć:

Zaburzeń skóry, takich jak:

- trądzik, opryszczka, pólpasiec, utrata włosów, wysypka, świąd.

Zaburzeń układu moczowego, takich jak:

- dolegliwości ze strony nerek lub nagłe parcie na pęcherz moczowy.

Zaburzeń układu pokarmowego i jamy ustnej, takich jak:

- obrzęk dziąseł i owrzodzenia jamy ustnej
- zapalenie trzustki, jelita grubego lub żołądka
- zaburzenia jelitowe w tym krwawienie, dolegliwości ze strony wątroby
- zaparcie, mdłości (nudności), niestrawność, utrata łaknienia, wzdęcia.

Zaburzeń układu nerwowego, takich jak:

- senność lub uczucie drętwienia
- drżenie, skurcze mięśniowe, drgawki,
- depresja, zaburzenia myślenia lub nastroju.

Zaburzeń serca oraz naczyń krwionośnych, takich jak:

- zmiana wartości ciśnienia tętniczego krwi, skrzepy we krwi, nieprawidłowa czynność serca,
- ból, zaczerwienienie i obrzęk naczyń krwionośnych, w które miała miejsce infuzja

Zaburzeń ze strony płuc, takich jak:

- zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli
- zadyszka, kaszel
- płyn w płucach lub w klatce piersiowej
- dolegliwości ze strony zatok.

Innych zaburzeń takich jak:

- zmniejszenie masy ciała, duże stężenie cukru we krwi, krwawienia, siniaki.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub pielęgniarkę. Nie należy jednak przerywać stosowania leku do czasu konsultacji z lekarzem.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK CELLCEPT

- Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.
- Nie stosować po upływie terminu ważności zamieszczonego na kartoniku i etykiecie na fiolce (EXP).
- Proszku do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji: nie należy przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
- Rozpuszczony lek i roztwór do infuzji należy przechowywać w temperaturze 15°C – 30°C.
- Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek CellCept

- Substancją czynną leku jest mykofenolan mofetylu.
- Inne składniki leku to: polisorbata 80, kwas cytrynowy, kwas solny, chlorek sodu.

Jak wygląda lek CellCept i co zawiera opakowanie

- CellCept jest dostarczany w fiolkach o pojemności 20 ml ze szkła I klasy czystości z szarymi uszczelkami z gumy butylowej oraz aluminiowymi plombami z łatwymi do zdjęcia plastikowymi kapturkami.
- Lek dostępny jest w opakowaniach zawierających 4 fiołki.

7. PRZYGOTOWANIE LEKU

Metoda i droga podawania

Lek CellCept 500 mg proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji nie zawiera przeciwbakteryjnych środków konserwujących, dlatego w czasie rozpuszczania leku i przygotowywania roztworu do infuzji należy ściśle przestrzegać zasad aseptyki.

Zawartość każdej fiołki leku CellCept 500 mg proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji należy rozpuścić w 14 ml 5% roztworu glukozy do wlewów dożylnych. Dalsze rozcieńczenie w 5% roztworze glukozy jest niezbędne dla uzyskania końcowego stężenia 6 mg/ml. Oznacza to, że do przygotowania dawki wynoszącej 1 g mykofenolanu mofetylu, rozpuszczoną zawartość dwóch fiołek (zawierających około 2 x 15 ml) należy rozcieńczyć w 140 ml 5% roztworu glukozy do wlewów dożylnych. Jeżeli roztwór do infuzji nie został przygotowany bezpośrednio przed użyciem, infuzję należy rozpocząć nie później niż w ciągu 3 godzin od rozpuszczenia leku i sporządzenia roztworu do infuzji.

Należy zachować ostrożność i nie dopuścić, by przygotowany lek dostał się do oczu.

- Gdy to nastąpi, należy przepłukać spojówki dużą ilością zwykłej wody.

Należy zachować ostrożność, aby nie dopuścić do kontaktu przygotowanego leku ze skórą.

- Gdy to nastąpi, należy umyć skórę dokładnie wodą z mydłem.

CellCept 500 mg proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji należy podać we wlewie dożylnym (IV). Należy kontrolować szybkość wlewu, aby czas wlewu wynosił 2 godziny.

Leku CellCept w postaci roztworu do podawania dożylnego nigdy nie należy podawać w szybkim wstrzyknięciu, ani w bolusie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

Wytwórca
Roche Pharma AG, Emil Barell Str. 1, 79639 Grenzach Wyhlen, Niemcy.

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien
N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Luxembourg/Luxemburg
(Voir/siehe Belgique/Belgien)

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Danmark

Roche 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

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Ατδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Malta

(See United Kingdom)

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

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom

Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Data zatwierdzenia ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

CellCept 1 g/5 ml proszek do sporządzania zawiesiny doustnej mykofenolan mofetylu

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek CellCept i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku CellCept
3. Jak stosować lek CellCept
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek CellCept
6. Inne informacje
7. Przygotowanie leku.

1. CO TO JEST LEK CELLCEPT I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Pełna nazwa leku brzmi CellCept 1 g/5 ml proszek do sporządzania zawiesiny doustnej.

- W tej ulotce używana jest krótsza nazwa CellCept.

CellCept zawiera mykofenolan mofetylu.

- Należy on do grupy leków zwanych „lekami immunosupresyjnymi”.

