

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

CellCept 250 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula sadrži 250 mg mofetilmikofenolata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsule, tvrde (kapsule)

Duguljasta, plavo-smeđa kapsula s crnim natpisom „CellCept 250“ na kapici kapsule i „Roche“ na tijelu kapsule.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

CellCept je indiciran u kombinaciji s ciklosporinom i kortikosteroidima za profilaksu akutnog odbacivanja presatka u primatelja alogenog bubrežnog, srčanog ili jetrenog presatka.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje smiju započeti i voditi liječnici specijalisti odgovarajuće kvalificirani u području transplantacijske medicine.

Doziranje

Primjena kod presađivanja bubrega

Odrasli

Liječenje mora započeti unutar 72 sata nakon presađivanja. Preporučena doza za bolesnike s presađenim bubregom iznosi 1 g dvaput dnevno (dnevna doza od 2 g).

Pedijatrijska populacija u dobi od 2 do 18 godina

Preporučena doza mofetilmikofenolata iznosi 600 mg/m², primijenjena peroralno dvaput dnevno (najviše 2 g dnevno). Kapsule se smiju propisivati samo bolesnicima tjelesne površine od najmanje 1,25 m². Bolesnicima tjelesne površine od 1,25 do 1,5 m² mogu se propisivati mofetilmikofenolat kapsule u dozi od 750 mg dvaput dnevno (dnevna doza od 1,5 g). Bolesnicima tjelesne površine veće od 1,5 m² mogu se propisivati mofetilmikofenolat kapsule u dozi od 1 g dvaput dnevno (dnevna doza od 2 g). Budući da su neke nuspojave u ovoj dobnoj skupini (vidjeti dio 4.8) češće nego u odraslih, možda će biti potrebno privremeno smanjiti dozu ili prekinuti liječenje, za što treba uzeti u obzir relevantne kliničke faktore, uključujući težinu reakcije.

Pedijatrijska populacija u dobi < 2 godine

Postoje ograničeni podaci o sigurnosti i djelotvornosti u djece mlađe od 2 godine. Ti podaci nisu dovoljni da bi se dale preporuke o dozi, pa se primjena u ovoj dobnoj skupini ne preporučuje.

Primjena kod presađivanja srca

Odrasli

Liječenje mora započeti unutar 5 dana nakon presađivanja. Preporučena doza za bolesnike s presađenim srcem iznosi 1,5 g dvaput dnevno (dnevna doza od 3 g).

Pedijatrijska populacija

Nisu dostupni podaci za pedijatrijske bolesnike s presađenim srcem.

Primjena kod presađivanja jetre

Odrasli

Intravenski (i.v.) oblik lijeka CellCept mora se primjenjivati prva 4 dana nakon presađivanja jetre, a s primjenom CellCept kapsula treba započeti čim to dozvoljava bolesnikovo stanje. Preporučena oralna doza za bolesnike s presađenom jetrom iznosi 1,5 g dvaput dnevno (dnevna doza od 3 g).

Pedijatrijska populacija

Nisu dostupni podaci za pedijatrijske bolesnike s presađenom jetrom.

Primjena u posebnim populacijama

Starije osobe

Za starije se osobe preporučuje doza od 1 g dvaput dnevno ako im je presađen bubreg te 1,5 g dvaput dnevno ako im je presađeno srce ili jetra.

Oštećenje bubrežne funkcije

Kod bolesnika s presađenim bubregom i teškim kroničnim oštećenjem bubrežne funkcije (brzina glomerularne filtracije $< 25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) izvan neposrednog postoperativnog razdoblja moraju se izbjegavati doze veće od 1 g primijenjene dvaput dnevno. Takve bolesnike potrebno je pažljivo nadzirati. Kod bolesnika kod kojih nakon presađivanja dolazi do odgođene funkcije presađenog bubrega nisu potrebne prilagodbe terapijske doze (vidjeti dio 5.2). Za bolesnike s presađenim srcem ili jetrom i teškim kroničnim oštećenjem bubrežne funkcije podaci nisu dostupni.

Teško oštećenje jetrene funkcije

Nisu potrebne prilagodbe terapijske doze kod bolesnika s presađenim bubregom i teškom bolešću jetrenog parenhima. Nisu dostupni podaci za bolesnike s presađenim srcem i teškom bolešću jetrenog parenhima.

Liječenje tijekom epizoda odbacivanja

Mikofenolatna kiselina (engl. *mycophenolic acid*, MPA) je aktivni metabolit mofetilmikofenolata. Odbacivanje presađenog bubrega ne dovodi do promjena u farmakokinetici MPA pa nije potrebno smanjiti dozu ni prekinuti primjenu lijeka CellCept. Ne postoji osnova za promjenu terapijske doze lijeka CellCept nakon odbacivanja presađenog srca. Farmakokinetički podaci za slučaj odbacivanja presađene jetre nisu dostupni.

Pedijatrijska populacija

Nema dostupnih podataka o liječenju prvog ili ponovnog odbacivanja presatka u pedijatrijskih bolesnika.

Način primjene

Za peroralnu primjenu

Mjere opreza koje treba poduzeti prije rukovanja lijekom ili njegove primjene

Budući da je mofetilmikofenolat pokazao teratogene učinke kod štakora i kunića, kapsule se ne smiju otvarati ni drobiti, kako bi se izbjeglo udisanje ili izravan kontakt kože ili sluznica s praškom

sadržanim u kapsulama. Ako dođe do kontakta, treba temeljito oprati zahvaćeno područje vodom i sapunom, a oči isprati običnom vodom.

