

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

CellCept 250 mg kapslar.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje kapsel innehåller 250 mg mykofenolatmofetil.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Hårda kapslar.

CellCept kapslar: avlånga, blå/bruna, märkta med "CellCept 250" i svart på kapselns överdel och "Roche" namn på kapselns underdel.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Profylax mot akut transplantatavstötning efter njur-, hjärt-, eller levertransplantation i kombination med ciklosporin och kortikosteroider.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med CellCept bör ske under ledning av läkare med erfarenhet av transplantationsmedicin.

Dosering

Njurtransplantation

Vuxna

Den orala dosen av CellCept bör initieras inom 72 timmar efter transplantation. Normaldosering är 1 g 2 gånger dagligen (2 g/dygn).

Pediatrik population från 2 år till 18 år

Den rekommenderade dosen av mykofenolatmofetil är 600 mg/m² givet peroralt 2 gånger dagligen (maximalt 2 g/dygn). CellCept kapslar bör endast förskrivas till patienter med en kroppsytta på minst 1,25 m². Patienter med en kroppsytta på 1,25 till 1,5 m² kan ges CellCept kapslar i en dos av 750 mg 2 gånger dagligen (1,5 g/dygn). Patienter med en kroppsytta större än 1,5 m² kan ges CellCept kapslar i en dos av 1 g 2 gånger dagligen (2 g/dygn). Eftersom vissa biverkningar uppträder oftare i denna åldersgrupp (se avsnitt 4.8) jämfört med hos vuxna, kan tillfällig dosreduktion eller ett avbrott i behandlingen behöva göras; hänsyn måste då tas till kliniska relevanta faktorer inkluderande allvarlighetsgraden av biverkningen.

Pediatrik population < 2 år

Data beträffande säkerhet och effekt på barn under 2 år är begränsade. Dessa är otillräckliga för att kunna ge dosrekommendationer och därför rekommenderas inte användning i denna åldersgrupp.

Hjärtrtransplantation

Vuxna

Den orala dosen av CellCept bör initieras inom 5 dygn efter hjärtrtransplantation. Normaldosering vid hjärtrtransplantation är 1,5 g 2 gånger dagligen (3 g/dygn).

Pediatrik population

Data saknas för hjärtrtransplanterade barn.

Levertransplantation

Vuxna

IV CellCept bör administreras intravenöst under de första 4 dagarna efter levertransplantation. Därefter ges oralt CellCept så snart det kan tolereras. Normal oral dosering vid levertransplantation är 1,5 g 2 gånger dagligen (3 g/dygn).

Pediatrik population

Data saknas för levertransplanterade barn.

Särskilda patientgrupper

Äldre

Normaldos för äldre patienter är 1 g 2 gånger dagligen vid njurtransplantation och 1,5 g 2 gånger dagligen vid hjärt- eller levertransplantation.

Nedsatt njurfunktion

Vid njurtransplantation på patienter med uttalad kronisk njurinsufficiens (glomerulär filtration < 25 ml/min/1,73 m²) skall doseringar överskridande 1 g två gånger dagligen undvikas, förutom under tiden omedelbart efter transplantationen. Dessa patienter bör övervakas noggrant. Ingen dosjustering behövs för patienter som uppvisar försenad transplantatfunktion postoperativt (se avsnitt 5.2). Det finns inga data avseende hjärt- eller levertransplanterade patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion.

Kraftigt nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs hos njurtransplanterade patienter med allvarlig parenkymal leversjukdom. Det finns inga data avseende hjärtrtransplanterade patienter med allvarlig parenkymal leversjukdom.

Behandling vid transplantatavstötning

Mykofenolsyra (MPA) är den aktiva metaboliten till mykofenolatmofetil. Vid njurtransplantatavstötning ändras inte farmakokinetiken för MPA; dosreduktion eller avbrytande av CellCeptbehandlingen behövs ej. Det finns ingen grund att justera dosen av CellCept efter hjärtrtransplantatavstötning. Inga farmakokinetiska data finns tillgängliga under levertransplantatavstötning.

Administreringsätt

Oral administrering.

Försiktighetsåtgärder som måste vidtas innan hantering eller administrering av läkemedlet.

Eftersom mykofenolatmofetil har uppvisat teratogena effekter hos råttor och kaniner, bör CellCept kapslar inte öppnas eller krossas för att undvika att pulvret i kapslarna inandas eller kommer i direkt kontakt med hud eller slemhinnor. Vid sådan kontakt skall det berörda området tvättas noggrant med tvål och vatten; ögonen sköljs med rent vatten.

4.3 Kontraindikationer

- CellCept ska inte ges till patienter med överkänslighet mot mykofenolatmofetil, mykofenolsyra eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Överkänslighetsreaktioner mot CellCept har iakttagits (se avsnitt 4.8).
- CellCept ska inte ges till fertila kvinnor som inte använder högeffektiva preventivmedel (se avsnitt 4.6).
- CellCept-behandling ska inte påbörjas hos fertila kvinnor utan att resultatet från ett graviditetstest uppvisats för att utesluta oavsiktlig användning vid graviditet (se avsnitt 4.6).
- CellCept ska inte användas vid graviditet förutom om det inte finns någon lämplig alternativ behandling för att förebygga transplantatavstötning (se avsnitt 4.6).
- CellCept ska inte ges till kvinnor som ammar (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Neoplasmer

Vid kombinationsterapi med immunsupprimerande läkemedel, inklusive CellCept, finns en ökad risk för utveckling av lymfom och andra maligniteter, särskilt hudmaligniteter (se avsnitt 4.8). Risken förefaller vara relaterad till intensiteten och durationen av immunsuppressionen snarare än till användningen av något specifikt medel. Som allmänt råd bör patienter, för att minska risken för hudcancer, utsättas för solljus och UV-ljus i begränsad omfattning genom användning av skyddande kläder och solskydd med hög skyddsfaktor.

Infektioner

Patienter behandlade med immunsuppressiva läkemedel, inklusive CellCept, löper ökad risk för opportunistiska infektioner (bakteriell, svamp, virus och protozoer), infektioner med dödligt förlopp och sepsis (se avsnitt 4.8). Sådana infektioner inkluderar latent viral reaktivering såsom hepatit B- eller hepatit C-reaktivering och infektioner orsakade av polyomavirus (BK-virus associerad nefropati och JC-virus associerad progressiv multifokal leukoencefalopati PML). Fall av hepatit på grund av reaktivering av hepatit B eller hepatit C har rapporterats hos patienter som är bärare och som behandlats med immunsuppressiva läkemedel. Dessa infektioner är ofta relaterade till en hög total immunsuppressiv belastning och kan leda till allvarliga eller livshotande tillstånd som läkare bör beakta som differentialdiagnos hos immunsupprimerade patienter med förvärrad njurfunktion eller neurologiska symtom.

Det finns rapporter om hypogammaglobulinemi i samband med återkommande infektioner hos patienter som fått CellCept i kombination med andra immunsupprimerande läkemedel. I några fall resulterade byte från CellCept till ett annat immunsupprimerande läkemedel i att IgG-värdena i serum återgick till normala nivåer. Immunoglobulin i serum bör kontrolleras hos patienter som behandlas med CellCept och som utvecklar återkommande infektioner. Vid ihållande, kliniskt relevant hypogammaglobulinemi bör lämplig klinisk åtgärd övervägas med hänsyn till den kraftiga cytostatiska effekt som mykofenolsyra har på T- och B-lymfocyter.

Det finns publicerade rapporter om bronkiektasi hos vuxna och barn som fått CellCept i kombination med andra immunsupprimerande läkemedel. I några av fallen resulterade byte från CellCept till ett annat immunsupprimerande läkemedel i att de respiratoriska symtomen förbättrades. Risken för bronkiektasi kan kopplas samman med hypogammaglobulinemi eller till en direkt effekt på lungorna. Det finns även isolerade rapporter av interstitiell lungsjukdom och pulmonell fibros, i några fall med dödligt förlopp (se avsnitt 4.8). Det rekommenderas att patienter som utvecklar kvarstående pulmonella symtom, såsom hosta och dyspné, ska undersökas.

Blodet och immunsystemet

Patienter som behandlas med CellCept bör kontrolleras med avseende på neutropeni, som kan sättas i samband med CellCept som sådant, annan samtidig medicinering, virusinfektioner eller en kombination av dessa faktorer. Patienter som tar CellCept bör kontrolleras med fullständigt blodstatus en gång per vecka under den första månaden, varannan vecka under andra och tredje behandlingsmånaden och därefter en gång per månad under resten av det första året. Om neutropeni utvecklas (antalet neutrofila $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$) så är det lämpligt att göra ett avbrott i eller upphöra med behandlingen.

Fall av ren erythrocyt aplasi (PRCA) har rapporterats hos patienter som behandlats med CellCept i kombination med andra immunsuppressiva läkemedel. Mekanismen för mykofenolatmofetil-inducerad PRCA är okänd. PRCA kan försvinna med dosreduktion eller om CellCept-behandlingen upphör. Hos mottagare av transplanterat ska förändringar i CellCept-behandlingen endast ske under lämplig övervakning för att minimera risken för transplantatavstötning (se avsnitt 4.8).

Patienter som behandlas med CellCept ska instrueras att omedelbart rapportera tecken på infektion, oväntade blåmärken, blödning eller annan manifestation av benmärgssuppression.

Patienter ska informeras om att under behandling med CellCept kan vaccinationer vara mindre effektiva och att levande försvagade vacciner ska undvikas (se avsnitt 4.5). Influensavaccinering kan vara av värde. Förskrivare hänvisas till nationella riktlinjer för influensavaccinering.

Gastrointestinalt

CellCept har satts i samband med ökad frekvens av störningar i mag-tarmkanalen, inklusive enstaka fall av gastrointestinal ulceration, blödning och perforation. CellCept bör administreras med försiktighet till patienter med aktiv och allvarlig gastrointestinal sjukdom.

CellCept är en IMPDH (inosinmonofosfatdehydrogenas) hämmare. Därför bör läkemedlet undvikas hos patienter med sällsynt ärftlig brist på hypoxantin-guanin-fosforibosyl-transferas (HGPRT) som Lesch-Nyhan och Kelley-Seegmiller syndrom.

Interaktioner

Försiktighet bör iakttas vid byte av kombinationsbehandling från kurer som innehåller immunsuppressiva läkemedel som påverkar det enterohepatiska kretsloppet för MPA, t ex ciklosporin, till andra som saknar denna effekt, t ex sirolimus, belatacept, eller vice versa eftersom detta kan resultera i förändringar av MPA-exponeringen. Läkemedel som påverkar MPAs enterohepatiska kretslopp (t ex kolestyramin, antibiotika) bör användas med försiktighet på grund av risken för att både plasmanivåerna och effekten av CellCept minskar (se även avsnitt 4.5).

Det rekommenderas att CellCept inte bör ges i kombination med azatioprin eftersom studier med denna kombinationsbehandling saknas.

Risk/nytta värdering av mykofenolatmofetil i kombination med takrolimus eller sirolimus har inte fastställts (se avsnitt 4.5).

Särskilda patientgrupper

Äldre patienter kan löpa en ökad risk för biverkningar såsom vissa infektioner (inkluderande vävnadsinvasiv cytomegalovirusjukdom) och möjligen gastrointestinal blödning och lungödem, jämfört med yngre individer (se avsnitt 4.8).

Teratogena effekter

Mykofenolat är en stark human teratogen. Spontan abort (frekvens på 45-49%) och medfödda missbildningar (uppskattad frekvens på 23-27%) har rapporterats efter exponering för MMF under graviditet. Därför är CellCept kontraindicerat vid graviditet förutom om det inte finns någon lämplig alternativ behandling för att förebygga transplantatavstötning. Fertila kvinnliga och manliga patienter måste göras medvetna om riskerna och de måste följa rekommendationerna som anges i avsnitt 4.6 (t ex preventivmetoder, graviditetstest) innan, under och efter behandling med CellCept. Läkare ska säkerställa att kvinnor och män som tar mykofenolat förstår risken för skador på barnet, behovet av effektiva preventivmedel och behovet att omedelbart konsultera sin läkare om det finns risk för graviditet.

Preventivmedel (se avsnitt 4.6)

På grund av CellCepts gentoxiska och teratogena potential ska fertila kvinnor använda två tillförlitliga former av preventivmedel samtidigt innan CellCept-behandlingen startar, under behandling och under sex veckor efter avslutad behandling, såvida inte avhållsamhet väljs som preventivmetod (se avsnitt 4.5).

Sexuellt aktiva män rekommenderas att använda kondom under behandling och i minst 90 dagar efter avslutad behandling. Användning av kondom gäller för både fertila och vasektomerade män på grund av att riskerna i samband med överföring av sädesvätska också gäller för män som har genomgått vasektomi. Dessutom rekommenderas att kvinnliga partners till manliga patienter som behandlas med CellCept använder högeffektiva preventivmetoder under behandlingen och i totalt 90 dagar efter den sista dosen med CellCept.

Utbildningsmaterial

För att hjälpa patienter att undvika fetal exponering för mykofenolat och för att tillhandahålla ytterligare viktig säkerhetsinformation kommer innehavaren av godkännandet för försäljning att tillhandahålla utbildningsmaterial till hälso- och sjukvårdspersonal. Utbildningsmaterialet förstärker varningarna om mykofenolats teratogenicitet, ger råd om preventivmedelsanvändning innan behandlingen startar samt ger vägledning om behovet av graviditetstester. Fullständig patientinformation om den teratogena risken och de graviditetsförebyggande åtgärderna ska ges av läkare till fertila kvinnor liksom till manliga patienter i tillämpliga fall.

Ytterligare försiktighetsåtgärder

Patienter får inte lämna blod under behandlingen och under minst 6 veckor efter det att behandlingen med mykofenolat upphört. Män får inte donera sperma under behandlingen och under 90 dagar efter det att behandlingen med mykofenolat upphört.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Aciklovir

Högre plasmakoncentrationer av aciklovir sågs när mykofenolatmofetil gavs tillsammans med aciklovir jämfört med när aciklovir administrerades separat. Förändringarna i farmakokinetiken för MPAG (fenolglukuroniden av MPA) var minimala (MPAG ökade med 8%) och anses inte vara av klinisk betydelse. Eftersom plasmakoncentrationerna av MPAG ökar vid nedsatt njurfunktion, på samma vis som för aciklovir, finns en risk att mykofenolatmofetil och aciklovir, eller deras prodrugs t.ex. valaciclovir, konkurrerar om den tubulära sekretionen, vilket i sin tur kan leda till ytterligare koncentrationsökningar.

Antacida och protonpumpshämmare (PPI)

Minskad exponering för MPA har observerats när antacida, såsom magnesium och aluminiumhydroxider, och PPI, inklusive lansoprazol och pantoprazol, administrerades med CellCept. Vid jämförelse av andelen transplantatavstötningar eller andelen transplantatförluster hos patienter som behandlades med CellCept och som tog PPI jämfört med patienter som behandlades med CellCept och som inte tog PPI, kunde ingen signifikant skillnad ses. Dessa data stöder extrapolering av detta fynd till alla antacida eftersom minskningen i exponering när CellCept administrerades

tillsammans med magnesium och aluminiumhydroxider är betydligt mindre än när CellCept administrerades tillsammans med PPI.

Läkemedel som påverkar det enterohepatiska kretsloppet (t ex kolestyramin, ciklosporin A, antibiotika)

Försiktighet bör iakttas med läkemedel som påverkar det enterohepatiska kretsloppet på grund av risken för en minskad effekt av CellCept.

Kolestyramin

Efter administrering av en engångsdos 1,5 g mykofenolatmofetil till friska försökspersoner förbehandlade med 4 g kolestyramin tre gånger dagligen under 4 dagar skedde en 40%-ig reduktion av AUC värdena för MPA (se avsnitt 4.4 och avsnitt 5.2). Försiktighet bör iakttas under samtidig behandling på grund av risken för en minskad effekt av CellCept.

Ciklosporin A

Farmakokinetiken för ciklosporin A (CsA) påverkas ej av mykofenolatmofetil. Om däremot ciklosporin-behandling avbryts vid samtidig behandling med CellCept, bör en 30%-ig ökning av AUC för MPA förväntas. CsA interfererar med MPAs enterohepatiska recirkulation, vilket resulterar i minskad MPA-exponering med 30-50% hos njurtransplanterade patienter som behandlades med CellCept och CsA jämfört med patienter som fick sirolimus eller belatacept och jämförbara doser med CellCept (se även avsnitt 4.4). Omvänt bör förändringar i MPA-exponering förväntas när patienter byter från CsA till ett immunsuppressivt läkemedel som inte interfererar med MPAs enterohepatiska kretslopp.

Antibiotika som eliminerar β -glukuronidasproducerande bakterier i tarmen (t ex aminoglykosider, cefalosporin, fluorokinolon och penicillinklasser av antibiotika) kan interferera med MPAG/MPA enterohepatisk recirkulation och därför leda till reducerad systemisk exponering för MPA. Information om följande antibiotika är tillgänglig:

Ciprofloxacin eller amoxicillin plus klavulansyra

Reduktioner i predos (dalvärde) MPA-koncentrationer på cirka 50% har rapporterats hos mottagare av njurtransplantat under dagarna direkt efter att behandling med oralt ciprofloxacin eller amoxicillin plus klavulansyra inletts. Denna effekt tenderar att minska vid fortsatt användning av antibiotika och upphöra inom några dagar efter att antibiotikabehandlingen avslutas. Förändringarna i predosnivån representerar inte nödvändigtvis förändringarna i den totala MPA-exponeringen. En förändring i CellCept-dosen bör därför normalt inte vara nödvändig i frånvaro av kliniska tecken på transplantatdysfunktion. Emellertid krävs noggrann klinisk övervakning vid kombinationen och kort efter antibiotikabehandling.

Norfloxacin och metronidazol

Ingen signifikant interaktion observerades när CellCept administrerades samtidigt med norfloxacin eller metronidazol var för sig till friska försökspersoner. När däremot norfloxacin och metronidazol kombinerades minskade exponeringen av MPA med cirka 30% efter en singeldos med CellCept.

Trimetoprim/sulfametoxazol

Ingen effekt på MPAs biotillgänglighet observerades.

Läkemedel som påverkar glukuronidation (t ex isavukonazol, telmisartan)

Samtidig administrering av läkemedel som hämmar glukuronidation av MPA kan öka exponeringen för MPA. Försiktighet rekommenderas därför när dessa läkemedel administreras samtidigt med CellCept.

Isavukonazol

En ökning av MPA AUC_{0-∞} med 35% observerades med samtidig administrering av isavukonazol.

Telmisartan

Samtidig behandling med telmisartan och CellCept resulterade i en ungefärlig 30% minskning av MPA koncentrationer. Telmisartan ändrar MPAs eliminering genom att öka PPAR gamma (peroxisomproliferatoraktiverad receptor gamma) uttrycket, vilket i sin tur resulterar i ett ökat uttryck och aktivitet för UGT1A9. Vid jämförelser av andelen transplantatavstötningar, andelen transplantatförluster eller biverkningsprofilerna hos patienter som behandlats med CellCept med eller utan samtidig behandling med telmisartan, sågs inga kliniska konsekvenser av farmakokinetiska läkemedelsinteraktioner.

Ganciklovir

Baserat på resultat av en enkeldosstudie av rekommenderade doser oralt mykofenolat och iv ganciklovir och de kända effekterna av njurfunktionsnedsättning på farmakokinetiken av CellCept (se avsnitt 4.2) och ganciklovir är det att förmoda att samtidig tillförsel av dessa substanser (som båda utsöndras via renal tubulär sekretion) kan resultera i förhöjning av MPAG- och ganciklovirkoncentrationerna. Någon påtaglig förändring av farmakokinetiken för MPA förväntas inte och justering av CellCept dosen krävs inte. För patienter med nedsatt njurfunktion och samtidig tillförsel av CellCept och ganciklovir, eller deras prodrugs t.ex. valganciklovir, skall dosrekommendationerna för ganciklovir observeras och patienterna bör följas noga.

Orala preventivmedel

Farmakokinetiken och farmakodynamiken för orala preventivmedel påverkades inte av samtidig behandling med CellCept (se också avsnitt 5.2).

Rifampicin

Hos patienter som inte tar ciklosporin resulterade samtidig administrering av CellCept och rifampicin i en minskning av exponeringen av MPA ($AUC_{0-12 \text{ tim}}$) med 18% till 70%. Det rekommenderas att koncentrationsnivåerna för MPA kontrolleras och att CellCept-dosen anpassas därefter, för att upprätthålla klinisk effekt när rifampicin administreras samtidigt.

Sevelamer

Vid samtidig administrering av CellCept och sevelamer noterades en minskning av C_{\max} med 30% och AUC (0-12 tim) med 25% för MPA utan några kliniska konsekvenser (dvs transplantatavstötning). Det rekommenderas dock att CellCept administreras minst en timme före eller tre timmar efter intag av sevelamer för att minimera effekten på absorptionen av MPA. Det finns inga data för CellCept med andra fosfatbindande läkemedel förutom sevelamer.

Takrolimus

Hos levertransplanterade patienter som sattes in på CellCept och takrolimus påverkades inte AUC och C_{\max} av MPA, den aktiva metaboliten till CellCept, signifikant vid samtidig administrering med takrolimus. Däremot förelåg en ca 20%-ig ökning av AUC för takrolimus när multipla doser av CellCept (1,5 g 2 gånger/dygn) gavs till levertransplanterade patienter som också tog takrolimus. Hos njurtransplanterade patienter verkar emellertid inte takrolimuskoncentrationerna ändras av CellCept (se även avsnitt 4.4).

Levande vacciner

Levande vacciner ska inte ges till patienter med nedsatt immunsvär. Antikroppssvaret på andra vacciner kan försvagas (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Potentiella interaktioner

Samtidig administrering av probenecid och mykofenolatmofetil till apor ökade AUC för MPAG trefaldigt. Andra substanser som är kända för att utsöndras tubulärt via njurarna kan således konkurrera med MPAG och på så sätt kan plasmakoncentrationerna av MPAG eller den andra substansen öka.

4.6 Graviditet och amning

Preventivmedel hos män och kvinnor

CellCept är kontraindicerat hos fertila kvinnor som inte använder högeffektiva preventivmedel.

På grund av CellCepts gentoxiska och teratogena potential ska fertila kvinnor använda två tillförlitliga former av preventivmedel samtidigt innan CellCept-behandlingen startar, under behandling och under sex veckor efter avslutad behandling, såvida inte avhållsamhet väljs som preventivmetod (se avsnitt 4.5).

Sexuellt aktiva män rekommenderas att använda kondom under behandling och i minst 90 dagar efter avslutad behandling. Användning av kondom gäller för både fertila och vasektomerade män på grund av att riskerna i samband med överföring av sädesvätska också gäller för män som har genomgått vasektomi. Dessutom rekommenderas att kvinnliga partners till manliga patienter som behandlas med CellCept använder högeffektiva preventivmedel under behandlingen och i totalt 90 dagar efter den sista dosen med CellCept.

Graviditet

CellCept är kontraindicerat under graviditet förutom om det inte finns någon lämplig alternativ behandling för att förebygga transplantatavstötning. Behandlingen ska inte påbörjas utan att resultatet från ett negativt graviditetstest uppvisats för att utesluta oavsiktlig användning vid graviditet.

Fertila kvinnliga och manliga patienter måste göras medvetna om den ökade risken för missfall och medfödda missbildningar i början av behandlingen och måste få råd om hur graviditet förebyggs och planeras.

Innan behandling med CellCept startar ska fertila kvinnor göra ett graviditetstest för att utesluta att fostret oavsiktligt exponeras för mykofenolat. Två graviditetstester på serum eller urin med en känslighet på minst 25 mIU/ml rekommenderas. Det andra testet ska göras 8 – 10 dagar efter det första och direkt innan behandling med mykofenolatmofetil startar. Graviditetstester ska upprepas vid kliniskt behov (t ex om uppehåll av användning av preventivmedel har rapporterats). Resultaten från alla graviditetstester ska diskuteras med patienten. Patienter skall rådas att omedelbart vända sig till sin läkare vid konstaterad graviditet.

Mykofenolat är en stark human teratogen med ökad risk för spontan abort och medfödda missbildningar vid exponering under graviditet;

- Spontana aborter har rapporterats hos 45 till 49% av gravida kvinnor som exponerats för mykofenolatmofetil, jämfört med en rapporterad frekvens på mellan 12 och 33% hos organtransplanterade patienter som behandlats med andra immunsuppressiva medel än mykofenolatmofetil.
- Baserat på litteraturreporter förekom missbildningar hos 23 till 27% av levande födda barn till kvinnor som exponerats för mykofenolatmofetil under graviditeten (jämfört med 2 till 3% hos levande födda barn i den totala populationen och cirka 4 till 5% hos levande födda barn till organtransplanterade patienter som behandlats med andra immunsuppressiva medel än mykofenolatmofetil).

Medfödda missbildningar, inklusive rapporter om multipla missbildningar, har observerats efter marknadsintroduktionen hos barn till patienter som exponerats för CellCept i kombination med andra immunsuppressiva läkemedel under graviditet. Följande missbildningar var de vanligast rapporterade:

- Öronmissbildningar (t ex att ytter- eller mellanörat är missbildat eller saknas), atresi av yttre hörselgången;
- Kongenital hjärtsjukdom såsom förmaks- och kammarseptumdefekter;

- Missbildningar i ansiktet såsom kluven läpp, gomspalt, mikrognati och orbital hypertelorism;
- Ögonmissbildningar (t ex kolobom);
- Missbildningar av fingrarna (t ex polydaktyli, syndaktyli);
- Trakeoesofageala missbildningar (t ex esofageal atresi);
- Missbildningar i nervsystemet såsom spina bifida;
- Missbildningar på njurarna.

Dessutom har det förekommit enstaka rapporter om följande missbildningar:

- Mikroftalmi;
- Kongenital choroid plexus cysta;
- Septum pellucidum agenesi;
- Agenes av olfaktoriska nerver.

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Amning

Studier har visat att mykofenolatmofetil utsöndras i mjölken hos diande råttor. Det är inte känt om denna substans utsöndras i bröstmjölk hos människor. På grund av risken för att mykofenolatmofetil kan ge upphov till allvarliga biverkningar hos ammade barn, är CellCept kontraindicerat hos ammande mödrar (se avsnitt 4.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts. Den farmakodynamiska profilen och de biverkningar som har rapporterats tyder på att en trafikvarning i samband med CellCept-behandling är obefogad.

4.8 Biverkningar

Följande biverkningar avser biverkningar rapporterade från kliniska prövningar

De viktigaste biverkningarna i samband med CellCept-behandling i kombination med ciklosporin och kortikosteroider är diarré, leukopeni, sepsis och kräkningar samt en ökad frekvens av vissa infektioner (se avsnitt 4.4).

Maligniteter

Vid kombinationsterapi med immunsupprimerande läkemedel, inklusive CellCept, finns en ökad risk för utveckling av lymfom och andra maligniteter, särskilt hudmaligniteter (se avsnitt 4.4).

Lymfproliferativ sjukdom eller lymfom utvecklades hos 0,6% av de patienter som erhållit CellCept (2 eller 3 g/dygn) i kombination med andra immunosuppressiva läkemedel i kontrollerade njur-(data på 2 g), hjärt- eller levertransplantationsstudier och som följts upp åtminstone under ett år. Hudcancer (exkl melanom) inträffade hos 3,6% av patienterna; andra typer av maligniteter förekom hos 1,1% av patienterna. Säkerhetsdata efter 3 års behandling av njur- och hjärttransplanterade patienter påvisade inga oväntade förändringar i incidens av maligniteter jämfört med säkerhetsdata efter 1 år. Levertransplanterade patienter har följts upp åtminstone under 1 år, men mindre än 3 år.

Opportunistiska infektioner

Risken för opportunistiska infektioner ökar för alla transplanterade patienter och kan relateras till total immunosuppressiv belastning (se avsnitt 4.4). De vanligaste opportunistiska infektioner hos patienter som erhållit CellCept (2 eller 3 g/dygn) i kombination med andra immunosuppressiva läkemedel i kontrollerade njur-(data på 2 g), hjärt- eller levertransplantationsstudier och som följts upp åtminstone under 1 år var mukokutan candidainfektion, CMV viremi/syndrom och Herpes simplex. Andelen av patienter med CMV viremi/syndrom var 13,5%.

Pediatrik population

Typ och frekvens av biverkningar i en klinisk prövning, på 92 patienter i åldrarna 2 till 18 år som givits mykofenolatmofetil 600 mg/m² peroralt 2 gånger dagligen liknade de som observerats hos vuxna patienter som givits 1 g CellCept 2 gånger dagligen. Emellertid var följande behandlingsrelaterade biverkningar mer frekventa hos pediatrika patienter, speciellt hos barn under 6 år: diarré, sepsis, leukopeni, anemi och infektion.

Äldre

Äldre patienter (≥ 65 år) löper i allmänhet en större risk att få biverkningar av immunosuppressiv behandling. Äldre patienter kan vara mer infektionsbenägna (inkluderande vävnadsinvasiv cytomegalovirus-infektion) och möjligen utsatta för en större risk att få gastrointestinala blödningar och lungödem jämfört med yngre patienter när CellCept utgör en del av immunosupprimerande kombinationsterapi.

Övriga biverkningar

I tabell nedan redovisas de biverkningar, troligen eller möjligen relaterade till CellCept, som rapporterats hos ≥1/10 och hos ≥1/100 till <1/10 av patienterna som behandlats med CellCept i kontrollerade njur-(data på 2 g), hjärt- eller levertransplantationsstudier.

Biverkningar, troligen eller möjligen relaterade till CellCept, som rapporterats hos patienter som behandlats med CellCept i kliniska njur-, hjärt- eller levertransplantationsstudier i kombination med ciklosporin och kortikosteroider

Inom klassificeringen av organsystem redovisas biverkningarna under rubriker som anger frekvensområde med följande kategorier: mycket vanlig (≥1/10), vanlig (≥1/100 till <1/10), mindre vanlig (≥1/1 000 till <1/100), sällsynt (≥1/10 000 till <1/1 000), mycket sällsynt (<1/10 000), ej känd (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Klassificering av organsystem		Biverkningar
Infektioner och infestationer	Mycket vanlig	Sepsis, gastrointestinal candidainfektion, urinvägsinfektion, herpes simplex, herpes zoster
	Vanlig	Pneumoni, influensa, luftvägsinfektion, candidainfektion i luftvägarna, gastrointestinal infektion, candidainfektion, gastroenterit, infektion, bronkit, faryngit, sinuit, hudsvamp, candidainfektion i huden, vaginal candidainfektion, rinit
Benigna och maligna neoplasier och ospecificerad	Mycket vanlig	-
	Vanlig	Hudcancer, godartad hudtumör
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanlig	Leukopeni, trombocytopeni, anemi
	Vanlig	Pancytopeni, leukocytos
Metabolism och nutrition	Mycket vanlig	-
	Vanlig	Acidos, hyperkalemi, hypokalemi, hyperglykemi, hypomagnesemi, hypokalcemi, hyperkolesterolemi, hyperlipidemi, hypofosfatemi, hyperurikemi, gikt, anorexi
Psykiska störningar	Mycket vanlig	-
	Vanlig	Agitation, förvirringstillstånd, depression, ångest, onormala tankar, sömnlöshet

Klassificering av organsystem		Biverkningar
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanlig	-
	Vanlig	Krampanfall, hypertension, tremor, sömnhighet, muskelsvaghetssyndrom, yrsel, huvudvärk, parestesi, smakstörning
Hjärtat	Mycket vanlig	-
	Vanlig	Takykardi
Blodkärl	Mycket vanlig	-
	Vanlig	Hypotension, hypertension, vasodilatation
Andningsvägar bröstorg och mediastinum	Mycket vanlig	-
	Vanlig	Utgjutning i lungsäcken, dyspné, hosta
Mag-tarmkanalen	Mycket vanlig	Kräkning, magsmärtor, diarré, illamående
	Vanlig	Gastrointestinal blödning, peritonit, ileus, kolit, magsår, duodenalsår, gastrit, esofagit, stomatit, obstipation, dyspepsi, flatulens, rapning
Lever och gallvägar	Mycket vanlig	-
	Vanlig	Hepatit, ikterus, hyperbilirubinemi
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanlig	-
	Vanlig	Hudhypertrofi, hudutslag, akne, alopeci
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanlig	-
	Vanlig	Artralgi
Njuror och urinvägar	Mycket vanlig	-
	Vanlig	Nedsatt njurfunktion
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanlig	-
	Vanlig	Ödem, feber, frossbrytningar, smärta, sjukdomskänsla, asteni
Undersökningar	Mycket vanlig	-
	Vanlig	Förhöjda leverenzymor, förhöjt blodkreatinin, förhöjt LDH (laktatdehydrogenas) i blodet, förhöjd blodurea, ökning av alkaliska fosfataser i blodet, viktökning

Observera: 501 (2 g CellCept per dag), 289 (3 g CellCept per dag) och 277 (2 g i.v./3 g oralt CellCept per dag) patienter behandlades i Fas III studier för profylax mot avstötning vid njur-, hjärt- respektive levertransplantation.

Följande biverkningar avser erfarenheter av biverkningar efter marknadsintroduktion

De typer av biverkningar som rapporterats efter marknadsintroduktionen av CellCept är desamma som setts i de kontrollerade njur-, hjärt- eller levertransplantationsstudierna. Tillkomna biverkningar som rapporterats efter marknadsintroduktionen beskrivs nedan med frekvensen angiven i parentes om den är känd.