CellCept jest stosowany w celu zapobiegania odrzuceniu przeszczepionego narządu.

- Nerki, serca lub wątroby.

CellCept jest stosowany razem z innymi lekami:

- cyklosporyną
- kortykosteroidami.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU CELLCEPT

Kiedy nie stosować leku CellCept:

- jeśli pacjenta ma uczulenie (nadwrażliwość) na mykofenolan mofetylu, kwas mykofenolowy lub którykolwiek z pozostałych składników leku CellCept (wymienione w punkcie 6)
- w przypadku ciąży lub karmienia piersią.

Nie należy stosować tego leku, jeśli którykolwiek z powyższych przypadków dotyczy pacjenta. W razie wątpliwości należy przed przyjęciem leku CellCept skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując CellCept:

Przed przyjęciem leku CellCept należy natychmiast skonsultować się z lekarzem, jeżeli:

- występują objawy zakażenia takie jak gorączka lub ból gardła,
- występują jakiegokolwiek niespodziewane siniaki lub krwawienia

- kiedykolwiek występowały lub występują problemy dotyczące przewodu pokarmowego, takie jak choroba wrzodowa żołądka
- występuje rzadka dolegliwość metaboliczna zwana „fenyloketonurią”, która występuje rodzinnie.
- pacjentka planuje ciążę lub zaszła w ciążę podczas przyjmowania leku CellCept.

Jeśli którykolwiek z powyższych przypadków dotyczy pacjenta (lub gdy pacjent nie jest tego pewny) należy, przed przyjęciem leku CellCept, natychmiast porozmawiać z lekarzem.

Promieniowanie słoneczne

Lek CellCept osłabia system obronny organizmu. W wyniku tego występuje zwiększone ryzyko raka skóry. Należy ograniczyć ekspozycję na promieniowanie słoneczne i UV. Można to osiągnąć poprzez:

- noszenie odzieży ochronnej zakrywającej także głowę, szyję, ramiona i nogi
- stosowanie filtrów słonecznych o wysokim wskaźniku ochrony.

Stosowanie leku CellCept z innymi lekami:

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio. Dotyczy to również leków otrzymywanych bez recepty, w tym leków ziołowych. Jest to spowodowane tym, że, CellCept może wpływać na działanie niektórych leków. Również niektóre leki mogą wpływać na działanie leku CellCept.

W szczególności, przed rozpoczęciem stosowania leku CellCept, należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o stosowaniu któregośkolwiek z następujących leków:

- azatiopryny lub innych leków, które hamują układ odpornościowy - podawanych po zabiegu transplantacji
- cholestyraminy - stosowana do leczenia wysokich stężeń cholesterolu
- ryfampicyny – antybiotyku stosowanego w zapobieganiu i leczeniu zakażenia, takich jak gruźlica (TB)
- leków zobojętniających sok żołądkowy lub inhibitorów pompy protonowej – stosowanych w przypadku problemów z kwasowością w żołądku takich jak niestrawność
- leków wiążących fosforany - stosowanych u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek w celu zmniejszenia wchłaniania fosforanów do krwi.

Szczepionki

W razie konieczności zaszczepienia się (żywą szczepionką) podczas przyjmowania leku CellCept należy wcześniej skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą. Lekarz powinien doradzić, jaką szczepionkę należy podać. .

Stosowanie leku CellCept z jedzeniem i piciem

Przyjmowanie pożywienia i napojów nie ma wpływu na leczenie lekiem CellCept.

Ciąża, antykoncepcja i karmienie piersią

Ciąża

- Nie należy stosować leku CellCept podczas ciąży. Lek CellCept może bowiem powodować samoistne poronienie lub powstanie uszkodzeń u nienarodzonego dziecka (np. wpływać na rozwój uszu).
- **Planując ciążę** należy najpierw porozmawiać z lekarzem. Lekarz poinformuje o innych lekach, które można przyjmować aby zapobiec odrzuceniu przeszczepionego narządu.
 - W niektórych sytuacjach, pacjentka oraz lekarz mogą zdecydować, że korzyści zdrowotne z przyjmowania leku CellCept są ważniejsze niż ryzyko dla nienarodzonego dziecka.
- **W razie podejrzenia ciąży należy natychmiast poinformować o tym lekarza.** ale do czasu spotkania z nim, należy nadal przyjmować lek CellCept.

Pacjentki w wieku rozrodczym przed rozpoczęciem terapii lekiem CellCept muszą mieć wykonany test ciążowy. Przyjmowanie leku można rozpocząć tylko wtedy gdy wynik testu jest ujemny.

Pacjentka nie jest zdolna do zajścia w ciążę, jeśli spełnia jakiegokolwiek z poniższych kryteriów:

- jest w okresie pomenopauzalnym, tzn. ma ponad 50 lat i od ponad roku nie miesiączkuje (jeśli miesiączkowanie zatrzymało się z powodu leczenia nowotworu, ciągle istnieje możliwość zajścia w ciążę).
- przeszła operację usunięcia jajowodów i obydwu jajników (obustronna resekcja przydatków).
- przeszła operację wycięcia macicy (histerektomia)
- jajniki pacjentki przestały pracować (przedwczesna niewydolność jajników potwierdzona przez specjalistę ginekologa)
- urodziła się z jednym z następujących rzadkich zaburzeń, które skutkują niepłodnością: genotyp XY, zespół Turnera lub niewykształcenie macicy
- jest dzieckiem lub nastolatką, która nie rozpoczęła jeszcze miesiączkowania.