4.3 Kontraindikacije

- CellCept se ne smije davati bolesnicima s preosjetljivošću na mofetilmikofenolat, mikofenolatnu kiselinu ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1. Primijećene su reakcije preosjetljivosti na CellCept (vidjeti dio 4.8).
- CellCept se ne smije davati ženama reproduktivne dobi koje ne koriste visoko učinkovite metode kontracepcije (vidjeti dio 4.6).
- Liječenje lijekom CellCept ne smije se započeti kod žena reproduktivne dobi bez predočenja nalaza testa na trudnoću kako bi se isključila mogućnost nehotečajne primjene u trudnoći (vidjeti dio 4.6).
- CellCept se ne smije koristiti u trudnoći, osim ako ne postoji prikladno alternativno liječenje kojim bi se spriječilo odbacivanje presatka (vidjeti dio 4.6).
- Cellcept se ne smije davati dojiljama (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Novotvorine

Bolesnici koji primaju imunosupresivnu terapiju koja obuhvaća kombinaciju lijekova, uključujući CellCept, izloženi su povećanom riziku od nastajanja limfoma i drugih zloćudnih bolesti, osobito kože (vidjeti dio 4.8). Čini se da je rizik vezan uz intenzitet i trajanje imunosupresije, a ne uz primjenu nekog određenog lijeka. Da bi se umanjio rizik od karcinoma kože, potrebno je ograničiti izlaganje sunčevoj svjetlosti i UV zrakama nošenjem zaštitne odjeće i upotrebom kreme za zaštitu od sunca s visokim zaštitnim faktorom.

Infekcije

Bolesnici liječeni imunosupresivima, uključujući i CellCept, imaju povećani rizik za oportunističke infekcije (bakterijske, gljivične, virusne i protozoalne), infekcije koje mogu imati smrtni ishod i sepsu (vidjeti dio 4.8). Takve infekcije uključuju reaktivaciju latentnih virusa, poput reaktivacije hepatitisa B ili hepatitisa C i infekcije uzrokovane polioima virusima (nefropatija povezana s BK virusom, progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML) povezana s JC virusom). Prijavljeni su slučajevi hepatitisa kao posljedice reaktivacije hepatitisa B ili hepatitisa C u nositelja virusa liječenih imunosupresivima. Te su infekcije često povezane s visokim ukupnim imunosupresivnim opterećenjem i mogu dovesti do ozbiljnih ili smrtonosnih stanja koja liječnici moraju uzeti u obzir u diferencijalnoj dijagnostici kod imunosuprimiranih bolesnika s pogoršavajućom bubrežnom funkcijom ili neurološkim simptomima. Mikofenolatna kiselina ima citostatski učinak na B- i T-limfocite pa bolest COVID-19 može imati teži oblik te je potrebno razmotriti odgovarajuće kliničke korake.

Prijavljeni su slučajevi hipogamaglobulinemije povezani s rekurentnim infekcijama kod bolesnika koji su primali CellCept u kombinaciji s drugim imunosupresivima. U nekima od tih slučajeva zamjena lijeka CellCept drugim imunosupresivom rezultirala je vraćanjem razine serumskog IgG-a na normalu. Bolesnicima koji uzimaju CellCept i razviju rekurentne infekcije moraju se izmjeriti vrijednosti serumskih imunoglobulina. U slučajevima održane, klinički relevantne hipogamaglobulinemije, moraju se razmotriti odgovarajuće kliničke radnje uzimajući u obzir potentne citostatske učinke koje mikofenolatna kiselina ima na T- i B-limfocite.

Objavljeni su izvještaji o bronhiektazijama u odraslih i djece koji su primili CellCept u kombinaciji s drugim imunosupresivima. U nekima od tih slučajeva zamjena lijeka CellCept drugim imunosupresivom rezultirala je ublažavanjem respiratornih simptoma. Rizik od nastanka

bronhiektazija može biti povezan s hipogamaglobulinemijom ili s izravnim učinkom na pluća. Također postoje izolirani izvještaji o intersticijskoj bolesti pluća i plućnoj fibrozi, od kojih su neke bile sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.8). Preporučuje se preispitati bolesnike koji razviju perzistentne plućne simptome, kao što su kašalj i dispneja.

Poremećaji krvi i imunološkog sustava

Bolesnike koji primaju CellCept potrebno je pažljivo nadzirati kako bi se opazili znakovi neutropenije, koju može izazvati sam CellCept, lijekovi koji se istodobno primjenjuju, virusne infekcije ili kombinacija tih uzroka. Kod bolesnika koji uzimaju CellCept potrebno je raditi kompletnu krvnu sliku jedanput tjedno tijekom prvog mjeseca, dva puta mjesečno tijekom drugog i trećeg mjeseca liječenja, a zatim jedanput mjesečno tijekom prve godine. Ako se pojavi neutropenija (apsolutni broj neutrofila < $1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$), možda će biti primjereno privremeno ili potpuno prekinuti primjenu lijeka CellCept.

Prijavljeni su slučajevi izolirane aplazije eritrocita (engl. *Pure Red Cell Aplasia*, PRCA) kod bolesnika liječenih lijekom CellCept u kombinaciji s drugim immunosupresivima. Način na koji mofetilmikofenolat uzrokuje izoliranu aplaziju eritrocita nije poznat. Smanjenje doze ili prestanak liječenja lijekom CellCept može dovesti do povlačenja izolirane aplazije eritrocita. U transplantiranih primatelja, promjene u liječenju lijekom CellCept smiju se poduzeti samo pod odgovarajućim nadzorom kako bi se smanjio rizik od odbacivanja presatka (vidjeti dio 4.8).

Bolesnike koji primaju CellCept potrebno je uputiti da odmah prijave bilo koji znak infekcije, neočekivanu pojavu modrica, krvarenje ili bilo koju drugu manifestaciju zatajivanja koštane srži.

Bolesnike je potrebno upozoriti da će tijekom liječenja lijekom CellCept cijepljenje možda biti manje učinkovito te da moraju izbjegavati primjenu živog atenuiranog cjepiva (vidjeti dio 4.5). Cjepivo protiv gripe može biti korisno. Liječnici koji ga propisuju moraju se pridržavati državnih smjernica za cijepljenje protiv gripe.

Poremećaji probavnog sustava

Primjena lijeka CellCept povezuje se s povećanom incidencijom štetnih događaja vezanih uz probavni sustav, uključujući manje česte pojave ulkusa gastrointestinalnog trakta, krvarenja i perforacije. Kod bolesnika s aktivnom ozbiljnom bolešću probavnog sustava CellCept se mora primjenjivati s oprezom.