Gastrointestinala

Gingivalhyperplasi ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), kolit inklusive cytomegaloviruskolit ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), pankreatit ($\geq 1/100$ till $< 1/10$) och villi intestinales atrofi.

Infektioner

Allvarliga och livshotande infektioner inkluderande meningit, endokardit, tuberkulos och atypisk mykobakterieinfektion. Fall av BK-virus associerad nefropati, liksom fall av JC-virus associerad progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), har rapporterats hos patienter behandlade med immunsuppressiva läkemedel, inklusive CellCept.

Agranulocytos ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$) och neutropeni har rapporterats, därför rekommenderas regelbunden kontroll av patienter som får CellCept (se avsnitt 4.4). Fall av aplastisk anemi och

benmärgssuppression har rapporterats hos patienter som behandlats med CellCept, i några fall med dödligt förlopp.

Blodet och lymfsystemet

Fall av ren erythrocyt aplasi (PRCA) har rapporterats hos patienter som behandlats med CellCept (se avsnitt 4.4).

Isolerade fall av onormal neutrofil morfologi, inklusive förvärvad Pelger-Huet anomali, har observerats hos patienter som behandlats med CellCept. Dessa förändringar är inte förknippade med försämrad neutrofil funktion. Dessa förändringar kan tyda på en ”vänsterförskjutning” (”left shift”) i mognaden av neutrofiler vid hematologiska undersökningar, vilket av misstag kan tolkas som ett tecken på infektion hos immunosupprimerade patienter såsom patienter som får CellCept.

Överkänslighet

Överkänslighetsreaktioner inklusive angioneurotiskt ödem och anafylaktisk reaktion har rapporterats.

Graviditet, tillstånd post-partum och under perinatalperioden

Fall av spontan abort har rapporterats hos patienter som exponerats för mykofenolatmofetil, framförallt under den första trimestern, se avsnitt 4.6.

Medfödda störningar

Efter marknadsintroduktionen har medfödda missbildningar observerats hos barn till patienter som exponerats för CellCept i kombination med andra immunsuppressiva medel, se avsnitt 4.6.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Det har förekommit isolerade rapporter om interstitiell lungsjukdom och pulmonell fibros hos patienter som behandlats med CellCept i kombination med andra immunsupprimerande läkemedel, i några fall med dödligt förlopp. Det har också förekommit rapporter om bronkiektasi hos barn och vuxna (ingen känd frekvens).

Immunsystemet

Hypogammaglobulinemi har rapporterats hos patienter som fått CellCept i kombination med andra immunsupprimerande läkemedel (ingen känd frekvens).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Rapporter om överdosering med mykofenolatmofetil har inkommit från kliniska prövningar och efter marknadsintroduktionen. I flera av dessa fall rapporterades inga biverkningar. I de överdoseringsfall där biverkningar rapporterats faller dessa biverkningar inom ramen för läkemedlets kända säkerhetsprofil.

Det förmodas att en överdosering av mykofenolatmofetil möjligen kan resultera i en för stark suppression av immunsystemet och att känsligheten för infektioner samt benmärgssuppression ökar (se avsnitt 4.4). Om neutropeni utvecklas ska doseringen med CellCept avbrytas eller dosen sänkas (se avsnitt 4.4).

Hemodialys kan ej förväntas avlägsna MPA eller MPAG i kliniskt signifikanta mängder. Gallsyrebindande medel, såsom kolestyramin kan avlägsna MPA genom att minska den enterohepatiska recirkulationen av läkemedlet (se avsnitt 5.2).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunsuppressiva medel, ATC-kod: L04AA06

Verkningsmekanism

Mykofenolatmofetil är 2-morfolinoetylestern av MPA. MPA är en potent, selektiv, icke-kompetitiv reversibel hämmare av inosin-monofosfat-dehydrogenas och hämmar därför nysyntesen av guanosin-nukleotid utan att införlivas i DNA. Eftersom såväl T- som B-lymfocyter till skillnad från andra celltyper, som kan använda alternativa syntesvägar, är starkt beroende av den primära syntesvägen av puriner, har MPA en kraftigare cytostatisk effekt på lymfocyter än på andra celler.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter peroral administrering absorberas mykofenolatmofetil snabbt och fullständigt. Presystemiskt metaboliseras mykofenolatmofetil fullständigt till den aktiva metaboliten, MPA. Baserat på den förebyggande effekten mot akuta avstötningar i samband med njurtransplantationer kan CellCepts immunsupprimerande effekt korreleras till MPA koncentrationen. Den genomsnittliga biotillgängligheten av mykofenolatmofetil efter peroral tillförsel, baserat på MPA AUC, är 94% räknat i förhållande till intravenös mykofenolatmofetil. Intag av föda hade ingen effekt på den totala absorptionen (MPA-AUC) av mykofenolatmofetil vid doseringen 1,5 g 2 gånger dagligen till njurtransplantationspatienter. Maximal plasmakoncentration av MPA minskade dock med 40% vid intag av föda. Mykofenolatmofetil kan överhuvudtaget inte uppmätas i plasma efter peroral administrering.

Distribution

På grund av den enterohepatiska recirkulationen observeras vanligtvis sekundära ökningar i plasmakoncentrationen av MPA ca 6–12 tim efter doseringen. Vid samtidig behandling med kolestyramin (4 g tre gånger dagligen) ses en ca 40%-ig reduktion av AUC-värdet för MPA vilket tyder på en signifikant enterohepatisk recirkulation. Vid terapeutiska plasmakoncentrationer är 97% av MPA bundet till plasma-albumin.

Metabolism

MPA metaboliseras huvudsakligen av glukuronyl-transferas (isoform UGT1A9) till den inaktiva fenol-glukuronid av MPA (MPAG). *In vivo* återomvandlas MPAG till fritt MPA via enterohepatisk recirkulation. En mindre acylglukuronid (AcMPAG) bildas också. AcMPAG är farmakologiskt aktivt och tros vara ansvarig för vissa av MFFs biverkningar (diarré, leukopeni).

Eliminering

En försumbar mängd av substansen (< 1% av dosen) utsöndras via urinen som MPA. Hela mängden vid oral administrering av radioaktivt märkt mykofenolatmofetil återfanns, varav 93% i urin och 6% i feces. Större delen (ca 87%) av den givna dosen utsöndrades i urin som MPAG.

Vid terapeutiska koncentrationer försvinner inte MPA och MPAG vid hemodialys. Vid höga plasmakoncentrationer av MPAG (> 100 µg/ml) försvinner däremot små mängder av MPAG. Genom att interferera med enterohepatisk cirkulation av läkemedlet minskar gallsyrabindare såsom kolestyramin AUC för MPA (se avsnitt 4.9).

MPAs disposition är beroende av flera transportörer. Organiska anjontransporterande polypeptider (OATP) och ”multidrug resistance-associated protein 2” (MRP2) är involverade i MPAs disposition;

OATP isoformer, MRP2 och "breast cancer resistance protein" (BCRP) är transportörer förknippade med glukuronidernas biliära utsöndring. "Multidrug resistance protein 1" (MDR1) kan också transportera MPA, men dess bidrag verkar vara begränsad till absorptionsprocessen. I njurarna kan MPA och dess metaboliter kraftigt interagera med renala anjontransportörer.

Under den tidiga post-transplantationsperioden (< 40 dagar) var hos njur-, hjärt- och levertransplanterade patienter medelvärdena på AUC och C_{max} för MPA ungefär 30 respektive 40% lägre jämfört med under den senare post-transplantationsperioden (3–6 månader efter transplantationen).

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

I en enkeldosstudie (6 försökspersoner / grupp) uppvisade personer med uttalad kronisk njurinsufficiens (glomerulär filtration < 25 ml/min/1,73 m²) genomsnittliga AUC-värden i plasma för MPA som var 28–75% högre än motsvarande medelvärden hos personer med mindre uttalad njurfunktionsnedsättning eller hos friska personer. Efter en engångsdos var i genomsnitt AUC-värdet för MPAG 3–6 gånger högre hos personer med uttalad kronisk njurinsufficiens än hos personer med mindre uttalad njurfunktionsnedsättning eller hos friska personer, vilket överensstämmer med den kända renala utsöndringen av MPAG. Kinetikstudier vid upprepad dosering har ej gjorts på patienter med uttalad kronisk njurinsufficiens. Data för hjärt- eller levertransplanterade patienter med uttalad kronisk njurinsufficiens saknas.

Försenad start av renal transplantatfunktion

Patienter med försenad start av den renala transplantatfunktionen hade ett medelvärde av $AUC_{0-12\text{ tim}}$ för MPA som var jämförbart med värdet hos patienter utan försenad start av transplantatfunktionen, medan $AUC_{0-12\text{ tim}}$ för MPAG var 2–3 gånger högre i den förra gruppen. En övergående ökning av den fria fraktionen och plasmakoncentrationen av MPA kan förekomma hos patienter med försenad renal transplantatfunktion. Dosjustering av CellCept verkar inte vara nödvändig.

Nedsatt leverfunktion

Hos frivilliga försökspersoner med alkoholbetingad cirros påverkades ej MPA-glukuronideringsförmågan. Leversjukdom som framförallt är förknippad med gallskada, såsom primär biliär cirros, kan emellertid ge en annan effekt.

Pediatrik population

Farmakokinetiska parametrar utvärderades hos 49 pediatrika patienter (ålder 2 till 18 år) som efter njurtransplantation givits 600 mg/m² mykofenolatmofetil peroralt 2 gånger dagligen. Denna dos åstadkom AUC-värden för MPA som överensstämde med de som sågs hos vuxna njurtransplanterade patienter som erhållit CellCept i en dos av 1 g 2 gånger dagligen i den tidiga och senare posttransplantationsperioden. AUC-värdena för MPA genom åldersgrupperna var desamma i den tidiga och senare perioden efter transplantationen.

Äldre

På äldre patienter (≥65 år) är farmakokinetiken av CellCept ej formellt utvärderad.

Patienter som tar orala preventivmedel

En studie på samtidig behandling med CellCept (1 g 2 ggr dagligen) och orala preventivmedel i kombination innehållande etinylestradiol (0,02 mg och 0,04 mg) och levonorgestrel (0,05 mg och 0,15 mg), desogestrel (0,15 mg) eller gestoden (0,05 mg till 0,10 mg) visade ingen kliniskt relevant påverkan av CellCept på den hämmande effekten på ägglossningen av de orala preventivmedlen. Denna studie genomfördes på 18 icke transplanterade kvinnor (som inte fick andra immunosuppressiva medel) under 3 på varandra följande menstruationscykler. Serumnivåerna av LH, FSH och progesteron påverkades inte signifikant. Farmakokinetiken för orala preventivmedel påverkades inte av samtidig behandling med CellCept (se också avsnitt 4.5).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I experimentella modeller har mykofenolatmofetil inte visat tumörframkallande effekter. Den högsta dos som testades i carcinogenicitetsstudier på djur gav en 2 – 3 gånger högre systemexponering (AUC eller C_{max}) jämfört med den hos njurtransplanterade patienter behandlade med rekommenderad dos (2 g/dygn) och 1,3 – 2 gånger högre systemexponering (AUC eller C_{max}) jämfört med den hos hjärtrtransplanterade patienter behandlade med rekommenderad dos (3 g/dygn).

Två genotoxiska tester (*in vitro* muslymfomtest och *in vivo* mikrokärntest med benmärg från mus) visade att mykofenolatmofetil möjligen kan orsaka kromosom-aberrationer. Dessa effekter kan vara relaterade till det farmakodynamiska verkningssättet, såsom hämning av nukleotidsyntesen i känsliga celler. Andra *in vitro* test för detektion av genetiska skador visade inte på någon genotoxisk aktivitet.

Mykofenolatmofetil påverkar ej fertiliteten hos hanråttor efter perorala doser upp till 20 mg/kg/dygn. Systemexponeringen vid denna dos var 2 – 3 gånger högre än den kliniska exponeringen vid rekommenderad dos (2 g/dygn) och 1,3 – 2 gånger högre jämfört med den kliniska exponeringen hos hjärtrtransplanterade patienter vid rekommenderad dos (3 g/dygn). Perorala doser på 4,5 mg/kg/dygn orsakade, i en annan fertilitets- och reproduktionsundersökning på honråttor, missbildningar (inkluderande anoftalmi, agnati och hydrocephalus) hos första generationen avkomma utan att vara toxisk för mödrarna. Systemexponeringen vid denna dos var ungefär hälften av den kliniska exponeringen hos njurtransplanterade patienter vid rekommenderad dos (2 g/dygn) och cirka en tredjedel av den kliniska exponeringen hos hjärtrtransplanterade patienter vid rekommenderad dos (3 g/dygn). Inga tydliga effekter på fertilitets- eller reproduktionsparametrar kunde konstateras hos mödrarna eller i nästa generation.

I teratologiska studier på råttor och kaniner noterades resorption av foster och missbildningar vid 6 mg/kg/dygn för råttor (inkluderande anoftalmi, agnati och hydrocephalus) och vid 90 mg/kg/dygn för kaniner (inkluderande kardiovaskulära och renala anomalier så som ektopisk placering av hjärta och njurar samt bräck i diafragma och navel) utan att ämnet var toxiskt för mödrarna. Systemexponeringen vid denna dos var ungefär hälften av den kliniska exponeringen vid rekommenderad dos (2 g/dygn) hos njurtransplanterade patienter och cirka en tredjedel av den kliniska exponeringen vid rekommenderad dos (3 g/dygn) hos hjärtrtransplanterade patienter (se avsnitt 4.6).

Toxikologiska studier utförda med mykofenolatmofetil på råttor, mus, hund och apa visade företrädesvis effekter på de hematopoetiska och lymfoida systemen. Dessa effekter uppträdde vid systemexponeringar som var lika eller mindre än den kliniska exponeringen vid rekommenderad dos (2 g/dygn) för mottagare av njurtransplantat. Gastrointestinala effekter iaktogs på hund vid systemexponering som var lika eller mindre än exponeringen vid rekommenderad dos. Gastrointestinala och renala effekter liknande de som uppträder vid dehydrering observerades på apa vid högsta dosnivå (systemexponering lika eller högre än klinisk exponering). Mykofenolatmofetils prekliniska toxicitetsprofil stämmer väl överens med de biverkningar som observerats i det kliniska prövningsprogrammet (se avsnitt 4.8).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

CellCept kapslar

föregelatinerad majsstärkelse
kroskarmellosnatrium
polyvidon (K-90)
magnesiumstearat

Kapselhölje

gelatin

indigokarmin (E132)

gul järnoxid (E172)

röd järnoxid (E172)

titandioxid (E171)

svart järnoxid (E172)

kaliumhydroxid

shellack

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

CellCept 250 mg kapslar: 1 förpackning innehåller 100 kapslar (blisterkartor på 10 kapslar)

1 förpackning innehåller 300 kapslar (blisterkartor på 10 kapslar)

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Roche Registration Limited

6 Falcon Way

Shire Park

Welwyn Garden City

AL7 1TW

Storbritannien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/96/005/001 (100 kapslar)

EU/1/96/005/003 (300 kapslar)

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 14 februari 1996

Datum för senaste förnyat godkännande: 13 mars 2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

CellCept 500 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller mykofenolatmofetil hydroklorid motsvarande 500 mg mykofenolatmofetil.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

CellCept 500 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning måste först lösas och sedan spädas ytterligare med 5% glukos infusionsvätska innan det kan ges till patient (se avsnitt 6.6).

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

CellCept 500 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning är indicerat som profylax mot akut transplantatavstötning efter allogen njur- eller levertransplantation i kombination med ciklosporin och kortikosteroider.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med CellCept bör ske under ledning av läkare med erfarenhet av transplantationsmedicin.

VARNING: CELLCEPT INFUSIONSLÖSNING SKA INTE GES SOM BOLUSDOS ELLER SOM SNABB INTRAVENÖS INJEKTION.

Dosering

CellCept 500 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning är en alternativ doseringsform till CellCept i peroral form (kapslar, tabletter och pulver till oral suspension) som kan användas i upp till 14 dagar. Initialdosen av CellCept 500 mg bör ges inom 24 timmar efter transplantation.

Njurtransplantation

Normaldosering är 1 g 2 gånger dagligen (2 g/dygn).

Levertransplantation

Normaldosering av CellCept för infusion är 1 g 2 gånger dagligen (2 g/dygn). Intravenöst givet CellCept bör fortsättas med under de första 4 dagarna efter levertransplantation. Därefter ges oralt CellCept så snart det kan tolereras. Peroral behandling bör inledas så snart patienterna tål sådan. Normaldosering av CellCept givet peroralt till levertransplanterade patienter är 1,5 g gånger 2 (3 g/dygn).

Särskilda patientgrupper

Pediatrisk population

Effekt och tolerans vid behandling av barn med CellCept för infusion är inte klarlagd. För njurtransplanterade barn finns inga farmakokinetiska data tillgängliga om CellCept för infusion. För levertransplanterade barn finns inga farmakokinetiska data tillgängliga.

Äldre

Normaldos för äldre njur- eller levertransplanterade patienter är 1 g 2 gånger dagligen.

Nedsatt njurfunktion

Till njurtransplanterade patienter med uttalad kronisk njurinsufficiens (glomerulär filtration < 25 ml/min/1,73 m²) skall doseringar överskridande 1 g två gånger dagligen undvikas, förutom under tiden omedelbart efter transplantationen. Dessa patienter bör övervakas noggrant. Ingen dosjustering behövs för patienter som uppvisar försenad start av transplantatfunktionen postoperativt, (se avsnitt 5.2). Det finns inga data för levertransplanterade patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion.

Kraftigt nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs hos njurtransplanterade patienter med allvarlig parenkymal leversjukdom.

Behandling vid transplantatavstötning

Mykofenolsyra (MPA) är den aktiva metaboliten till mykofenolatmofetil. Vid njurtransplantatavstötning ändras inte farmakokinetiken för MPA; dosreduktion eller avbrytande av CellCeptbehandlingen behövs ej. Inga farmakokinetiska data finns tillgängliga under levertransplantatavstötning.

Administreringssätt

Efter beredning till en koncentration av 6 mg/ml ska CellCept 500 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning administreras som en långsam intravenös infusion under 2 timmar antingen i en perifer eller central ven (se avsnitt 6.6).

Försiktighetsåtgärder som måste vidtas innan hantering eller administrering av läkemedlet

Eftersom mykofenolatmofetil har uppvisat teratogena effekter hos råttor och kaniner, ska man undvika att hud och slemhinnor kommer i direktkontakt med det torra pulvret eller beredd infusionslösning av CellCept 500 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning. Vid sådan kontakt tvätta noggrant med tvål och vatten; skölj ögonen med rent vatten.

Anvisningar om beredning och spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- CellCept ska inte ges till patienter med överkänslighet mot mykofenolatmofetil, mykofenolsyra eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Överkänslighetsreaktioner mot CellCept har iakttagits (se avsnitt 4.8). CellCept 500 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning är kontraindicerat hos patienter som är allergiska mot polysorbat 80.
- CellCept ska inte ges till fertila kvinnor som inte använder högeffektiva preventivmedel (se avsnitt 4.6).
- CellCept-behandling ska inte påbörjas hos fertila kvinnor utan att resultatet från ett graviditetstest uppvisats för att utesluta oavsiktlig användning vid graviditet (se avsnitt 4.6).

- CellCept ska inte användas vid graviditet förutom om det inte finns någon lämplig alternativ behandling för att förebygga transplantatavstötning (se avsnitt 4.6).
- CellCept ska inte ges till kvinnor som ammar (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Neoplasmer

Vid kombinationsterapi med immunsupprimerande läkemedel, inklusive CellCept, finns en ökad risk för utveckling av lymfom och andra maligniteter, särskilt hudmaligniteter (se avsnitt 4.8). Risken förefaller vara relaterad till intensiteten och durationen av immunsuppressionen snarare än till användningen av något specifikt medel. Som allmänt råd bör patienter, för att minska risken för hudcancer, utsättas för solljus och UV-ljus i begränsad omfattning genom användning av skyddande kläder och solskydd med hög skyddsfaktor.

Infektioner

Patienter behandlade med immunsuppressiva läkemedel, inklusive CellCept, löper ökad risk för opportunistiska infektioner (bakteriell, svamp, virus och protozoer), infektioner med dödligt förlopp och sepsis (se avsnitt 4.8). Sådana infektioner inkluderar latent viral reaktivering såsom hepatit B- eller hepatit C-reaktivering och infektioner orsakade av polyomavirus (BK-virus associerad nefropati och JC-virus associerad progressiv multifokal leukoencefalopati PML). Fall av hepatit på grund av reaktivering av hepatit B eller hepatit C har rapporterats hos patienter som är bärare och som behandlats med immunsuppressiva läkemedel. Dessa infektioner är ofta relaterade till en hög total immunsuppressiv belastning och kan leda till allvarliga eller livshotande tillstånd som läkare bör beakta som differentialdiagnos hos immunsupprimerade patienter med förvärrad njurfunktion eller neurologiska symtom.

Det finns rapporter om hypogammaglobulinemi i samband med återkommande infektioner hos patienter som fått CellCept i kombination med andra immunsupprimerande läkemedel. I några fall resulterade byte från CellCept till ett annat immunsupprimerande läkemedel i att IgG-värdena i serum återgick till normala nivåer. Immunoglobulin i serum bör kontrolleras hos patienter som behandlas med CellCept och som utvecklar återkommande infektioner. Vid ihållande, kliniskt relevant hypogammaglobulinemi bör lämplig klinisk åtgärd övervägas med hänsyn till den kraftiga cytostatiska effekt som mykofenolsyra har på T- och B-lymfocyter.

Det finns publicerade rapporter om bronkiektasi hos vuxna och barn som fått CellCept i kombination med andra immunsupprimerande läkemedel. I några av fallen resulterade byte från CellCept till ett annat immunsupprimerande läkemedel i att de respiratoriska symtomen förbättrades. Risken för bronkiektasi kan kopplas samman med hypogammaglobulinemi eller till en direkt effekt på lungorna. Det finns även isolerade rapporter av interstitiell lungsjukdom och pulmonell fibros, i några fall med dödligt förlopp (se avsnitt 4.8). Det rekommenderas att patienter som utvecklar kvarstående pulmonella symtom, såsom hosta och dyspné, ska undersökas.

Blodet och immunsystemet

Patienter som behandlas med CellCept bör kontrolleras med avseende på neutropeni, som kan sättas i samband med CellCept som sådant, annan samtidig medicinering, virusinfektioner eller en kombination av dessa faktorer. Patienter som tar CellCept bör kontrolleras med fullständigt blodstatus en gång per vecka under den första månaden, varannan vecka under andra och tredje behandlingsmånaden och därefter en gång per månad under resten av det första året. Om neutropeni utvecklas (antalet neutrofila $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$) så är det lämpligt att göra ett avbrott i eller upphöra med behandlingen.

Fall av ren erythrocyt aplasi (PRCA) har rapporterats hos patienter som behandlats med CellCept i kombination med andra immunsuppressiva läkemedel. Mekanismen för mykofenolatmofetil-inducerad PRCA är okänd. PRCA kan försvinna med dosreduktion eller om CellCept-behandlingen upphör. Hos mottagare av transplanterat ska förändringar i CellCept-behandlingen endast ske under lämplig övervakning för att minimera risken för transplantatavstötning (se avsnitt 4.8).

Patienter som behandlas med CellCept skall instrueras att omedelbart rapportera tecken på infektion, oväntade blåmärken, blödning eller annan manifestation av benmärgssuppression.

Patienter ska informeras om att under behandling med CellCept kan vaccinationer vara mindre effektiva och att levande försvagade vacciner ska undvikas (se avsnitt 4.5). Influensavaccinering kan vara av värde. Förskrivare hänvisas till nationella riktlinjer för influensavaccinering.

Gastrointestinalt

CellCept har satts i samband med ökad frekvens av störningar i mag-tarmkanalen, inklusive enstaka fall av gastrointestinal ulceration, blödning och perforation. CellCept bör administreras med försiktighet till patienter med aktiv allvarlig gastrointestinal sjukdom.

CellCept är en IMPDH (inosinmonofosfatdehydrogenas) hämmare. Därför bör läkemedlet undvikas hos patienter med sällsynt ärftlig brist på hypoxantin-guanin-fosforibosyl-transferas (HGPRT) som Lesch-Nyhan och Kelley-Seegmiller syndrom.

Interaktioner

Försiktighet bör iakttas vid byte av kombinationsbehandling från kurer som innehåller immunsuppressiva läkemedel som påverkar det enterohepatiska kretsloppet för MPA, t ex ciklosporin, till andra som saknar denna effekt, t ex sirolimus, belatacept, eller vice versa eftersom detta kan resultera i förändringar av MPA-exponeringen. Läkemedel som påverkar MPAs enterohepatiska kretslopp (t ex kolestyramin, antibiotika) bör användas med försiktighet på grund av risken för att både plasmanivåerna och effekten av CellCept minskar (se även avsnitt 4.5). Viss enterohepatisk recirkulation förväntas efter intravenös administrering av CellCept.

Det rekommenderas att CellCept inte bör ges i kombination med azatioprin eftersom studier med denna kombinationsbehandling saknas.

Risk/nytta värdering av mykofenolatmofetil i kombination med takrolimus eller sirolimus har inte fastställts (se avsnitt 4.5).

Särskilda patientgrupper

Äldre patienter kan löpa en ökad risk för biverkningar såsom vissa infektioner (inkluderande vävnadsinvasiv cytomegalovirusjukdom) och möjligen gastrointestinal blödning och lungödem, jämfört med yngre individer (se avsnitt 4.8).

Teratogena effekter

Mykofenolat är en stark human teratogen. Spontan abort (frekvens på 45-49%) och medfödda missbildningar (uppskattad frekvens på 23-27%) har rapporterats efter exponering för MMF under graviditet. Därför är CellCept kontraindicerat vid graviditet förutom om det inte finns någon lämplig alternativ behandling för att förebygga transplantatavstötning. Fertila kvinnliga och manliga patienter måste göras medvetna om riskerna och de måste följa rekommendationerna som anges i avsnitt 4.6 (t ex preventivmetoder, graviditetstest) innan, under och efter behandling med CellCept. Läkare ska säkerställa att kvinnor och män som tar mykofenolat förstår risken för skador på barnet, behovet av effektiva preventivmedel och behovet att omedelbart konsultera sin läkare om det finns risk för graviditet.

Preventivmedel (se avsnitt 4.6)

På grund av CellCepts gentoxiska och teratogena potential ska fertila kvinnor använda två tillförlitliga former av preventivmedel samtidigt innan CellCept-behandlingen startar, under behandling och under sex veckor efter avslutad behandling, såvida inte avhållsamhet väljs som preventivmetod (se avsnitt 4.5).

Sexuellt aktiva män rekommenderas att använda kondom under behandling och i minst 90 dagar efter avslutad behandling. Användning av kondom gäller för både fertila och vasektomerade män på grund av att riskerna i samband med överföring av sädesvätska också gäller för män som har genomgått vasektomi. Dessutom rekommenderas att kvinnliga partners till manliga patienter som behandlas med CellCept använder högeffektiva preventivmetoder under behandlingen och i totalt 90 dagar efter den sista dosen med CellCept.

Utbildningsmaterial

För att hjälpa patienter att undvika fetal exponering för mykofenolat och för att tillhandahålla ytterligare viktig säkerhetsinformation kommer innehavaren av godkännandet för försäljning att tillhandahålla utbildningsmaterial till hälso- och sjukvårdspersonal. Utbildningsmaterialet förstärker varningarna om mykofenolats teratogenicitet, ger råd om preventivmedelsanvändning innan behandlingen startar samt ger vägledning om behovet av graviditetstester. Fullständig patientinformation om den teratogena risken och de graviditetsförebyggande åtgärderna ska ges av läkare till fertila kvinnor liksom till manliga patienter i tillämpliga fall.

Ytterligare försiktighetsåtgärder

Patienter får inte lämna blod under behandlingen och under minst 6 veckor efter det att behandlingen med mykofenolat upphört. Män får inte donera sperma under behandlingen och under 90 dagar efter det att behandlingen med mykofenolat upphört.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Aciklovir

Högre plasmakoncentrationer av aciklovir sågs när mykofenolatmofetil gavs tillsammans med aciklovir jämfört med när aciklovir administrerades separat. Förändringarna i farmakokinetiken för MPAG (fenolglukuroniden av MPA) var minimala (MPAG ökade med 8%) och anses inte vara av klinisk betydelse. Eftersom plasmakoncentrationerna av MPAG ökar vid nedsatt njurfunktion, på samma vis som för aciklovir, finns en risk att mykofenolatmofetil och aciklovir, eller deras prodrugs t.ex. valaciclovir, konkurrerar om den tubulära sekretionen, vilket i sin tur kan leda till ytterligare koncentrationsökningar.

Läkemedel som påverkar det enterohepatiska kretsloppet (t ex kolestyramin, ciklosporin A, antibiotika)

Försiktighet bör iakttas med läkemedel som påverkar det enterohepatiska kretsloppet på grund av risken för en minskad effekt av CellCept.

Kolestyramin

Efter administrering av en engångsdos 1,5 g mykofenolatmofetil till friska försökspersoner förbehandlade med 4 g kolestyramin tre gånger dagligen under 4 dagar skedde en 40%-ig reduktion av AUC värdena för MPA (se avsnitt 4.4 och avsnitt 5.2). Försiktighet bör iakttas under samtidig behandling på grund av risken för en minskad effekt av CellCept.

Ciklosporin A

Farmakokinetiken för ciklosporin A (CsA) påverkas ej av mykofenolatmofetil. Om däremot ciklosporin-behandling avbryts vid samtidig behandling med CellCept, bör en 30%-ig ökning av AUC för MPA förväntas. CsA interfererar med MPAs enterohepatiska recirkulation, vilket resulterar i minskad MPA-exponering med 30-50% hos njurtransplanterade patienter som behandlades med CellCept och CsA jämfört med patienter som fick sirolimus eller belatacept och jämförbara doser med CellCept (se även avsnitt 4.4). Omvänt bör förändringar i MPA-exponering förväntas när patienter

byter från CsA till ett immunsuppressivt läkemedel som inte interfererar med MPAs enterohepatiska kretslopp.

Antibiotika som eliminerar β -glukuronidasproducerande bakterier i tarmen (t ex aminoglykosider, cefalosporin, fluorokinolon och penicillinklasser av antibiotika) kan interferera med MPAG/MPA enterohepatisk recirkulation och därför leda till reducerad systemisk exponering för MPA. Information om följande antibiotika är tillgänglig:

Ciprofloxacin eller amoxicillin plus klavulansyra

Reduktioner i predos (dalvärde) MPA-koncentrationer på cirka 50% har rapporterats hos mottagare av njurtransplantat under dagarna direkt efter att behandling med oralt ciprofloxacin eller amoxicillin plus klavulansyra inletts. Denna effekt tenderar att minska vid fortsatt användning av antibiotika och upphöra inom några dagar efter att antibiotikabehandlingen avslutas. Förändringarna i predosnivån representerar inte nödvändigtvis förändringarna i den totala MPA-exponeringen. En förändring i CellCept-dosen bör därför normalt inte vara nödvändig i frånvaro av kliniska tecken på transplantatdysfunktion. Emellertid krävs noggrann klinisk övervakning vid kombinationen och kort efter antibiotikabehandling.

Norfloxacin och metronidazol

Ingen signifikant interaktion observerades när CellCept administrerades samtidigt med norfloxacin eller metronidazol var för sig till friska försökspersoner. När däremot norfloxacin och metronidazol kombinerades minskade exponeringen av MPA med cirka 30% efter en singeldos med CellCept.

Trimetoprim/sulfametoxazol

Ingen effekt på MPAs biotillgänglighet observerades.

Läkemedel som påverkar glukuronidation (t ex isavukonazol, telmisartan)

Samtidig administrering av läkemedel som hämmar glukuronidation av MPA kan öka exponeringen för MPA. Försiktighet rekommenderas därför när dessa läkemedel administreras samtidigt med CellCept.

Isavukonazol

An ökning av MPA $AUC_{0-\infty}$ med 35% observerades med samtidig administrering av isavukonazol.

Telmisartan

Samtidig behandling med telmisartan och CellCept resulterade i en ungefärlig 30% minskning av MPA koncentrationer. Telmisartan ändrar MPAs eliminering genom att öka PPAR gamma (peroxisomproliferatoraktiverad receptor gamma) uttrycket, vilket i sin tur resulterar i ett ökat uttryck och aktivitet för UGT1A9. Vid jämförelser av andelen transplantatavstötningar, andelen transplantatförluster eller biverkningsprofilerna hos patienter som behandlats med CellCept med eller utan samtidig behandling med telmisartan, sågs inga kliniska konsekvenser av farmakokinetiska läkemedelsinteraktioner.

Ganciklovir

Baserat på resultat av en enkeldosstudie av rekommenderade doser oralt mykofenolat och iv ganciklovir och de kända effekterna av njurfunktionsnedsättning på farmakokinetiken av CellCept (se avsnitt 4.2) och ganciklovir är det att förmoda att samtidig tillförsel av dessa substanser (som båda utsöndras via renal tubulär sekretion) kan resultera i förhöjning av MPAG- och ganciklovirkoncentrationerna. Någon påtaglig förändring av farmakokinetiken för MPA förväntas inte och justering av CellCept dosen krävs inte. För patienter med nedsatt njurfunktion och samtidig tillförsel av CellCept och ganciklovir, eller deras prodrugs t.ex. valganciklovir, skall dosrekommendationerna för ganciklovir observeras och patienterna bör följas noga.