Antykoncepcja

Należy zawsze stosować skuteczną metodę zapobiegania ciąży podczas stosowania leku CellCept.

Dotyczy to okresu:

- przed rozpoczęciem stosowania leku CellCept
- podczas całego czasu terapii lekiem CellCept
- przez 6 tygodni po zakończeniu przyjmowania leku CellCept

Należy porozmawiać z lekarzem o wyborze najbardziej odpowiedniej metody zapobiegania ciąży.

Będzie ona zależna od indywidualnej sytuacji pacjentki.

Karmienie piersią

Nie należy stosować leku CellCept w przypadku karmienia piersią, ponieważ niewielkie ilości leku mogą przenikać do mleka matki.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Jest mało prawdopodobne, aby lek CellCept wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów i posługiwanie się narzędziami czy na obsługę maszyn.

Ważne informacje dotyczące substancji pomocniczych leku CellCept:

- Lek CellCept zawiera aspartam. Jeśli u pacjenta występuje rzadka dolegliwość metaboliczna zwana „fenyloketonurią”, należy o tym poinformować lekarza przed rozpoczęciem przyjmowania leku.
- Lek CellCept zawiera sorbitol (rodzaj cukru). Pacjenci, u których stwierdzono nietolerancję lub niezdolność do trawienia pewnych cukrów, przed zażyciem leku powinni poinformować o tym lekarza.

3. JAK STOSOWAĆ LEK CELLCEPT

Zawsze CellCept należy stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy ponownie skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Jaką dawkę leku należy przyjąć

Dawka leku, zależy od rodzaju przeszczepu, który przeszedł pacjent. Dawki zazwyczaj stosowane są przedstawione poniżej. Leczenie będzie kontynuowane tak długo jak długo trzeba będzie chronić pacjenta przed odrzuceniem przeszczepionego narządu.

Przeszczepienie nerki

Dorośli

- Pierwsza dawka leku jest podawana w ciągu 3 dni po zabiegu transplantacji.
- Dawką dobową jest 10 ml zawiesiny (2 g leku) przyjmowane w dwóch oddzielnych dawkach.
- Należy przyjmować 5 ml zawiesiny rano i 5 ml zawiesiny wieczorem.

Dzieci w wieku od 2 do 18 lat)

- Dawka leku może być różna w zależności od wielkości dziecka.
- Lekarz zaleci odpowiednią dawkę leku w zależności od wzrostu i masy ciała dziecka (powierzchni ciała mierzonej w metrach kwadratowych lub „m²”). Zalecana dawka leku wynosi 600 mg/m² dwa razy na dobę.

Przeszczepienie serca

Dorośli

- Pierwsza dawka leku jest podawana w ciągu 5 dni po zabiegu transplantacji.
- Dawka dobową wynosi 15 ml zawiesiny (3 g leku) przyjmowane w dwóch oddzielnych dawkach.
- Należy przyjmować 7,5 ml zawiesiny rano i 7,5 ml zawiesiny wieczorem.

Dzieci

- Brak informacji, dotyczących stosowania leku CellCept u dzieci po przeszczepieniu serca.

Przeszczepienie wątroby

Dorośli

- Pierwsza dawka leku CellCept w postaci doustnej powinna być podana od 4 dnia po transplantacji oraz kiedy pacjent będzie w stanie połknąć lek.
- Dawka dobową wynosi 15 ml zawiesiny (3 g leku) przyjmowane w dwóch oddzielnych dawkach.
- Należy przyjmować 7,5 ml zawiesiny rano i 7,5 ml zawiesiny wieczorem.

Dzieci

- Brak informacji, dotyczących stosowania leku CellCept u dzieci po przeszczepieniu wątroby.

Przygotowanie leku

Lek występuje w postaci proszku. Przed użyciem należy zmieszać go z oczyszczoną wodą. Farmaceuta zwykle przygotowuje lek dla pacjenta. Jeśli pacjent musi go przygotować samodzielnie należy zapoznać się z punktem 7 "Przygotowanie leku".

Przyjmowanie leku

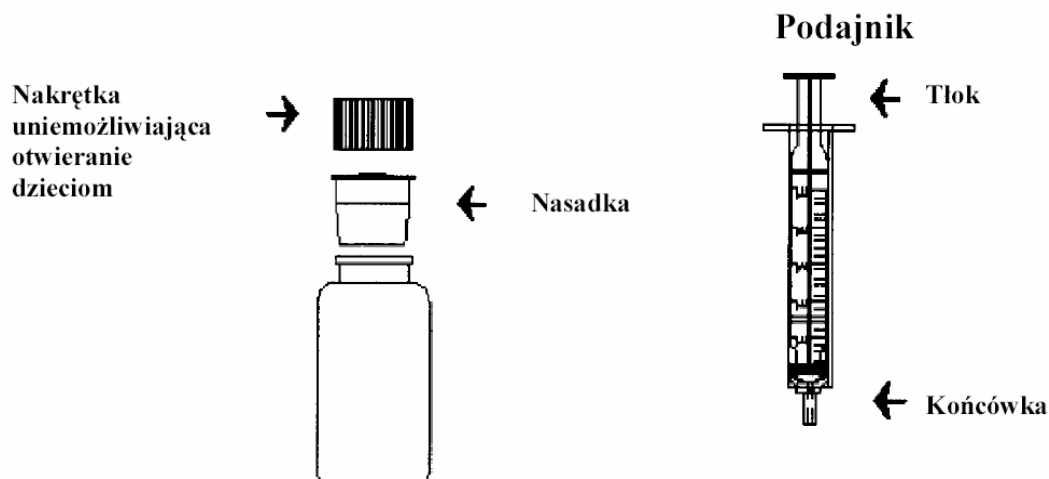
Należy użyć dozownika i nasadki butelki dołączonych do leku do odmierzenia dawki. Należy unikać wdychania suchego proszku. Należy również uważać, aby proszek nie znalazł się na skórze, wewnątrz jamy ustnej lub nosa.