CellCept je inhibitor IMPDH (inozin monofosfat dehidrogenaze). Stoga treba izbjegavati njegovu primjenu kod bolesnika s rijetkim nasljednim nedostatkom hipoksantin gvanin fosforibozil transferaze (HGPRT) poput Lesch-Nyhanova i Kelley-Seegmillerova sindroma.

Interakcije

Potreban je oprez kada se kombinirana terapija prebacuje s protokola koji sadrže immunosupresive koji interferiraju s enterohepatičnom recirkulacijom MPA (npr. ciklosporin), na druge lijekove koji nemaju takav učinak (npr. takrolimus, sirolimus, belatacept) ili obratno, jer to može dovesti do promjena u izloženosti MPA u. Lijekove koji interferiraju s enterohepatičnom cirkulacijom MPA (npr. kolestiramin, antibiotici) treba primjenjivati uz oprez jer mogu sniziti plazmatske razine i djelotvornost lijeka CellCept (vidjeti također dio 4.5). Možda će biti primjereno provesti terapijsko praćenje koncentracije MPA kod prelaska na drugu kombiniranu terapiju (npr. s ciklosporina na takrolimus ili obrnuto) ili kako bi se osigurala odgovarajuća immunosupresija u bolesnika s visokim imunološkim rizikom (npr. rizik od odbacivanja presatka, liječenje antibioticima, dodavanje ili prekid primjene lijeka koji uzrokuje interakciju).

Ne preporučuje se primjenjivati CellCept istodobno s azatioprinom jer njihova istodobna primjena nije ispitana.

Omjer rizika i koristi primjene mofetilmikofenolata u kombinaciji sa sirolimusom nije ustanovljen (vidjeti i dio 4.5).

Posebne populacije

U usporedbi s mlađim osobama, kod starijih bolesnika može postojati povećan rizik od štetnih događaja, kao što su određene infekcije (uključujući tkivno invazivnu citomegalovirusnu bolest), a potencijalno i gastrointestinalno krvarenje te plućni edem (vidjeti dio 4.8).

Teratogeni učinci

Mikofenolat ima snažan teratogen učinak u ljudi. Nakon izlaganja mofetilmikofenolatu tijekom trudnoće prijavljeni su spontani pobačaj (stopa od 45% do 49%) i kongenitalne malformacije (procijenjena stopa od 23% do 27%). Stoga je CellCept kontraindiciran tijekom trudnoće, osim ako ne postoje prikladni alternativni načini liječenja kojima bi se spriječilo odbacivanje presatka. Žene reproduktivne dobi mora se upoznati s rizicima i upozoriti da se pridržavaju preporuka navedenih u dijelu 4.6 (npr. korištenja kontracepcijskih metoda, provođenja testova na trudnoću) prije, tijekom i nakon liječenja lijekom CellCept. Liječnici se moraju pobrinuti da žene koje uzimaju mikofenolat razumiju rizik od štetnih učinaka na dijete, potrebu za učinkovitom kontracepcijom i potrebu da se odmah posavjetuju sa svojim liječnikom ako postoji mogućnost trudnoće.

Kontracepcija (vidjeti dio 4.6)

Zbog robusnih kliničkih dokaza koji ukazuju na visok rizik od pobačaja i kongenitalnih malformacija kada se mofetilmikofenolat primjenjuje tijekom trudnoće, potrebno je poduzeti sve mjere kako bi se izbjegla trudnoća tijekom liječenja. Stoga žene reproduktivne dobi moraju prije započinjanja liječenja, tijekom liječenja i još šest tjedana nakon prekida liječenja lijekom CellCept koristiti najmanje jedan pouzdan oblik kontracepcije (vidjeti dio 4.3), osim ako je kao metoda kontracepcije odabrana apstinencija. Prednost se daje istodobnoj uporabi dvaju komplementarnih oblika kontracepcije kako bi se minimizirala mogućnost neučinkovitosti kontraceptiva i neplanirane trudnoće.

Za savjete o kontracepciji za muškarce vidjeti dio 4.6.

Edukacijski materijali

Kako bi se bolesnicima pomoglo izbjeći izlaganje ploda mikofenolatu i kako bi im se pružile dodatne važne sigurnosne informacije, nositelj odobrenja će zdravstvenim radnicima dostaviti edukacijske materijale. U edukacijskim će se materijalima naglasiti upozorenje o teratogenosti mikofenolata, dati savjeti o kontracepciji prije početka liječenja te upozoriti na potrebu za provođenjem testova na trudnoću. Liječnici moraju ženama reproduktivne dobi, a po potrebi i bolesnicima muškoga spola, pružiti cjelovite informacije o teratogenom riziku i mjerama za sprječavanje trudnoće.

Dodatne mjere opreza

Bolesnici ne smiju darivati krv tijekom liječenja ili najmanje 6 tjedana nakon prekida primjene mikofenolata. Muškarci ne smiju donirati spermu tijekom liječenja ili 90 dana nakon prekida primjene mikofenolata.

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Aciklovir

Veće koncentracije aciklovira u plazmi primijećene su prilikom primjene mofetilmikofenolata s aciklovirom, u odnosu na primjenu aciklovira zasebno. Promjene u farmakokinetici mikofenolglukuronida (MPAG-a) (fenolni glukuronid MPA) bile su minimalne (MPAG se povećao za 8%) i nisu se smatrale klinički značajnima. Budući da se kod oštećenja funkcije bubrega koncentracije MPAG-a u plazmi povećavaju kao i koncentracije aciklovira, moguće je da se mofetilmikofenolat i aciklovir, ili njegovi predlijekovi, npr. valaciclovir, natječu za tubularno izlučivanje pa može doći do dodatnih povećanja koncentracija oba lijeka.