Orala preventivmedel

Farmakokinetiken och farmakodynamiken för orala preventivmedel påverkades inte av samtidig behandling med CellCept (se också avsnitt 5.2).

Rifampicin

Hos patienter som inte tar ciklosporin resulterade samtidig administrering av CellCept och rifampicin i en minskning av exponeringen av MPA ($AUC_{0-12 \text{ tim}}$) med 18% till 70%. Det rekommenderas att koncentrationerna för MPA kontrolleras och att CellCept-dosen anpassas därefter, för att upprätthålla klinisk effekt när rifampicin administreras samtidigt.

Sevelamer

Vid samtidig administrering av CellCept och sevelamer noterades en minskning av C_{\max} med 30% och AUC (0-12 tim) med 25% för MPA utan några kliniska konsekvenser (dvs transplantatavstötning). Det rekommenderas dock att CellCept administreras minst en timme före eller tre timmar efter intag av sevelamer för att minimera effekten på absorptionen av MPA. Det finns inga data för CellCept med andra fosfatbindande läkemedel förutom sevelamer.

Takrolimus

Hos levertransplanterade patienter som sattes in på CellCept och takrolimus påverkades inte AUC och C_{\max} av MPA, den aktiva metaboliten till CellCept, signifikant vid samtidig administrering med takrolimus. Däremot förelåg en ca 20 %-ig ökning av AUC för takrolimus när multipla doser av CellCept (1,5 g 2 gånger/dygn) gavs till levertransplanterade patienter som också tog takrolimus. Hos njurtransplanterade patienter verkar emellertid inte takrolimuskoncentrationerna ändras av CellCept (se även avsnitt 4.4).

Levande vacciner

Levande vacciner ska inte ges till patienter med nedsatt immunsvär. Antikroppssvaret på andra vacciner kan försvagas (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Potentiella interaktioner

Samtidig administrering av probenecid och mykofenolatmofetil till apor ökade AUC för MPAG trefaldigt. Andra substanser som är kända för att utsöndras tubulärt via njurarna kan således konkurrera med MPAG och på så sätt kan plasmakoncentrationerna av MPAG eller den andra substansen öka.

4.6 Graviditet och amning

Preventivmedel hos män och kvinnor

CellCept är kontraindicerat hos fertila kvinnor som inte använder högeffektiva preventivmedel.

På grund av CellCepts gentoxiska och teratogena potential ska fertila kvinnor använda två tillförlitliga former av preventivmedel samtidigt innan CellCept-behandlingen startar, under behandling och under sex veckor efter avslutad behandling, såvida inte avhållsamhet väljs som preventivmetod (se avsnitt 4.5).

Sexuellt aktiva män rekommenderas att använda kondom under behandling och i minst 90 dagar efter avslutad behandling. Användning av kondom gäller för både fertila och vasektomerade män på grund av att riskerna i samband med överföring av sädesvätska också gäller för män som har genomgått vasektomi. Dessutom rekommenderas att kvinnliga partners till manliga patienter som behandlas med CellCept använder högeffektiva preventivmedel under behandlingen och i totalt 90 dagar efter den sista dosen med CellCept.

Graviditet

CellCept är kontraindicerat under graviditet förutom om det inte finns någon lämplig alternativ behandling för att förebygga transplantatavstötning. Behandlingen ska inte påbörjas utan att resultatet från ett negativt graviditetstest uppvisats för att utesluta oavsiktlig användning vid graviditet.

Fertila kvinnliga och manliga patienter måste göras medvetna om den ökade risken för missfall och medfödda missbildningar i början av behandlingen och måste få råd om hur graviditet förebyggs och planeras.

Innan behandling med CellCept startar ska fertila kvinnor göra ett graviditetstest för att utesluta att fostret oavsiktligt exponeras för mykofenolat. Två graviditetstester på serum eller urin med en känslighet på minst 25 mIU/ml rekommenderas. Det andra testet ska göras 8 – 10 dagar efter det första och direkt innan behandling med mykofenolatmofetil startar. Graviditetstester ska upprepas vid kliniskt behov (t ex om uppehåll av användning av preventivmedel har rapporterats). Resultaten från alla graviditetstester ska diskuteras med patienten. Patienter skall rådas att omedelbart vända sig till sin läkare vid konstaterad graviditet.

Mykofenolat är en stark human teratogen med ökad risk för spontan abort och medfödda missbildningar vid exponering under graviditet;

- Spontana aborter har rapporterats hos 45 till 49% av gravida kvinnor som exponerats för mykofenolatmofetil, jämfört med en rapporterad frekvens på mellan 12 och 33% hos organtransplanterade patienter som behandlats med andra immunsuppressiva medel än mykofenolatmofetil.
- Baserat på litteraturrapporter förekom missbildningar hos 23 till 27% av levande födda barn till kvinnor som exponerats för mykofenolatmofetil under graviditeten (jämfört med 2 till 3% hos levande födda barn i den totala populationen och cirka 4 till 5% hos levande födda barn till organtransplanterade patienter som behandlats med andra immunsuppressiva medel än mykofenolatmofetil).

Medfödda missbildningar, inklusive rapporter om multipla missbildningar, har observerats efter marknadsintroduktionen hos barn till patienter som exponerats för CellCept i kombination med andra immunsuppressiva läkemedel under graviditet. Följande missbildningar var de vanligast rapporterade:

- Öronmissbildningar (t ex att ytter- eller mellanörat är missbildat eller saknas), atresi av yttre hörselgången;
- Kongenital hjärtsjukdom såsom förmaks- och kammarseptumdefekter;
- Missbildningar i ansiktet såsom kluven läpp, gomspalt, mikrognati och orbital hypertelorism;
- Ögonmissbildningar (t ex kolobom);
- Missbildningar av fingrarna (t ex polydaktyli, syndaktyli);
- Trakeoesofageala missbildningar (t ex esofageal atresi);
- Missbildningar i nervsystemet såsom spina bifida;
- Missbildningar på njurarna.

Dessutom har det förekommit enstaka rapporter om följande missbildningar:

- Mikroftalmi;
- Kongenital choroid plexus cysta;
- Septum pellucidum agenesi;
- Agenes i av olfaktoriska nerver.

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Amning

Studier har visat att mykofenolatmofetil utsöndras i mjölken hos diande råttor. Det är inte känt om denna substans utsöndras i bröstmjölk hos människor. På grund av risken för att mykofenolatmofetil

kan ge upphov till allvarliga biverkningar hos ammade barn, är CellCept kontraindicerat hos ammande mödrar (se avsnitt 4.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts. Den farmakodynamiska profilen och de biverkningar som har rapporterats tyder på att en trafikvarning i samband med CellCept-behandling är obefogad.

4.8 Biverkningar

Följande biverkningar avser biverkningar rapporterade från kliniska prövningar

De viktigaste biverkningarna i samband med CellCept-behandling i kombination med ciklosporin och kortikosteroider är diarré, leukopeni, sepsis och kräkningar samt en ökad frekvens av vissa infektioner (se avsnitt 4.4). Biverkningsprofilen för CellCept 500 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning har visats vara som vid oral behandling.

Maligniteter

Vid kombinationsterapi med immunsupprimerande läkemedel, inklusive CellCept, finns en ökad risk för utveckling av lymfom och andra maligniteter, särskilt hudmaligniteter (se avsnitt 4.4).

Lymfproliferativ sjukdom eller lymfom utvecklades hos 0,6% av de patienter som erhållit CellCept (2 eller 3 g/dygn) i kombination med andra immunosuppressiva läkemedel i kontrollerade njur-(data på 2 g), hjärt- eller levertransplantationsstudier och som följts upp åtminstone under ett år. Hudcancer (exkl melanom) inträffade hos 3,6% av patienterna; andra typer av maligniteter förekom hos 1,1% av patienterna. Säkerhetsdata efter 3 års behandling av njur- och hjärttransplanterade patienter påvisade inga oväntade förändringar i incidens av maligniteter jämfört med säkerhetsdata efter 1 år.

Levertransplanterade patienter har följts upp åtminstone under 1 år, men mindre än 3 år.

Opportunistiska infektioner

Risken för opportunistiska infektioner ökar för alla transplanterade patienter och kan relateras till total immunosuppressiv belastning (se avsnitt 4.4). De vanligaste opportunistiska infektioner hos patienter som erhållit CellCept (2 eller 3 g/dygn) i kombination med andra immunosuppressiva läkemedel i kontrollerade njur-(data på 2 g), hjärt- eller levertransplantationsstudier och som följts upp åtminstone under 1 år var mukokutan candidainfektion, CMV viremi/syndrom och Herpes simplex. Andelen av patienter med CMV viremi/syndrom var 13,5%.

Äldre

Äldre patienter (≥ 65 år) löper i allmänhet en större risk att få biverkningar av immunosuppressiv behandling. Äldre patienter kan vara mer infektionsbenägna (inkluderande vävnadsinvasiv cytomegalovirus-infektion) och möjligen utsatta för en större risk att få gastrointestinala blödningar och lungödem jämfört med yngre patienter när CellCept utgör en del av immunsupprimerande kombinationsterapi.

Övriga biverkningar

Dessa biverkningsdata avser erfarenheter med CellCept givet peroralt till njurtransplanterade patienter. Data för levertransplanterade patienter är baserat på intravenöst givet CellCept i upp till 14 dagar följt av peroral dosering. I tabell nedan redovisas de biverkningar, troligen eller möjligen relaterade till CellCept, som rapporterats hos $\geq 1/10$ och hos $\geq 1/100$ till $< 1/10$ av patienterna som behandlats med CellCept i kontrollerade njur-(data på 2 g) och levertransplantationsstudier.

Biverkningar, troligen eller möjligen relaterade till CellCept, som rapporterats hos patienter som behandlats med CellCept i kliniska njur-, eller levertransplantationsstudier i kombination med ciklosporin och kortikosteroider

Inom klassificeringen av organsystem redovisas biverkningarna under rubriker som anger frekvensområde med följande kategorier: mycket vanlig ($\geq 1/10$), vanlig ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanlig ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$), sällsynt ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$), mycket sällsynt ($< 1/10\ 000$), ej känd (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Klassificering av organsystem		Biverkningar
Infektioner och infestationer	Mycket vanlig	Sepsis, gastrointestinal candidainfektion, urinvägsinfektion, herpes simplex, herpes zoster
	Vanlig	Pneumoni, influensa, luftvägsinfektion, candidainfektion i luftvägarna, gastrointestinal infektion, candidainfektion, gastroenterit, infektion, bronkit, faryngit, sinuit, hudsvamp, candidainfektion i huden, vaginal candidainfektion, rinit
Benigna och maligna neoplasier och ospecificerad	Mycket vanlig	-
	Vanlig	Hudcancer, godartad hudtumör
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanlig	Leukopeni, trombocytopeni, anemi
	Vanlig	Pancytopeni, leukocytos
Metabolism och nutrition	Mycket vanlig	-
	Vanlig	Acidos, hyperkalemi, hypokalemi, hyperglykemi, hypomagnesemi, hypokalcemi, hyperkolesterolemi, hyperlipidemi, hypofosfatemi, anorexi
Psykiska störningar	Mycket vanlig	-
	Vanlig	Depression, onormala tankar, sömnlöshet
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanlig	-
	Vanlig	Krampanfall, hypertension, tremor, sömnhet, huvudvärk, parestesi
Hjärtat	Mycket vanlig	-
	Vanlig	Takykardi
Blodkärl	Mycket vanlig	-
	Vanlig	Hypotension, hypertension
Andningsvägar bröstorg och mediastinum	Mycket vanlig	-
	Vanlig	Utgjutning i lungsäcken, dyspné, hosta
Mag-tarmkanalen	Mycket vanlig	Kräkning, magsmärtor, diarré, illamående
	Vanlig	Gastrointestinal blödning, peritonit, ileus, kolit, magsår, duodenalsår, gastrit, esofagit, stomatit, obstipation, dyspepsi, flatulens
Lever och gallvägar	Mycket vanlig	-
	Vanlig	Hepatit
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanlig	-
	Vanlig	Hudutslag, akne, alopeci
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanlig	-
	Vanlig	Artralgi

Klassificering av organsystem		Biverkningar
Njurar och urinvägar	Mycket vanlig	-
	Vanlig	Nedsatt njurfunktion
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanlig	-
	Vanlig	Ödem, feber, frossbrytningar, smärta, sjukdomskänsla, asteni
Undersökningar	Mycket vanlig	-
	Vanlig	Förhöjda leverenzym, förhöjt blodkreatinin, förhöjt LDH (laktatdehydrogenas) i blodet, ökning av alkaliska fosfataser i blodet, viktökning

Observera: 501 (2 g CellCept per dag) och 277 (2 g i.v./3 g oralt CellCept per dag) patienter behandlades i Fas III studier för profylax mot avstötning vid njur- respektive levertransplantation.

Flebit och trombos var biverkningar som kunde sättas i samband med den perifera infusionen, båda observerades hos 4% av patienterna behandlade med CellCept 500 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Följande biverkningar avser erfarenheter av biverkningar efter marknadsintroduktion

Biverkningar som rapporterats efter marknadsintroduktionen av CellCept är desamma som setts i de kontrollerade njur- och levertransplantationsstudierna. Tillkomna biverkningar som rapporterats efter marknadsintroduktionen beskrivs nedan med frekvensen angiven i parentes om den är känd.

Gastrointestinala

Gingivalhyperplasi ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), kolit inklusive cytomegaloviruskolit ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), pankreatit ($\geq 1/100$ till $< 1/10$) och villi intestinales atrofi.

Infektioner

Allvarliga och livshotande infektioner inkluderande meningit, endokardit, tuberkulos och atypisk mykobakterieinfektion. Fall av BK-virus associerad nefropati, liksom fall av JC-virus associerad progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), har rapporterats hos patienter behandlade med immunsuppressiva läkemedel, inklusive CellCept.

Agranulocytos ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$) och neutropeni har rapporterats, därför rekommenderas regelbunden kontroll av patienter som får CellCept (se avsnitt 4.4). Fall av aplastisk anemi och benmärgssuppression har rapporterats hos patienter som behandlats med CellCept, i några fall med dödligt förlopp.

Blodet och lymfsystemet

Fall av ren erythrocyt aplasi (PRCA) har rapporterats hos patienter som behandlats med CellCept (se avsnitt 4.4).

Isolerade fall av onormal neutrofil morfologi, inklusive förvärvad Pelger-Huet anomali, har observerats hos patienter som behandlats med CellCept. Dessa förändringar är inte förknippade med försämrade neutrofil funktion. Dessa förändringar kan tyda på en "vänsterförskjutning" ("left shift") i mognaden av neutrofiler vid hematologiska undersökningar, vilket av misstag kan tolkas som ett tecken på infektion hos immunsupprimerade patienter såsom patienter som får CellCept.

Överkänslighet

Överkänslighetsreaktioner inklusive angioneurotiskt ödem och anafylaktisk reaktion har rapporterats.

Graviditet, tillstånd post-partum och under perinatalperioden

Fall av spontan abort har rapporterats hos patienter som exponerats för mykofenolatmofetil, framförallt under den första trimestern, se avsnitt 4.6.

Medfödda störningar

Efter marknadsintroduktionen har medfödda missbildningar observerats hos barn till patienter som exponerats för CellCept i kombination med andra immunsuppressiva medel, se avsnitt 4.6.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Det har förekommit isolerade rapporter om interstitiell lungsjukdom och pulmonell fibros hos patienter som behandlats med CellCept i kombination med andra immunsupprimerande läkemedel, i några fall med dödligt förlopp. Det har också förekommit rapporter om bronkiektasi hos barn och vuxna (ingen känd frekvens).

Immunsystemet

Hypogammaglobulinemi har rapporterats hos patienter som fått CellCept i kombination med andra immunsupprimerande läkemedel (ingen känd frekvens).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Rapporter om överdosering med mykofenolatmofetil har inkommit från kliniska prövningar och efter marknadsintroduktionen. I flera av dessa fall rapporterades inga biverkningar. I de överdoseringsfall där biverkningar rapporterats faller dessa biverkningar inom ramen för läkemedlets kända säkerhetsprofil.

Det förmodas att en överdosering av mykofenolatmofetil möjligen kan resultera i en för stark suppression av immunsystemet och att känsligheten för infektioner samt benmärgssuppression ökar (se avsnitt 4.4). Om neutropeni utvecklas ska doseringen med CellCept avbrytas eller dosen sänkas (se avsnitt 4.4).

Hemodialys kan ej förväntas avlägsna MPA eller MPAG i kliniskt signifikanta mängder. Gallsyrebindande medel, såsom kolestyramin kan avlägsna MPA genom att minska den enterohepatiska recirkulationen av läkemedlet (se avsnitt 5.2).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunsuppressiva medel, ATC-kod: L04AA06.

Verkningsmekanism

Mykofenolatmofetil är 2-morfolinoetylesteren av MPA. MPA är en potent, selektiv, icke-kompetitiv reversibel hämmare av inosinmonofosfatdehydrogenas och hämmar därför nysyntesen av guanosinnukleotid utan att införlivas i DNA. Eftersom såväl T- som B-lymfocyter till skillnad från andra celltyper, som kan använda alternativa syntesvägar, är starkt beroende av den primära syntesvägen av puriner, har MPA en kraftigare cytostatisk effekt på lymfocyter än på andra celler.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Distribution

Efter intravenös administrering metaboliseras mykofenolatmofetil snabbt och fullständigt till den aktiva metaboliten, MPA. Moderssubstansen, mykofenolatmofetil kan uppmätas i plasma under intravenös infusion. Vid terapeutiska plasmakoncentrationer är 97% av MPA bundet till plasmaalbumin.

På grund av den enterohepatiska recirkulationen observeras vanligtvis sekundära ökningar i plasmakoncentrationen av MPA cirka 6–12 tim efter doseringen. Vid samtidig behandling med kolestyramin (4 g tre gånger dagligen) ses en cirka 40%-ig reduktion av AUC-värdet för MPA vilket tyder på en signifikant enterohepatisk recirkulation.

Metabolism

MPA metaboliseras huvudsakligen av glukuronyl-transferas (isoform UGT1A9) till den inaktiva fenol-glukuronid av MPA (MPAG). *In vivo* återomvandlas MPAG till fritt MPA via enterohepatisk recirkulation. En mindre acylglukuronid (AcMPAG) bildas också. AcMPAG är farmakologiskt aktivt och tros vara ansvarig för vissa av MFFs biverkningar (diarré, leukopeni).

Eliminering

En försumbar mängd av substansen (< 1% av dosen) utsöndras via urinen som MPA. Hela mängden vid oral administrering av radioaktivt märkt mykofenolatmofetil återfanns, varav 93% i urin och 6% i feces. Större delen (ca 87%) av den givna dosen utsöndrades i urin som MPAG.

Vid terapeutiska koncentrationer försvinner inte MPA och MPAG vid hemodialys. Vid höga plasmakoncentrationer av MPAG (> 100 µg/ml) försvinner däremot små mängder av MPAG. Genom att interferera med enterohepatisk cirkulation av läkemedlet minskar gallsyrabindare såsom kolestyramin AUC för MPA (se avsnitt 4.9).

MPAs disposition är beroende av flera transportörer. Organiska anjontransporterande polypeptider (OATP) och "multidrug resistance-associated protein 2" (MRP2) är involverade i MPAs disposition; OATP isoformer, MRP2 och "breast cancer resistance protein" (BCRP) är transportörer förknippade med glukuronidernas biliära utsöndring. "Multidrug resistance protein 1" (MDR1) kan också transportera MPA, men dess bidrag verkar vara begränsad till absorptionsprocessen. I njurarna kan MPA och dess metaboliter kraftigt interagera med renala anjontransportörer.

Under den tidiga post-transplantationsperioden (< 40 dagar) var hos njur-, hjärt- och levertransplanterade patienter medelvärdena på AUC och C_{max} för MPA ungefär 30 respektive 40% lägre jämfört med under den senare post-transplantationsperioden (3–6 månader efter transplantationen).

Likvärdighet med orala doseringsformer

AUC värden för MPA efter behandling med intravenöst CellCept 1 g två gånger dagligen till njurtransplanterade patienter under den tidiga post-transplantationsfasen är jämförbara med de värden som observerats efter CellCept doserat 1 g två gånger dagligen peroralt. Behandling med CellCept intravenöst 1 g två gånger dagligen följt av 1,5 g CellCept två gånger dagligen givet peroralt hos levertransplanterade patienter gav AUC värden för MPA som var lika med de värden erhållna hos njurtransplanterade patienter som behandlats med CellCept 1 g två gånger dagligen.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

I en enkeldosstudie (6 försökspersoner per grupp) uppvisade personer med uttalad kronisk njurinsufficiens (glomerulär filtration < 25 ml/min/1,73 m²) genomsnittliga AUC-värden i plasma för MPA som var 28–75% högre än motsvarande medelvärden hos personer med mindre uttalad njurfunktionsnedsättning eller hos friska personer. Efter en engångsdos var i genomsnitt AUC-värdet för MPAG 3–6 gånger högre hos personer med uttalad kronisk njurinsufficiens än hos personer med mindre uttalad njurfunktionsnedsättning eller hos friska personer, vilket överensstämmer med den kända renala utsöndringen av MPAG. Kinetikstudier vid upprepad dosering har ej gjorts på patienter med uttalad kronisk njurinsufficiens. Data för levertransplanterade patienter med uttalad kronisk njurinsufficiens saknas.

Försenad start av transplantatfunktion

Patienter med försenad start av den renala transplantatfunktionen hade ett medelvärde av AUC_{0-12 tim} för MPA som var jämförbart med värdet hos patienter utan försenad start av transplantatfunktionen, medan AUC_{0-12 tim} för MPAG var 2–3 gånger högre i den förra gruppen. En övergående ökning av den fria fraktionen och plasmakoncentrationen av MPA kan förekomma hos patienter med försenad renal transplantatfunktion. Dosjustering av CellCept verkar inte vara nödvändig.

Nedsatt leverfunktion

Hos frivilliga försökspersoner med alkoholbetingad cirros påverkades ej MPA-glukuronideringsförmågan. Leversjukdom som framförallt är förknippad med gallskada, såsom primär biliär cirros, kan emellertid ge en annan effekt.

Äldre

På äldre patienter (≥65 år) är farmakokinetiken av CellCept ej formellt utvärderad.

Patienter som tar orala preventivmedel

En studie på samtidig behandling med CellCept (1 g 2 ggr dagligen) och orala preventivmedel i kombination innehållande etinylestradiol (0,02 mg och 0,04 mg) och levonorgestrel (0,05 mg och 0,15 mg), desogestrel (0,15 mg) eller gestoden (0,05 mg till 0,10 mg) visade ingen kliniskt relevant påverkan av CellCept på den hämmande effekten på ägglossningen av de orala preventivmedlen. Denna studie genomfördes på 18 icke transplanterade kvinnor (som inte fick andra immunosuppressiva medel) under 3 på varandra följande menstruationscykler. Serumnivåerna av LH, FSH och progesteron påverkades inte signifikant. Farmakokinetiken för orala preventivmedel påverkades inte av samtidig behandling med CellCept (se också avsnitt 4.5).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I experimentella modeller har mykofenolatmofetil inte visat tumörframkallande effekter. Den högsta dos som testades i carcinogenicitetsstudier på djur gav en 2 – 3 gånger högre systemexponering (AUC eller C_{max}) än den hos njurtransplanterade patienter behandlade med rekommenderad dos (2 g/dygn).

Två genotoxiska tester (*in vitro* muslymfomtest och *in vivo* mikrokärntest med benmärg från mus) visade att mykofenolatmofetil möjligen kan orsaka kromosom-aberrationer. Dessa effekter kan vara relaterade till det farmakodynamiska verkningssättet, såsom hämning av nukleotidsyntesen i känsliga celler. Andra *in vitro* test för detektion av genetiska skador visade inte på någon genotoxisk aktivitet.

Mykofenolatmofetil påverkar ej fertiliteten hos hanråttor efter perorala doser upp till 20 mg/kg/dygn. Systemexponeringen vid denna dos var 2 – 3 gånger högre än den kliniska exponeringen vid rekommenderad dos (2 g/dygn). Perorala doser på 4,5 mg/kg/dygn orsakade, i en annan fertilitets- och reproduktionsundersökning på honråttor, missbildningar (inkluderande anoftalmi, agnati och hydrocephalus) hos första generationen avkomma utan att vara toxisk för mödrarna. Systemexponeringen vid denna dos var ungefär hälften av den kliniska exponeringen vid rekommenderad dos (2 g/dygn). Inga effekter på fertilitets- eller reproduktionsparametrar kunde

konstateras hos mödrarna eller i nästa generation.

I teratologiska studier på råttor och kaniner noterades resorption av foster och missbildningar vid 6 mg/kg/dygn för råttor (inkluderande anoftalmi, agnati och hydrocephalus) och vid 90 mg/kg/dygn för kaniner (inkluderande kardiovaskulära och renala anomalier så som ektopisk placering av hjärta och njurar samt bräck i diafragma och navel) utan att ämnet var toxiskt för mödrarna. Systemexponeringen vid denna dos var ungefär hälften av den kliniska exponeringen vid rekommenderad dos (2 g/dygn) se avsnitt 4.6.

Toxikologiska studier utförda med mykofenolatmofetil på råtta, mus, hund och apa visade företrädesvis effekter på de hematopoetiska och lymfoida systemen. Dessa effekter uppträdde vid systemexponeringar som var lika med eller mindre än den kliniska exponeringen vid rekommenderad dos 2 g/dygn. Gastrointestinala effekter iaktogs på hund vid systemexponering som var lika eller mindre än exponeringen vid rekommenderade doser. Gastrointestinala och renala effekter liknande de som uppträder vid dehydrering observerades på apa vid högsta dosnivå (systemexponering lika eller högre än klinisk exponering). Mykofenolatmofetils prekliniska toxicitetsprofil stämmer väl överens med de biverkningar som observerats i det kliniska prövningsprogrammet (se avsnitt 4.8).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

CellCept 500 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
polysorbat 80
citronsyra
saltsyra
natriumklorid

6.2 Inkompatibiliteter

CellCept 500 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning får ej blandas eller ges i samma kateter som andra intravenösa läkemedel eller andra infusionslösningar.

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning: 3 år.

Färdigblandat koncentrat och färdig infusionslösning: Om inte infusionslösningen bereds omedelbart före administrering skall administrering påbörjas inom 3 timmar efter blandning och spädning av läkemedlet.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning: Förvaras vid högst 30°C.

Färdigblandat koncentrat och färdig infusionslösning: Förvaras mellan 15°C och 30°C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

20 ml typ I injektionsflaskor av genomskinligt glas med grå butylgummi membran och aluminiumförslutning med plastlock. CellCept 500 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning finns i förpackningar med 4 injektionsflaskor.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Beredning av infusionslösning (6 mg/ml)

CellCept 500 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller ej något antibakteriellt konserveringsmedel, därför måste upplösning av pulver och spädning av koncentrat ske i aseptisk miljö.

CellCept 500 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning måste färdigställas i två steg: i det första steget löses pulvret med 5% glukos infusionsvätska och i det andra steget späds lösningen med 5% glukos infusionsvätska. En detaljerad beskrivning av tillvägagångssättet följer nedan:

Steg 1

- a. Två injektionsflaskor av CellCept 500 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning används till beredning av varje 1 g dos. Rekonstituera innehållet i varje injektionsflaska med 14 ml 5% glukos infusionsvätska.
- b. Skaka injektionsflaskorna försiktigt så att läkemedlet löses upp och en svagt gulaktig lösning erhålles.
- c. Inspektera injektionsflaskorna och kontrollera så att inga partiklar eller missfärgning finns innan ytterligare spädning görs. Kassera injektionsflaskor om partiklar eller missfärgning kan observeras.

Steg 2

- a. Späd koncentratet i de två injektionsflaskorna (cirka 2 x 15 ml) med ytterligare 140 ml 5% glukos infusionsvätska. Den slutliga koncentrationen av lösningen är 6 mg/ml mykofenolatmofetil.
- b. Inspektera infusionslösningen och kontrollera så att inga partiklar eller missfärgning finns. Kassera infusionslösningen om partiklar eller missfärgning kan observeras.

Om infusionslösningen ej användes direkt efter beredningen så måste infusionen påbörjas inom 3 timmar efter beredning och spädning av läkemedlet. Förvara lösningen mellan 15°C och 30°C.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/96/005/005 CellCept (4 injektionsflaskor)

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 14 februari 1996

Datum för senaste förnyat godkännande: 13 mars 2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

CellCept 1 g/5 ml pulver till oral suspension.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje flaska innehåller 110 g pulver varav 35 g är mykofenolatmofetil. 5 ml av den färdigberedda suspensionen innehåller 1 g mykofenolatmofetil.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till oral suspension.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

CellCept 1 g/5 ml pulver till oral suspension är indicerat som profylax mot akut transplantatavstötning efter allogen njur-, hjärt- eller levertransplantation i kombination med ciklosporin och kortikosteroider.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med CellCept bör ske under ledning av läkare med erfarenhet av transplantationsmedicin.

Dosering

Njurtransplantation

Vuxna

Den orala dosen av CellCept oral suspension bör initieras inom 72 timmar efter transplantation. Normaldosering är 1 g två gånger dagligen (2 g/dygn), dvs 5 ml oral suspension två gånger dagligen.

Pediatrik population från 2 år till 18 år

Den rekommenderade dosen av CellCept 1 g/5 ml pulver till oral suspension är 600 mg/m² givet 2 gånger dagligen (maximalt 2 g/10 ml oral suspension per dygn). Eftersom vissa biverkningar uppträder oftare i denna åldersgrupp (se avsnitt 4.8) jämfört med hos vuxna, kan tillfällig dosreduktion eller ett avbrott i behandlingen behöva göras; hänsyn måste då tas till kliniska relevanta faktorer inkluderande allvarlighetsgraden av biverkningen.

Pediatrik population < 2 år

Data beträffande säkerhet och effekt på barn under 2 år är begränsade. Dessa är otillräckliga för att kunna ge dosrekommendationer och därför rekommenderas inte användning i denna åldersgrupp.

Hjärttransplantation

Vuxna

Den orala dosen av CellCept bör initieras inom 5 dygn efter hjärttransplantation. Normaldosering vid hjärttransplantation är 1,5 g 2 gånger dagligen (3 g/dygn).

Pediatriisk population
Data saknas för hjärttransplanterade barn.

Levertransplantation

Vuxna
IV CellCept bör administreras intravenöst under de första 4 dagarna efter levertransplantation. Därefter ges oralt CellCept så snart det kan tolereras. Normal oral dosering vid levertransplantation är 1,5 g 2 gånger dagligen (3 g /dygn).

Pediatriisk population
Data saknas för levertransplanterade barn.

Särskilda patientgrupper

Äldre

Normaldos för äldre patienter är 1 g 2 gånger dagligen vid njurtransplantation och 1,5 g 2 gånger dagligen vid hjärt- eller levertransplantation.

Nedsatt njurfunktion

Vid njurtransplantation på patienter med uttalad kronisk njurinsufficiens (glomerulär filtration < 25 ml/min/1,73 m) skall doseringar överskridande 1 g två gånger dagligen undvikas, förutom under tiden omedelbart efter transplantationen. Dessa patienter bör övervakas noggrant. Ingen dosjustering behövs för patienter som uppvisar försenad transplantatfunktion postoperativt (se avsnitt 5.2). Det finns inga data avseende hjärt- eller levertransplanterade patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion.

Kraftigt nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs hos njurtransplanterade patienter med allvarlig parenkymal leversjukdom. Det finns inga data avseende hjärttransplanterade patienter med allvarlig parenkymal leversjukdom.

Behandling vid transplantatavstötning

Mykofenolsyra (MPA) är den aktiva metaboliten till mykofenolatmofetil. Vid njurtransplantatavstötning ändras inte farmakokinetiken för MPA; dosreduktion eller avbrytande av CellCeptbehandlingen behövs ej. Det finns ingen grund att justera dosen av CellCept efter hjärttransplantatavstötning. Inga farmakokinetiska data finns tillgängliga under levertransplantatavstötning.

Administreringssätt

Oral administrering.

Observera:

Vid behov kan CellCept 1 g/5 ml pulver till oral suspension ges via nasogastrisk sond med minst 1,7 mm inre diameter.

Försiktighetsåtgärder som måste vidtas innan hantering eller administrering av läkemedlet.