Należy zachować ostrożność, by nie dopuścić, by przygotowany lek dostał się do oczu.

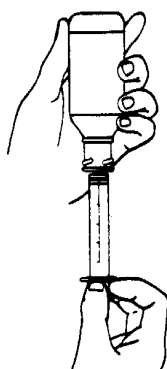
- Jeżeli to nastąpi, należy przepłukać spojówki zwykłą wodą.

Należy zachować ostrożność by nie dopuścić do kontaktu przygotowanego leku ze skórą.

- Jeżeli to nastąpi, należy umyć skórę dokładnie wodą z mydłem.



1. Przed każdym użyciem wstrząsać zamkniętą butelką przez około 5 sekund.
2. Zdjąć nakrętkę uniemożliwiającą otwieranie dzieciom.
3. Wziąć podajnik i całkowicie wcisnąć tłok w kierunku końcówki podajnika.
4. Następnie umieścić końcówkę podajnika ściśle w nasadce.
5. Całość (butelkę z podajnikiem- patrz rysunek poniżej) odwrócić do góry dnem.



6. Powoli wyciągnąć tłok.
 - Tłok wyciągać do chwili, gdy pożądana ilość leku znajdzie się w podajniku.
7. Przekręcić butelkę z powrotem do normalnej pozycji.
 - Trzymając podajnik ostrożnie wyciągnąć go z nasadki. Nasadka powinna zostać w butelce.
 - Włożyć końcówkę podajnika bezpośrednio do jamy ustnej i połknąć lek.
 - Nie mieszać leku z żadnym innym płynem w trakcie połykania. Po każdym użyciu zamykać butelkę nakrętką uniemożliwiającą otwieranie dzieciom.
 - Bezpośrednio po użyciu rozłożyć podajnik na części i umyć w bieżącej wodzie. Pozostawić do wyschnięcia na powietrzu zanim ponownie się go użyje.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku CellCept

Jeśli zastosowano większą niż zalecana dawkę leku CellCept należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub bezpośrednio udać się do szpitala. W ten sam sposób należy postąpić, gdy inna osoba przypadkowo przyjmie lek. Należy zabrać ze sobą opakowanie leku,

Pominięcie zastosowania leku CellCept

Jeśli lek nie został przyjęty o czasie, należy przyjąć kolejną dawkę, tak szybko, jak tylko możliwe. Następnie należy przyjmować lek jak zazwyczaj. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku CellCept

Nie należy przerywać leczenia lekiem CellCept bez porozumienia z lekarzem. Przerwanie leczenia może zwiększyć prawdopodobieństwo odrzucenia przeszczepionego narządu.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, CellCept może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy natychmiast skonsultować się z lekarzem, jeśli wystąpią następujące poważne działania niepożądane - mogą wymagać pilnego leczenia:

- objawy zakażenia, takie jak gorączka lub ból gardła
- niewyjaśnione siniaki lub krwawienie
- wysypka, obrzęk twarzy, warg, języka lub gardła, trudności w oddychaniu – może to świadczyć o ciężkiej reakcji alergicznej na lek (takiej jak anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy).

Typowe zaburzenia

Do najczęściej spotykanych zaburzeń należą: biegunka, zmniejszenie liczby białych lub czerwonych krwinek we krwi, zakażenia i wymioty. Lekarz będzie regularnie zlecał wykonanie badania krwi, aby sprawdzać jakiegokolwiek zmiany dotyczące:

- liczby komórek krwi
- zawartości we krwi substancji, takich jak: cukier, tłuszcze lub cholesterol.

U dzieci mogą wystąpić, z większym prawdopodobieństwem niż u dorosłych, pewne działania niepożądane. Należą do nich biegunka, zakażenia, zmniejszona liczba krwinek białych oraz zmniejszona liczba krwinek czerwonych we krwi.

Zwalczanie zakażeń

Lek CellCept osłabia system obronny organizmu. Działanie to hamuje proces odrzucenia przeszczepu. W wyniku tego organizm nie będzie jednak zwalczał zakażeń tak skutecznie, jak zwykle. Oznacza to, że pacjenci częściej niż zazwyczaj mogą zapadać na choroby zakaźne. Należą do nich zakażenia mózgu, skóry, jamy ustnej, żołądka i jelit, płuc i układu moczowego.

Nowotwory tkanki limfoidalnej i skóry

U bardzo małej liczby pacjentów leczonych lekiem CellCept rozwinęły się nowotwory tkanki limfoidalnej i skóry, co może się zdarzyć u pacjentów przyjmujących tego typu lek (immunosupresyjny).