Antacidi i inhibitori protonske pumpe (IPP)

Primijećeno je smanjenje izloženosti MPA-u u slučajevima kada su antacidi, poput magnezijevog i aluminijskog hidroksida te IPP, uključujući lansoprazol i pantoprazol bili primjenjivani zajedno s lijekom CellCept. Uspoređujući stope odbacivanja presatka ili stope gubitka presatka između bolesnika koji su uzimali CellCept i IPP naspram bolesnika koji s lijekom CellCept nisu uzimali IPP, nisu primijećene značajne razlike. Ti podaci podržavaju ekstrapolaciju ovih zaključaka na sve antacide jer je smanjenje izloženosti u slučaju kada je CellCept istodobno primjenjivan s magnezijevim i aluminijskim hidroksidom značajno manje nego kada je CellCept istodobno primjenjivan s IPP-ima.

Lijekovi koji se uključuju u enterohepatičnu recirkulaciju (npr. kolestiramin, ciklosporin A, antibiotici)

Za lijekove koji interferiraju s enterohepatičnom recirkulacijom potreban je povećani oprez zbog mogućnosti smanjenja djelotvornosti lijeka CellCept.

Kolestiramin

Nakon primjene jedne doze od 1,5 g mofetilmikofenolata u normalnih zdravih ispitanika koji su prethodno liječeni dozom od 4 g kolestiramina triput dnevno tijekom četiri dana, došlo je do smanjenja AUC-a (površina ispod krivulje) MPA za 40% (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Tijekom istodobne primjene potreban je povećan oprez zbog moguće smanjene djelotvornosti lijeka CellCept.

Ciklosporin A

Mofetilmikofenolat ne utječe na farmakokinetiku ciklosporina A. Nasuprot tome, ako se prekine istodobno liječenje ciklosporinom, treba očekivati povećanje AUC-a MPA od oko 30%. Ciklosporin A interferira s enterohepatičnom recirkulacijom MPA, što u bolesnika s presađenim bubregom koji se liječe lijekom CellCept i ciklosporinom A smanjuje izloženost MPA-u za 30 - 50% u usporedbi s bolesnicima koji primaju sirolimus ili belatacept i slične doze lijeka CellCept (vidjeti i dio 4.4). Nasuprot tome, kada se bolesnika prebacuje s ciklosporina A na neki od imunosupresiva koji ne interferiraju s enterohepatičnom cirkulacijom MPA-a, treba očekivati promjene u izloženosti MPA-u.

Antibiotici koji uništavaju bakterije koje proizvode β -glukuronidaze u crijevima (npr. aminoglikozidi, cefalosporini, fluorokinoloni i penicilinske skupine antibiotika) mogu interferirati s enterohepatičnom recirkulacijom MPAG-a/MPA-a i tako dovesti do smanjene sistemske izloženosti MPA-u. Dostupne su informacije o sljedećim antibioticima:

Ciprofloksacin ili amoksisicilin s klavulanskom kiselinom

Kod primatelja bubrežnog presatka uočena su smanjenja najnižih koncentracija mikofenolatne kiseline (izmjerene neposredno prije primjene sljedeće doze) za oko 50% u prvim danima nakon početka primjene oralnog ciprofloksacina ili amoksisicilina plus klavulanske kiseline. Ovaj se učinak smanjuje daljnjom primjenom antibiotika i prestaje unutar nekoliko dana od prekida primjene antibiotika. Promjene koncentracije lijeka neposredno prije sljedeće doze možda nisu točan pokazatelj promjene ukupne izloženosti MPA-u. Stoga, ako nema kliničkih dokaza disfunkcije presatka, promjena doze lijeka CellCept obično nije potrebna. Međutim, potreban je strog klinički nadzor tijekom kombiniranog liječenja i kratko nakon liječenja antibiotikom.

Norfloksacin i metronidazol

Kod zdravih dobrovoljaca nisu opažene značajne interakcije pri istodobnoj primjeni lijeka CellCept i norfloksacina ili metronidazola. Međutim, kombinacija norfloksacina i metronidazola smanjila je izloženost MPA-u za približno 30% nakon jedne doze lijeka CellCept.

Trimetoprim/sulfametoksazol

Nije opažen učinak na bioraspoloživost MPA.

Lijekovi koji utječu na glukuronidaciju (npr. izavukonazol, telmisartan)

Istodobna primjena lijekova koji utječu na glukuronidaciju MPA može promijeniti izloženost MPA-u. Stoga se preporučuje oprez kada se ti lijekovi primjenjuju istodobno s lijekom CellCept.

Izavukonazol

Kod istodobne primjene izavukonazola primijećen je porast izloženosti MPA-u ($AUC_{0-\infty}$) za 35%.

Telmisartan

Istodobna primjena telmisartana i lijeka CellCept snizila je koncentracije MPA za približno 30%. Telmisartan mijenja eliminaciju MPA tako što pospješuje ekspresiju PPAR gama (receptor za aktivator proliferacije peroksisoma-gama), što pak dovodi do pojačane ekspresije i aktivnosti izooblika 1A9 enzima uridindifosfat-glukuroniltransferaze (UGT1A9). Kada su se uspoređivale stope odbacivanja presatka, stope gubitka presatka ili profili nuspojava između bolesnika liječenih lijekom CellCept koji su istodobno primali telmisartan i onih koji nisu primali telmisartan, nisu primijećene kliničke posljedice farmakokinetičke interakcije između tih dvaju lijekova.

Ganciklovir

Na temelju rezultata ispitivanja jednokratne primjene oralnog mikofenolata i intravenskog ganciklovira u preporučenoj dozi te poznatih učinaka oštećenja bubrega na farmakokinetiku lijeka CellCept (vidjeti dio 4.2) i ganciklovira, pretpostavilo se da će istodobna primjena tih lijekova (koji se natječu za mehanizam bubrežnog tubularnog izlučivanja) rezultirati povećanjem koncentracija MPAG-a i ganciklovira. Ne očekuje se znatna promjena farmakokinetike MPA pa nije potrebna prilagodba doze lijeka CellCept. Kod bolesnika s oštećenjem bubrega kod kojih se istodobno primjenjuju CellCept i ganciklovir ili njegovi prolijevci, npr. valganciklovir, potrebno je razmotriti primjenu preporučene doze ganciklovira i pažljivo nadzirati bolesnika.