Eftersom mykofenolatmofetil har uppvisat teratogena effekter hos råttor och kaniner, ska man undvika inandning och att hud och slemhinnor kommer i direktkontakt med det torra pulvret och att färdigberedd suspension kommer i direktkontakt med huden. Vid sådan kontakt tvätta noggrant med tvål och vatten; skölj ögonen med rent vatten.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- CellCept ska inte ges till patienter med överkänslighet mot mykofenolatmofetil, mykofenolsyra eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Överkänslighetsreaktioner mot CellCept har iakttagits (se avsnitt 4.8).
- CellCept ska inte ges till fertila kvinnor som inte använder högeffektiva preventivmedel (se avsnitt 4.6).
- CellCept-behandling ska inte påbörjas hos fertila kvinnor utan att resultatet från ett graviditetstest uppvisats för att utesluta oavsiktlig användning vid graviditet (se avsnitt 4.6).
- CellCept ska inte användas vid graviditet förutom om det inte finns någon lämplig alternativ behandling för att förebygga transplantatavstötning (se avsnitt 4.6).
- CellCept ska inte ges till kvinnor som ammar (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Neoplasmer

Vid kombinationsterapi med immunsupprimerande läkemedel, inklusive CellCept, finns en ökad risk för utveckling av lymfom och andra maligniteter, särskilt hudmaligniteter (se avsnitt 4.8). Risken förefaller vara relaterad till intensiteten och durationen av immunsuppressionen snarare än till användningen av något specifikt medel.

Som allmänt råd bör patienter, för att minska risken för hudcancer, utsättas för solljus och UV-ljus i begränsad omfattning genom användning av skyddande kläder och solskydd med hög skyddsfaktor.

Infektioner

Patienter behandlade med immunsuppressiva läkemedel, inklusive CellCept, löper ökad risk för opportunistiska infektioner (bakteriell, svamp, virus och protozoer), infektioner med dödligt förlopp och sepsis (se avsnitt 4.8). Sådana infektioner inkluderar latent viral reaktivering såsom hepatit B- eller hepatit C-reaktivering och infektioner orsakade av polyomavirus (BK-virus associerad nefropati och JC-virus associerad progressiv multifokal leukoencefalopati PML). Fall av hepatit på grund av reaktivering av hepatit B eller hepatit C har rapporterats hos patienter som är bärare och som behandlats med immunsuppressiva läkemedel. Dessa infektioner är ofta relaterade till en hög total immunsuppressiv belastning och kan leda till allvarliga eller livshotande tillstånd som läkare bör beakta som differentialdiagnos hos immunsupprimerade patienter med förvärrad njurfunktion eller neurologiska symtom.

Det finns rapporter om hypogammaglobulinemi i samband med återkommande infektioner hos patienter som fått CellCept i kombination med andra immunsupprimerande läkemedel. I några fall resulterade byte från CellCept till ett annat immunsupprimerande läkemedel i att IgG-värdena i serum återgick till normala nivåer. Immunoglobulin i serum bör kontrolleras hos patienter som behandlas med CellCept och som utvecklar återkommande infektioner. Vid ihållande, kliniskt relevant hypogammaglobulinemi bör lämplig klinisk åtgärd övervägas med hänsyn till den kraftiga cytostatiska effekt som mykofenolsyra har på T- och B-lymfocyter.

Det finns publicerade rapporter om bronkiektasi hos vuxna och barn som fått CellCept i kombination med andra immunsupprimerande läkemedel. I några av fallen resulterade byte från CellCept till ett annat immunsupprimerande läkemedel i att de respiratoriska symtomen förbättrades. Risken för bronkiektasi kan kopplas samman med hypogammaglobulinemi eller till en direkt effekt på lungorna. Det finns även isolerade rapporter av interstitiell lungsjukdom och pulmonell fibros, i några fall med dödligt förlopp (se avsnitt 4.8). Det rekommenderas att patienter som utvecklar kvarstående pulmonella symtom, såsom hosta och dyspné, ska undersökas.

Blodet och immunsystemet

Patienter som behandlas med CellCept bör kontrolleras med avseende på neutropeni, som kan sättas i samband med CellCept som sådant, annan samtidig medicinering, virusinfektioner eller en kombination av dessa faktorer. Patienter som tar CellCept bör kontrolleras med fullständigt blodstatus en gång per vecka under den första månaden, varannan vecka under andra och tredje behandlingsmånaden och därefter en gång per månad under resten av det första året. Om neutropeni utvecklas (antalet neutrofila $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$) så är det lämpligt att göra ett avbrott i eller upphöra med behandlingen.

Fall av ren erythrocyt aplasi (PRCA) har rapporterats hos patienter som behandlats med CellCept i kombination med andra immunsuppressiva läkemedel. Mekanismen för mykofenolatmofetil-inducerad PRCA är okänd. PRCA kan försvinna med dosreduktion eller om CellCept-behandlingen upphör. Hos mottagare av transplanterat ska förändringar i CellCept-behandlingen endast ske under lämplig övervakning för att minimera risken för transplantatavstötning (se avsnitt 4.8).

Patienter som behandlas med CellCept skall instrueras att omedelbart rapportera tecken på infektion, oväntade blåmärken, blödning eller annan manifestation av benmärgssuppression.

Patienter ska informeras om att under behandling med CellCept kan vaccinationer vara mindre effektiva och att levande försvagade vacciner ska undvikas (se avsnitt 4.5). Influensavaccinering kan vara av värde. Förskrivare hänvisas till nationella riktlinjer för influensavaccinering.

Gastrointestinalt

CellCept har satts i samband med ökad frekvens av störningar i mag-tarmkanalen, inklusive enstaka fall av gastrointestinal ulceration, blödning och perforation. CellCept bör administreras med försiktighet till patienter med aktiv och allvarlig gastrointestinal sjukdom.

CellCept är en IMPDH (inosinmonofosfatdehydrogenas) hämmare. Därför bör läkemedlet undvikas hos patienter med sällsynt ärftlig brist på hypoxantin-guanin-fosforibosyl-transferas (HGPRT) som Lesch-Nyhan och Kelley-Seegmiller syndrom.

Interaktioner

Försiktighet bör iakttas vid byte av kombinationsbehandling från kurer som innehåller immunsuppressiva läkemedel som påverkar det enterohepatiska kretsloppet för MPA, t ex ciklosporin, till andra som saknar denna effekt, t ex sirolimus, belatacept, eller vice versa eftersom detta kan resultera i förändringar av MPA-exponeringen. Läkemedel som påverkar MPAs enterohepatiska kretslopp (t ex kolestyramin, antibiotika) bör användas med försiktighet på grund av risken för att både plasmanivåerna och effekten av CellCept minskar (se även avsnitt 4.5).

Det rekommenderas att CellCept inte bör ges i kombination med azatioprin eftersom studier med denna kombinationsbehandling saknas.

CellCept 1 g/5 ml pulver till oral suspension innehåller aspartam. Därför måste försiktighet iakttas om CellCept 1 g/5 ml pulver till oral suspension ges till patienter med fenylketonuri (se avsnitt 6.1).

Risk/nytta värdering av mykofenolatmofetil i kombination med takrolimus eller sirolimus har inte fastställts (se avsnitt 4.5).

Detta läkemedel innehåller sorbitol: Patienter med följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte ta detta läkemedel: fruktosintolerans.

Särskilda patientgrupper

Äldre patienter kan löpa en ökad risk för biverkningar såsom vissa infektioner (inkluderande vävnadsinvasiv cytomegalovirusjukdom) och möjligen gastrointestinal blödning och lungödem, jämfört med yngre individer (se avsnitt 4.8).

Teratogena effekter

Mykofenolat är en stark human teratogen. Spontan abort (frekvens på 45-49%) och medfödda missbildningar (uppskattad frekvens på 23-27%) har rapporterats efter exponering för MMF under graviditet. Därför är CellCept kontraindicerat vid graviditet förutom om det inte finns någon lämplig alternativ behandling för att förebygga transplantatavstötning. Fertila kvinnliga och manliga patienter måste göras medvetna om riskerna och de måste följa rekommendationerna som anges i avsnitt 4.6 (t ex preventivmetoder, graviditetstest) innan, under och efter behandling med CellCept. Läkare ska säkerställa att kvinnor och män som tar mykofenolat förstår risken för skador på barnet, behovet av effektiva preventivmedel och behovet att omedelbart konsultera sin läkare om det finns risk för graviditet.

Preventivmedel (se avsnitt 4.6)

På grund av CellCepts gentoxiska och teratogena potential ska fertila kvinnor använda två tillförlitliga former av preventivmedel samtidigt innan CellCept-behandlingen startar, under behandling och under sex veckor efter avslutad behandling, såvida inte avhållsamhet väljs som preventivmetod (se avsnitt 4.5).

Sexuellt aktiva män rekommenderas att använda kondom under behandling och i minst 90 dagar efter avslutad behandling. Användning av kondom gäller för både fertila och vasektomerade män på grund av att riskerna i samband med överföring av sädesvätska också gäller för män som har genomgått vasektomi. Dessutom rekommenderas att kvinnliga partners till manliga patienter som behandlas med CellCept använder högeffektiva preventivmetoder under behandlingen och i totalt 90 dagar efter den sista dosen med CellCept.

Utbildningsmaterial

För att hjälpa patienter att undvika fetal exponering för mykofenolat och för att tillhandahålla ytterligare viktig säkerhetsinformation kommer innehavaren av godkännandet för försäljning att tillhandahålla utbildningsmaterial till hälso- och sjukvårdspersonal. Utbildningsmaterialet förstärker varningarna om mykofenolats teratogenicitet, ger råd om preventivmedelsanvändning innan behandlingen startar samt ger vägledning om behovet av graviditetstester. Fullständig patientinformation om den teratogena risken och de graviditetsförebyggande åtgärderna ska ges av läkare till fertila kvinnor liksom till manliga patienter i tillämpliga fall.

Ytterligare försiktighetsåtgärder

Patienter får inte lämna blod under behandlingen och under minst 6 veckor efter det att behandlingen med mykofenolat upphört. Män får inte donera sperma under behandlingen och under 90 dagar efter det att behandlingen med mykofenolat upphört.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Aciklovir

Högre plasmakoncentrationer av aciklovir sågs när mykofenolatmofetil gavs tillsammans med aciklovir jämfört med när aciklovir administrerades separat. Förändringarna i farmakokinetiken för MPAG (fenolglukuroniden av MPA) var minimala (MPAG ökade med 8%) och anses inte vara av klinisk betydelse. Eftersom plasmakoncentrationerna av MPAG ökar vid nedsatt njurfunktion, på samma vis som för aciklovir, finns en risk att mykofenolatmofetil och aciklovir, eller deras prodrugs t.ex. valaciclovir, konkurrerar om den tubulära sekretionen, vilket i sin tur kan leda till ytterligare koncentrationsökningar.

Antacida och protonpumpshämmare (PPI)

Minskad exponering för MPA har observerats när antacida, såsom magnesium och aluminiumhydroxider, och PPI, inklusive lansoprazol och pantoprazol, administrerades med CellCept. Vid jämförelse av andelen transplantatavstötningar eller andelen transplantatförluster hos patienter som behandlades med CellCept och som tog PPI jämfört med patienter som behandlades med CellCept och som inte tog PPI, kunde ingen signifikant skillnad ses. Dessa data stöder extrapolering av detta fynd till alla antacida eftersom minskningen i exponering när CellCept administrerades tillsammans med magnesium och aluminiumhydroxider är betydligt mindre än när CellCept administrerades tillsammans med PPI.

Läkemedel som påverkar det enterohepatiska kretsloppet (t ex kolestyramin, ciklosporin A, antibiotika)

Försiktighet bör iakttas med läkemedel som påverkar det enterohepatiska kretsloppet på grund av risken för en minskad effekt av CellCept.

Kolestyramin

Efter administrering av en engångsdos 1,5 g mykofenolatmofetil till friska försökspersoner förbehandlade med 4 g kolestyramin tre gånger dagligen under 4 dagar skedde en 40%-ig reduktion av AUC värdena för MPA (se avsnitt 4.4 och avsnitt 5.2). Försiktighet bör iakttas under samtidig behandling på grund av risken för en minskad effekt av CellCept.

Ciklosporin A

Farmakokinetiken för ciklosporin A (CsA) påverkas ej av mykofenolatmofetil. Om däremot ciklosporin-behandling avbryts vid samtidig behandling med CellCept, bör en 30%-ig ökning av AUC för MPA förväntas. CsA interfererar med MPAs enterohepatiska recirkulation, vilket resulterar i minskad MPA-exponering med 30-50% hos njurtransplanterade patienter som behandlades med CellCept och CsA jämfört med patienter som fick sirolimus eller belatacept och jämförbara doser med CellCept (se även avsnitt 4.4). Omvänt bör förändringar i MPA-exponering förväntas när patienter byter från CsA till ett immunsuppressivt läkemedel som inte interfererar med MPAs enterohepatiska kretslopp.

Antibiotika som eliminerar β -glukuronidasproducerande bakterier i tarmen (t ex aminoglykosider, cefalosporin, fluorokinolon och penicillinklasser av antibiotika) kan interferera med MPAG/MPA enterohepatisk recirkulation och därför leda till reducerad systemisk exponering för MPA. Information om följande antibiotika är tillgänglig:

Ciprofloxacin eller amoxicillin plus klavulansyra

Reduktioner i predos (dalvärde) MPA-koncentrationer på cirka 50% har rapporterats hos mottagare av njurtransplantat under dagarna direkt efter att behandling med oralt ciprofloxacin eller amoxicillin plus klavulansyra inletts. Denna effekt tenderar att minska vid fortsatt användning av antibiotika och upphöra inom några dagar efter att antibiotikabehandlingen avslutas. Förändringarna i predosnivån representerar inte nödvändigtvis förändringarna i den totala MPA-exponeringen. En förändring i CellCept-dosen bör därför normalt inte vara nödvändig i frånvaro av kliniska tecken på transplantatdysfunktion. Emellertid krävs noggrann klinisk övervakning vid kombinationen och kort efter antibiotikabehandling.

Norfloxacin och metronidazol

Ingen signifikant interaktion observerades när CellCept administrerades samtidigt med norfloxacin eller metronidazol var för sig till friska försökspersoner. När däremot norfloxacin och metronidazol kombinerades minskade exponeringen av MPA med cirka 30% efter en singeldos med CellCept.

Trimetoprim/sulfametoxazol

Ingen effekt på MPAs biotillgänglighet observerades.

Läkemedel som påverkar glukuronidation (t ex isavukonazol, telmisartan)

Samtidig administrering av läkemedel som hämmar glukuronidation av MPA kan öka exponeringen för MPA. Försiktighet rekommenderas därför när dessa läkemedel administreras samtidigt med CellCept.

Isavukonazol

An ökning av MPA $AUC_{0-\infty}$ med 35% observerades med samtidig administrering av isavukonazol.

Telmisartan

Samtidig behandling med telmisartan och CellCept resulterade i en ungefärlig 30% minskning av MPA koncentrationer. Telmisartan ändrar MPAs eliminering genom att öka PPAR gamma (peroxisomproliferatoraktiverad receptor gamma) uttrycket, vilket i sin tur resulterar i ett ökat uttryck och aktivitet för UGT1A9. Vid jämförelser av andelen transplantatavstötningar, andelen transplantatförluster eller biverkningsprofilerna hos patienter som behandlats med CellCept med eller utan samtidig behandling med telmisartan, sågs inga kliniska konsekvenser av farmakokinetiska läkemedelsinteraktioner.

Ganciklovir

Baserat på resultat av en enkeldosstudie av rekommenderade doser oralt mykofenolat och iv ganciklovir och de kända effekterna av njurfunktionsnedsättning på farmakokinetiken av CellCept (se avsnitt 4.2) och ganciklovir är det förmoda att samtidig tillförsel av dessa substanser (som båda utsöndras via renal tubulär sekretion) kan resultera i förhöjning av MPAG- och ganciklovirkoncentrationerna. Någon påtaglig förändring av farmakokinetiken för MPA förväntas inte och justering av CellCept dosen krävs inte. För patienter med nedsatt njurfunktion och samtidig tillförsel av CellCept och ganciklovir, eller deras prodrugs t.ex. valganciklovir, skall dosrekommendationerna för ganciklovir observeras och patienterna bör följas noga.

Orala preventivmedel

Farmakokinetiken och farmakodynamiken för orala preventivmedel påverkades inte av samtidig behandling med CellCept (se också avsnitt 5.2).

Rifampicin

Hos patienter som inte tar ciklosporin resulterade samtidig administrering av CellCept och rifampicin i en minskning av exponeringen av MPA ($AUC_{0-12 \text{ tim}}$) med 18% till 70%. Det rekommenderas att koncentrationnivåerna för MPA kontrolleras och att CellCept-dosen anpassas därefter, för att upprätthålla klinisk effekt när rifampicin administreras samtidigt.

Sevelamer

Vid samtidig administrering av CellCept och sevelamer noterades en minskning av C_{\max} med 30% och AUC (0-12 tim) med 25% för MPA utan några kliniska konsekvenser (dvs transplantatavstötning). Det rekommenderas dock att CellCept administreras minst en timme före eller tre timmar efter intag av sevelamer för att minimera effekten på absorptionen av MPA. Det finns inga data för CellCept med andra fosfatbindande läkemedel förutom sevelamer.

Takrolimus

Hos levertransplanterade patienter som sattes in på CellCept och takrolimus påverkades inte AUC och C_{\max} av MPA, den aktiva metaboliten till CellCept, signifikant vid samtidig administrering med takrolimus. Däremot förelåg en ca 20%-ig ökning av AUC för takrolimus när multipla doser av CellCept (1,5 g 2 gånger/dygn) gavs till levertransplanterade patienter som också tog takrolimus. Hos njurtransplanterade patienter verkar emellertid inte takrolimuskoncentrationerna ändras av CellCept (se även avsnitt 4.4).

Levande vacciner

Levande vacciner ska inte ges till patienter med nedsatt immunsvär. Antikroppssvaret på andra vacciner kan försvagas (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Potentiella interaktioner

Samtidig administrering av probenecid och mykofenolatmofetil till apor ökade AUC för MPAG trefaldigt. Andra substanser som är kända för att utsöndras tubulärt via njurarna kan således konkurrera med MPAG och på så sätt kan plasmakoncentrationerna av MPAG eller den andra substansen öka.

4.6 Graviditet och amning

Preventivmedel hos män och kvinnor

CellCept är kontraindicerat hos fertila kvinnor som inte använder högeffektiva preventivmedel.

På grund av CellCepts gentoxiska och teratogena potential ska fertila kvinnor använda två tillförlitliga former av preventivmedel samtidigt innan CellCept-behandlingen startar, under behandling och under sex veckor efter avslutad behandling, såvida inte avhållsamhet väljs som preventivmetod (se avsnitt 4.5).

Sexuellt aktiva män rekommenderas att använda kondom under behandling och i minst 90 dagar efter avslutad behandling. Användning av kondom gäller för både fertila och vasektomerade män på grund av att riskerna i samband med överföring av sädesvätska också gäller för män som har genomgått vasektomi. Dessutom rekommenderas att kvinnliga partners till manliga patienter som behandlas med CellCept använder högeffektiva preventivmedel under behandlingen och i totalt 90 dagar efter den sista dosen med CellCept.

Graviditet

CellCept är kontraindicerat under graviditet förutom om det inte finns någon lämplig alternativ behandling för att förebygga transplantatavstötning. Behandlingen ska inte påbörjas utan att resultatet från ett negativt graviditetstest uppvisats för att utesluta oavsiktlig användning vid graviditet.

Fertila kvinnliga och manliga patienter måste göras medvetna om den ökade risken för missfall och medfödda missbildningar i början av behandlingen och måste få råd om hur graviditet förebyggs och planeras.

Innan behandling med CellCept startar ska fertila kvinnor göra ett graviditetstest för att utesluta att fostret oavsiktligt exponeras för mykofenolat. Två graviditetstester på serum eller urin med en känslighet på minst 25 mIU/ml rekommenderas. Det andra testet ska göras 8 – 10 dagar efter det första och direkt innan behandling med mykofenolatmofetil startar. Graviditetstester ska upprepas vid kliniskt behov (t ex om uppehåll av användning av preventivmedel har rapporterats). Resultaten från alla graviditetstester ska diskuteras med patienten. Patienter skall rådask att omedelbart vända sig till sin läkare vid konstaterad graviditet.

Mykofenolat är en stark human teratogen med ökad risk för spontan abort och medfödda missbildningar vid exponering under graviditet;

- Spontana aborter har rapporterats hos 45 till 49% av gravida kvinnor som exponerats för mykofenolatmofetil, jämfört med en rapporterad frekvens på mellan 12 och 33% hos organtransplanterade patienter som behandlats med andra immunsuppressiva medel än mykofenolatmofetil.

- Baserat på litteraturreporter förekom missbildningar hos 23 till 27% av levande födda barn till kvinnor som exponerats för mykofenolatmofetil under graviditeten (jämfört med 2 till 3% hos levande födda barn i den totala populationen och cirka 4 till 5% hos levande födda barn till organtransplanterade patienter som behandlats med andra immunsuppressiva medel än mykofenolatmofetil).

Medfödda missbildningar, inklusive rapporter om multipla missbildningar, har observerats efter marknadsintroduktionen hos barn till patienter som exponerats för CellCept i kombination med andra immunsuppressiva läkemedel under graviditet. Följande missbildningar var de vanligast rapporterade:

- Öronmissbildningar (t ex att yttre- eller mellanörat är missbildat eller saknas), atresi av yttre hörselgången;
- Kongenital hjärtsjukdom såsom förmaks- och kammarseptumdefekter;
- Missbildningar i ansiktet såsom kluven läpp, gomspalt, mikrognati och orbital hypertelorism;
- Ögonmissbildningar (t ex kolobom);
- Missbildningar av fingrarna (t ex polydaktyli, syndaktyli);
- Trakeoesofageala missbildningar (t ex esofageal atresi);
- Missbildningar i nervsystemet såsom spina bifida;
- Missbildningar på njurarna.

Dessutom har det förekommit enstaka rapporter om följande missbildningar:

- Mikroftalmi;
- Kongenital choroid plexus cysta;
- Septum pellucidum agenesi;
- Agenes i av olfaktoriska nerver.

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Amning

Studier har visat att mykofenolatmofetil utsöndras i mjölken hos diande råttor. Det är inte känt om denna substans utsöndras i bröstmjölken hos människor. På grund av risken för att mykofenolatmofetil kan ge upphov till allvarliga biverkningar hos ammade barn, är CellCept kontraindicerat hos ammande mödrar (se avsnitt 4.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts. Den farmakodynamiska profilen och de biverkningar som har rapporterats tyder på att en trafikvarning i samband med CellCept-behandling är obefogad.

4.8 Biverkningar

Följande biverkningar avser biverkningar rapporterade från kliniska prövningar:

De viktigaste biverkningarna i samband med CellCept-behandling i kombination med ciklosporin och kortikosteroider är diarré, leukopeni, sepsis och kräkningar samt en ökad frekvens av vissa infektioner (se avsnitt 4.4).

Maligniteter

Vid kombinationsterapi med immunsupprimerande läkemedel, inklusive CellCept, finns en ökad risk för utveckling av lymfom och andra maligniteter, särskilt hudmaligniteter (se avsnitt 4.4).

Lymfproliferativ sjukdom eller lymfom utvecklades hos 0,6% av de patienter som erhållit CellCept (2 eller 3 g/dygn) i kombination med andra immunsuppressiva läkemedel i kontrollerade njur- (data på 2 g), hjärt- eller levertransplantationsstudier och som följts upp åtminstone under ett år. Hudcancer (exkl melanom) inträffade hos 3,6% av patienterna; andra typer av maligniteter förekom hos 1,1% av patienterna. Säkerhetsdata efter 3 års behandling av njur- och hjärttransplanterade patienter påvisade

inga oväntade förändringar i incidens av maligniteter jämfört med säkerhetsdata efter 1 år. Levertransplanterade patienter har följts upp åtminstone under 1 år, men mindre än 3 år.

Opportunistiska infektioner

Risken för opportunistiska infektioner ökar för alla transplanterade patienter och kan relateras till totalimmunosuppressiv belastning (se avsnitt 4.4). De vanligaste opportunistiska infektioner hos patienter som erhållit CellCept (2 eller 3 g/dygn) i kombination med andra immunosuppressiva läkemedel i kontrollerade njur-(data på 2 g), hjärt- eller levertransplantationsstudier och som följts upp åtminstone under 1 år var mukokutan candidainfektion, CMV viremi/syndrom och Herpes simplex. Andelen av patienter med CMV viremi/syndrom var 13,5%.

Pediatrik population

Typ och frekvens av biverkningar i en klinisk prövning, på 92 patienter i åldrarna 2 till 18 år som givits mykofenolatmofetil 600 mg/m² peroralt 2 gånger dagligen liknade de som observerats hos vuxna patienter som givits 1 g CellCept 2 gånger dagligen. Emellertid var följande behandlingsrelaterade biverkningar mer frekventa hos pediatrika patienter, speciellt hos barn under 6 år: diarré, sepsis, leukopeni, anemi och infektion.

Äldre

Äldre patienter (≥ 65 år) löper i allmänhet en större risk att få biverkningar av immunosuppressiv behandling. Äldre patienter kan vara mer infektionsbenägna (inkluderande vävnadsinvasiv cytomegalusvirus-infektion) och möjligen utsatta för en större risk att få gastrointestinala blödningar och lungödem jämfört med yngre patienter när CellCept utgör del av immunsupprimerande kombinationsterapi.

Övriga biverkningar

I tabell nedan redovisas de biverkningar, troligen eller möjligen relaterade till CellCept, som rapporterats hos ≥1/10 och hos ≥1/100 till <1/10 av patienterna som behandlats med CellCept i kontrollerade njur-(data på 2 g), hjärt- eller levertransplantationsstudier.

Biverkningar, troligen eller möjligen relaterade till CellCept, som rapporterats hos patienter som behandlats med CellCept i kliniska njur-, hjärt- eller levertransplantationsstudier i kombination med ciklosporin och kortikosteroider

Inom klassificeringen av organsystem redovisas biverkningarna under rubriker som anger frekvensområde med följande kategorier: mycket vanlig (≥1/10), vanlig (≥1/100 till <1/10), mindre vanlig (≥1/1 000 till <1/100), sällsynt (≥1/10 000 till <1/1 000), mycket sällsynt (<1/10 000), ej känd (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Klassificering av organsystem		Biverkningar
Infektioner och infestationer	Mycket vanlig	Sepsis, gastrointestinal candidainfektion, urinvägsinfektion, herpes simplex, herpes zoster
	Vanlig	Pneumoni, influensa, luftvägsinfektion, candidainfektion i luftvägarna, gastrointestinal infektion, candidainfektion, gastroenterit, infektion, bronkit, faryngit, sinuit, hudsvamp, candidainfektion i huden, vaginal candidainfektion, rinit
Benigna och maligna neoplasier och ospecificerad	Mycket vanlig	-
	Vanlig	Hudcancer, godartad hudtumör
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanlig	Leukopeni, trombocytopeni, anemi
	Vanlig	Pancytopeni, leukocytos

Klassificering av organsystem		Biverkningar
Metabolism och nutrition	Mycket vanlig	-
	Vanlig	Acidos, hyperkalemi, hypokalemi, hyperglykemi, hypomagnesemi, hypokalcemi, hyperkolesterolemi, hyperlipidemi, hypofosfatemi, hyperurikemi, gikt, anorexi
Psykiska störningar	Mycket vanlig	-
	Vanlig	Agitation, förvirringstillstånd, depression, ångest, onormala tankar, sömnlöshet
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanlig	-
	Vanlig	Krampanfall, hypertension, tremor, sömnlöshet, muskelsvaghetssyndrom, yrsel, huvudvärk, parestesi, smakstörning
Hjärtat	Mycket vanlig	-
	Vanlig	Takykardi
Blodkärl	Mycket vanlig	-
	Vanlig	Hypotension, hypertension, vasodilatation
Andningsvägar bröstorg och mediastinum	Mycket vanlig	-
	Vanlig	Utgjutning i lungsäcken, dyspné, hosta
Mag-tarmkanalen	Mycket vanlig	Kräkning, magsmärtor, diarré, illamående
	Vanlig	Gastrointestinal blödning, peritonit, ileus, kolit, magsår, duodenalsår, gastrit, esofagit, stomatit, obstipation, dyspepsi, flatulens, rapning
Lever och gallvägar	Mycket vanlig	-
	Vanlig	Hepatit, ikterus, hyperbilirubinemi
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanlig	-
	Vanlig	Hudhypertrofi, hudutslag, akne, alopeci
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanlig	-
	Vanlig	Artralgi
Njurar och urinvägar	Mycket vanlig	-
	Vanlig	Nedsatt njurfunktion
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanlig	-
	Vanlig	Ödem, feber, frossbrytningar, smärta, sjukdomskänsla, asteni
Undersökningar	Mycket vanlig	-
	Vanlig	Förhöjda leverenzym, förhöjt blodkreatinin, förhöjt LDH (laktatdehydrogenas) i blodet, förhöjd blodurea, ökning av alkaliska fosfataser i blodet, viktökning

Observera: 501 (2 g CellCept per dag), 289 (3 g CellCept per dag) och 277 (2 g i.v./3 g oralt CellCept per dag) patienter behandlades i Fas III studier för profylax mot avstötning vid njur-, hjärt- respektive levertransplantation.

Följande biverkningar avser erfarenheter av biverkningar efter marknadsintroduktion

De typer av biverkningar som rapporterats efter marknadsintroduktionen av CellCept är desamma som setts i de kontrollerade njur-, hjärt- eller levertransplantationsstudierna. Tillkomna biverkningar som rapporterats efter marknadsintroduktionen beskrivs nedan med frekvensen angiven i parentes om den är känd.

Gastrointestinala

Gingivalhyperplasi ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), kolit inklusive cytomegaloviruskolit ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), pankreatit ($\geq 1/100$ till $< 1/10$) och villi intestinales atrofi.

Infektioner

Allvarliga och livshotande infektioner inkluderande meningit, endokardit, tuberkulos och atypisk mykobakterieinfektion. Fall av BK-virus associerad nefropati, liksom fall av JC-virus associerad progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), har rapporterats hos patienter behandlade med immunsuppressiva läkemedel, inklusive CellCept.

Agranulocytos ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$) och neutropeni har rapporterats, därför rekommenderas regelbunden kontroll av patienter som får CellCept (se avsnitt 4.4). Fall av aplastisk anemi och benmärgssuppression har rapporterats hos patienter som behandlats med CellCept, i några fall med dödligt förlopp.

Blodet och lymfsystemet

Fall av ren erythrocyt aplasi (PRCA) har rapporterats hos patienter som behandlats med CellCept (se avsnitt 4.4).

Isolerade fall av onormal neutrofil morfologi, inklusive förvärvad Pelger-Huet anomali, har observerats hos patienter som behandlats med CellCept. Dessa förändringar är inte förknippade med försämrad neutrofil funktion. Dessa förändringar kan tyda på en ”vänsterförskjutning” (”left shift”) i mognaden av neutrofiler vid hematologiska undersökningar, vilket av misstag kan tolkas som ett tecken på infektion hos immunsupprimerade patienter såsom patienter som får CellCept.

Överkänslighet

Överkänslighetsreaktioner inklusive angioneurotiskt ödem och anafylaktisk reaktion har rapporterats.

Graviditet, tillstånd post-partum och under perinatalperioden

Fall av spontan abort har rapporterats hos patienter som exponerats för mykofenolatmofetil, framförallt under den första trimestern, se avsnitt 4.6.

Medfödda störningar

Efter marknadsintroduktionen har medfödda missbildningar observerats hos barn till patienter som exponerats för CellCept i kombination med andra immunsuppressiva medel, se avsnitt 4.6.

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum

Det har förekommit isolerade rapporter om interstitiell lungsjukdom och pulmonell fibros hos patienter som behandlats med CellCept i kombination med andra immunsupprimerande läkemedel, i några fall med dödligt förlopp. Det har också förekommit rapporter om bronkiektasi hos barn och vuxna (ingen känd frekvens).

Immunsystemet

Hypogammaglobulinemi har rapporterats hos patienter som fått CellCept i kombination med andra immunsupprimerande läkemedel (ingen känd frekvens).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via **det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#)**.

4.9 Överdoser

Rapporter om överdosering med mykofenolatmofetil har inkommit från kliniska prövningar och efter marknadsintroduktionen. I flera av dessa fall rapporterades inga biverkningar. I de överdoseringsfall där biverkningar rapporterats faller dessa biverkningar inom ramen för läkemedlets kända säkerhetsprofil.

Det förmodas att en överdosering av mykofenolatmofetil möjligen kan resultera i en för stark suppression av immunsystemet och att känsligheten för infektioner samt benmärgssuppression ökar (se avsnitt 4.4). Om neutropeni utvecklas ska doseringen med CellCept avbrytas eller dosen sänkas (se avsnitt 4.4).

Hemodialys kan ej förväntas avlägsna MPA eller MPAG i kliniskt signifikanta mängder. Gallsyrebindande medel, såsom kolestyramin kan avlägsna MPA genom att minska den enterohepatiska recirkulationen av läkemedlet (se avsnitt 5.2).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunsuppressiva medel, ATC-kod: L04AA06.