Ogólnoustrojowe działania niepożądane

Pacjent może odczuwać ogólnoustrojowe działania niepożądane. Należą do nich ciężkie reakcje nadwrażliwości (takie jak: anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy), gorączka, uczucie przemęczenia, zaburzenia snu, bóle (takie jak: żołądka, w klatce piersiowej, stawowe lub mięśniowe, ból przy oddawaniu moczu), bóle głowy, objawy grypopodobne i obrzęki.

Pozostałe działania niepożądane mogą dotyczyć:

Zaburzeń skóry, takich jak:

- trądzik, opryszczka, pólpasiec, przerost skóry, utrata włosów, wysypka, świąd.

Zaburzeń układu moczowego, takich jak:

- dolegliwości ze strony nerek lub nagłe parcie na pęcherz moczowy.

Zaburzeń układu pokarmowego i jamy ustnej, takich jak:

- obrzęk dziąseł i owrzodzenia jamy ustnej
- zapalenie trzustki, jelita grubego lub żołądka

- zaburzenia jelitowe w tym krwawienie, dolegliwości ze strony wątroby,
- zaparcie, mdłości (nudności), niestrawność, utrata łaknienia, wzdęcia,

Zaburzeń układu nerwowego, takich jak:

- zawroty głowy, senność, uczucie drętwienia
- drżenie, skurcze mięśniowe, drgawki,
- lęk lub depresja, zaburzenia myślenia lub nastroju.

Zaburzeń serca oraz naczyń krwionośnych, takich jak:

- zmiana wartości ciśnienia tętniczego krwi, nieprawidłowa czynność serca, rozszerzenie naczyń krwionośnych.

Zaburzeń ze strony płuc, takich jak:

- zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli
- zadyszka, kaszel
- płyn w płucach lub w klatce piersiowej
- dolegliwości ze strony zatok.

Innych zaburzeń takich jak:

- zmniejszenie masy ciała, dna moczanowa, duże stężenie cukru we krwi, krwawienia, siniaki.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę. Nie należy jednak przerywać stosowania leku do czasu konsultacji z lekarzem.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK CELLCEPT

- Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.
- Nie stosować po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie na butelce (EXP).
- Termin ważności dla sporządzonej zawiesiny wynosi 2 miesiące. Wydając pacjentowi gotową zawiesinę należy zapisać termin przydatności zawiesiny do użycia na etykiecie butelki w czarnej ramce „Zużyć przed”. Nie należy stosować zawiesiny po przekroczeniu terminu przydatności zapisanego na butelce.
- Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej: nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
- Sporządzona zawiesina: nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
- Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek CellCept

- Substancją czynną leku jest mykofenolan mofetylu.
- Inne składniki leku to sorbitol, „koloidalny bezwodny dwutlenek krzemu”, cytrynian sodu, lecytyna sojowa, mieszanka aromatów owocowych, żywica ksantanowa, aspartam* (E951), parahydroksybenzoetan metylowy (E218), „bezwodny kwas cytrynowy
*odpowiada 2,78 mg fenyloalaniny w 5 ml zawiesiny.

Jak wygląda lek CellCept i co zawiera opakowanie

- Każda butelka zawiera 110 g proszku do sporządzania zawiesiny doustnej. Po sporządzeniu zawiesiny, jej objętość wynosi 175 ml, co zapewnia 160-165 ml objętości możliwej do wykorzystania.

- Opakowanie zawiera również nasadkę na butelkę oraz dwa doustne podajniki.

7. PRZYGOTOWANIE LEKU

Farmaceuta zwykle przygotowuje lek dla pacjenta. Jeśli pacjent musi go przygotować samodzielnie należy postępować według kroków wymienionych poniżej:

Należy unikać wdychania suchego proszku. Należy również uważać, aby proszek nie znalazł się na skórze, wewnątrz jamy ustnej lub nosa.

Należy zachować ostrożność, i nie dopuścić, by przygotowany lek dostał się do oczu.

- Gdy to nastąpi, należy przepłukać spojówki zwykłą wodą.

Należy zachować ostrożność by nie dopuścić do kontaktu przygotowanego leku ze skórą.

- Gdy to nastąpi, należy umyć skórę dokładnie wodą z mydłem.

1. Postukać w butelkę z proszkiem kilka razy, by proszek był sypki.
2. Odmierzyć 94 ml czystej wody w cylindrze z podziałką.
3. Połowę ilości czystej wody dodać do butelki.
 - Potrzasać zamkniętą butelką przez około 1 minutę.
4. Dodać pozostałą wodę.
 - Potrzasać zamkniętą butelką przez około 1 minutę.
5. Zdjąć nakrętkę (uniemożliwiającą otwieranie dzieciom) i nałożyć nasadkę na szyjkę butelki.
6. Zamknąć mocno butelkę za pomocą nakrętki uniemożliwiającej otwieranie dzieciom.
 - Zapewni to, że nasadka i nakrętka uniemożliwiająca otwieranie dzieciom umieszczone są we właściwym miejscu.
7. Napisać datę ważności dla zawiesiny na nalepce na butelce.
 - Sporządzona zawiesina może być używana przez 2 miesiące.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

Wytwórca
Roche Pharma AG, Emil Barell Str. 1, 79639 Grenzach Wyhlen, Niemcy.