Oralni kontraceptivi

Istodobna primjena lijeka CellCept nije klinički značajno utjecala na farmakodinamiku i farmakokinetiku oralnih kontraceptiva (vidjeti i dio 5.2).

Rifampicin

Kod bolesnika koji ne uzimaju i ciklosporin, istodobna primjena lijeka CellCept i rifampicina rezultirala je smanjenjem izloženosti MPA-u (AUC_{0-12h}) od 18% do 70%. Preporučuje se praćenje razina izloženosti MPA-u i prilagođavanje doze lijeka CellCept prema njima radi zadržavanja kliničke djelotvornosti pri istodobnoj primjeni rifampicina.

Sevelamer

Smanjenje C_{max} i AUC_{0-12h} MPA za 30% odnosno 25% primijećeno je pri istodobnoj primjeni lijeka CellCept i sevelamera bez ikakvih kliničkih posljedica (tj. odbacivanja presatka). Preporučuje se, međutim, primjena lijeka CellCept barem jedan sat prije odnosno tri sata nakon uzimanja sevelamera da bi se umanjio utjecaj na apsorpciju MPA. Ne postoje podaci o primjeni lijeka CellCept s lijekovima koji vežu fosfate, osim sevelamera.

Takrolimus

Kod bolesnika s presađenom jetrom kod kojih je započeto liječenje lijekom CellCept i takrolimusom, istodobna primjena takrolimusa nije značajno utjecala na AUC i C_{max} aktivnog metabolita lijeka

CellCept, MPA. Nasuprot tome, kod bolesnika s presađenom jetrom koji su uzimali takrolimus, došlo je do povećanja AUC-a takrolimusa za otprilike 20% pri uzimanju višestrukih doza lijeka CellCept (1,5 g dvaput dnevno). Čini se da CellCept nije promijenio koncentraciju takrolimusa kod bolesnika s presađenim bubregom (vidjeti i dio 4.4).

Živa cjepiva

Živa cjepiva ne smiju se davati bolesnicima s oslabljenim imunološkim odgovorom. Odgovor antitijela na druga cjepiva mogao bi biti slabiji (vidjeti i dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Moguće interakcije

Istodobna primjena probenecida i mofetilmikofenolata kod majmuna trostruko podiže AUC MPAG-a u plazmi. Na taj se način druge tvari koje se izlučuju putem bubrežnih tubula mogu natjecati s MPAG-om i tako povećavati plazmatske koncentracije MPAG-a ili drugih tvari koje se izlučuju tubularnom sekrecijom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Tijekom primjene mikofenolata mora se izbjegavati trudnoća. Stoga žene reproduktivne dobi moraju prije započinjanja liječenja, tijekom liječenja i još šest tjedana nakon prekida liječenja lijekom CellCept koristiti najmanje jedan pouzdan oblik kontracepcije (vidjeti dio 4.3), osim ako je kao metoda kontracepcije odabrana apstinencija. Prednost se daje istodobnoj uporabi dvaju komplementarnih oblika kontracepcije.

Trudnoća

CellCept je kontraindiciran tijekom trudnoće, osim ako ne postoji prikladno alternativno liječenje kojim bi se spriječilo odbacivanje presatka. Liječenje ne smije započeti prije nego što se predoči negativan nalaz testa na trudnoću kako bi se isključila mogućnost nehotične primjene u trudnoći.

Žene reproduktivne dobi mora se na početku liječenja upozoriti na povećan rizik od gubitka ploda i kongenitalnih malformacija te ih se mora savjetovati o sprječavanju i planiranju trudnoće.

Prije početka liječenja lijekom CellCept, žene reproduktivne dobi moraju imati dva negativna nalaza testova na trudnoću provedenih na uzorku seruma ili mokraće, čija je osjetljivost najmanje 25 mIU/ml, kako bi se isključila mogućnost nehotičnog izlaganja embrija mikofenolatu. Preporučuje se provesti drugi test 8 - 10 dana nakon prvoga. Ako kod presađivanja organa preminulih davatelja nije moguće provesti dva testa u razmaku od 8 - 10 dana prije početka liječenja (zbog razdoblja dostupnosti presatka), jedan test na trudnoću mora se provesti neposredno prije početka liječenja, a drugi 8 - 10 dana nakon toga. Testovi na trudnoću moraju se ponavljati sukladno kliničkoj indikaciji (npr. nakon prijave bilo kakvog odstupanja u kontracepciji). Liječnik mora s bolesnicom razgovarati o nalazu svakog testa na trudnoću. Bolesnice treba upozoriti da se odmah obrate liječniku ako dođe do trudnoće.

Mikofenolat ima snažan teratogen učinak u ljudi, pa izlaganje tijekom trudnoće povećava rizik od spontanog pobačaja i kongenitalnih malformacija;

- Spontani pobačaji prijavljeni su kod 45 – 49% trudnica izloženih mofetilmikofenolatu, u usporedbi sa stopom od 12 do 33% prijavljenom u bolesnica s presatkom solidnog organa liječenih drugim imunosupresivima osim mofetilmikofenolata.

- Prema izvješćima iz literature, malformacije su se pojavile u 23 – 27% živorođene djece čije su majke bile izložene mofetilmikofenolatu tijekom trudnoće (u usporedbi sa stopom od 2 - 3% kod živorođene djece u cjelokupnoj populaciji te približno 4 – 5% kod živorođene djece bolesnica s presatkom solidnog organa liječenih drugim imunosupresivima osim mofetilmikofenolata).

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljene su kongenitalne malformacije, uključujući višestruke malformacije, kod djece bolesnica koje su bile izložene lijeku CellCept u kombinaciji s drugim imunosupresivima tijekom trudnoće. Najčešće su prijavljene sljedeće malformacije:

- abnormalnosti uha (npr. abnormalan oblik ili izostanak vanjskog uha), atrezija vanjskog zvukovoda (srednje uho);
- malformacije lica, poput rascjepa usne, rascjepa nepca, mikrognatije i orbitalnog hipertelorizma;
- abnormalnosti oka (npr. kolobom);
- prirođena srčana bolest, poput atrijskih i ventrikularnih septalnih defekata;
- malformacije prstiju (npr. polidaktilija, sindaktilija);
- malformacije dušnika i jednjaka (npr. atrezija jednjaka);
- malformacije živčanog sustava, kao što je spina bifida;
- abnormalnosti bubrega.