Verkningsmekanism

Mykofenolatmofetil är 2-morfolinoetylestern av MPA. MPA är en potent, selektiv, icke-kompetitiv reversibel hämmare av inosin-monofosfat-dehydrogenas och hämmar därför nysyntesen av guanosin-nukleotid utan att införlivas i DNA. Eftersom såväl T- som B-lymfocyter till skillnad från andra celltyper, som kan använda alternativa syntesvägar, är starkt beroende av den primära syntesvägen av puriner, har MPA en kraftigare cytostatisk effekt på lymfocyter än på andra celler.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter peroral administrering absorberas mykofenolatmofetil snabbt och fullständigt. Presystemiskt metaboliseras mykofenolatmofetil fullständigt till den aktiva metaboliten, MPA. Baserat på den förebyggande effekten mot akuta avstötningar i samband med njurtransplantationer kan CellCepts immunsupprimerande effekt korreleras till MPA koncentrationen. Den genomsnittliga biotillgängligheten av mykofenolatmofetil efter peroral tillförsel, baserat på MPA AUC, är 94% räknat i förhållande till intravenös mykofenolatmofetil. Intag av föda hade ingen effekt på den totala absorptionen (MPA-AUC) av mykofenolatmofetil vid doseringen 1,5 g 2 gånger dagligen till njurtransplantationspatienter. Maximal plasmakoncentration av MPA minskade dock med 40% vid intag av föda. Mykofenolatmofetil kan överhuvudtaget inte uppmätas i plasma efter peroral administrering.

Distribution

På grund av den enterohepatiska recirkulationen observeras vanligtvis sekundära ökningarna i plasmakoncentrationen av MPA ca. 6–12 tim efter doseringen. Vid samtidig behandling med kolestyramin (4 g tre gånger dagligen) ses en ca. 40%-ig reduktion av AUC-värdet för MPA vilket tyder på en signifikant enterohepatisk recirkulation. Vid terapeutiska plasmakoncentrationer är 97% av MPA bundet till plasma-albumin.

Metabolism

MPA metaboliseras huvudsakligen av glukuronyl-transferas (isoform UGT1A9) till den inaktiva fenol-glukuronid av MPA (MPAG). *In vivo* återomvandlas MPAG till fritt MPA via enterohepatisk recirkulation. En mindre acylglukuronid (AcMPAG) bildas också. AcMPAG är farmakologiskt aktivt och tros vara ansvarig för vissa av MFFs biverkningar (diarré, leukopeni).

Eliminering

En försumbar mängd av substansen (< 1% av dosen) utsöndras via urinen som MPA. Hela mängden vid oral administrering av radioaktivt märkt mykofenolatmofetil återfanns, varav 93% i urin och 6% i feces. Större delen (ca 87%) av den givna dosen utsöndrades i urin som MPAG.

Vid terapeutiska koncentrationer försvinner inte MPA och MPAG vid hemodialys. Vid höga plasmakoncentrationer av MPAG (> 100 µg/ml) försvinner däremot små mängder av MPAG. Genom att interferera med enterohepatisk cirkulation av läkemedlet minskar gallsyraubindare såsom kolestyramin AUC för MPA (se avsnitt 4.9).

MPAs disposition är beroende av flera transportörer. Organiska anjontransporterande polypeptider (OATP) och "multidrug resistance-associated protein 2" (MRP2) är involverade i MPAs disposition; OATP isoformer, MRP2 och "breast cancer resistance protein" (BCRP) är transportörer förknippade med glukuronidernas biliära utsöndring. "Multidrug resistance protein 1" (MDR1) kan också transportera MPA, men dess bidrag verkar vara begränsad till absorptionsprocessen. I njurarna kan MPA och dess metaboliter kraftigt interagera med renala anjontransportörer.

Under den tidiga post-transplantationsperioden (< 40 dagar) var hos njur-, hjärt- och levertransplanterade patienter medelvärdena på AUC och C_{max} för MPA ungefär 30 respektive 40% lägre jämfört med under den senare post-transplantationsperioden (3–6 månader efter transplantationen).

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

I en enkeldosstudie (6 försökspersoner / grupp) uppvisade personer med uttalad kronisk njurinsufficiens (glomerulär filtration < 25 ml/min/1,73 m²) genomsnittliga AUC-värden i plasma för MPA som var 28–75% högre än motsvarande medelvärden hos personer med mindre uttalad njurfunktionsnedsättning eller hos friska personer. Efter en engångsdos var i genomsnitt AUC-värdet för MPAG 3–6 gånger högre hos personer med uttalad kronisk njurinsufficiens än hos personer med mindre uttalad njurfunktionsnedsättning eller hos friska personer, vilket överensstämmer med den kända renala utsöndringen av MPAG. Kinetikstudier vid upprepad dosering har ej gjorts på patienter med uttalad kronisk njurinsufficiens. Data för hjärt- eller levertransplanterade patienter med uttalad kronisk njurinsufficiens saknas.

Försenad start av renal transplantatfunktion

Patienter med försenad start av den renala transplantatfunktionen hade ett medelvärde av $AUC_{0-12 \text{ tim}}$ för MPA som var jämförbart med värdet hos patienter utan försenad start av transplantatfunktionen, medan $AUC_{0-12 \text{ tim}}$ för MPAG var 2–3 gånger högre i den förra gruppen. En övergående ökning av den fria fraktionen och plasmakoncentrationen av MPA kan förekomma hos patienter med försenad renal transplantatfunktion. Dosjustering av CellCept verkar inte vara nödvändig.

Nedsatt leverfunktion

Hos frivilliga försökspersoner med alkoholbetingad cirros påverkades ej MPA-glukuronideringsförmågan. Leversjukdom som framförallt är förknippad med gallskada, såsom primär gallcirros, kan emellertid ge en annan effekt.

Pediatrik population

Farmakokinetiska parametrar utvärderades hos 49 pediatrika patienter (ålder 2 till 18 år) som efter njurtransplantation givits 600 mg/m² mykofenolatmofetil peroralt 2 gånger dagligen. Denna dos åstadkom AUC-värden för MPA som överensstämde med de som sågs hos vuxna njurtransplanterade patienter som erhållit CellCept i en dos av 1 g 2 gånger dagligen i den tidiga och senare posttransplantationsperioden. AUC-värdena för MPA genom åldersgrupperna var desamma i den tidiga och senare perioden efter transplantationen.

Äldre

På äldre patienter (≥ 65 år) är farmakokinetiken av CellCept ej formellt utvärderad.

Patienter som tar orala preventivmedel

En studie på samtidig behandling med CellCept (1 g 2 ggr dagligen) och orala preventivmedel i kombination innehållande etinylestradiol (0,02 mg och 0,04 mg) och levonorgestrel (0,05 mg och 0,15 mg), desogestrel (0,15 mg) eller gestoden (0,05 mg till 0,10 mg) visade ingen kliniskt relevant påverkan av CellCept på den hämmande effekten på ägglossningen av de orala preventivmedlen. Denna studie genomfördes på 18 icke transplanterade kvinnor (som inte fick andra immunosuppressiva medel) under 3 på varandra följande menstruationscykler. Serumnivåerna av LH, FSH och progesteron påverkades inte signifikant. Farmakokinetiken för orala preventivmedel påverkades inte av samtidig behandling med CellCept (se också avsnitt 4.5).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I experimentella modeller har mykofenolatmofetil inte visat tumörframkallande effekter. Den högsta dos som testades i carcinogenicitetsstudier på djur gav en 2 – 3 gånger högre systemexponering (AUC eller C_{max}) jämfört med den hos njurtransplanterade patienter behandlade med rekommenderad dos (2 g/dygn) och 1,3 – 2 gånger högre systemexponering (AUC eller C_{max}) jämfört med den hos hjärtransplanterade patienter behandlade med rekommenderad dos (3 g/dygn).

Två genotoxiska tester (*in vitro* muslymfomtest och *in vivo* mikrokärntest med benmärg från mus) visade att mykofenolatmofetil möjligen kan orsaka kromosom-aberrationer. Dessa effekter kan vara relaterade till det farmakodynamiska verkningssättet, såsom hämning av nukleotidsyntesen i känsliga celler. Andra *in vitro* test för detektion av genetiska skador visade inte på någon genotoxisk aktivitet.

Mykofenolatmofetil påverkar ej fertiliteten hos hanråttor efter perorala doser upp till 20 mg/kg/dygn. Systemexponeringen vid denna dos var 2 – 3 gånger högre än den kliniska exponeringen vid rekommenderad dos (2 g/dygn) och 1,3 – 2 gånger högre jämfört med den kliniska exponeringen hos hjärtransplanterade patienter vid rekommenderad dos (3 g/dygn). Perorala doser på 4,5 mg/kg/dygn orsakade, i en annan fertilitets och reproduktions-undersökning på honråttor, missbildningar (inkluderande anoftalmi, agnati och hydrocephalus) hos första generationen avkomma utan att vara toxisk för mödrarna. Systemexponeringen vid denna dos var ungefär hälften av den kliniska exponeringen hos njurtransplanterade patienter vid rekommenderad dos (2 g/dygn) och cirka en tredjedel av den kliniska exponeringen hos hjärtransplanterade patienter vid rekommenderad dos (3 g/dygn). Inga tydliga effekter på fertilitets- eller reproduktionsparametrar kunde konstateras hos mödrarna eller i nästa generation.

I teratologiska studier på råttor och kaniner noterades resorption av foster och missbildningar vid 6 mg/kg/dygn för råttor (inkluderande anoftalmi, agnati och hydrocephalus) och vid 90 mg/kg/dygn för kaniner (inkluderande kardiovaskulära och renala anomalier så som ektopisk placering av hjärta och njurar samt bräck i diafragma och navel) utan att ämnet var toxiskt för mödrarna. Systemexponeringen vid denna dos var ungefär hälften av den kliniska exponeringen vid rekommenderad dos (2 g/dygn) hos njurtransplanterade patienter och cirka en tredjedel av den kliniska exponeringen vid rekommenderad dos (3 g/dygn) hos hjärtransplanterade patienter (se avsnitt 4.6).

Toxikologiska studier utförda med mykofenolatmofetil på råttor, mus, hund och apa visade företrädesvis effekter på de hematopoetiska och lymfoida systemen. Dessa effekter uppträdde vid systemexponeringar som var lika eller mindre än den kliniska exponeringen vid rekommenderad dos (2 /dygn) för mottagare av njurtransplantat. Gastrointestinala effekter iaktogs på hund vid systemexponering som var lika eller mindre än exponeringen vid rekommenderad dos (2 /dygn). Gastrointestinala och renala effekter liknande de som uppträder vid dehydrering observerades på apa vid högsta dosnivå (systemexponering lika eller högre än klinisk exponering). Mykofenolatmofetils prekliniska toxicitetsprofil stämmer väl överens med de biverkningar som observerats i det kliniska prövningsprogrammet (se avsnitt 4.8).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

CellCept 1 g/5 ml pulver till oral suspension

sorbitol

kiseldioxid (kolloidal, vattenfri)

natriumcitrat

lecitin från sojaböna

fruktarom

xantangummi

aspartam* (E951)

metylparahydroxibensoat (E218)

citronsyra (vattenfri)

*innehåller fenylalanin motsvarande 2,78 mg/5 ml suspension.

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Hållbarheten för pulver till oral suspension är 2 år.

Hållbarheten för färdigberedd suspension är 2 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Pulver och färdigberedd suspension: Förvaras vid högst 30°C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Varje flaska innehåller 35 g mykofenolatmofetil i 110 g pulver till oral suspension. Färdigberedd är volymen för suspensionen 175 ml vilket ger en användbar volym på 160–165 ml. 5 ml av den färdigberedda suspensionen innehåller 1 g mykofenolatmofetil.

En flaskadapter och 2 orala dossprutor medföljer.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Det rekommenderas att CellCept 1 g/5 ml pulver till oral suspension bereds av farmaceut innan det ges till patient. Det rekommenderas att använda engångshandskar när läkemedlet bereds och efter beredning när utsidan av flaskan/locket och bordet torkas av.

Beredning av suspension

1. Skaka den stängda flaskan flera gånger för att lösa upp pulvret.
2. Mät upp 94 ml renat vatten i ett mätglas.
3. Tillsätt ungefär hälften av den uppmätta vattenmängden till flaskan och skaka sedan den stängda flaskan i ca en 1 minut.
4. Tillsätt resten av vattnet och skaka den stängda flaskan i ytterligare 1 minut.
5. Avlägsna den barnsäkra förslutningen och sätt in flaskadaptern i flaskhalsen.
6. Stäng flaskan med den barnsäkra förslutningen ordentligt. Detta ombesörjer en korrekt inpassning av adaptern i flaskan och en barnsäker förslutning.
7. Anteckna utgångsdatum för den färdigberedda suspensionen på flaskans etikett. (Hållbarhet för färdigberedd suspension är 2 månader).

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/96/005/006 CellCept (1 flaska 110 g).

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 14 februari 1996
Datum för senaste förnyat godkännande: 13 mars 2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

CellCept 500 mg filmdragerade tabletter.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 500 mg mykofenolatmofetil.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerade tabletter.

CellCept tabletter: lavendelfärgade välvda tabletter, präglade med "CellCept 500" på den ena sidan, och "ROCHE" namn på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Profylax mot akut transplantatavstötning efter njur-, hjärt- eller levertransplantation i kombination med ciklosporin och kortikosteroider.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med CellCept bör ske under ledning av läkare med erfarenhet av transplantationsmedicin.

Dosering

Njurtransplantation

Vuxna

Den orala dosen av CellCept bör initieras inom 72 timmar efter transplantation. Normaldosering är 1 g 2 gånger dagligen (2 g/dygn).

Pediatrik population från 2 år till 18 år

Den rekommenderade dosen av mykofenolatmofetil är 600 mg/m² givet peroralt 2 gånger dagligen (maximalt 2 g per dygn). CellCept tabletter bör endast förskrivas till patienter med en kroppsytta på minst 1,5 m², i en dos av 1 g 2 gånger dagligen (2 g/dygn). Eftersom vissa biverkningar uppträder oftare i denna åldersgrupp (se avsnitt 4.8) jämfört med hos vuxna, kan tillfällig dosreduktion eller ett avbrott i behandlingen behöva göras; hänsyn måste då tas till kliniska relevanta faktorer inkluderande allvarlighetsgraden av biverkningen.

Pediatrik population < 2 år

Data beträffande säkerhet och effekt på barn under 2 år är begränsade. Dessa är otillräckliga för att kunna ge dosrekommendationer och därför rekommenderas inte användning i denna åldersgrupp.

Hjärttransplantation

Vuxna

Den orala dosen av CellCept bör initieras inom 5 dygn efter hjärttransplantation. Normaldosering vid hjärttransplantation är 1,5 g 2 gånger dagligen (3 g/dygn).

Pediatrisk population
Data saknas för hjärttransplanterade barn.

Levertransplantation

Vuxna

IV CellCept bör administreras intravenöst under de första 4 dagarna efter levertransplantation. Därefter ges oralt CellCept så snart det kan tolereras. Normal oral dosering vid levertransplantation är 1,5 g 2 gånger dagligen (3 g/dygn).

Pediatrisk population
Data saknas för levertransplanterade barn.

Särskilda patientgrupper

Äldre

Normaldos för äldre patienter är 1 g 2 gånger dagligen vid njurtransplantation och 1,5 g 2 gånger dagligen vid hjärt- eller levertransplantation.

Nedsatt njurfunktion

Vid njurtransplantation på patienter med uttalad kronisk njurinsufficiens (glomerulär filtration < 25 ml/min/1,73 m²) skall doseringar överskridande 1 g två gånger dagligen undvikas, förutom under tiden omedelbart efter transplantationen. Dessa patienter bör övervakas noggrant. Ingen dosjustering behövs för patienter som uppvisar försenad transplantatfunktion postoperativt (se avsnitt 5.2). Det finns inga data avseende hjärt- eller levertransplanterade patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion.

Kraftigt nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs hos njurtransplanterade patienter med allvarlig parenkymal leversjukdom. Det finns inga data avseende hjärttransplanterade patienter med allvarlig parenkymal leversjukdom.

Behandling vid transplantatavstötning

Mykofenolsyra (MPA) är den aktiva metaboliten till mykofenolatmofetil. Vid njurtransplantatavstötning ändras inte farmakokinetiken för MPA; dosreduktion eller avbrytande av CellCeptbehandlingen behövs ej. Det finns ingen grund att justera dosen av CellCept efter hjärttransplantatavstötning. Inga farmakokinetiska data finns tillgängliga under levertransplantatavstötning.

Administreringssätt

Oral administrering.

Försiktighetsåtgärder som måste vidtas innan hantering eller administrering av läkemedlet.
Eftersom mykofenolatmofetil har uppvisat teratogena effekter hos råttor och kaniner, bör CellCept tabletter inte krossas.

4.3 Kontraindikationer

- CellCept ska inte ges till patienter med överkänslighet mot mykofenolatmofetil, mykofenolsyra eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Överkänslighetsreaktioner mot CellCept har iakttagits (se avsnitt 4.8).
- CellCept ska inte ges till fertila kvinnor som inte använder högeffektiva preventivmedel (se avsnitt 4.6).

- CellCept-behandling ska inte påbörjas hos fertila kvinnor utan att resultatet från ett graviditetstest uppvisats för att utesluta oavsiktlig användning vid graviditet (se avsnitt 4.6).
- CellCept ska inte användas vid graviditet förutom om det inte finns någon lämplig alternativ behandling för att förebygga transplantatavstötning (se avsnitt 4.6).
- CellCept ska inte ges till kvinnor som ammar (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Neoplasmer

Vid kombinationsterapi med immunsupprimerande läkemedel, inklusive CellCept, finns en ökad risk för utveckling av lymfom och andra maligniteter, särskilt hudmaligniteter (se avsnitt 4.8). Risken förefaller vara relaterad till intensiteten och durationen av immunsuppressionen snarare än till användningen av något specifikt medel.

Som allmänt råd bör patienter, för att minska risken för hudcancer, utsättas för solljus och UV-ljus i begränsad omfattning genom användning av skyddande kläder och solskydd med hög skyddsfaktor.

Infektioner

Patienter behandlade med immunsuppressiva läkemedel, inklusive CellCept, löper ökad risk för opportunistiska infektioner (bakteriell, svamp, virus och protozoer), infektioner med dödligt förlopp och sepsis (se avsnitt 4.8). Sådana infektioner inkluderar latent viral reaktivering såsom hepatit B- eller hepatit C-reaktivering och infektioner orsakade av polyomavirus (BK-virus associerad nefropati och JC-virus associerad progressiv multifokal leukoencefalopati PML). Fall av hepatit på grund av reaktivering av hepatit B eller hepatit C har rapporterats hos patienter som är bärare och som behandlats med immunsuppressiva läkemedel. Dessa infektioner är ofta relaterade till en hög total immunsuppressiv belastning och kan leda till allvarliga eller livshotande tillstånd som läkare bör beakta som differentialdiagnos hos immunsupprimerade patienter med förvärrad njurfunktion eller neurologiska symtom.

Det finns rapporter om hypogammaglobulinemi i samband med återkommande infektioner hos patienter som fått CellCept i kombination med andra immunsupprimerande läkemedel. I några fall resulterade byte från CellCept till ett annat immunsupprimerande läkemedel i att IgG-värdena i serum återgick till normala nivåer. Immunoglobulin i serum bör kontrolleras hos patienter som behandlas med CellCept och som utvecklar återkommande infektioner. Vid ihållande, kliniskt relevant hypogammaglobulinemi bör lämplig klinisk åtgärd övervägas med hänsyn till den kraftiga cytostatiska effekt som mykofenolsyra har på T- och B-lymfocyter.

Det finns publicerade rapporter om bronkiektasi hos vuxna och barn som fått CellCept i kombination med andra immunsupprimerande läkemedel. I några av fallen resulterade byte från CellCept till ett annat immunsupprimerande läkemedel i att de respiratoriska symtomen förbättrades. Risken för bronkiektasi kan kopplas samman med hypogammaglobulinemi eller till en direkt effekt på lungorna. Det finns även isolerade rapporter av interstitiell lungsjukdom och pulmonell fibros, i några fall med dödligt förlopp (se avsnitt 4.8). Det rekommenderas att patienter som utvecklar kvarstående pulmonella symtom, såsom hosta och dyspné, ska undersökas.

Blodet och immunsystemet

Patienter som behandlas med CellCept bör kontrolleras med avseende på neutropeni, som kan sättas i samband med CellCept som sådant, annan samtidig medicinering, virusinfektioner eller en kombination av dessa faktorer. Patienter som tar CellCept bör kontrolleras med fullständigt blodstatus en gång per vecka under den första månaden, varannan vecka under andra och tredje behandlingsmånaden och därefter en gång per månad under resten av det första året. Om neutropeni utvecklas (antalet neutrofila $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$) så är det lämpligt att göra ett avbrott i eller upphöra med

behandlingen.

Fall av ren erythrocyt aplasi (PRCA) har rapporterats hos patienter som behandlats med CellCept i kombination med andra immunsuppressiva läkemedel. Mekanismen för mykofenolatmofetil-inducerad PRCA är okänd. PRCA kan försvinna med dosreduktion eller om CellCept-behandlingen upphör. Hos mottagare av transplantat ska förändringar i CellCept-behandlingen endast ske under lämplig övervakning för att minimera risken för transplantatavstötning (se avsnitt 4.8).

Patienter som behandlas med CellCept skall instrueras att omedelbart rapportera tecken på infektion, oväntade blåmärken, blödning eller annan manifestation av benmärgssuppression.

Patienter ska informeras om att under behandling med CellCept kan vaccinationer vara mindre effektiva och att levande försvagade vacciner ska undvikas (se avsnitt 4.5). Influensavaccinering kan vara av värde. Förskrivare hänvisas till nationella riktlinjer för influensavaccinering.

Gastrointestinalt

CellCept har satts i samband med ökad frekvens av störningar i mag-tarmkanalen, inklusive enstaka fall av gastrointestinal ulceration, blödning och perforation. CellCept bör administreras med försiktighet till patienter med aktiv och allvarlig gastrointestinal sjukdom.

CellCept är en IMPDH (inosinmonofosfatdehydrogenas) hämmare. Därför bör läkemedlet undvikas hos patienter med sällan förekommande ärftlig brist på hypoxantin-guanin-fosforibosyl-transferas (HGPRT) som Lesch-Nyhan och Kelley-Seegmiller syndrom.

Interaktioner

Försiktighet bör iakttas vid byte av kombinationsbehandling från kurer som innehåller immunsuppressiva läkemedel som påverkar det enterohepatiska kretsloppet för MPA, t ex ciklosporin, till andra som saknar denna effekt, t ex sirolimus, belatacept, eller vice versa eftersom detta kan resultera i förändringar av MPA-exponeringen. Läkemedel som påverkar MPAs enterohepatiska kretslopp (t ex kolestyramin, antibiotika) bör användas med försiktighet på grund av risken för att både plasmanivåerna och effekten av CellCept minskar (se även avsnitt 4.5).

Det rekommenderas att CellCept inte bör ges i kombination med azatioprin eftersom studier med denna kombinationsbehandling saknas.

Risk/nytta värdering av mykofenolatmofetil i kombination med takrolimus eller sirolimus har inte fastställts (se avsnitt 4.5).

Särskilda patientgrupper

Äldre patienter kan löpa en ökad risk för biverkningar såsom vissa infektioner (inkluderande vävnadsinvasiv cytomegalovirusjukdom) och möjligen gastrointestinal blödning och lungödem, jämfört med yngre individer (se avsnitt 4.8).

Teratogena effekter

Mykofenolat är en stark human teratogen. Spontan abort (frekvens på 45-49%) och medfödda missbildningar (uppskattad frekvens på 23-27%) har rapporterats efter exponering för MMF under graviditet. Därför är CellCept kontraindicerat vid graviditet förutom om det inte finns någon lämplig alternativ behandling för att förebygga transplantatavstötning. Fertila kvinnliga och manliga patienter måste göras medvetna om riskerna och de måste följa rekommendationerna som anges i avsnitt 4.6 (t ex preventivmetoder, graviditetstest) innan, under och efter behandling med CellCept. Läkare ska säkerställa att kvinnor och män som tar mykofenolat förstår risken för skador på barnet, behovet av effektiva preventivmedel och behovet att omedelbart konsultera sin läkare om det finns risk för graviditet.

Preventivmedel (se avsnitt 4.6)

På grund av CellCepts gentoxiska och teratogena potential ska fertila kvinnor använda två tillförlitliga former av preventivmedel samtidigt innan CellCept-behandlingen startar, under behandling och under sex veckor efter avslutad behandling, såvida inte avhållsamhet väljs som preventivmetod (se avsnitt 4.5).

Sexuellt aktiva män rekommenderas att använda kondom under behandling och i minst 90 dagar efter avslutad behandling. Användning av kondom gäller för både fertila och vasektomerade män på grund av att riskerna i samband med överföring av sädesvätska också gäller för män som har genomgått vasektomi. Dessutom rekommenderas att kvinnliga partners till manliga patienter som behandlas med CellCept använder högeffektiva preventivmetoder under behandlingen och i totalt 90 dagar efter den sista dosen med CellCept.

Utbildningsmaterial

För att hjälpa patienter att undvika fetal exponering för mykofenolat och för att tillhandahålla ytterligare viktig säkerhetsinformation kommer innehavaren av godkännandet för försäljning att tillhandahålla utbildningsmaterial till hälso- och sjukvårdspersonal. Utbildningsmaterialet förstärker varningarna om mykofenolats teratogenicitet, ger råd om preventivmedelsanvändning innan behandlingen startar samt ger vägledning om behovet av graviditetstester. Fullständig patientinformation om den teratogena risken och de graviditetsförebyggande åtgärderna ska ges av läkare till fertila kvinnor liksom till manliga patienter i tillämpliga fall.

Ytterligare försiktighetsåtgärder

Patienter får inte lämna blod under behandlingen och under minst 6 veckor efter det att behandlingen med mykofenolat upphört. Män får inte donera sperma under behandlingen och under 90 dagar efter det att behandlingen med mykofenolat upphört.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Aciklovir

Högre plasmakoncentrationer av aciklovir sågs när mykofenolatmofetil gavs tillsammans med aciklovir jämfört med när aciklovir administrerades separat. Förändringarna i farmakokinetiken för MPAG (fenolglukuroniden av MPA) var minimala (MPAG ökade med 8%) och anses inte vara av klinisk betydelse. Eftersom plasmakoncentrationerna av MPAG ökar vid nedsatt njurfunktion, på samma vis som för aciklovir, finns en risk att mykofenolatmofetil och aciklovir, eller deras prodrugs t.ex. valaciclovir, konkurrerar om den tubulära sekretionen, vilket i sin tur kan leda till ytterligare koncentrationsökningar.

Antacida och protonpumpshämmare (PPI)

Minskad exponering för MPA har observerats när antacida, såsom magnesium och aluminiumhydroxider, och PPI, inklusive lansoprazol och pantoprazol, administrerades med CellCept. Vid jämförelse av andelen transplantatavstötningar eller andelen transplantatförluster hos patienter som behandlades med CellCept och som tog PPI jämfört med patienter som behandlades med CellCept och som inte tog PPI, kunde ingen signifikant skillnad ses. Dessa data stöder extrapolering av detta fynd till alla antacida eftersom minskningen i exponering när CellCept administrerades tillsammans med magnesium och aluminiumhydroxider är betydligt mindre än när CellCept administrerades tillsammans med PPI.

Läkemedel som påverkar det enterohepatiska kretsloppet (t ex kolestyramin, ciklosporin A, antibiotika)

Försiktighet bör iakttagas med läkemedel som påverkar det enterohepatiska kretsloppet på grund av risken för en minskad effekt av CellCept.

Kolestyramin

Efter administrering av en engångsdos 1,5 g mykofenolatmofetil till friska försökspersoner förbehandlade med 4 g kolestyramin tre gånger dagligen under 4 dagar skedde en 40%-ig reduktion av AUC värdena för MPA (se avsnitt 4.4 och avsnitt 5.2). Försiktighet bör iakttas under samtidig behandling på grund av risken för en minskad effekt av CellCept.

Ciklosporin A

Farmakokinetiken för ciklosporin A (CsA) påverkas ej av mykofenolatmofetil. Om däremot ciklosporin-behandling avbryts vid samtidig behandling med CellCept, bör en 30%-ig ökning av AUC för MPA förväntas. CsA interfererar med MPAs enterohepatiska recirkulation, vilket resulterar i minskad MPA-exponering med 30-50% hos njurtransplanterade patienter som behandlades med CellCept och CsA jämfört med patienter som fick sirolimus eller belatacept och jämförbara doser med CellCept (se även avsnitt 4.4). Omvänt bör förändringar i MPA-exponering förväntas när patienter byter från CsA till ett immunsuppressivt läkemedel som inte interfererar med MPAs enterohepatiska kretslopp.

Antibiotika som eliminerar β -glukuronidasproducerande bakterier i tarmen (t ex aminoglykosider, cefalosporin, fluorokinolon och penicillinklasser av antibiotika) kan interferera med MPAG/MPA enterohepatisk recirkulation och därför leda till reducerad systemisk exponering för MPA. Information om följande antibiotika är tillgänglig:

Ciprofloxacin eller amoxicillin plus klavulansyra

Reduktioner i predos (dalvärde) MPA-koncentrationer på cirka 50% har rapporterats hos mottagare av njurtransplantat under dagarna direkt efter att behandling med oralt ciprofloxacin eller amoxicillin plus klavulansyra inletts. Denna effekt tenderar att minska vid fortsatt användning av antibiotika och upphöra inom några dagar efter att antibiotikabehandlingen avslutas. Förändringarna i predosnivån representerar inte nödvändigtvis förändringarna i den totala MPA-exponeringen. En förändring i CellCept-dosen bör därför normalt inte vara nödvändig i frånvaro av kliniska tecken på transplantatdysfunktion. Emellertid krävs noggrann klinisk övervakning vid kombinationen och kort efter antibiotikabehandling.

Norfloxacin och metronidazol

Ingen signifikant interaktion observerades när CellCept administrerades samtidigt med norfloxacin eller metronidazol var för sig till friska försökspersoner. När däremot norfloxacin och metronidazol kombinerades minskade exponeringen av MPA med cirka 30% efter en singeldos med CellCept.

Trimetoprim/sulfametoxazol

Ingen effekt på MPAs biotillgänglighet observerades.

Läkemedel som påverkar glukuronidation (t ex isavukonazol, telmisartan)

Samtidig administrering av läkemedel som hämmar glukuronidation av MPA kan öka exponeringen för MPA. Försiktighet rekommenderas därför när dessa läkemedel administreras samtidigt med CellCept.

Isavukonazol

An ökning av MPA $AUC_{0-\infty}$ med 35% observerades med samtidig administrering av isavukonazol.

Telmisartan

Samtidig behandling med telmisartan och CellCept resulterade i en ungefärlig 30% minskning av MPA koncentrationer. Telmisartan ändrar MPAs eliminering genom att öka PPAR gamma (peroxisomproliferatoraktiverad receptor gamma) uttrycket, vilket i sin tur resulterar i ett ökat uttryck och aktivitet för UGT1A9. Vid jämförelser av andelen transplantatavstötningar, andelen transplantatförluster eller biverkningsprofilerna hos patienter som behandlats med CellCept med eller utan samtidig behandling med telmisartan, sågs inga kliniska konsekvenser av farmakokinetiska läkemedelsinteraktioner.

Ganciklovir

Baserat på resultat av en enkeldosstudie av rekommenderade doser oralt mykofenolat och iv ganciklovir och de kända effekterna av njurfunktionsnedsättning på farmakokinetiken av CellCept (se avsnitt 4.2) och ganciklovir är det att förmoda att samtidig tillförsel av dessa substanser (som båda utsöndras via renal tubulär sekretion) kan resultera i förhöjning av MPAG- och ganciklovirkoncentrationerna. Någon påtaglig förändring av farmakokinetiken för MPA förväntas inte och justering av CellCept dosen krävs inte. För patienter med nedsatt njurfunktion och samtidig tillförsel av CellCept och ganciklovir, eller deras prodrugs t.ex. valganciklovir, skall dosrekommendationerna för ganciklovir observeras och patienterna bör följas noga.

Orala preventivmedel

Farmakokinetiken och farmakodynamiken för orala preventivmedel påverkades inte av samtidig behandling med CellCept (se också avsnitt 5.2).

Rifampicin

Hos patienter som inte tar ciklosporin resulterade samtidig administrering av CellCept och rifampicin i en minskning av exponeringen av MPA ($AUC_{0-12 \text{ tim}}$) med 18% till 70%. Det rekommenderas att koncentrationnivåerna för MPA kontrolleras och att CellCept-dosen anpassas därefter, för att upprätthålla klinisk effekt när rifampicin administreras samtidigt.

Sevelamer

Vid samtidig administrering av CellCept och sevelamer noterades en minskning av C_{\max} med 30% och AUC (0-12 tim) med 25% för MPA utan några kliniska konsekvenser (dvs transplantatavstötning). Det rekommenderas dock att CellCept administreras minst en timme före eller tre timmar efter intag av sevelamer för att minimera effekten på absorptionen av MPA. Det finns inga data för CellCept med andra fosfatbindande läkemedel förutom sevelamer.

Takrolimus

Hos levertransplanterade patienter som sattes in på CellCept och takrolimus påverkades inte AUC och C_{\max} av MPA, den aktiva metaboliten till CellCept, signifikant vid samtidig administrering med takrolimus. Däremot förelåg en ca 20%-ig ökning av AUC för takrolimus när multipla doser av CellCept (1,5 g 2 gånger/dygn) gavs till levertransplanterade patienter som också tog takrolimus. Hos njurtransplanterade patienter verkar emellertid inte takrolimuskoncentrationerna ändras av CellCept (se även avsnitt 4.4).

Levande vacciner

Levande vacciner ska inte ges till patienter med nedsatt immunsvär. Antikroppssvaret på andra vacciner kan försvagas (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Potentiella interaktioner

Samtidig administrering av probenecid och mykofenolatmofetil till apor ökade AUC för MPAG trefaldigt. Andra substanser som är kända för att utsöndras tubulärt via njurarna kan således konkurrera med MPAG och på så sätt kan plasmakoncentrationerna av MPAG eller den andra substansen öka.