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien
N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Luxembourg/Luxemburg
(Voir/siehe Belgique/Belgien)

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Magyarország
Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Česká republika
Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Malta
(See United Kingdom)

Danmark

Roche 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

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Ατδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

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

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom

Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Data zatwierdzenia ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

CellCept 500 mg tabletki powlekane mykofenolan mofetylu

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek CellCept i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku CellCept
3. Jak stosować lek CellCept
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek CellCept
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK CELLCEPT I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Pełna nazwa leku brzmi CellCept 500 mg tabletki powlekane.

- W tej ulotce używana jest krótsza nazwa CellCept.

CellCept zawiera mykofenolan mofetylu.

- Należy on do grupy leków zwanych „lekami immunosupresyjnymi”.

CellCept jest stosowany w celu zapobiegania odrzuceniu przeszczepionego narządu.

- Nerki, serca lub wątroby.

CellCept jest stosowany razem z innymi lekami:

- cyklosporyną
- kortykosteroidami.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU CELLCEPT

Kiedy nie stosować leku CellCept:

- jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na mykofenolan mofetylu, kwas mykofenolowy lub którykolwiek z pozostałych składników leku CellCept (wymienione w punkcie 6)
- w przypadku ciąży lub karmienia piersią.

Nie należy stosować tego leku, jeśli którykolwiek z powyższych przypadków dotyczy pacjenta. W razie wątpliwości należy przed przyjęciem leku CellCept skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując CellCept:

Przed przyjęciem leku CellCept należy natychmiast skonsultować się z lekarzem, jeżeli:

- występują objawy zakażenia (takie jak gorączka lub ból gardła),
- występują jakiegokolwiek niespodziewane siniaki lub krwawienia

- kiedykolwiek występowały lub występują problemy dotyczące przewodu pokarmowego, takie jak choroba wrzodowa żołądka
- pacjentka planuje ciążę lub zaszła w ciążę podczas przyjmowania leku CellCept.

Jeśli którykolwiek z powyższych przypadków dotyczy pacjenta (lub gdy pacjent nie jest tego pewny) należy przed przyjęciem leku CellCept natychmiast porozmawiać z lekarzem.

Promieniowanie słoneczne

Lek CellCept osłabia system obronny organizmu. W wyniku tego występuje zwiększone ryzyko raka skóry. Należy ograniczyć ekspozycję na promieniowanie słoneczne i UV. Można to osiągnąć poprzez:

- noszenie odzieży ochronnej zakrywającej także głowę, szyję, ramiona i nogi
- stosowanie filtrów słonecznych o wysokim wskaźniku ochrony.

Stosowanie leku CellCept z innymi lekami:

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio. Dotyczy to również leków otrzymywanych bez recepty, w tym leków ziołowych. Jest to spowodowane tym, że, CellCept może wpływać na działanie niektórych leków. Również niektóre leki mogą wpływać na działanie leku CellCept.

W szczególności przed rozpoczęciem stosowania leku CellCept należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o stosowaniu któregośkolwiek z następujących leków:

- azatiopryny lub innych leków, które hamują układ odpornościowy - podawanych po zabiegu transplantacji
- cholestyraminy stosowana do leczenia wysokich stężeń cholesterolu
- ryfampicyny – antybiotyku stosowanego w zapobieganiu lub leczeniu zakażenia, takich jak gruźlica (TB)
- leków zobojętniających sok żołądkowy lub inhibitorów pompy protonowej – stosowanych w przypadku problemów z kwasowością w żołądku takich jak niestrawność,
- leków wiążących fosforany - stosowanych u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek w celu zmniejszenia wchłaniania fosforanów do krwi.

Szczepionki

W razie konieczności zaszczepienia się (żywą szczepionką) podczas przyjmowania leku CellCept należy wcześniej skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą. Lekarz powinien doradzić, jaką szczepionkę należy podać..

Stosowanie leku CellCept z jedzeniem i piciem

Przyjmowanie pożywienia i napojów nie ma wpływu na leczenie lekiem CellCept.

Ciąża, antykoncepcja i karmienie piersią

Ciąża

Nie należy stosować leku CellCept podczas ciąży. Lek CellCept może bowiem powodować samoistne poronienie lub powstanie uszkodzeń u nienarodzonego dziecka (np. wpływać na rozwój uszu)

- **Planując ciążę**, należy najpierw porozmawiać z lekarzem. Lekarz poinformuje o innych lekach, które można przyjmować, aby zapobiec odrzuceniu przeszczepionego narządu.
 - W niektórych sytuacjach, pacjentka oraz lekarz mogą zdecydować, że korzyści zdrowotne z przyjmowania leku CellCept są ważniejsze niż ryzyko dla nienarodzonego dziecka.
- **W razie podejrzenia ciąży należy natychmiast poinformować o tym lekarza**, ale do czasu spotkania z nim należy nadal przyjmować lek CellCept.

Pacjentki w wieku rozrodczym przed rozpoczęciem terapii lekiem CellCept muszą mieć wykonany test ciążowy.. Przyjmowanie leku można rozpocząć tylko wtedy gdy wynik testu jest ujemny.