Osim toga, prijavljeni su i izolirani slučajevi sljedećih malformacija:

- mikroftalmije
- prirođene ciste na koroidnom pleksusu
- ageneze *septuma pellucidum*
- ageneze olfaktornog živca.

Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Dojenje

Ograničeni podaci pokazuju da se mikofenolatna kiselina izlučuje u majčino mlijeko. Zbog mogućih ozbiljnih nuspojava mikofenolatne kiseline kod dojenčadi, CellCept je kontraindiciran u dojilja (vidjeti dio 4.3).

Muškarci

Dostupni ograničeni klinički dokazi ne ukazuju na povećan rizik od malformacija ili spontanog pobačaja nakon što je otac bio izložen mofetilmikofenolatu.

MPA ima snažan teratogeni učinak. Nije poznato je li MPA prisutan u spermiji. Izračuni temeljeni na podacima prikupljenima u životinja pokazuju da je maksimalna količina MPA koja bi se potencijalno mogla prenijeti na ženu toliko mala da njezin učinak nije vjerojatan. U ispitivanjima na životinjama mikofenolat se pokazao genotoksičnim pri koncentracijama koje tek neznatno premašuju terapijske razine izloženosti u ljudi, zbog čega se rizik od genotoksičnog učinka na stanice sperme ne može potpuno isključiti.

Stoga se preporučuju sljedeće mjere opreza: preporučuje se da spolno aktivni bolesnici muškog spola ili njihove partnerice koriste pouzdanu kontracepciju tijekom liječenja muškarca i najmanje 90 dana nakon prestanka primjene mofetilmikofenolata. Muške bolesnike reproduktivne dobi kvalificirani zdravstveni radnik treba upoznati i s njima razgovarati o mogućim rizicima povezanim sa začecem djeteta.

Plodnost

Pri peroralnim dozama do 20 mg/kg/dan mofetilmikofenolat nije imao učinka na plodnost mužjaka štakora. Sistemska izloženost pri tim dozama je 2 – 3 puta veća od kliničke izloženosti pri preporučenoj kliničkoj dozi od 2 g/dan kod bolesnika s presatkom bubrega i 1,3 – 2 puta veća od

kliničke izloženosti pri preporučenoj kliničkoj dozi od 3 g/dan kod bolesnika s presatkom srca. U ispitivanju plodnosti i reprodukcije ženki, provedenom na štakorima, peroralne doze od 4,5 mg/kg/dan uzrokovale su malformacije (uključujući anoftalmiju, agnatiju i hidrocefalus) u prvom naraštaju potomaka, dok toksičnost za majku nije primijećena. Sistemska izloženost pri ovoj dozi iznosila je otprilike 0,5 puta kliničke izloženosti pri preporučenoj kliničkoj dozi od 2 g/dan za bolesnike s presatkom bubrega, odnosno približno 0,3 puta kliničke izloženosti pri preporučenoj kliničkoj dozi od 3 g/dan kod bolesnika s presatkom srca. Nisu bili vidljivi učinci na plodnost i reproduktivske parametre ni u ženki ni u daljnjim naraštajima.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

CellCept umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. CellCept može uzrokovati somnolenciju, konfuziju, omaglicu, tremor ili hipotenziju, pa se bolesnicima preporučuje oprez prilikom upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Proljev (do 52,6%), leukopenija (do 45,8%), bakterijske infekcije (do 39,9%) i povraćanje (do 39,1%) bile su neke od najčešćih i/ili najozbiljnijih nuspojava primjene lijeka CellCept u kombinaciji s ciklosporinom i kortikosteroidima. Također je dokazana veća učestalost određenih vrsta infekcija (vidjeti dio 4.4).

Tablični prikaz nuspojava

U Tablici 1 navode se nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava, zajedno s učestalošću njihova pojavljivanja. Odgovarajuća kategorija učestalosti za svaku nuspojavu definirana je na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) i vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$). Zbog opaženih velikih razlika u učestalosti određenih nuspojava lijeka kod primjene u različitim indikacijama, učestalost je navedena zasebno za bolesnike s bubrežnim, jetrenim odnosno srčanim presatkom.

Tablica 1 Popis nuspojava

Nuspojava (MedDRA)	Bubrežni presadak	Jetreni presadak	Srčani presadak
Klasifikacija organskih sustava			
	Učestalost	Učestalost	Učestalost
Infekcije i infestacije			
Bakterijske infekcije	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Gljivične infekcije	često	vrlo često	vrlo često
Protozoalne infekcije	manje često	manje često	manje često
Virusne infekcije	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)			
Dobroćudna kožna novotvorina	često	često	često
Limfom	manje često	manje često	manje često
Limfoproliferacijski poremećaj	manje često	manje često	manje često
Novotvorina	često	često	često
Rak kože	često	manje često	često

Nuspojava (MedDRA) Klasifikacija organskih sustava	Bubrežni presadak	Jetreni presadak	Srčani presadak
Poremećaji krvi i limfnog sustava			
Anemija	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Izolirana aplazija eritrocita	manje često	manje često	manje često
Zatajivanje koštane srži	manje često	manje često	manje često
Ekhimoza	često	često	vrlo često
Leukocitoza	često	vrlo često	vrlo često
Leukopenija	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Pancitopenija	često	često	manje često
Pseudolimfom	manje često	manje često	često
Trombocitopenija	često	vrlo često	vrlo često
Poremećaji metabolizma i prehrane			
Acidoza	često	često	vrlo često
Hiperkolesterolemija	vrlo često	često	vrlo često
Hiperglikemija	često	vrlo često	vrlo često
Hiperkalijemija	često	vrlo često	vrlo često
Hiperlipidemija	često	često	vrlo često
Hipokalcijemija	često	vrlo često	često
Hipokalijemija	često	vrlo često	vrlo često
Hipomagnezijemija	često	vrlo često	vrlo često
Hipofosfatemija	vrlo često	vrlo često	često
Hiperuricemija	često	često	vrlo često
Giht	često	često	vrlo često
Smanjenje tjelesne težine	često	često	često
Psijijatrijski poremećaji			
Konfuzno stanje	često	vrlo često	vrlo često
Depresija	često	vrlo često	vrlo često
Nesanica	često	vrlo često	vrlo često
Agitacija	manje često	često	vrlo često
Anksioznost	često	vrlo često	vrlo često
Poremećeno razmišljanje	manje često	često	često
Poremećaji živčanog sustava			
Omaglica	često	vrlo često	vrlo često
Glavobolja	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Hipertonija	često	često	vrlo često
Parestezija	često	vrlo često	vrlo često
Somnolencija	često	često	vrlo često
Tremor	često	vrlo često	vrlo često
Konvulzije	često	često	često
Dizgeuzija	manje često	manje često	često