4.6 Graviditet och amning

Preventivmedel hos män och kvinnor

CellCept är kontraindicerat hos fertila kvinnor som inte använder högeffektiva preventivmedel.

På grund av CellCepts gentoxiska och teratogena potential ska fertila kvinnor använda två tillförlitliga former av preventivmedel samtidigt innan CellCept-behandlingen startar, under behandling och under

sex veckor efter avslutad behandling, såvida inte avhållsamhet väljs som preventivmetod (se avsnitt 4.5).

Sexuellt aktiva män rekommenderas att använda kondom under behandling och i minst 90 dagar efter avslutad behandling. Användning av kondom gäller för både fertila och vasektomerade män på grund av att riskerna i samband med överföring av sädesvätska också gäller för män som har genomgått vasektomi. Dessutom rekommenderas att kvinnliga partners till manliga patienter som behandlas med CellCept använder högeffektiva preventivmedel under behandlingen och i totalt 90 dagar efter den sista dosen med CellCept.

Graviditet

CellCept är kontraindicerat under graviditet förutom om det inte finns någon lämplig alternativ behandling för att förebygga transplantatavstötning. Behandlingen ska inte påbörjas utan att resultatet från ett negativt graviditetstest uppvisats för att utesluta oavsiktlig användning vid graviditet.

Fertila kvinnliga och manliga patienter måste göras medvetna om den ökade risken för missfall och medfödda missbildningar i början av behandlingen och måste få råd om hur graviditet förebyggs och planeras.

Innan behandling med CellCept startar ska fertila kvinnor göra ett graviditetstest för att utesluta att fostret oavsiktligt exponeras för mykofenolat. Två graviditetstester på serum eller urin med en känslighet på minst 25 mIU/ml rekommenderas. Det andra testet ska göras 8 – 10 dagar efter det första och direkt innan behandling med mykofenolatmofetil startar. Graviditetstester ska upprepas vid kliniskt behov (t ex om uppehåll av användning av preventivmedel har rapporterats). Resultaten från alla graviditetstester ska diskuteras med patienten. Patienter skall rådås att omedelbart vända sig till sin läkare vid konstaterad graviditet.

Mykofenolat är en stark human teratogen med ökad risk för spontan abort och medfödda missbildningar vid exponering under graviditet;

- Spontana aborter har rapporterats hos 45 till 49% av gravida kvinnor som exponerats för mykofenolatmofetil, jämfört med en rapporterad frekvens på mellan 12 och 33% hos organtransplanterade patienter som behandlats med andra immunsuppressiva medel än mykofenolatmofetil.
- Baserat på litteraturrapporter förekom missbildningar hos 23 till 27% av levande födda barn till kvinnor som exponerats för mykofenolatmofetil under graviditeten (jämfört med 2 till 3% hos levande födda barn i den totala populationen och cirka 4 till 5% hos levande födda barn till organtransplanterade patienter som behandlats med andra immunsuppressiva medel än mykofenolatmofetil).

Medfödda missbildningar, inklusive rapporter om multipla missbildningar, har observerats efter marknadsintroduktionen hos barn till patienter som exponerats för CellCept i kombination med andra immunsuppressiva läkemedel under graviditet. Följande missbildningar var de vanligast rapporterade:

- Öronmissbildningar (t ex att ytter- eller mellanörat är missbildat eller saknas), atresi av yttre hörselgången;
- Kongenital hjärtsjukdom såsom förmaks- och kammarseptumdefekter;
- Missbildningar i ansiktet såsom kluven läpp, gomspalt, mikrognati och orbital hypertelorism;
- Ögonmissbildningar (t ex kolobom);
- Missbildningar av fingrarna (t ex polydaktyli, syndaktyli);
- Trakeoesofageala missbildningar (t ex esofageal atresi);
- Missbildningar i nervsystemet såsom spina bifida;
- Missbildningar på njurarna.

Dessutom har det förekommit enstaka rapporter om följande missbildningar:

- Mikroftalmi;
- Kongenital choroid plexus cysta;
- Septum pellucidum agenesi;
- Agenes av olfaktoriska nerver.

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Amning

Studier har visat att mykofenolatmofetil utsöndras i mjölken hos diande råttor. Det är inte känt om denna substans utsöndras i bröstmjölk hos människor. På grund av risken för att mykofenolatmofetil kan ge upphov till allvarliga biverkningar hos ammade barn, är CellCept kontraindicerat hos ammande mödrar (se avsnitt 4.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts. Den farmakodynamiska profilen och de biverkningar som har rapporterats tyder på att en trafikvarning i samband med CellCept-behandling är obefogad.

4.8 Biverkningar

Följande biverkningar avser biverkningar rapporterade från kliniska prövningar

De viktigaste biverkningarna i samband med CellCept-behandling i kombination med ciklosporin och kortikosteroider är diarré, leukopeni, sepsis och kräkningar samt en ökad frekvens av vissa infektioner (se avsnitt 4.4).

Maligniteter

Vid kombinationsterapi med immunsupprimerande läkemedel, inklusive CellCept, finns en ökad risk för utveckling av lymfom och andra maligniteter, särskilt hudmaligniteter (se avsnitt 4.4).

Lymfproliferativ sjukdom eller lymfom utvecklades hos 0,6% av de patienter som erhållit CellCept (2 eller 3 g/dygn) i kombination med andra immunosuppressiva läkemedel i kontrollerade njur-(data på 2 g), hjärt- eller levertransplantationsstudier och som följts upp åtminstone under ett år. Hudcancer (exkl melanom) inträffade hos 3,6% av patienterna; andra typer av maligniteter förekom hos 1,1% av patienterna. Säkerhetsdata efter 3 års behandling av njur- och hjärttransplanterade patienter påvisade inga oväntade förändringar i incidens av maligniteter jämfört med säkerhetsdata efter 1 år.

Levertransplanterade patienter har följts upp åtminstone under 1 år, men mindre än 3 år.

Opportunistiska infektioner

Risken för opportunistiska infektioner ökar för alla transplanterade patienter och kan relateras till totalimmunosuppressiv belastning (se avsnitt 4.4). De vanligaste opportunistiska infektioner hos patienter som erhållit CellCept (2 eller 3 g/dygn) i kombination med andra immunosuppressiva läkemedel i kontrollerade njur-(data på 2 g), hjärt- eller levertransplantationsstudier och som följts upp åtminstone under 1 år var mukokutan candidainfektion, CMV viremi/syndrom och Herpes simplex. Andelen av patienter med CMV viremi/syndrom var 13,5%.

Pediatrik population

Typ och frekvens av biverkningar i en klinisk prövning, på 92 patienter i åldrarna 2 till 18 år som givits mykofenolatmofetil 600 mg/m² peroralt 2 gånger dagligen liknade de som observerats hos vuxna patienter som givits 1 g CellCept 2 gånger dagligen. Emellertid var följande behandlingsrelaterade biverkningar mer frekventa hos pediatrika patienter, speciellt hos barn under 6 år: diarré, sepsis, leukopeni, anemi och infektion.

Äldre

Äldre patienter (≥ 65 år) löper i allmänhet en större risk att få biverkningar av immunosuppressiv behandling. Äldre patienter kan vara mer infektionsbenägna (inkluderande vävnadsinvasiv cytomegalusvirus-infektion) och möjligen utsatta för en större risk att få gastrointestinala blödningar och lungödem jämfört med yngre patienter när CellCept utgör del av immunsupprimerande kombinationsterapi.

Övriga biverkningar

I tabell nedan redovisas de biverkningar, troligen eller möjligen relaterade till CellCept, som rapporterats hos $\geq 1/10$ och hos $\geq 1/100$ till $< 1/10$ av patienterna som behandlats med CellCept i kontrollerade njur- (data på 2 g), hjärt- eller levertransplantationsstudier.

Biverkningar, troligen eller möjligen relaterade till CellCept, som rapporterats hos patienter som behandlats med CellCept i kliniska njur-, hjärt- eller levertransplantationsstudier i kombination med ciklosporin och kortikosteroider

Inom klassificeringen av organsystem redovisas biverkningarna under rubriker som anger frekvensområde med följande kategorier: mycket vanlig ($\geq 1/10$), vanlig ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanlig ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$), sällsynt ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$), mycket sällsynt ($< 1/10\ 000$), ej känd (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Klassificering av organsystem		Biverkningar
Infektioner och infestationer	Mycket vanlig	Sepsis, gastrointestinal candidainfektion, urinvägsinfektion, herpes simplex, herpes zoster
	Vanlig	Pneumoni, influensa, luftvägsinfektion, candidainfektion i luftvägarna, gastrointestinal infektion, candidainfektion, gastroenterit, infektion, bronkit, faryngit, sinuit, hudsvamp, candidainfektion i huden, vaginal candidainfektion, rinit
Benigna och maligna neoplasier och ospecificerad	Mycket vanlig	-
	Vanlig	Hudcancer, godartad hudtumör
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanlig	Leukopeni, trombocytopeni, anemi
	Vanlig	Pancytopeni, leukocytos
Metabolism och nutrition	Mycket vanlig	-
	Vanlig	Acidos, hyperkalemi, hypokalemi, hyperglykemi, hypomagnesemi, hypokalcemi, hyperkolesterolemi, hyperlipidemi, hypofosfatemi, hyperurikemi, gikt, anorexi
Psykiska störningar	Mycket vanlig	-
	Vanlig	Agitation, förvirringstillstånd, depression, ångest, onormala tankar, sömnlöshet
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanlig	-
	Vanlig	Krampanfall, hypertension, tremor, sömnhet, muskelsvaghetsyndrom, yrsel, huvudvärk, parestesi, smakstörning
Hjärtat	Mycket vanlig	-
	Vanlig	Takykardi
Blodkärl	Mycket vanlig	-
	Vanlig	Hypotension, hypertension, vasodilatation

Klassificering av organsystem		Biverkningar
Andningsvägar bröstcorg och mediastinum	Mycket vanlig	-
	Vanlig	Utgjutning i lungsäcken, dyspné, hosta
Mag-tarmkanalen	Mycket vanlig	Kräkning, magsmärtor, diarré, illamående
	Vanlig	Gastrointestinal blödning, peritonit, ileus, kolit, magsår, duodenalsår, gastrit, esofagit, stomatit, obstipation, dyspepsi, flatulens, rapning
Lever och gallvägar	Mycket vanlig	-
	Vanlig	Hepatit, ikterus, hyperbilirubinemi
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanlig	-
	Vanlig	Hudhypertrofi, hudutslag, akne, alopeci
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanlig	-
	Vanlig	Artralgi
Njuror och urinvägar	Mycket vanlig	-
	Vanlig	Nedsatt njurfunktion
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanlig	-
	Vanlig	Ödem, feber, frossbrytningar, smärta, sjukdomskänsla, asteni
Undersökningar	Mycket vanlig	-
	Vanlig	Förhöjda leverenzymor, förhöjt blodkreatinin, förhöjt LDH (laktatdehydrogenas) i blodet, förhöjd blodurea, ökning av alkaliska fosfataser i blodet, viktökning

Observera: 501 (2 g CellCept per dag), 289 (3 g CellCept per dag) och 277 (2 g i.v./3 g oralt CellCept per dag) patienter behandlades i Fas III studier för profylax mot avstötning vid njur-, hjärt- respektive levertransplantation.

Följande biverkningar avser erfarenheter av biverkningar efter marknadsintroduktion

De typer av biverkningar som rapporterats efter marknadsintroduktionen av CellCept är desamma som setts i de kontrollerade njur-, hjärt- eller levertransplantationsstudierna. Tillkomna biverkningar som rapporterats efter marknadsintroduktionen beskrivs nedan med frekvensen angiven i parentes om den är känd.

Gastrointestinala

Gingivalhyperplasi ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), kolit inklusive cytomegaloviruskolit ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), pankreatit ($\geq 1/100$ till $< 1/10$) och villi intestinales atrofi.

Infektioner

Allvarliga och livshotande infektioner inkluderande meningit, endokardit, tuberkulos och atypisk mykobakterieinfektion. Fall av BK-virus associerad nefropati, liksom fall av JC-virus associerad progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), har rapporterats hos patienter behandlade med immunsuppressiva läkemedel, inklusive CellCept.

Agranulocytos ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$) och neutropeni har rapporterats, därför rekommenderas regelbunden kontroll av patienter som får CellCept (se avsnitt 4.4). Fall av aplastisk anemi och benmärgssuppression har rapporterats hos patienter som behandlats med CellCept, i några fall med dödligt förlopp.

Blodet och lymfsystemet

Fall av ren erythrocyt aplasi (PRCA) har rapporterats hos patienter som behandlats med CellCept (se avsnitt 4.4).

Isolerade fall av onormal neutrofil morfologi, inklusive förvärvad Pelger-Huet anomali, har observerats hos patienter som behandlats med CellCept. Dessa förändringar är inte förknippade med försämrad neutrofil funktion. Dessa förändringar kan tyda på en "vänsterförskjutning" ("left shift") i

mognaden av neutrofiler vid hematologiska undersökningar, vilket av misstag kan tolkas som ett tecken på infektion hos immunsupprimerade patienter såsom patienter som får CellCept.

Överkänslighet

Överkänslighetsreaktioner inklusive angioneurotiskt ödem och anafylaktisk reaktion har rapporterats.

Graviditet, tillstånd post-partum och under perinatalperioden

Fall av spontan abort har rapporterats hos patienter som exponerats för mykofenolatmofetil, framförallt under den första trimestern, se avsnitt 4.6.

Medfödda störningar

Efter marknadsintroduktionen har medfödda missbildningar observerats hos barn till patienter som exponerats för CellCept i kombination med andra immunsuppressiva medel, se avsnitt 4.6.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Det har förekommit isolerade rapporter om interstitiell lungsjukdom och pulmonell fibros hos patienter som behandlats med CellCept i kombination med andra immunsupprimerande läkemedel, i några fall med dödligt förlopp. Det har också förekommit rapporter om bronkiektasi hos barn och vuxna (ingen känd frekvens).

Immunsystemet

Hypogammaglobulinemi har rapporterats hos patienter som fått CellCept i kombination med andra immunsupprimerande läkemedel (ingen känd frekvens).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Rapporter om överdosering med mykofenolatmofetil har inkommit från kliniska prövningar och efter marknadsintroduktionen. I flera av dessa fall rapporterades inga biverkningar. I de överdoseringsfall där biverkningar rapporterats faller dessa biverkningar inom ramen för läkemedlets kända säkerhetsprofil.

Det förmodas att en överdosering av mykofenolatmofetil möjligen kan resultera i en för stark suppression av immunsystemet och att känsligheten för infektioner samt benmärgssuppression ökar (se avsnitt 4.4). Om neutropeni utvecklas ska doseringen med CellCept avbrytas eller dosen sänkas (se avsnitt 4.4).

Hemodialys kan ej förväntas avlägsna MPA eller MPAG i kliniskt signifikanta mängder. Gallsyrebindande medel, såsom kolestyramin kan avlägsna MPA genom att minska den enterohepatiska recirkulationen av läkemedlet (se avsnitt 5.2).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunsuppressiva medel, ATC-kod: L04AA06.

Verkningsmekanism

Mykofenolatmofetil är 2-morfolinoetylestern av MPA. MPA är en potent, selektiv, icke-kompetitiv reversibel hämmare av inosin-monofosfat-dehydrogenas och hämmar därför nysyntesen av guanosin-nukleotid utan att införlivas i DNA. Eftersom såväl T- som B-lymfocyter till skillnad från andra

celltyper, som kan använda alternativa syntesvägar, är starkt beroende av den primära syntesvägen av puriner, har MPA en kraftigare cytostatisk effekt på lymfocyter än på andra celler.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter peroral administrering absorberas mykofenolatmofetil snabbt och fullständigt. Presystemiskt metaboliseras mykofenolatmofetil fullständigt till den aktiva metaboliten, MPA. Baserat på den förebyggande effekten mot akuta avstötningar i samband med njurtransplantationer kan CellCepts immunosupprimerande effekt korreleras till MPA koncentrationen. Den genomsnittliga biotillgängligheten av mykofenolatmofetil efter peroral tillförsel, baserat på MPA AUC, är 94% räknat i förhållande till intravenös mykofenolatmofetil. Intag av föda hade ingen effekt på den totala absorptionen (MPA-AUC) av mykofenolatmofetil vid doseringen 1,5 g 2 gånger dagligen till njurtransplantationspatienter. Maximal plasmakoncentration av MPA minskade dock med 40% vid intag av föda. Mykofenolatmofetil kan överhuvudtaget inte uppmätas i plasma efter peroral administrering.

Distribution

På grund av den enterohepatiska recirkulationen observeras vanligtvis sekundära ökningar i plasmakoncentrationen av MPA ca. 6–12 tim efter doseringen. Vid samtidig behandling med kolestyramin (4 g tre gånger dagligen) ses en ca. 40%-ig reduktion av AUC-värdet för MPA vilket tyder på en signifikant enterohepatisk recirkulation. Vid terapeutiska plasmakoncentrationer är 97% av MPA bundet till plasma-albumin.

Metabolism

MPA metaboliseras huvudsakligen av glukuronyl-transferas (isoform UGT1A9) till den inaktiva fenol-glukuronid av MPA (MPAG). *In vivo* återomvandlas MPAG till fritt MPA via enterohepatisk recirkulation. En mindre acylglukuronid (AcMPAG) bildas också. AcMPAG är farmakologiskt aktivt och tros vara ansvarig för vissa av MFFs biverkningar (diarré, leukopeni).

Eliminering

En försumbar mängd av substansen (< 1% av dosen) utsöndras via urinen som MPA. Hela mängden vid oral administrering av radioaktivt märkt mykofenolatmofetil återfanns, varav 93% i urin och 6% i feces. Större delen (ca 87%) av den givna dosen utsöndrades i urin som MPAG.

Vid terapeutiska koncentrationer försvinner inte MPA och MPAG vid hemodialys. Vid höga plasmakoncentrationer av MPAG (> 100 µg/ml) försvinner däremot små mängder av MPAG. Genom att interferera med enterohepatisk cirkulation av läkemedlet minskar gallsyrabindare såsom kolestyramin AUC för MPA (se avsnitt 4.9).

MPAs disposition är beroende av flera transportörer. Organiska anjontransporterande polypeptider (OATP) och "multidrug resistance-associated protein 2" (MRP2) är involverade i MPAs disposition; OATP isoformer, MRP2 och "breast cancer resistance protein" (BCRP) är transportörer förknippade med glukuronidernas biliära utsöndring. "Multidrug resistance protein 1" (MDR1) kan också transportera MPA, men dess bidrag verkar vara begränsad till absorptionsprocessen. I njurarna kan MPA och dess metaboliter kraftigt interagera med renala anjontransportörer.

Under den tidiga post-transplantationsperioden (< 40 dagar) var hos njur-, hjärt- och levertransplanterade patienter medelvärdena på AUC och C_{max} för MPA ungefär 30 respektive 40% lägre jämfört med under den senare post-transplantationsperioden (3–6 månader efter transplantationen).

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

I en enkeldosstudie (6 försökspersoner / grupp) uppvisade personer med uttalad kronisk njurinsufficiens (glomerulär filtration < 25 ml/min/1,73 m²) genomsnittliga AUC-värden i plasma för MPA som var 28–75% högre än motsvarande medelvärden hos personer med mindre uttalad njurfunktionsnedsättning eller hos friska personer. Efter en engångsdos var i genomsnitt AUC-värdet för MPAG 3–6 gånger högre hos personer med uttalad kronisk njurinsufficiens än hos personer med mindre uttalad njurfunktionsnedsättning eller hos friska personer, vilket överensstämmer med den kända renala utsöndringen av MPAG. Kinetikstudier vid upprepad dosering har ej gjorts på patienter med uttalad kronisk njurinsufficiens. Data för hjärt- eller levertransplanterade patienter med uttalad kronisk njurinsufficiens saknas.

Försenad start av renal transplantatfunktion

Patienter med försenad start av den renala transplantatfunktionen hade ett medelvärde av AUC_{0-12 tim} för MPA som var jämförbart med värdet hos patienter utan försenad start av transplantatfunktionen, medan AUC_{0-12tim} för MPAG var 2–3 gånger högre i den förra gruppen. En övergående ökning av den fria fraktionen och plasmakoncentrationen av MPA kan förekomma hos patienter med försenad renal transplantatfunktion. Dosjustering av CellCept verkar inte vara nödvändig.

Nedsatt leverfunktion

Hos frivilliga försökspersoner med alkoholbetingad cirros påverkades ej MPA-glukuronideringsförmågan. Leversjukdom som framförallt är förknippad med gallskada, såsom primär gallcirros, kan emellertid ge en annan effekt.

Pediatrik population

Farmakokinetiska parametrar utvärderades hos 49 pediatrika patienter (ålder 2 till 18 år) som efter njurtransplantation givits 600 mg/m² mykofenolatmofetil peroralt 2 gånger dagligen. Denna dos åstadkom AUC-värden för MPA som överensstämde med de som sågs hos vuxna njurtransplanterade patienter som erhållit CellCept i en dos av 1 g 2 gånger dagligen i den tidiga och senare posttransplantationsperioden. AUC-värdena för MPA genom åldersgrupperna var desamma i den tidiga och senare perioden efter transplantationen.

Äldre

På äldre patienter (≥65 år) är farmakokinetiken av CellCept ej formellt utvärderad.

Patienter som tar orala preventivmedel

En studie på samtidig behandling med CellCept (1 g 2 ggr dagligen) och orala preventivmedel i kombination innehållande etinylestradiol (0,02 mg och 0,04 mg) och levonorgestrel (0,05 mg och 0,15 mg), desogestrel (0,15 mg) eller gestoden (0,05 mg till 0,10 mg) visade ingen kliniskt relevant påverkan av CellCept på den hämmande effekten på ägglossningen av de orala preventivmedlen. Denna studie genomfördes på 18 icke transplanterade kvinnor (som inte fick andra immunosuppressiva medel) under 3 på varandra följande menstruationscykler. Serumnivåerna av LH, FSH och progesteron påverkades inte signifikant. Farmakokinetiken för orala preventivmedel påverkades inte av samtidig behandling med CellCept (se också avsnitt 4.5).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I experimentella modeller har mykofenolatmofetil inte visat tumörframkallande effekter. Den högsta dos som testades i carcinogenicitetsstudier på djur gav en 2 – 3 gånger högre systemexponering (AUC eller C_{max}) jämfört med den hos njurtransplanterade patienter behandlade med rekommenderad dos (2 g/dygn) och 1,3 – 2 gånger högre systemexponering (AUC eller C_{max}) jämfört med den hos hjärttransplanterade patienter behandlade med rekommenderad dos (3 g/dygn).

Två genotoxiska tester (*in vitro* muslymfomtest och *in vivo* mikrokärntest med benmärg från mus) visade att mykofenolatmofetil möjligen kan orsaka kromosom-aberrationer. Dessa effekter kan vara

relaterade till det farmakodynamiska verkningssättet, såsom hämning av nukleotidsyntesen i känsliga celler. Andra *in vitro* test för detektion av genetiska skador visade inte på någon genotoxisk aktivitet.

Mykofenolatmofetil påverkar ej fertiliteten hos hanråttor efter perorala doser upp till 20 mg/kg/dygn. Systemexponeringen vid denna dos var 2 – 3 gånger högre än den kliniska exponeringen vid rekommenderad dos (2 g/dygn) och 1,3 – 2 gånger högre jämfört med den kliniska exponeringen hos hjärttransplanterade patienter vid rekommenderad dos (3 g/dygn). Perorala doser på 4,5 mg/kg/dygn orsakade, i en annan fertilitets och reproduktions-undersökning på honråttor, missbildningar (inkluderande anoftalmi, agnati och hydrocephalus) hos första generationen avkomma utan att vara toxisk för mödrarna. Systemexponeringen vid denna dos var ungefär hälften av den kliniska exponeringen hos njurtransplanterade patienter vid rekommenderad dos (2 g/dygn) och cirka en tredjedel av den kliniska exponeringen hos hjärttransplanterade patienter vid rekommenderad dos (3 g/dygn). Inga tydliga effekter på fertilitets- eller reproduktionsparametrar kunde konstateras hos mödrarna eller i nästa generation.

I teratologiska studier på råttor och kaniner noterades resorption av foster och missbildningar vid 6 mg/kg/dygn för råttor (inkluderande anoftalmi, agnati och hydrocephalus) och vid 90 mg/kg/dygn för kaniner (inkluderande kardiovaskulära och renala anomalier så som ektopisk placering av hjärta och njurar samt bräck i diafragma och navel) utan att ämnet var toxiskt för mödrarna. Systemexponeringen vid denna dos var ungefär hälften av den kliniska exponeringen vid rekommenderad dos (2 g/dygn) hos njurtransplanterade patienter och cirka en tredjedel av den kliniska exponeringen vid rekommenderad dos (3 g/dygn) hos hjärttransplanterade patienter (se avsnitt 4.6).

Toxikologiska studier utförda med mykofenolatmofetil på råttor, mus, hund och apa visade företrädesvis effekter på de hematopoetiska och lymfoida systemen. Dessa effekter uppträdde vid systemexponeringar som var lika eller mindre än den kliniska exponeringen vid rekommenderad dos (2 g/dygn) för mottagare av njurtransplantat. Gastrointestinala effekter iaktogs på hund vid systemexponering som var lika eller mindre än exponeringen vid rekommenderad dos (2 g/dygn). Gastrointestinala och renala effekter liknande de som uppträder vid dehydrering observerades på apa vid högsta dosnivå (systemexponering lika eller högre än klinisk exponering). Mykofenolatmofetils prekliniska toxicitetsprofil stämmer väl överens med de biverkningar som observerats i det kliniska prövningsprogrammet (se avsnitt 4.8).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

CellCept tabletter

mikrokristallin cellulosa
polyvidon (K-90)
kroskarmellosnatrium
magnesiumstearat

Tabletthölje

hydroxypropyl metylcellulosa
hydroxypropyl cellulosa
titandioxid (E171)
polyetylen glykol 400
indigokarmin aluminiumpigment (E132)
röd järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C. Förvara blisterkartorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

CellCept 500 mg filmdragerade tabletter: 1 förpackning innehåller 50 tabletter (blisterkartor på 10 tabletter)
1 förpackning innehåller 150 tabletter (blisterkartor på 10 tabletter)

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 14 februari 1996
Datum för senaste förnyat godkännande: 13 mars 2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

- CellCept 500 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
- CellCept 1 g/5 ml pulver till oral suspension:

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

- CellCept 250 mg kapslar
- CellCept 500 mg filmdragerade tabletter

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (Se bilaga I: Produktresumén avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- Riskhanteringsplan

Ej relevant.

- Ytterligare riskminimeringsåtgärder

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska komma överens med den nationella läkemedelsmyndigheten om innehåll och format av utbildningsprogrammet och ett uppföljande formulär vid graviditet, inklusive kommunikationskanaler, distributionsformer och eventuellt andra aspekter av programmet.

Utbildningsprogrammet syftar till att säkerställa att hälso- och sjukvårdspersonal och patienter blir uppmärksamma på teratogeniciteten och mutageniciteten, behovet av graviditetstester innan behandling startar med CellCept, kravet på preventivmedel för både manliga och kvinnliga patienter och vilka åtgärder som ska vidtas i händelse av graviditet under behandling med CellCept.

Innehavaren av godkännandet för försäljning i varje medlemsstat där CellCept marknadsförs ska förse hälso- och sjukvårdspersonal och patienter som förväntas förskriva, lämna ut eller använda CellCept med följande utbildningspaket:

- Utbildningsmaterial för läkare
- Information till patienter

Utbildningsmaterialet till hälso- och sjukvårdspersonal ska innehålla:

- Produktresumé
- Vägledning till hälso- och sjukvårdspersonal

Informationen till patienter ska innehålla:

- Bipacksedel
- Vägledning till patienter

Utbildningsmaterialen ska implementeras inom fyra månader efter att denna procedur är avslutad och ska innehålla följande nyckelelement:

Separata vägledningar för hälso- och sjukvårdspersonal och patienter ska tillhandahållas. För patienter ska texten på lämpligt sätt vara uppdelad för män och kvinnor. Vägledningarna ska omfatta följande delar:

- En inledning i varje vägledningsdokument ska informera läsaren att syftet med vägledningen är att berätta för dem att fetal exponering måste undvikas och hur risken för medfödda missbildningar och missfall associerade till mykofenolatmofetil ska minimeras. Den ska förklara att trots att denna vägledning är mycket viktig, ger den inte fullständig information om mykofenolatmofetil och att produktresumén (hälso- och sjukvårdspersonal) och bipacksedeln (patienter) som medföljer läkemedlet också måste läsas noggrant.
- Bakgrundsinformation om mykofenolatmofetils teratogenicitet och mutagenicitet hos människa. Detta avsnitt kommer att innehålla viktig bakgrundsinformation angående mykofenolatmofetils teratogenicitet och mutagenicitet. Den kommer att innehålla detaljerad information om vilken typ av risk och dess omfattning i enlighet med den information som ges i produktresumén. Informationen i detta avsnitt kommer att underlätta för att få en korrekt förståelse för risken och förklara motivet för efterföljande graviditetsförebyggande åtgärder. Vägledningarna ska också nämna att patienter inte ska ge detta läkemedel till någon annan.
- Rådgivning till patienter: Detta avsnitt kommer att betona vikten av en grundlig, informativ och pågående dialog mellan patient och hälso- och sjukvårdspersonal om riskerna med graviditet i samband med mykofenolatmofetil och de relevanta minimeringsstrategierna inklusive alternativa behandlingsval, om tillämpligt. Behovet av att planera en graviditet kommer att belysas.
- Behovet att undvika fetal exponering: Krav på användning av preventivmedel för fertila patienter innan, under och efter behandling med mykofenolatmofetil. Krav på användning av preventivmedel för sexuellt aktiva manliga patienter (inklusive vasektomerade män) och fertila kvinnliga patienter kommer att förklaras. Behovet att använda preventivmedel innan, under och efter behandling med mykofenolatmofetil inklusive uppgifter om hur länge preventivmedel måste användas efter avslutad behandling kommer att anges tydligt.

Dessutom kommer texten för kvinnor att förklara kraven för graviditetstest innan och under behandling med mykofenolatmofetil, inklusive rekommendation om två negativa graviditetstest innan behandlingen startar och betydelsen av tidpunkten för dessa test. Behovet av efterföljande graviditetstester under behandlingen kommer också att förklaras.

- Råd om att patienter inte ska lämna blod under behandling eller under minst 6 veckor efter det att behandling med mykofenolat upphört. Dessutom ska män inte donera sperma under behandling eller under 90 dagar efter behandling med mykofenolat upphört.

- Råd om åtgärder om graviditet inträffar eller misstänks under eller kort efter behandling med mykofenolatmofetil. Patienter kommer att informeras om att de inte ska sluta ta mykofenolatmofetil men att de omedelbart måste kontakta läkare. Det kommer att förklaras att korrekta åtgärder, baserat på en individuell nytta-riskbedömning, kommer att fastställas från fall till fall genom en diskussion mellan behandlande läkare och patienten. Dessutom ska ett uppföljande formulär vid graviditet innehållande uppgifter om exponering under graviditet inklusive tidpunkter och dosering; behandlingstid, före och under graviditet; andra läkemedel som tas samtidigt; kända teratogena risker och fullständig information om medfödda missbildningar. Formuläret ska överenskommas med den nationella läkemedelsmyndigheten och implementeras inom fyra månader efter att denna procedur avslutats.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

CellCept 250 mg kapslar
Mykofenolatmofetil

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje kapsel innehåller 250 mg mykofenolatmofetil.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

100 kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning
Läs bipacksedeln före användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

CellCept kapslar skall hanteras försiktigt
Kapslarna får ej öppnas eller krossas
Substansen i kapslarna får ej inandas eller komma i kontakt med huden

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/96/005/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

cellcept 250 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

CellCept 250 mg kapslar
Mykofenolatmofetil

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje kapsel innehåller 250 mg mykofenolatmofetil.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

300 kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning
Läs bipacksedeln före användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

CellCept kapslar skall hanteras försiktigt
Kapslarna får ej öppnas eller krossas
Substansen i kapslarna får ej inandas eller komma i kontakt med huden

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/96/005/003

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

cellcept 250 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTERFOLIE

1. LÄKEMEDLETS NAMN

CellCept 250 mg kapslar
Mykofenolatmofetil

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Roche Registration Ltd.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

CellCept 500 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
Mykofenolatmofetil

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller mykofenolatmofetil hydroklorid motsvarande 500 mg mykofenolatmofetil.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även polysorbat 80, citronsyra, saltsyra och natriumklorid.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

4 injektionsflaskor

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för intravenös infusion
Beredes och späds ut före användning
Läs bipacksedeln före användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Undvik att infusionslösning kommer i kontakt med huden

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/96/005/005

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

CellCept 500 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
Mykofenolatmofetil

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Endast för intravenös infusion
Läs bipacksedeln före användning

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

CellCept 1 g/5 ml pulver till oral suspension

Mykofenolatmofetil

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

5 ml färdigberedd suspension innehåller 1 g mykofenolatmofetil.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även aspartam (E951) och metylparahydroxibensoat (E218).