Pacjentka nie jest zdolna do zajścia w ciążę, jeśli spełnia jakiegokolwiek z poniższych kryteriów:

- jest w okresie pomenopauzalnym, tzn. ma ponad 50 lat i od ponad roku nie miesiączkuje (jeśli miesiączkowanie zatrzymało się z powodu leczenia nowotworu, ciągle istnieje możliwość zajścia w ciążę).
- przeszła operację usunięcia jajowodów i obydwu jajników (obustronna resekcja przydatków)
- przeszła operację wycięcia macicy (histerektomia)
- jajniki pacjentki przestały pracować (przedwczesna niewydolność jajników potwierdzona przez specjalistę ginekologa).
- urodziła się z jednym z następujących rzadkich zaburzeń, które skutkują niepłodnością: genotyp XY, zespół Turnera lub niewykształcenie macicy
- jest dzieckiem lub nastolatką, która nie rozpoczęła jeszcze miesiączkowania.

Antykoncepcja

Należy zawsze stosować skuteczną metodę zapobiegania ciąży podczas stosowania leku CellCept.

Dotyczy to okresu:

- przed rozpoczęciem stosowania leku CellCept
- podczas całego czasu terapii lekiem CellCept
- przez 6 tygodni po zakończeniu przyjmowania leku CellCept

Należy porozmawiać z lekarzem o wyborze najbardziej odpowiedniej metody zapobiegania ciąży.

Będzie ona zależna od indywidualnej sytuacji pacjentki.

Karmienie piersią

Nie należy stosować leku CellCept. w przypadku karmienia piersią, ponieważ niewielkie ilości leku mogą przenikać do mleka matki.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Jest mało prawdopodobne, aby lek CellCept wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów i posługiwanie się narzędziami czy na obsługę maszyn.

3. JAK STOSOWAĆ LEK CELLCEPT

Zawsze CellCept należy stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy ponownie skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Jaką dawkę leku należy przyjąć

Dawka leku zależy od rodzaju przeszczepu, który przeszedł pacjent. Dawki zazwyczaj stosowane są przedstawione poniżej. Leczenie będzie kontynuowane tak długo jak długo trzeba będzie chronić pacjenta przed odrzuceniem przeszczepionego narządu.

Przeszczepienie nerki

Dorośli

- Pierwsza dawka leku jest podawana w ciągu 3 dni po zabiegu transplantacji.
- Dawką dobową są 4 tabletki (2 g leku) przyjmowane w dwóch oddzielnych dawkach.
- Należy przyjmować 2 tabletki rano i 2 tabletki wieczorem.

Dzieci (w wieku od 2 do 18 lat)

- Dawka leku może być różna w zależności od wielkości dziecka.
- Lekarz zaleci odpowiednią dawkę leku w zależności od wzrostu i masy ciała dziecka (powierzchni ciała mierzonej w metrach kwadratowych lub „m²”). Zalecana dawka leku wynosi 600 mg/m² dwa razy na dobę.

Przeszczepienie serca

Dorośli

- Pierwsza dawka leku jest podawana w ciągu 5 dni po zabiegu transplantacji.
- Dawka dobową wynosi 6 tabletek (3 g leku) przyjmowane w dwóch oddzielnych dawkach.
- Należy przyjmować 3 tabletki rano i 3 tabletki wieczorem.

Dzieci

- Brak informacji dotyczących stosowania leku CellCept u dzieci po przeszczepieniu serca.

Przeszczepienie wątroby

Dorośli

- Pierwsza dawka leku CellCept w postaci doustnej powinna być podana od 4 dnia po transplantacji oraz kiedy pacjent będzie w stanie połknąć lek.
- Dawka dobową wynosi 6 tabletek (3 g leku) przyjmowane w dwóch oddzielnych dawkach.
- Należy przyjmować 3 tabletki rano i 3 tabletki wieczorem.

Dzieci

- Brak informacji, dotyczących stosowania leku CellCept u dzieci po przeszczepieniu wątroby.

Przyjmowanie leku

- Należy połykać tabletki w całości, popijając szklanką wody.
- Tabletek nie należy łamać ani zgniatać.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku CellCept

Jeśli zastosowano większą niż zalecana dawkę leku CellCept należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub bezpośrednio udać się do szpitala. W ten sam sposób należy postąpić, gdy inna osoba przypadkowo przyjmie lek. Należy zabrać ze sobą opakowanie leku ,

Pominięcie zastosowania leku CellCept

Jeśli lek nie został przyjęty o czasie, należy przyjąć kolejną dawkę tak szybko, jak tylko możliwe. Następnie należy przyjmować lek jak zwykle. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku CellCept:

Nie należy przerywać leczenia lekiem CellCept bez porozumienia z lekarzem. Przerwanie leczenia może zwiększyć prawdopodobieństwo odrzucenia przeszczepionego narządu.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, CellCept może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one występują.

Należy natychmiast skonsultować się z lekarzem, jeśli wystąpią następujące poważne działania niepożądane - mogą wymagać pilnego leczenia:

- objawy zakażenia, takie jak gorączka lub ból gardła
- niewyjaśnione siniaki lub krwawienie
- wysypka, obrzęk twarzy, warg, języka lub gardła, trudności w oddychaniu – może to świadczyć o ciężkiej reakcji alergicznej na lek (takiej jak anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy).