Nuspojava (MedDRA) Klasifikacija organskih sustava	Bubrežni presadak	Jetreni presadak	Srčani presadak
Srčani poremećaji			
Tahikardija	često	vrlo često	vrlo često
Krvožilni poremećaji			
Hipertenzija	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Hipotenzija	često	vrlo često	vrlo često
Limfokela	manje često	manje često	manje često
Venska tromboza	često	često	često
Vazodilatacija	često	često	vrlo često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja			
Bronhiektazija	manje često	manje često	manje često
Kašalj	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Dispneja	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Intersticijska plućna bolest	manje često	vrlo rijetko	vrlo rijetko
Pleuralni izljev	često	vrlo često	vrlo često
Plućna fibroza	vrlo rijetko	manje često	manje često
Poremećaji probavnog sustava			
Distenzija abdomena	često	vrlo često	često
Bol u abdomenu	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Kolitis	često	često	često
Konstipacija	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Smanjen tek	često	vrlo često	vrlo često
Proljev	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Dispepsija	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Ezofagitis	često	često	često
Eruktacija	manje često	manje često	često
Flatulencija	često	vrlo često	vrlo često
Gastritis	često	često	često
Gastrointestinalno krvarenje	često	često	često
Gastrointestinalni ulkus	često	često	često
Hiperplazija gingive	često	često	često
Ileus	često	često	često
Ulkusi u ustima	često	često	često
Mučnina	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Pankreatitis	manje često	često	manje često
Stomatitis	često	često	često
Povraćanje	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Poremećaji imunološkog sustava			
Preosjetljivost	manje često	često	često
Hipogamaglobulinemija	manje često	vrlo rijetko	vrlo rijetko

Nuspojava (MedDRA) Klasifikacija organskih sustava	Bubrežni presadak	Jetreni presadak	Srčani presadak
Poremećaji jetre i žuči			
Povišene vrijednosti alkalne fosfataze u krvi	često	često	često
Povišene vrijednosti laktat dehidrogenaze u krvi	često	manje često	vrlo često
Povišene vrijednosti jetrenih enzima	često	vrlo često	vrlo često
Hepatitis	često	vrlo često	manje često
Hiperbilirubinemija	često	vrlo često	vrlo često
Žutica	manje često	često	često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			
Akne	često	često	vrlo često
Alopecija	često	često	često
Osip	često	vrlo često	vrlo često
Hipertrofija kože	često	često	vrlo često
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			
Artralgija	često	često	vrlo često
Mišićna slabost	često	često	vrlo često
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			
Povišena razina kreatinina u krvi	često	vrlo često	vrlo često
Povišena razina ureje u krvi	manje često	vrlo često	vrlo često
Hematurija	vrlo često	često	često
Oštećenje bubrežne funkcije	često	vrlo često	vrlo često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene			
Astenija	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Zimica	često	vrlo često	vrlo često
Edem	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Hernija	često	vrlo često	vrlo često
Malaksalost	često	često	često
Bol	često	vrlo često	vrlo često
Pireksija	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Akutni upalni sindrom povezan s inhibitorima <i>de novo</i> sinteze purina	manje često	manje često	manje često

Opis odabranih nuspojava

Zloćudne bolesti

Bolesnici koji primaju imunosupresivnu terapiju koja obuhvaća kombinaciju lijekova, uz ostalo i CellCept, izloženi su povećanom riziku od nastajanja limfoma i drugih zloćudnih bolesti, osobito kože (vidjeti dio 4.4). Podaci o sigurnosti prikupljeni tijekom tri godine među bolesnicima s presađenim bubregom i srcem nisu pokazali neočekivane promjene u učestalosti pojave zloćudnih bolesti u odnosu na jednogodišnje podatke. Bolesnici s presađenom jetrom praćeni su u razdoblju od najmanje 1 do najdulje 3 godine.

Infekcije

Svi bolesnici liječeni imunosupresivima izloženi su povećanom riziku od bakterijskih, virusnih i gljivičnih infekcija (od kojih neke mogu imati smrtni ishod), uključujući infekcije uzrokovane oportunističkim agensima i reaktivacijom latentnih virusa. Rizik se povećava s ukupnom količinom imunosupresiva (vidjeti dio 4.4). Najozbiljnije infekcije bile su sepsa, peritonitis, meningitis, endokarditis, tuberkuloza i atipična mikobakterijska infekcija. Najčešće oportunističke infekcije koje se pojavljuju kod bolesnika koji primaju CellCept (2 g ili 3 g dnevno) uz druge imunosupresive u kontroliranim kliničkim ispitivanjima u bolesnika s presađenim bubregom, srcem i jetrom, tijekom praćenja od barem godinu dana, bile su mukokutana kandidijaza, citomegalovirusna (CMV) viremija/sindrom i herpes simpleks. Udio bolesnika oboljelih od CMV viremije/sindroma iznosio je 13,5%. U bolesnika liječenih imunosupresivima, uključujući CellCept, prijavljeni su slučajevi nefropatije povezane s BK virusom, kao i slučajevi progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) povezane s JC virusom.