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

1 flaska innehåller 35 g mykofenolatmofetil i 110 g pulver till oral suspension. 5 ml av den färdigberedda suspensionen innehåller 1 g mykofenolatmofetil. Den användbara volymen av den färdigberedda suspensionen är 160-165 ml.

1 flaskadapter och 2 orala doseringssprutor medföljer

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning efter beredning

Skaka flaskan väl innan användning

Det rekommenderas att suspensionen bereds av farmaceut innan den ges till patient

Läs bipacksedeln före användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Pulvret får inte inandas eller komma i kontakt med huden

Undvik att färdigberedd suspension kommer i kontakt med huden

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C
Hållbarhet för färdigberedd suspension är 2 månader

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/96/005/006

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

cellcept

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ
INNERFÖRPACKNINGEN**

ETIKETT TILL FLASKAN

1. LÄKEMEDLETS NAMN

CellCept 1 g/5 ml pulver till oral suspension
Mykofenolatmofetil

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

5 ml färdigberedd suspension innehåller 1 g mykofenolatmofetil.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller E951 och E218.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

35 g mykofenolatmofetil i 110 g pulver till oral suspension

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning

Skaka väl innan användning

Läs bipacksedeln före användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Pulvret får inte inandas
Undvik kontakt med huden

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C
Hållbarhet efter beredning: 2 månader
Anv. före

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/96/005/006

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

CellCept 500 mg filmdragerade tabletter
Mykofenolatmofetil

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 500 mg mykofenolatmofetil.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

50 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning
Läs bipacksedeln före användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

CellCept filmdragerade tabletter skall hanteras försiktigt
Tabletterna får ej krossas

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C
Förvara blisterkartorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/96/005/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

cellcept 500 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

CellCept 500 mg filmdragerade tabletter
Mykofenolatmofetil

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 500 mg mykofenolatmofetil.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

150 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning
Läs bipacksedeln före användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

CellCept filmdragerade tabletter skall hanteras försiktigt
Tabletterna får ej krossas

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C
Förvara blisterkartorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/96/005/004

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

cellcept 500 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTERFOLIE

1. LÄKEMEDLETS NAMN

CellCept 500 mg tabletter
Mykofenolatmofetil

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Roche Registration Ltd.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

CellCept 250 mg kapslar (mykofenolatmofetil)

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad CellCept är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar CellCept
3. Hur du tar CellCept
4. Eventuella biverkningar
5. Hur CellCept ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad CellCept är och vad det används för

Det fullständiga namnet på ditt läkemedel är CellCept 250 mg kapslar.

- I den här bipacksedeln används det kortare namnet CellCept.

CellCept innehåller mykofenolatmofetil.

- Det tillhör en grupp av läkemedel som kallas ”immunsuppressivt medel”.

CellCept används för att hindra kroppen från att avstöta ett transplanterat organ.

- Njure, hjärta eller lever.

CellCept ska användas tillsammans med andra läkemedel:

- Ciklosporin och kortikosteroider.

2. Vad du behöver veta innan du tar CellCept

VARNING

Mykofenolat orsakar fosterskador och missfall. Om du är kvinna och kan bli gravid måste du uppvisa ett negativt graviditetstest innan behandlingen startar och du måste följa din läkares anvisningar om preventivmedel.

Din läkare kommer att prata med dig och ge dig skriftlig information, i synnerhet om de effekter mykofenolat har på foster. Läs informationen noggrant och följ instruktionerna. Om du inte förstår dessa instruktioner till fullo, be läkaren förklara dem igen innan du tar mykofenolat. Se även ytterligare information i detta avsnitt under ”Varningar och försiktighet” och ”Graviditet och amning”.

Ta inte CellCept:

- Om du är allergisk (överkänslig) mot mykofenolatmofetil, mykofenolatsyra eller mot något av övriga innehållsämnen i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- Om du är kvinna och kan bli gravid och inte har genomfört ett negativt graviditetstest innan du får ditt första recept, eftersom mykofenolat orsakar fosterskador och missfall.
- Om du är gravid, planerar att bli gravid eller tror att du kan vara gravid.
- Om du inte använder effektivt preventivmedel (se Graviditet, användning av preventivmedel och amning).
- Om du ammar.

Ta inte detta läkemedel om något av ovanstående gäller för dig. Om du är osäker, tala med din läkare eller apotekspersonal innan du tar CellCept.

Varningar och försiktighet

Tala omedelbart om för din läkare innan du tar CellCept:

- Om du har tecken på infektion såsom feber eller halsont
- Om du har fått något oväntat blåmärke eller blödning
- Om du har eller har haft matsmältningsproblem såsom ett magsår
- Om du planerar att bli gravid eller blir gravid under tiden du använder CellCept.

Om något av ovanstående gäller för dig (eller om du är osäker), tala omedelbart med din läkare innan du tar CellCept.

Effekt av solljus

CellCept minskar kroppens försvar. En följd av detta är en ökad risk för hudcancer. Begränsa mängden sol- och UV-ljus som du utsätts för. Gör det genom att:

- bära skyddande kläder som också täcker ditt huvud, nacke, armar och ben
- använda ett solskyddsmedel med hög skyddsfaktor.

Andra läkemedel och CellCept

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel.

Detta inkluderar läkemedel som erhållits utan recept, inklusive örtmediciner. Det beror på att CellCept kan påverka hur vissa andra läkemedel fungerar. Andra läkemedel kan också påverka hur CellCept fungerar.

Tala särskilt om för din läkare eller apotekspersonal om du tar något av följande läkemedel innan du börjar med CellCept:

- azatioprin eller andra läkemedel som nedsätter ditt immunsystem – ges efter en transplantationsoperation
- kolestyramin – används vid behandling av högt kolesterol
- rifampicin – ett antibiotika som används för att förhindra och behandla infektioner såsom tuberkulos (tbc)
- antacida eller protonpumpshämmare – används för problem med syra i magen såsom matsmältningsproblem
- fosfatbindande läkemedel – används av personer med kronisk njursvikt för att minska mängden fosfat som absorberas i blodet
- antibiotika – används för att behandla bakterieinfektioner
- isavukonazol – används för att behandla svampinfektioner
- telmisartan – används för att behandla högt blodtryck.

Vacciner

Om du behöver vaccineras (med levande vacciner) under tiden du tar CellCept, tala med din läkare eller apotekspersonal först. Din läkare måste då ge råd om vilka vacciner du kan få.

Du får inte lämna blod under behandling med CellCept och under minst 6 veckor efter det att behandlingen avslutats. Män får inte donera sperma under behandling med CellCept och under minst 90 dagar efter det att behandlingen avslutats.

CellCept med mat och dryck

Intag av mat och dryck har ingen effekt på behandlingen med CellCept.

Graviditet, användning av preventivmedel och amning

Användning av preventivmedel hos kvinnor som tar CellCept

Om du är kvinna och kan bli gravid måste du alltid använda två effektiva preventivmetoder med CellCept. Det innefattar:

- Innan du börjar ta CellCept
- Under hela behandlingen med CellCept
- Under 6 veckor efter avslutad behandling med CellCept.

Tala med din läkare om de lämpligaste preventivmedlen för dig. Det beror på din egen situation.

Kontakta omedelbart din läkare om du tror att ditt preventivmedel inte fungerat eller om du har glömt att ta dina p-piller.

Kvinnor som uppfyller något av följande kriterier kan inte bli gravida:

- Du har passerat menopaus, d.v.s. fyllt minst 50 år och din sista menstruation var för mer än ett år sedan (om din menstruation upphört p.g.a. behandling mot cancer, finns det en chans att du kan bli gravid)
- Dina äggledare och båda äggstockarna har opererats bort (bilateral salpingo-ooforektomi)
- Din livmoder har opererats bort (hysterektomi)
- Dina äggstockar har slutat fungera (förtidig menopaus som fastställts av en gynekolog)
- Du har fötts med något av följande tillstånd som är sällsynta och som leder till oförmåga att bli gravid: XY genotyp, Turners syndrom eller medfödd avsaknad av livmoder
- Du är barn eller tonåring som ännu inte fått din menstruation.

Användning av preventivmedel hos män som tar CellCept

Du måste alltid använda kondom under behandlingen och i ytterligare 90 dagar efter att du slutat ta CellCept. Om du planerar att skaffa barn kommer din läkare att tala med dig om riskerna och alternativa behandlingar du kan ta för att förhindra att ditt transplanterade organ stöts bort.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, fråga din läkare eller apotekspersonal om råd innan du tar detta läkemedel. Din läkare kommer att prata med dig om riskerna vid graviditet och vilka alternativ du kan ta för att förhindra att ditt transplanterade organ stöts bort om:

- Du planerar att bli gravid.
- Du har hoppat över eller tror att du har hoppat över en menstruation, om du har ovanliga mensblödningar eller om du tror att du är gravid.
- Du har sex utan att använda en säker preventivmetod.

Om du blir gravid under behandlingen med mykofenolat, måste du omedelbart informera din läkare. Fortsätt emellertid att ta CellCept tills du träffat honom eller henne.

Graviditet

Mykofenolat orsakar en mycket hög frekvens av missfall (50%) och allvarliga fosterskador (23-27%) hos det ofödda barnet. Fosterskador som har rapporterats inkluderar missbildningar av öron, ögon, ansikte (kluven läpp/gomspalt), missbildningar i utvecklingen av fingrarna, hjärtat, matstrupen (röret som förbinder svalget med magen), njurarna och nervsystemet (till exempel ryggmärgsbråck (där kotorna i ryggraden inte är ordentligt utvecklade)). Ditt barn kan få en eller flera av dessa missbildningar.

Om du är kvinna och kan bli gravid måste du genomföra ett negativt graviditetstest innan behandlingen startar och du måste följa din läkares anvisningar om preventivmedel. Din läkare kan kräva mer än ett test för att säkerställa att du inte är gravid innan behandlingen startar.

Amning

Ta inte CellCept om du ammar. Det beror på att små mängder av läkemedlet kan passera över till modersmjölken.

Körförmåga och användning av maskiner

Det är inte troligt att CellCept påverkar din förmåga att framföra motorfordon eller använda verktyg eller maskiner.

3. Hur du tar CellCept

Ta alltid CellCept enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Hur mycket som ska tas

Mängden du ska ta beror på vilken typ av transplantat du har fått. Den vanliga dosen framgår nedan. Behandlingen ska fortsätta så länge du behöver förebygga bortstötning av det transplanterade organet.

Njurtransplantat

Vuxna

- Den första dosen ges inom 3 dagar efter transplantationen.
- Dygnsdosen är 8 kapslar (2 g av läkemedlet) som tas som 2 separata doser.
- Ta 4 kapslar på morgonen och 4 kapslar på kvällen.

Barn (2 till 18 år)

- Dosen som ges kan variera beroende på barnets storlek.
- Din läkare kommer att bestämma den mest lämpliga dosen baserat på ditt barns längd och vikt (kroppsyta - mätt som kvadratmeter eller "m²"). Den rekommenderade dosen är 600 mg/m² två gånger dagligen.

Hjärttransplantat

Vuxna

- Den första dosen ges inom 5 dagar efter transplantationen.
- Dygnsdosen är 12 kapslar (3 g av läkemedlet) som tas som 2 separata doser.
- Ta 6 kapslar på morgonen och 6 kapslar på kvällen.

Barn

- Det finns ingen information om användning av CellCept hos barn med ett hjärttransplantat.

Levertransplantat

Vuxna

- Den första dosen av oralt CellCept kommer du få tidigast 4 dagar efter transplantationen och när du klarar av att svälja läkemedel.
- Dygnsdosen är 12 kapslar (3 g av läkemedlet) som tas som 2 separata doser.
- Ta 6 kapslar på morgonen och 6 kapslar på kvällen.

Barn

- Det finns ingen information om användning av CellCept hos barn med ett levertransplantat.

Att ta läkemedlet

Svälj dina kapslar hela tillsammans med ett glas vatten

- Bryt eller krossa dem inte.
- Ta inte kapslar som är öppna eller delade.

Var noga med att inte låta något pulver från en trasig kapsel komma in i dina ögon eller mun.

- Om det händer, skölj rikligt med vanligt vatten.

Var noga med att inte låta pulver från en trasig kapsel komma på huden.

- Om det händer, tvätta området noggrant med tvål och vatten.

Om du har tagit för stor mängd av CellCept

Om du tar mer CellCept än vad du borde, tala med en läkare eller uppsök sjukhus omedelbart. Gör också det om någon annan av misstag tagit ditt läkemedel. Tag med läkemedelsförpackningen.

Om du har glömt att ta CellCept

Om du glömmet att ta läkemedlet någon gång, ta din dos så snart du kommer ihåg. Fortsätt sedan att ta det på de vanliga tiderna. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta CellCept

Sluta inte ta CellCept om inte din läkare säger till dig att göra det. Om du slutar behandlingen kan risken öka för att det transplanterade organet stöts bort.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan CellCept orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Tala omedelbart om för en läkare om du märker någon av följande allvarliga biverkningar – du kan behöva akut medicinsk behandling:

- du har tecken på infektion såsom feber eller ont i halsen
- du får oväntade blåmärken eller blödning
- du får hudutslag, svullnad av ansiktet, läpparna, tungan eller halsen med andningssvårigheter – du kan ha fått en allvarlig allergisk reaktion av läkemedlet (såsom anafylaxi, angioödem).

Vanliga biverkningar

Några av de vanligaste biverkningarna är diarré, färre vita eller röda blodkroppar, infektion och kräkningar. Din läkare kommer regelbundet att ta blodprover för att kontrollera förändringar av:

- antalet blodkroppar
- halten av till exempel socker, fett eller kolesterol i blodet.

Barn kan möjligen få vissa biverkningar lättare än vuxna. Det inkluderar diarré, infektioner, minskning av antalet vita och röda blodkroppar.

Bekämpa infektioner

CellCept minskar din kropps försvar. Det förhindrar att du stöter bort transplantatet. Som en konsekvens av detta kommer din kropp inte vara lika bra som tidigare på att bekämpa infektioner. Det betyder att du kan få mer infektioner än normalt. Det inkluderar infektioner i hjärnan, huden, munnen, magen och tarmarna, lungorna och urinvägarna.

Cancer i lymfkörtlarna och huden

Som kan inträffa hos patienter som tar denna typ av läkemedel (immunsuppressiva medel), har ett mycket litet antal CellCept-patienter utvecklat cancer i lymfvävnad och hud.

Allmänna oönskade effekter

Du kan få allmänna biverkningar som påverkar hela din kropp. Det inkluderar allvarliga allergiska reaktioner (såsom anafylaxi, angioödem), feber, att du känner dig mycket trött, sömnstörningar,

smärtor (såsom i magen, bröstet, leder och muskler samt smärta i samband med urinering), huvudvärk, influensasymtom och svullnad.

Andra oönskade effekter kan inkludera:

Hudbiverkningar såsom:

- akne, munsår, bältros, hudtillväxt, håravfall, hudutslag, klåda.

Urinvägsbiverkningar såsom:

- njurproblem eller behov av att urinera oftare.

Biverkningar i mag-tarmkanal och mun såsom:

- svullnad av tandköttet och munsår,
- inflammation i bukspottkörteln, tjocktarmen eller magen,
- problem med tarmarna inklusive blödning, leverproblem,
- förstoppning, illamående, matsmältningsbesvär, aptitlöshet, gasspänningar.

Biverkningar i centrala och perifera nervsystemet såsom:

- känsla av yrsel, dåsigheit eller domningar,
- darrningar, muskelryckningar, krampanfall,
- ångestkänsla eller nedstämdhet, förändringar av humör eller tankeverksamhet.

Biverkningar i hjärta och blodkärl såsom:

- förändrat blodtryck, onormal hjärtfrekvens, utvidgning av blodkärl.

Lungbiverkningar såsom:

- lunginflammation, luftförskatarr,
- andnöd, hosta vilket kan bero på bronkiektasi (ett tillstånd där luftvägarna är onormalt utvidgade) eller pulmonell fibros (ärrbildning i lungorna). Tala om för din läkare om du utvecklar kvarstående hosta eller andnöd,
- vätska i lungor eller brösthåla,
- problem med bihålorna.

Andra biverkningar såsom:

- viktnedgång, gikt, högt blodsocker, blödning, blåmärken.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella rapporteringssystemet** listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur CellCept ska förvaras

- Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på kartongen (Utg.dat).
- Förvaras vid högst 30°C.
- Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.
- Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är mykofenolatmofetil.
- Övriga innehållsämnen är:
 - CellCept kapslar: pregelatiniserad majsstärkelse, kroskarmellosnatrium, polyvidon (K-90), magnesiumstearat
 - kapselhölje: gelatin, indigokarmin (E132), gul järnoxid (E172), röd järnoxid (E172), titandioxid (E171), svart järnoxid (E172), kaliumhydroxid, shellack.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

- CellCept kapslar är avlånga, ena delen är blå och andra delen är brun. De är märkta med "CellCept 250" i svart på ena kapselhalvan och "Roche" i svart på den andra.
- De finns tillgängliga i kartonger med 100 eller 300 kapslar (båda med blisterkartor om 10 kapslar).

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare ansvarig för frisläppande av tillverkningsatts:

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Malta

(See United Kingdom)

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

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

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats

<http://www.ema.europa.eu/>.

Bipacksedel: Information till användaren

CellCept 500 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning (mykofenolatmofetil)

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad CellCept är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får CellCept
3. Hur du får CellCept
4. Eventuella biverkningar
5. Hur CellCept ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar
7. Göra iordning läkemedlet

1. Vad CellCept är och vad det används för

Det fullständiga namnet på ditt läkemedel är CellCept 500 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

- I den här bipacksedeln används det kortare namnet CellCept.

CellCept innehåller mykofenolatmofetil.

- Det tillhör en grupp av läkemedel som kallas ”immunsuppressivt medel”.

CellCept används för att hindra kroppen från att avstöta ett transplanterat organ.

- Njure eller lever.

CellCept ska användas tillsammans med andra läkemedel:

- Ciklosporin och kortikosteroider.

2. Vad du behöver veta innan du får CellCept

VARNING

Mykofenolat orsakar fosterskador och missfall. Om du är kvinna och kan bli gravid måste du uppvisa ett negativt graviditetstest innan behandlingen startar och du måste följa din läkares anvisningar om preventivmedel.

Din läkare kommer att prata med dig och ge dig skriftlig information, i synnerhet om de effekter mykofenolat har på foster. Läs informationen noggrant och följ instruktionerna. Om du inte förstår dessa instruktioner till fullo, be läkaren förklara dem igen innan du tar mykofenolat. Se även ytterligare information i detta avsnitt under ”Varningar och försiktighet” och ”Graviditet och amning”.

Ta inte CellCept:

- Om du är allergisk (överkänslig) mot mykofenolatmofetil, mykofenolatsyra, polysorbat 80 eller mot något av övriga innehållsämnen i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

- Om du är kvinna och kan bli gravid och inte har genomfört ett negativt graviditetstest innan du får ditt första recept, eftersom mykofenolat orsakar fosterskador och missfall.
- Om du är gravid, planerar att bli gravid eller tror att du kan vara gravid.
- Om du inte använder effektivt preventivmedel (se Graviditet, användning av preventivmedel och amning).
- Om du ammar.

Ta inte detta läkemedel om något av ovanstående gäller för dig. Om du är osäker, tala med din läkare eller apotekspersonal innan du tar CellCept.

Varningar och försiktighet

Tala omedelbart om för din läkare eller sjuksköterska innan du får CellCept:

- Om du har tecken på infektion såsom feber eller halsont
- Om du har fått något oväntat blåmärke eller blödning
- Om du har eller har haft matsmältningsproblem såsom ett magsår
- Om du planerar att bli gravid eller blir gravid under tiden du använder CellCept.

Om något av ovanstående gäller för dig (eller om du är osäker), tala omedelbart med din läkare eller sjuksköterska innan du får CellCept.

Effekt av solljus

CellCept minskar kroppens försvar. En följd av detta är en ökad risk för hudcancer. Begränsa mängden sol- och UV-ljus som du utsätts för. Gör det genom att:

- bära skyddande kläder som också täcker ditt huvud, nacke, armar och ben
- använda ett solskyddsmedel med hög skyddsfaktor.

Andra läkemedel och CellCept

Tala om för läkare eller sjuksköterska om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel.

Detta inkluderar läkemedel som erhållits utan recept, inklusive örtmediciner. Det beror på att CellCept kan påverka hur vissa andra läkemedel fungerar. Andra läkemedel kan också påverka hur CellCept fungerar.

Tala särskilt om för din läkare eller sjuksköterska om du tar något av följande läkemedel innan du börjar med CellCept:

- azatioprin eller andra läkemedel som nedsätter ditt immunsystem – ges efter en transplantationsoperation
- kolestyramin – används vid behandling av högt kolesterol
- rifampicin – ett antibiotika som används för att förhindra och behandla infektioner såsom tuberkulos (tbc)
- fosfatbindande läkemedel – används av personer med kronisk njursvikt för att minska mängden fosfat som absorberas i blodet
- antibiotika – används för att behandla bakterieinfektioner
- isavukonazol – används för att behandla svampinfektioner
- telmisartan – används för att behandla högt blodtryck.

Vacciner

Om du behöver vaccineras (med levande vacciner) under tiden du får CellCept, tala med din läkare eller apotekspersonal först. Din läkare måste då ge råd om vilka vacciner du kan få.

Du får inte lämna blod under behandling med CellCept och under minst 6 veckor efter det att behandlingen avslutats. Män får inte donera sperma under behandling med CellCept och under minst 90 dagar efter det att behandlingen avslutats.

Graviditet, användning av preventivmedel och amning

Användning av preventivmedel hos kvinnor som tar CellCept

Om du är kvinna och kan bli gravid måste du alltid använda två effektiva preventivmetoder med CellCept. Det innefattar:

- Innan du börjar ta CellCept
- Under hela behandlingen med CellCept
- Under 6 veckor efter avslutad behandling med CellCept.

Tala med din läkare om de lämpligaste preventivmedlen för dig. Det beror på din egen situation.

Kontakta omedelbart din läkare om du tror att ditt preventivmedel inte fungerat eller om du har glömt att ta dina p-piller.

Kvinnor som uppfyller något av följande kriterier kan inte bli gravida:

- Du har passerat menopaus, d.v.s. fyllt minst 50 år och din sista menstruation var för mer än ett år sedan (om din menstruation upphört p.g.a. behandling mot cancer, finns det en chans att du kan bli gravid)
- Dina äggledare och båda äggstockarna har opererats bort (bilateral salpingo-ooforektomi)
- Din livmoder har opererats bort (hysterektomi)
- Dina äggstockar har slutat fungera (förtidig menopaus som fastställts av en gynekolog)
- Du har fötts med något av följande tillstånd som är sällsynta och som leder till oförmåga att bli gravid: XY genotyp, Turners syndrom eller medfödd avsaknad av livmoder
- Du är barn eller tonåring som ännu inte fått din menstruation.

Användning av preventivmedel hos män som tar CellCept

Du måste alltid använda kondom under behandlingen och i ytterligare 90 dagar efter att du slutat ta CellCept. Om du planerar att skaffa barn kommer din läkare att tala med dig om riskerna och alternativa behandlingar du kan ta för att förhindra att ditt transplanterade organ stöts bort.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, fråga din läkare eller apotekspersonal om råd innan du tar detta läkemedel. Din läkare kommer att prata med dig om riskerna vid graviditet och vilka alternativ du kan ta för att förhindra att ditt transplanterade organ stöts bort om:

- Du planerar att bli gravid.
- Du har hoppat över eller tror att du har hoppat över en menstruation, om du har ovanliga mensblödningar eller om du tror att du är gravid.
- Du har sex utan att använda en säker preventivmetod.

Om du blir gravid under behandlingen med mykofenolat, måste du omedelbart informera din läkare. Fortsätt emellertid att ta CellCept tills du träffat honom eller henne.

Graviditet

Mykofenolat orsakar en mycket hög frekvens av missfall (50%) och allvarliga fosterskador (23-27%) hos det ofödda barnet. Fosterskador som har rapporterats inkluderar missbildningar av öron, ögon, ansikte (kluven läpp/gomspalt), missbildningar i utvecklingen av fingrarna, hjärtat, matstrupen (röret som förbinder svalget med magen), njurarna och nervsystemet (till exempel ryggmärgsbråck (där kotorna i ryggraden inte är ordentligt utvecklade)). Ditt barn kan få en eller flera av dessa missbildningar.

Om du är kvinna och kan bli gravid måste du genomföra ett negativt graviditetstest innan behandlingen startar och du måste följa din läkares anvisningar om preventivmedel. Din läkare kan kräva mer än ett test för att säkerställa att du inte är gravid innan behandlingen startar.

Amning

Ta inte CellCept om du ammar. Det beror på att små mängder av läkemedlet kan passera över till modersmjölken.

Körförmåga och användning av maskiner

Det är inte troligt att CellCept påverkar din förmåga att framföra motorfordon eller använda verktyg eller maskiner.

3. Hur du får CellCept

CellCept ges vanligen av en läkare eller sjuksköterska på sjukhus. Det ges som ett långsamt dropp (infusion) i en ven.

Hur mycket som ska ges

Mängden du ska få beror på vilken typ av transplantat du har fått. Den vanliga dosen framgår nedan. Behandlingen ska fortsätta så länge du behöver förebygga bortstötning av det transplanterade organet.

Njurtransplantat

Vuxna

- Den första dosen ges inom 24 timmar efter transplantationen.
- Dygnsdosen är 2 g av läkemedlet som ges som 2 separata doser.
- Det kommer att ges som 1 g på morgonen och 1 g på kvällen.

Levertransplantat

Vuxna

- Den första dosen ges till dig så snart som möjligt efter transplantationen.
- Du kommer att få läkemedlet i minst 4 dygn.
- Dygnsdosen är 2 g av läkemedlet som ges som 2 separata doser.
- Det kommer att ges som 1 g på morgonen och 1 g på kvällen.
- När du kan svälja kommer du att få läkemedlet via munnen.

Göra iordning läkemedlet

Läkemedlet tillhandahålls som ett pulver. Det behöver blandas med glukos innan det kan användas. Din läkare eller sjuksköterska kommer att göra iordning läkemedlet och ge det till dig. De kommer att följa instruktionerna under avsnitt 7 ”Göra iordning läkemedlet”.

Om du har fått för stor mängd av CellCept

Om du tror att du har fått för mycket läkemedel, tala med din läkare eller sjuksköterska omedelbart.

Om en dos med CellCept inte har givits

Om en dos med CellCept inte har givits kommer den att ges till dig så snart som möjligt. Din behandling kommer sedan att fortsätta på de vanliga tiderna.

Om du slutar att ta CellCept

Sluta inte med CellCept om inte din läkare säger till dig att göra det. Om du slutar behandlingen kan risken öka för att det transplanterade organet stöts bort.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan CellCept orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Tala omedelbart om för en läkare eller sjuksköterska om du märker någon av följande allvarliga biverkningar – du kan behöva akut medicinsk behandling:

- du har tecken på infektion såsom feber eller ont i halsen
- du får oväntade blåmärken eller blödning
- du får hudutslag, svullnad av ansiktet, läpparna, tungan eller halsen med andningssvårigheter – du kan ha fått en allvarlig allergisk reaktion av läkemedlet (såsom anafylaxi, angioödem).

Vanliga biverkningar

Några av de vanligaste biverkningarna är diarré, färre vita eller röda blodkroppar, infektion och kräkningar. Din läkare kommer regelbundet att ta blodprover för att kontrollera förändringar av:

- antalet blodkroppar
- halten av till exempel socker, fett eller kolesterol i blodet.

Bekämpa infektioner

CellCept minskar din kropps försvar. Det förhindrar att du stöter bort transplantatet. Som en konsekvens av detta kommer din kropp inte vara lika bra som tidigare på att bekämpa infektioner. Det betyder att du kan få mer infektioner än normalt. Det inkluderar infektioner i hjärnan, huden, munnen, magen och tarmarna, lungorna och urinvägarna.

Cancer i lymfkörtlarna och huden

Som kan inträffa hos patienter som får denna typ av läkemedel (immunsuppressiva medel), har ett mycket litet antal CellCept-patienter utvecklat cancer i lymfvävnad och hud.

Allmänna oönskade effekter

Du kan få allmänna biverkningar som påverkar hela din kropp. Det inkluderar allvarliga allergiska reaktioner (såsom anafylaxi, angioödem), feber, att du känner dig mycket trött, sömnstörningar, smärtor (såsom i magen, bröstet, leder och muskler samt smärta i samband med urinering), huvudvärk, influensasymtom och svullnad.

Andra oönskade effekter kan inkludera:

Hudbiverkningar såsom:

- akne, munsår, bältros, håravfall, hudutslag, klåda.

Urinvägsbiverkningar såsom:

- njurproblem eller behov av att urinera oftare.

Biverkningar i mag-tarmkanal och mun såsom:

- svullnad av tandköttet och munsår,
- inflammation i bukspottkörteln, tjocktarmen eller magen,
- problem med tarmarna inklusive blödning, leverproblem,
- förstoppning, illamående, matsmältningsbesvär, aptitlöshet, gasspänningar.

Biverkningar i centrala och perifera nervsystemet såsom:

- känsla av dåsighet eller domningar,
- darrningar, muskelryckningar, krampanfall,
- nedstämdhet, förändringar av humör eller tankeverksamhet.

Biverkningar i hjärta och blodkärl såsom:

- förändrat blodtryck, blodpropp, onormal hjärtfrekvens,
- smärta, rodnad och svullnad av blodkärlen där du fått infusionen.

Lungbiverkningar såsom:

- lunginflammation, luftrörskatarr,
- andnöd, hosta vilket kan bero på bronkiektasi (ett tillstånd där luftvägarna är onormalt utvidgade) eller pulmonell fibros (ärrbildning i lungorna). Tala om för din läkare om du utvecklar kvarstående hosta eller andnöd,
- vätska i lungor eller brösthåla,
- problem med bihålorna.

Andra biverkningar såsom:

- viktnedgång, högt blodsocker, blödning, blåmärken.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur CellCept ska förvaras

- Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på kartongen och etiketten på injektionsflaskan (Utg.dat).
- Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning: förvaras vid högst 30°C.
- Beredd lösning och utspädd lösning: förvaras vid 15°C till 30°C.
- Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är mykofenolatmofetil.
- Övriga innehållsämnen är: polysorbat 80, citronsyra, saltsyra, natriumklorid.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

- CellCept tillhandahålls i 20 ml typ I injektionsflaskor av genomskinligt glas med en grå butylgummiprop och aluminiumförslutning med ett snäpplock i plast.
- De finns tillgängliga i förpackningar om 4 injektionsflaskor.

7. Göra iordning läkemedlet

Administreringsätt

CellCept 500 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller ej något antibakteriellt konserveringsmedel, därför måste lösnings- och spädningsprocesserna ske i aseptisk miljö.

Innehållet i CellCept 500 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning injektionsflaskor skall lösas i 14 ml 5% glukos infusionsvätska. Därefter spädes ytterligare med 5% glukos infusionsvätska så att en slutlig koncentration på 6 mg/ml erhålles. För att bereda en 1 grams dos av mykofenolatmofetil behöver lösningarna från 2 injektionsflaskor (ca. 2 x 15 ml) spädas ytterligare med 140 ml 5% glukos infusionsvätska. Om infusionslösningen ej användes direkt efter beredningen så måste infusionen påbörjas inom 3 timmar efter beredningen.

Var noga med att inte låta iordningställt läkemedel komma i ögonen.

- Om det händer, skölj ögonen rikligt med vanligt vatten.

Var noga med att inte låta iordningställt läkemedel komma på huden.

- Om det händer, tvätta området noggrant med tvål och vatten.

CellCept 500 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning kan enbart användas för intravenös (i.v.) infusion. Infusionshastigheten bör anpassas så att en dos på 1 gram ges som infusion under 2 timmar.

CellCept IV lösning får aldrig ges som bolusdos eller snabb intravenös injektion.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare ansvarig för frisläppande av tillverkningsatts:

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Malta

(See United Kingdom)

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

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

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu/>.

Bipacksedel: Information till användaren

CellCept 1 g/5 ml pulver till oral suspension (mykofenolatmofetil)

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad CellCept är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar CellCept
3. Hur du tar CellCept
4. Eventuella biverkningar
5. Hur CellCept ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar
7. Göra iordning läkemedlet

1. Vad CellCept är och vad det används för

Det fullständiga namnet på ditt läkemedel är CellCept 1 g/5 ml pulver till oral suspension.

- I den här bipacksedeln används det kortare namnet CellCept.

CellCept innehåller mykofenolatmofetil.

- Det tillhör en grupp av läkemedel som kallas ”immunsuppressivt medel”.

CellCept används för att hindra kroppen från att avstöta ett transplanterat organ.

- Njure, hjärta eller lever.

CellCept ska användas tillsammans med andra läkemedel.

- Ciklosporin och kortikosteroider.

2. Vad du behöver veta innan du tar CellCept

VARNING

Mykofenolat orsakar fosterskador och missfall. Om du är kvinna och kan bli gravid måste du uppvisa ett negativt graviditetstest innan behandlingen startar och du måste följa din läkares anvisningar om preventivmedel.