Typowe zaburzenia

Do najczęściej spotykanych zaburzeń należą: biegunka, zmniejszenie liczby białych lub czerwonych krwinek we krwi, zakażenia i wymioty. Lekarz będzie regularnie zlecał wykonanie badania krwi, aby sprawdzać jakiegokolwiek zmiany dotyczące

- liczby komórek krwi
- zawartości we krwi substancji, takich jak: cukier, tłuszcze lub cholesterol.

U dzieci mogą wystąpić, z większym prawdopodobieństwem niż u dorosłych, pewne działania niepożądane. Należą do nich biegunka, zakażenia, zmniejszona liczba krwinek białych oraz zmniejszona liczba krwinek czerwonych we krwi.

Zwalczanie zakażeń

Lek CellCept osłabia system obronny organizmu. Działanie to hamuje proces odrzucenia przeszczepu. W wyniku tego organizm nie będzie jednak zwalczał zakażeń tak skutecznie, jak zwykle. Oznacza to, że pacjenci częściej niż zazwyczaj mogą zapadać na choroby zakaźne. Należą do nich zakażenia mózgu, skóry, jamy ustnej, żołądka i jelit, płuc i układu moczowego.

Nowotwory tkanki limfoidalnej i skóry

U bardzo małej liczby pacjentów leczonych lekiem CellCept rozwinęły się nowotwory tkanki limfoidalnej i skóry, co może się zdarzyć u pacjentów przyjmujących tego typu lek (immunosupresyjny).

Ogólnoustrojowe działania niepożądane

Pacjent może odczuwać ogólnoustrojowe działania niepożądane. Należą do nich ciężkie reakcje nadwrażliwości (takie jak: anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy), gorączka, uczucie przemęczenia, zaburzenia snu, bóle (takie jak: żołądka, w klatce piersiowej, stawowe lub mięśniowe, ból przy oddawaniu moczu), bóle głowy, objawy grypopodobne i obrzęki.

Pozostałe działania niepożądane mogą dotyczyć:

Zaburzeń skóry, takich jak

- trądzik, opryszczka, pólpasiec, przerost skóry, utrata włosów, wysypka, świąd.

Zaburzeń układu moczowego, takich jak

- dolegliwości ze strony nerek lub nagłe parcie na pęcherz moczowy.

Zaburzeń układu pokarmowego i jamy ustnej, takich jak

- obrzęk dziąseł i owrzodzenia jamy ustnej
- zapalenie trzustki, jelita grubego lub żołądka
- zaburzenia jelitowe w tym krwawienie, dolegliwości ze strony wątroby,
- zaparcie, mdłości (nudności), niestrawność, utrata łaknienia, wzdęcia,

Zaburzeń układu nerwowego, takich jak

- zawroty głowy, senność, uczucie drętwienia,
- drżenie, skurcze mięśniowe, drgawki,
- lęk lub depresja, zaburzenia myślenia lub nastroju.

Zaburzeń serca oraz naczyń krwionośnych, takich jak:

- zmiana wartości ciśnienia tętniczego krwi, nieprawidłowa czynność serca, rozszerzenie naczyń krwionośnych

Zaburzeń ze strony płuc, takich jak:

- zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli
- zadyszka, kaszel,
- płyn w płucach lub w klatce piersiowej
- dolegliwości ze strony zatok.

Innych zaburzeń takich jak:

- zmniejszenie masy ciała, dna moczanowa, duże stężenie cukru we krwi, krwawienia, siniaki.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę. Nie należy jednak przerywać stosowania leku do czasu konsultacji z lekarzem.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK CELLCEPT

- Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.
- Nie stosować tabletek po upływie terminu ważności zamieszczonego na kartoniku (EXP).
- Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
- Przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.
- Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek CellCept tabletki powlekane

- Substancją czynną leku jest mykofenolan mofetylu.
- Inne składniki leku to:
 - CellCept tabletki: celuloza mikrokryształiczna, poliwidon (K-90), kroskarmeloza sodowa, stearynian magnezu
 - otoczka tabletki: hydroksypropylometyloceluloza, hydroksypropyloceluloza, dwutlenek tytanu (E171), glikol politetylenowy 400, indygotyna (E132), czerwony tlenek żelaza (E 172).

Jak wygląda lek CellCept i co zawiera opakowanie

- Tabletki leku CellCept są owalne i mają barwę lawendową. Mają wyryty napis „CellCept 500” na jednej stronie i znak firmowym na drugiej.
- Są dostępne w Opakowaniach po 50 tabletek lub 150 tabletek (obydwa w blistrach po 10 sztuk).

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

Wytwórca
Roche Pharma AG, Emil Barell Str. 1, 79639 Grenzach Wyhlen, Niemcy.

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.

Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

България

Рош България ЕООД

Тел: +359 2 818 44 44

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 - 23 446 800

Česká republika

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

Malta

(See United Kingdom)

Danmark

Roche a/s

Tlf: +45 - 36 39 99 99

Nederland

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

Deutschland

Roche Pharma AG

Tel: +49 (0) 7624 140

Norge

Roche Norge AS

Tlf: +47 - 22 78 90 00

Eesti

Roche Eesti OÜ

Tel: + 372 - 6 177 380

Österreich

Roche Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 27739

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 - 22 345 18 88

España

Roche Farma S.A.

Tel: +34 - 91 324 81 00

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

France

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

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 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 Ατδ.

Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

United Kingdom

Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Data zatwierdzenia ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>