Din läkare kommer att prata med dig och ge dig skriftlig information, i synnerhet om de effekter mykofenolat har på foster. Läs informationen noggrant och följ instruktionerna. Om du inte förstår dessa instruktioner till fullo, be läkaren förklara dem igen innan du tar mykofenolat. Se även ytterligare information i detta avsnitt under ”Varningar och försiktighet” och ”Graviditet och amning”.

Ta inte CellCept:

- Om du är allergisk (överkänslig) mot mykofenolatmofetil, mykofenolatsyra eller mot något av övriga innehållsämnen i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- Om du är kvinna och kan bli gravid och inte har genomfört ett negativt graviditetstest innan du får ditt första recept, eftersom mykofenolat orsakar fosterskador och missfall.
- Om du är gravid, planerar att bli gravid eller tror att du kan vara gravid.
- Om du inte använder effektivt preventivmedel (se Graviditet, användning av preventivmedel och amning).
- Om du ammar.

Ta inte detta läkemedel om något av ovanstående gäller för dig. Om du är osäker, tala med din läkare eller apotekspersonal innan du tar CellCept.

Varningar och försiktighet

Tala omedelbart om för din läkare innan du tar CellCept:

- Om du har tecken på infektion såsom feber eller halsont
- Om du har fått något oväntat blåmärke eller blödning
- Om du har eller har haft matsmältningsproblem såsom ett magsår
- Om du har ett sällsynt problem med metabolismen som kallas "fenylketonuri" som är ärftligt
- Om du planerar att bli gravid eller blir gravid under tiden du använder CellCept.

Om något av ovanstående gäller för dig (eller om du är osäker), tala omedelbart med din läkare innan du tar CellCept.

Effekt av solljus

CellCept minskar kroppens försvar. En följd av detta är en ökad risk för hudcancer. Begränsa mängden sol- och UV-ljus som du utsätts för. Gör det genom att:

- bära skyddande kläder som också täcker ditt huvud, nacke, armar och ben
- använda ett solskyddsmedel med hög skyddsfaktor.

Andra läkemedel och CellCept

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel.

Detta inkluderar läkemedel som erhållits utan recept, inklusive örtmediciner. Det beror på att CellCept kan påverka hur vissa andra läkemedel fungerar. Andra läkemedel kan också påverka hur CellCept fungerar.

Tala särskilt om för din läkare eller apotekspersonal om du tar något av följande läkemedel innan du börjar med CellCept:

- azatioprin eller andra läkemedel som nedsätter ditt immunsystem – ges efter en transplantationsoperation
- kolestyramin – används vid behandling av högt kolesterol
- rifampicin – ett antibiotika som används för att förhindra och behandla infektioner såsom tuberkulos (tbc)
- antacida eller protonpumpshämmare – används för problem med syra i magen såsom matsmältningsproblem
- fosfatbindande läkemedel – används av personer med kronisk njursvikt för att minska mängden fosfat som absorberas i blodet
- antibiotika – används för att behandla bakterieinfektioner
- isavukonazol – används för att behandla svampinfektioner
- telmisartan – används för att behandla högt blodtryck.

Vacciner

Om du behöver vaccineras (med levande vacciner) under tiden du tar CellCept, tala med din läkare eller apotekspersonal först. Din läkare måste då ge råd om vilka vacciner du kan få.

Du får inte lämna blod under behandling med CellCept och under minst 6 veckor efter det att behandlingen avslutats. Män får inte donera sperma under behandling med CellCept och under minst

90 dagar efter det att behandlingen avslutats.

CellCept med mat och dryck

Intag av mat och dryck har ingen effekt på behandlingen med CellCept.

Graviditet, användning av preventivmedel och amning

Användning av preventivmedel hos kvinnor som tar CellCept

Om du är kvinna och kan bli gravid måste du alltid använda två effektiva preventivmetoder med CellCept. Det innefattar:

- Innan du börjar ta CellCept
- Under hela behandlingen med CellCept
- Under 6 veckor efter avslutad behandling med CellCept.

Tala med din läkare om de lämpligaste preventivmedlen för dig. Det beror på din egen situation.

Kontakta omedelbart din läkare om du tror att ditt preventivmedel inte fungerat eller om du har glömt att ta dina p-piller.

Kvinnor som uppfyller något av följande kriterier kan inte bli gravida:

- Du har passerat menopaus, d.v.s. fyllt minst 50 år och din sista menstruation var för mer än ett år sedan (om din menstruation upphört p.g.a. behandling mot cancer, finns det en chans att du kan bli gravid)
- Dina äggledare och båda äggstockarna har opererats bort (bilateral salpingo-ooforektomi)
- Din livmoder har opererats bort (hysterektomi)
- Dina äggstockar har slutat fungera (förtidig menopaus som fastställts av en gynekolog)
- Du har fötts med något av följande tillstånd som är sällsynta och som leder till oförmåga att bli gravid: XY genotyp, Turners syndrom eller medfödd avsaknad av livmoder
- Du är barn eller tonåring som ännu inte fått din menstruation.

Användning av preventivmedel hos män som tar CellCept

Du måste alltid använda kondom under behandlingen och i ytterligare 90 dagar efter att du slutat ta CellCept. Om du planerar att skaffa barn kommer din läkare att tala med dig om riskerna och alternativa behandlingar du kan ta för att förhindra att ditt transplanterade organ stöts bort.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, fråga din läkare eller apotekspersonal om råd innan du tar detta läkemedel. Din läkare kommer att prata med dig om riskerna vid graviditet och vilka alternativ du kan ta för att förhindra att ditt transplanterade organ stöts bort om:

- Du planerar att bli gravid.
- Du har hoppat över eller tror att du har hoppat över en menstruation, om du har ovanliga mensblödningar eller om du tror att du är gravid.
- Du har sex utan att använda en säker preventivmetod.

Om du blir gravid under behandlingen med mykofenolat, måste du omedelbart informera din läkare. Fortsätt emellertid att ta CellCept tills du träffat honom eller henne.

Graviditet

Mykofenolat orsakar en mycket hög frekvens av missfall (50%) och allvarliga fosterskador (23-27%) hos det födda barnet. Fosterskador som har rapporterats inkluderar missbildningar av öron, ögon, ansikte (kluven läpp/gomspalt), missbildningar i utvecklingen av fingrarna, hjärtat, matstrupen (röret som förbinder svalget med magen), njurarna och nervsystemet (till exempel ryggmärgsbråck (där kotorna i ryggraden inte är ordenligt utvecklade)). Ditt barn kan få en eller flera av dessa missbildningar.

Om du är kvinna och kan bli gravid måste du genomföra ett negativt graviditetstest innan behandlingen startar och du måste följa din läkares anvisningar om preventivmedel. Din läkare kan

kräva mer än ett test för att säkerställa att du inte är gravid innan behandlingen startar.

Amning

Ta inte CellCept om du ammar. Det beror på att små mängder av läkemedlet kan passera över till modersmjölken.

Körförmåga och användning av maskiner

Det är inte troligt att CellCept påverkar din förmåga att framföra motorfordon eller använda verktyg eller maskiner.

Viktig information om några av innehållsämnen i CellCept

- CellCept innehåller aspartam. Om du har ett sällsynt problem med metabolismen som kallas ”fenyلكetonuri”, tala med din läkare innan du börjar ta detta läkemedel.
- CellCept innehåller sorbitol (en typ av socker). Om du inte tål eller kan smälta vissa sockerarter, tala med din läkare innan du tar denna medicin.

3. Hur du tar CellCept

Ta alltid CellCept enligt läkares anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Hur mycket som ska tas

Mängden du ska ta beror på vilken typ av transplantat du har fått. Den vanliga dosen framgår nedan. Behandlingen ska fortsätta så länge du behöver förebygga bortstötning av det transplanterade organet.

Njurtransplantat

Vuxna

- Den första dosen ges inom 3 dagar efter transplantationen.
- Dygnsdosen är 10 ml suspension (2 g av läkemedlet) som tas som 2 separata doser.
- Ta 5 ml suspension på morgonen och 5 ml suspension på kvällen.

Barn (2 till 18 år)

- Dosen som ges kan variera beroende på barnets storlek.
- Din läkare kommer att bestämma den mest lämpliga dosen baserat på ditt barns längd och vikt (kroppsyta - mätt som kvadratmeter eller ”m²”). Den rekommenderade dosen är 600 mg/m² två gånger dagligen.

Hjärttransplantat

Vuxna

- Den första dosen ges inom 5 dagar efter transplantationen.
- Dygnsdosen är 15 ml suspension (3 g av läkemedlet) som tas som 2 separata doser.
- Ta 7,5 ml suspension på morgonen och 7,5 ml suspension på kvällen.

Barn

- Det finns ingen information om användning av CellCept hos barn med ett hjärttransplantat.

Levertransplantat

Vuxna

- Den första dosen av oralt CellCept kommer du få tidigast 4 dagar efter transplantationen och när du klarar av att svälja läkemedel.
- Dygnsdosen är 15 ml suspension (3 g av läkemedlet) som tas som 2 separata doser.
- Ta 7,5 ml suspension på morgonen och 7,5 ml suspension på kvällen.

Barn

- Det finns ingen information om användning av CellCept hos barn med ett levertransplantat.

Göra iordning läkemedlet

Läkemedlet tillhandahålls som ett pulver. Det behöver blandas med renat vatten innan det används. Apotekspersonal kommer vanligtvis att iordningställa läkemedlet till dig. Om du behöver göra det själv, se avsnitt 7 ”Göra iordning läkemedlet”.

Att ta läkemedlet

Du behöver använda doseringssprutan och flaskadaptern som tillhandahålls med läkemedlet för att mäta upp dosen.

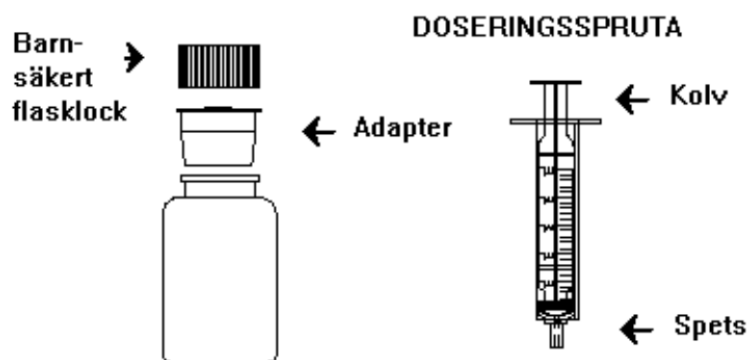
Inandas inte torrt pulver. Undvik också att få det på huden, i munnen eller i näsan.

Var noga med att inte låta färdigblandat läkemedel komma i ögonen.

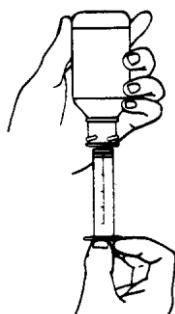
- Om det händer, skölj ögonen med rent vatten.

Var noga med att inte låta färdigblandat läkemedel komma på huden.

- Om det händer, tvätta området noggrant med tvål och vatten.



1. Skaka den stängda flaskan väl i minst 5 sekunder före varje användning.
2. Ta bort den barnsäkra förslutningen.
3. Ta doseringssprutan och skjut in kolven helt mot sprutans spets.
4. Tryck försiktigt in spetsen på doseringssprutan i öppningen på flaskadaptern.
5. Vänd alltsammans upp och ned (flaska och doseringsspruta - se figur nedan).



6. Dra långsamt ut kolven.
 - Fortsätt att dra ut kolven tills önskad mängd läkemedel kommit i sprutan.
7. Vänd tillbaka flaskan med sprutan i upprätt läge.
 - Håll i kroppen på doseringssprutan, dra försiktigt doseringssprutan ur flaskadaptern. Flaskadaptern ska sitta kvar på flaskan.
 - Lägg spetsen på doseringssprutan direkt i munnen och svälj läkemedlet.
 - Blanda inte läkemedlet med någon annan vätska när du sväljer det. Stäng flaskan med den barnsäkra förslutningen efter varje användning.
 - Direkt efter användning – ta isär delarna till doseringssprutan och skölj dem under

rinnande kranvatten. Låt doseringssprutan lufttorka innan den används igen. Använd inte servetter som innehåller lösningsmedel för rengöring. Använd inte torkdukar eller trasor för att torka.

Om du har tagit för stor mängd av CellCept

Om du tar mer CellCept än vad du borde, tala med en läkare eller uppsök sjukhus omedelbart. Gör också det om någon annan av misstag tagit ditt läkemedel. Tag med läkemedelsförpackningen.

Om du har glömt att ta CellCept

Om du glömmet att ta läkemedlet någon gång, ta din dos så snart du kommer ihåg. Fortsätt sedan att ta det på de vanliga tiderna. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta CellCept

Sluta inte ta CellCept om inte din läkare säger till dig att göra det. Om du slutar behandlingen kan risken öka för att det transplanterade organet stöts bort.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan CellCept orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Tala omedelbart om för en läkare om du märker någon av följande allvarliga biverkningar – du kan behöva akut medicinsk behandling:

- du har tecken på infektion såsom feber eller ont i halsen
- du får oväntade blåmärken eller blödning
- du får hudutslag, svullnad av ansiktet, läpparna, tungan eller halsen med andningssvårigheter – du kan ha fått en allvarlig allergisk reaktion av läkemedlet (såsom anafylaxi, angioödem).

Vanliga biverkningar

Några av de vanligaste biverkningarna är diarré, färre vita eller röda blodkroppar, infektion och kräkningar. Din läkare kommer regelbundet att ta blodprover för att kontrollera förändringar av:

- antalet blodkroppar
- halten av till exempel socker, fett eller kolesterol i blodet.

Barn kan möjligen få vissa biverkningar lättare än vuxna. Det inkluderar diarré, infektioner, minskning av antalet vita och röda blodkroppar.

Bekämpa infektioner

CellCept minskar din kropps försvar. Det förhindrar att du stöter bort transplantatet. Som en konsekvens av detta kommer din kropp inte vara lika bra som tidigare på att bekämpa infektioner. Det betyder att du kan få mer infektioner än normalt. Det inkluderar infektioner i hjärnan, huden, munnen, magen och tarmarna, lungorna och urinvägarna.

Cancer i lymfkörtlarna och huden

Som kan inträffa hos patienter som tar denna typ av läkemedel (immunsuppressiva medel), har ett mycket litet antal CellCept-patienter utvecklat cancer i lymfvävnad och hud.

Allmänna oönskade effekter

Du kan få allmänna biverkningar som påverkar hela din kropp. Det inkluderar allvarliga allergiska reaktioner (såsom anafylaxi, angioödem), feber, att du känner dig mycket trött, sömnstörningar, smärtor (såsom i magen, bröstet, leder och muskler samt smärta i samband med urinering), huvudvärk, influensasymtom och svullnad.

Andra oönskade effekter kan inkludera:

Hudbiverkningar såsom:

- akne, munsår, bältros, hudtillväxt, håravfall, hudutslag, klåda.

Urinvägsbiverkningar såsom:

- njurproblem eller behov av att urinera oftare.

Biverkningar i mag-tarmkanal och mun såsom:

- svullnad av tandköttet och munsår,
- inflammation i bukspottkörteln, tjocktarmen eller magen,
- problem med tarmarna inklusive blödning, leverproblem,
- förstoppning, illamående, matsmältningsbesvär, aptitlöshet, gasspänningar.

Biverkningar i centrala och perifera nervsystemet såsom:

- känsla av yrsel, dåsighet eller domningar,
- darrningar, muskelryckningar, krampanfall,
- ångestkänsla eller nedstämdhet, förändringar av humör eller tankeverksamhet.

Biverkningar i hjärta och blodkärl såsom:

- förändrat blodtryck, onormal hjärtfrekvens, utvidgning av blodkärl.

Lungbiverkningar såsom:

- lunginflammation, luftrörskatarr,
- andnöd, hosta vilket kan bero på bronkiektasi (ett tillstånd där luftvägarna är onormalt utvidgade) eller pulmonell fibros (ärrbildning i lungorna). Tala om för din läkare om du utvecklar kvarstående hosta eller andnöd,
- vätska i lungor eller brösthåla,
- problem med bihålorna.

Andra biverkningar såsom:

- viktnedgång, gikt, högt blodsocker, blödning, blåmärken.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur CellCept ska förvaras

- Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på kartongen och flasketiketten (Utg.dat).
- Hållbarhet för färdigberedd suspension är 2 månader. Utgångsdatum noteras av apotekspersonalen i rutan vid "Anv. före" på flasketiketten. Använd ej suspensionen efter detta utgångsdatum.
- Pulver till oral suspension: förvaras vid högst 30°C.
- Färdigberedd suspension: förvaras vid högst 30°C.
- Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är mykofenolatmofetil.
- Övriga innehållsämnen är sorbitol, kiseldioxid (kolloidal, vattenfri), natriumcitrat, lecitin från sojaböna, fruktarom, xantangummi, aspartam* (E951), metylparahydroxibensoat (E218), citronsyra (vattenfri)
*innehåller fenylalanin motsvarande 2,78 mg/5 ml suspension.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

- Varje flaska med 110 g pulver till oral suspension innehåller 35 g mykofenolatmofetil. Bereds med 94 ml renat vatten. Färdigberedd är volymen för suspensionen 175 ml vilket ger en användbar volym på 160 – 165 ml. 5 ml av den färdigberedda suspensionen innehåller 1 g mykofenolatmofetil.
- En flaskadapter och 2 orala dossprutor medföljer.

7. Göra iordning läkemedlet

Apotekspersonal kommer vanligtvis att göra iordning läkemedlet till dig. Om du behöver göra det själv, följ instruktionerna nedan:

Andas inte in torrt pulver. Undvik också att få det på huden, i munnen eller i näsan.

Var noga med att inte låta färdigblandat läkemedel komma i ögonen.

- Om det händer, skölj ögonen med vanligt vatten.

Var noga med att inte låta färdigblandat läkemedel komma på huden.

- Om det händer, tvätta området noggrant med tvål och vatten.

1. Knacka flera gånger i botten på den stängda flaskan för att frisätta pulvret.
2. Mät upp 94 ml renat vatten i ett mätglas.
3. Tillsätt ungefär hälften av det renade vattnet till flaskan.
 - Skaka den stängda flaskan väl i cirka 1 minut.
4. Tillsätt resten av vattnet.
 - Skaka den stängda flaskan väl i ytterligare cirka 1 minut.
5. Ta bort den barnsäkra förslutningen och tryck ner flaskadaptern i flaskhalsen.
6. Stäng flaskan ordentligt med den barnsäkra förslutningen.
 - Detta garanterar rätt läge för flaskadaptern i flaskan och en barnsäker förslutning.
7. Notera utgångsdatum för det färdigblandade läkemedlet på flaskans etikett.
 - Hållbarhet för färdigblandat läkemedel är 2 månader.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare ansvarig för frisläppande av tillverkningsats:

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

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

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

United Kingdom

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

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu/>.

Bipacksedel: Information till användaren

CellCept 500 mg filmdragerade tabletter (mykofenolatmofetil)

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad CellCept är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar CellCept
3. Hur du tar CellCept
4. Eventuella biverkningar
5. Hur CellCept ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad CellCept är och vad det används för

Det fullständiga namnet på ditt läkemedel är CellCept 500 mg filmdragerade tabletter.

- I den här bipacksedeln används det kortare namnet CellCept.

CellCept innehåller mykofenolatmofetil.

- Det tillhör en grupp av läkemedel som kallas ”immunsuppressivt medel”.

CellCept används för att hindra kroppen från att avstöta ett transplanterat organ.

- Njure, hjärta eller lever.

CellCept ska användas tillsammans med andra läkemedel:

- Ciklosporin och kortikosteroider.

2. Vad du behöver veta innan du tar CellCept

VARNING

Mykofenolat orsakar fosterskador och missfall. Om du är kvinna och kan bli gravid måste du uppvisa ett negativt graviditetstest innan behandlingen startar och du måste följa din läkares anvisningar om preventivmedel.

Din läkare kommer att prata med dig och ge dig skriftlig information, i synnerhet om de effekter mykofenolat har på foster. Läs informationen noggrant och följ instruktionerna. Om du inte förstår dessa instruktioner till fullo, be läkaren förklara dem igen innan du tar mykofenolat. Se även ytterligare information i detta avsnitt under ”Varningar och försiktighet” och ”Graviditet och amning”.

Ta inte CellCept:

- Om du är allergisk (överkänslig) mot mykofenolatmofetil, mykofenolatsyra eller mot något av övriga innehållsämnen i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- Om du är kvinna och kan bli gravid och inte har genomfört ett negativt graviditetstest innan du får ditt första recept, eftersom mykofenolat orsakar fosterskador och missfall.
- Om du är gravid, planerar att bli gravid eller tror att du kan vara gravid.
- Om du inte använder effektivt preventivmedel (se Graviditet, användning av preventivmedel och amning).
- Om du ammar.

Ta inte detta läkemedel om något av ovanstående gäller för dig. Om du är osäker, tala med din läkare eller apotekspersonal innan du tar CellCept.

Varningar och försiktighet

Tala omedelbart om för din läkare innan du tar CellCept:

- Om du har tecken på infektion såsom feber eller halsont
- Om du har fått något oväntat blåmärke eller blödning
- Om du har eller har haft matsmältningsproblem såsom ett magsår
- Om du planerar att bli gravid eller blir gravid under tiden du använder CellCept.

Om något av ovanstående gäller för dig (eller om du är osäker), tala omedelbart med din läkare innan du tar CellCept.

Effekt av solljus

CellCept minskar kroppens försvar. En följd av detta är en ökad risk för hudcancer. Begränsa mängden sol- och UV-ljus som du utsätts för. Gör det genom att:

- bära skyddande kläder som också täcker ditt huvud, nacke, armar och ben
- använda ett solskyddsmedel med hög skyddsfaktor.

Andra läkemedel och CellCept

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel. Detta inkluderar läkemedel som erhållits utan recept, inklusive örtmediciner. Det beror på att CellCept kan påverka hur vissa andra läkemedel fungerar. Andra läkemedel kan också påverka hur CellCept fungerar.

Tala särskilt om för din läkare eller apotekspersonal om du tar något av följande läkemedel innan du börjar med CellCept:

- azatioprin eller andra läkemedel som nedsätter ditt immunsystem – ges efter en transplanteringsoperation
- kolestyramin – används vid behandling av högt kolesterol
- rifampicin – ett antibiotika som används för att förhindra och behandla infektioner såsom tuberkulos (tbc)
- antacida eller protonpumpshämmare – används för problem med syra i magen såsom matsmältningsproblem
- fosfatbindande läkemedel – används av personer med kronisk njursvikt för att minska mängden fosfat som absorberas i blodet
- antibiotika – används för att behandla bakterieinfektioner
- isavukonazol – används för att behandla svampinfektioner
- telmisartan – används för att behandla högt blodtryck.

Vacciner

Om du behöver vaccineras (med levande vacciner) under tiden du tar CellCept, tala med din läkare eller apotekspersonal först. Din läkare måste då ge råd om vilka vacciner du kan få.

Du får inte lämna blod under behandling med CellCept och under minst 6 veckor efter det att behandlingen avslutats. Män får inte donera sperma under behandling med CellCept och under minst

90 dagar efter det att behandlingen avslutats.

CellCept med mat och dryck

Intag av mat och dryck har ingen effekt på behandlingen med CellCept.

Graviditet, användning av preventivmedel och amning

Användning av preventivmedel hos kvinnor som tar CellCept

Om du är kvinna och kan bli gravid måste du alltid använda två effektiva preventivmetoder med CellCept. Det innefattar:

- Innan du börjar ta CellCept
- Under hela behandlingen med CellCept
- Under 6 veckor efter avslutad behandling med CellCept.

Tala med din läkare om de lämpligaste preventivmedlen för dig. Det beror på din egen situation.

Kontakta omedelbart din läkare om du tror att ditt preventivmedel inte fungerat eller om du har glömt att ta dina p-piller.

Kvinnor som uppfyller något av följande kriterier kan inte bli gravida:

- Du har passerat menopaus, d.v.s. fyllt minst 50 år och din sista menstruation var för mer än ett år sedan (om din menstruation upphört p.g.a. behandling mot cancer, finns det en chans att du kan bli gravid)
- Dina äggledare och båda äggstockarna har opererats bort (bilateral salpingo-ooforektomi)
- Din livmoder har opererats bort (hysterektomi)
- Dina äggstockar har slutat fungera (förtidig menopaus som fastställts av en gynekolog)
- Du har fötts med något av följande tillstånd som är sällsynta och som leder till oförmåga att bli gravid: XY genotyp, Turners syndrom eller medfödd avsaknad av livmoder
- Du är barn eller tonåring som ännu inte fått din menstruation.

Användning av preventivmedel hos män som tar CellCept

Du måste alltid använda kondom under behandlingen och i ytterligare 90 dagar efter att du slutat ta CellCept. Om du planerar att skaffa barn kommer din läkare att tala med dig om riskerna och alternativa behandlingar du kan ta för att förhindra att ditt transplanterade organ stöts bort.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, fråga din läkare eller apotekspersonal om råd innan du tar detta läkemedel. Din läkare kommer att prata med dig om riskerna vid graviditet och vilka alternativ du kan ta för att förhindra att ditt transplanterade organ stöts bort om:

- Du planerar att bli gravid.
- Du har hoppat över eller tror att du har hoppat över en menstruation, om du har ovanliga mensblödningar eller om du tror att du är gravid.
- Du har sex utan att använda en säker preventivmetod.

Om du blir gravid under behandlingen med mykofenolat, måste du omedelbart informera din läkare. Fortsätt emellertid att ta CellCept tills du träffat honom eller henne.

Graviditet

Mykofenolat orsakar en mycket hög frekvens av missfall (50%) och allvarliga fosterskador (23-27%) hos det födda barnet. Fosterskador som har rapporterats inkluderar missbildningar av öron, ögon, ansikte (kluven läpp/gomspalt), missbildningar i utvecklingen av fingrarna, hjärtat, matstrupen (röret som förbinder svalget med magen), njurarna och nervsystemet (till exempel ryggmärgsbråck (där kotorna i ryggraden inte är ordenligt utvecklade)). Ditt barn kan få en eller flera av dessa missbildningar.

Om du är kvinna och kan bli gravid måste du genomföra ett negativt graviditetstest innan behandlingen startar och du måste följa din läkares anvisningar om preventivmedel. Din läkare kan

kräva mer än ett test för att säkerställa att du inte är gravid innan behandlingen startar.

Amning

Ta inte CellCept om du ammar. Det beror på att små mängder av läkemedlet kan passera över till modersmjölken.

Körförmåga och användning av maskiner

Det är inte troligt att CellCept påverkar din förmåga att framföra motorfordon eller använda verktyg eller maskiner.

3. Hur du tar CellCept

Ta alltid CellCept enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Hur mycket som ska tas

Mängden du ska ta beror på vilken typ av transplantat du har fått. Den vanliga dosen framgår nedan. Behandlingen ska fortsätta så länge du behöver förebygga bortstötning av det transplanterade organet.

Njurtransplantat

Vuxna

- Den första dosen ges inom 3 dagar efter transplantationen.
- Dygnsdosen är 4 tabletter (2 g av läkemedlet) som tas som 2 separata doser.
- Ta 2 tabletter på morgonen och 2 tabletter på kvällen.

Barn (2 till 18 år)

- Dosen som ges kan variera beroende på barnets storlek.
- Din läkare kommer att bestämma den mest lämpliga dosen baserat på ditt barns längd och vikt (kroppsyta - mätt som kvadratmeter eller "m²"). Den rekommenderade dosen är 600 mg/m² två gånger dagligen.

Hjärttransplantat

Vuxna

- Den första dosen ges inom 5 dagar efter transplantationen.
- Dygnsdosen är 6 tabletter (3 g av läkemedlet) som tas som 2 separata doser.
- Ta 3 tabletter på morgonen och 3 tabletter på kvällen.

Barn

- Det finns ingen information om användning av CellCept hos barn med ett hjärttransplantat.

Levertransplantat

Vuxna

- Den första dosen av oralt CellCept kommer du få tidigast 4 dagar efter transplantationen och när du klarar av att svälja läkemedel.
- Dygnsdosen är 6 tabletter (3 g av läkemedlet) som tas som 2 separata doser.
- Ta 3 tabletter på morgonen och 3 tabletter på kvällen.

Barn

- Det finns ingen information om användning av CellCept hos barn med ett levertransplantat.

Att ta läkemedlet

- Svälj dina tabletter hela tillsammans med ett glas vatten.
- Bryt eller krossa dem inte.

Om du har tagit för stor mängd av CellCept

Om du tar mer CellCept än vad du borde, tala med en läkare eller uppsök sjukhus omedelbart. Gör också det om någon annan av misstag tagit ditt läkemedel. Tag med läkemedelsförpackningen.

Om du har glömt att ta CellCept

Om du glömmet att ta läkemedlet någon gång, ta din dos så snart du kommer ihåg. Fortsätt sedan att ta det på de vanliga tiderna. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta CellCept

Sluta inte ta CellCept om inte din läkare säger till dig att göra det. Om du slutar behandlingen kan risken öka för att det transplanterade organet stöts bort.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan CellCept orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Tala omedelbart om för en läkare om du märker någon av följande allvarliga biverkningar – du kan behöva akut medicinsk behandling:

- du har tecken på infektion såsom feber eller ont i halsen
- du får oväntade blåmärken eller blödning
- du får hudutslag, svullnad av ansiktet, läpparna, tungan eller halsen med andningssvårigheter – du kan ha fått en allvarlig allergisk reaktion av läkemedlet (såsom anafylaxi, angioödem).

Vanliga biverkningar

Några av de vanligaste biverkningarna är diarré, färre vita eller röda blodkroppar, infektion och kräkningar. Din läkare kommer regelbundet att ta blodprover för att kontrollera förändringar av:

- antalet blodkroppar
- halten av till exempel socker, fett eller kolesterol i blodet.

Barn kan möjligen få vissa biverkningar lättare än vuxna. Det inkluderar diarré, infektioner, minskning av antalet vita och röda blodkroppar.

Bekämpa infektioner

CellCept minskar din kropps försvar. Det förhindrar att du stöter bort transplantatet. Som en konsekvens av detta kommer din kropp inte vara lika bra som tidigare på att bekämpa infektioner. Det betyder att du kan få mer infektioner än normalt. Det inkluderar infektioner i hjärnan, huden, munnen, magen och tarmarna, lungorna och urinvägarna.

Cancer i lymfkörtlarna och huden

Som kan inträffa hos patienter som tar denna typ av läkemedel (immunsuppressiva medel), har ett mycket litet antal CellCept-patienter utvecklat cancer i lymfvävnad och hud.

Allmänna oönskade effekter

Du kan få allmänna biverkningar som påverkar hela din kropp. Det inkluderar allvarliga allergiska reaktioner (såsom anafylaxi, angioödem), feber, att du känner dig mycket trött, sömnstörningar, smärtor (såsom i magen, bröstet, leder och muskler samt smärta i samband med urinering), huvudvärk, influensasymtom och svullnad.

Andra oönskade effekter kan inkludera:

Hudbiverkningar såsom:

- akne, munsår, bältros, hudtillväxt, håravfall, hudutslag, klåda.

Urinvägsbiverkningar såsom:

- njurproblem eller behov av att urinera oftare.

Biverkningar i mag-tarmkanal och mun såsom:

- svullnad av tandköttet och munsår,
- inflammation i bukspottkörteln, tjocktarmen eller magen,
- problem med tarmarna inklusive blödning, leverproblem,
- förstoppning, illamående, matsmältningsbesvär, aptitlöshet, gasspänningar.

Biverkningar i centrala och perifera nervsystemet såsom:

- känsla av yrsel, dåsighet eller domningar,
- dartringar, muskelryckningar, krampanfall,
- ångestkänsla eller nedstämdhet, förändringar av humör eller tankeverksamhet.

Biverkningar i hjärta och blodkärl såsom:

- förändrat blodtryck, onormal hjärtfrekvens, utvidgning av blodkärl.

Lungbiverkningar såsom:

- lunginflammation, luftrörskatarr,
- andnöd, hosta vilket kan bero på bronkiektasi (ett tillstånd där luftvägarna är onormalt utvidgade) eller pulmonell fibros (ärrbildning i lungorna). Tala om för din läkare om du utvecklar kvarstående hosta eller andnöd,
- vätska i lungor eller brösthåla,
- problem med bihålorna.

Andra biverkningar såsom:

- viktnedgång, gikt, högt blodsocker, blödning, blåmärken.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur CellCept ska förvaras

- Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på kartongen (Utg.dat).
- Förvaras vid högst 30°C.
- Förvaras i ytterkartongen. Ljuskänsligt.
- Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är mykofenolatmofetil.
- Övriga innehållsämnen är:
 - CellCept tabletter: mikrokristallin cellulosa, polyvidon (K-90), kroskarmellosnatrium, magnesiumstearat
 - tablethölje: hydroxipropylmetylcellulosa, hydroxipropylcellulosa, titandioxid (E171), polyetylglykol 400, indigokarmin aluminiumpigment (E132), röd järnoxid (E172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

- CellCept tabletter är lavendelfärgade och välvda. De har ”CellCept 500” präglad på ena sidan och ” ROCHE” på den andra sidan.
- De finns tillgängliga i förpackningar med 50 eller 150 tabletter (båda med blisterkartor om 10 tabletter).

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare ansvarig för frisläppande av tillverkningsatts:

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

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

Danmark

Roche 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

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

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

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: + 385 1 47 22 333

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 Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

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

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu/>.