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Citopenije, uključujući leukopeniju, anemiju, trombocitopeniju i pancitopeniju, poznat su rizik povezan s mofetilmikofenolatom i mogu dovesti do infekcija i krvarenja ili pridonijeti njihovom razvoju (vidjeti dio 4.4). Budući da su prijavljene agranulocitoza i neutropenija, preporučuje se redovito praćenje bolesnika koji uzimaju CellCept (vidjeti dio 4.4). U bolesnika liječenih lijekom CellCept prijavljeni su slučajevi aplastične anemije i zatajivanja koštane srži, od kojih su neki imali smrtni ishod.

Prijavljeni su slučajevi izolirane aplazije eritrocita (engl. *Pure Red Cell Aplasia*, PRCA) kod bolesnika liječenih lijekom CellCept (vidjeti dio 4.4).

Zapaženi su izolirani slučajevi patološke morfologije neutrofila, uključujući i stečenu Pelger-Huet anomaliju kod bolesnika liječenih lijekom CellCept. Te promjene nisu povezane s oštećenjem funkcije neutrofila. Te promjene kod krvnih pretraga mogu predstavljati „pomak u lijevo“ zrelosti neutrofila koji se, kod imunosuprimiranih bolesnika poput onih koji primaju CellCept, može pogrešno interpretirati kao znak infekcije.

Poremećaji probavnog sustava

Najozbiljniji poremećaji probavnog sustava bili su ulceracija i krvarenje, koji su poznati rizici povezani s mofetilmikofenolatom. U pivotalnim su kliničkim ispitivanjima često prijavljeni ulkusi u ustima, jednjaku, želucu, dvanaesniku i crijevima, često praćeni krvarenjem kao komplikacijom, kao i hematemeza, melena te hemoragijski oblici gastritisa i kolitisa. Međutim, najčešći poremećaji probavnog sustava bili su proljev, mučnina i povraćanje. Endoskopske pretrage provedene u bolesnika s proljevom povezanim s lijekom CellCept ukazale su na izolirane slučajeve atrofije crijevnih resica (vidjeti dio 4.4).

Preosjetljivost

Prijavljene su reakcije preosjetljivosti, uključujući angioneurotski edem i anafilaktičku reakciju.

Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje

U bolesnica izloženih mofetilmikofenolatu prijavljeni su slučajevi spontanog pobačaja, prvenstveno u prvom tromjesečju trudnoće (vidjeti dio 4.6).

Kongenitalni poremećaji

Nakon stavljanja lijeka u promet primijećene su kongenitalne malformacije u djece bolesnica izloženih lijeku CellCept u kombinaciji s drugim imunosupresivima (vidjeti dio 4.6).

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta

Zabilježeni su izolirani slučajevi intersticijske plućne bolesti i plućne fibroze kod bolesnika liječenih lijekom CellCept u kombinaciji s drugim imunosupresivima, od kojih su neki bili sa smrtnim ishodom. Također su zabilježeni slučajevi bronhiektazija kod djece i odraslih.

Poremećaji imunološkog sustava

Prijavljena je hipogamaglobulinemija kod bolesnika koji su primali CellCept u kombinaciji s drugim imunosupresivima.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

U pivotalnim je ispitivanjima vrlo često prijavljen edem, uključujući periferni edem, edem lica i edem skrotuma. Osim toga, vrlo je često prijavljena i mišićno-koštana bol, poput mialgije te boli u vratu i leđima.

Akutni upalni sindrom povezan s inhibitorima *de novo* sinteze purina opisan je nakon stavljanja lijeka u promet kao paradokсна proupalna reakcija povezana s mofetilmikofenolatом i mikofenolatnom kiselinom, a karakteriziraju ga vrućica, artralgiја, artritis, bol u mišićima i povišene razine upalnih biljega. U prikazima slučajeva u literaturi navodi se brzo poboljšanje stanja nakon prekida primjene lijeka.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Vrsta i učestalost nuspojava zabilježenih u kliničkom ispitivanju s 92 pedijatrijska bolesnika u dobi od 2 do 18 godina, koji su peroralno primali 600 mg/m² mofetilmikofenolata dvaput dnevno, bila je uglavnom slična onima uočenima kod odraslih bolesnika koji su uzimali 1 g lijeka CellCept dvaput dnevno. Međutim, sljedeći štetni događaji povezani s liječenjem bili su učestaliji u pedijatrijskoj populaciji nego kod odraslih, a osobito kod djece mlađe od 6 godina: proljev, sepsa, leukopenija, anemija i infekcija.

Starije osobe

Starije osobe (≥ 65 godina) u većini su slučajeva izložene povećanom riziku od nuspojava zbog imunosupresije. Starije osobe koje primaju CellCept kao dio kombiniranog imunosupresivnog liječenja mogu u odnosu na mlađe pojedince biti izložene povećanom riziku od određenih infekcija (uključujući invazivnu citomegalovirusnu bolest tkiva), a vjerojatno i gastrointestinalnih krvarenja te plućnog edema.

Prijavlјivanje sumnji na nuspoјavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je priјavlјivanje sumnji na njegove nuspoјave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspoјavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspoјava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Izvješća o predoziranju mofetilmikofenolatом zabilježena su tijekom kliničkih ispitivanja te nakon stavljanja lijeka u promet. U mnogima od tih slučajeva nisu zabilježeni štetni događaji. U onim slučajevima predoziranja u kojima su zabilježeni štetni događaji, profil tih događaja odgovara sigurnosnom profilu lijeka.

Očekuje se da bi predoziranje mofetilmikofenolatом možda moglo rezultirati prekomjernim potiskivanjem funkcije imunološkog sustava i povećanjem podložnosti infekcijama, kao i supresijom koštane srži (vidjeti dio 4.4). Ako se razvije neutropenija, potrebno je prekinuti primjenu lijeka CellCept ili smanjiti dozu (vidjeti dio 4.4).

Ne treba očekivati da će se hemodijalizom ukloniti klinički značajne količine MPA ili MPAG-a. Lijekovi za snižavanje razine žučnih kiselina, npr. kolestiramin, mogu ukloniti MPA smanjivanjem enterohepatične recirkulacije lijeka (vidjeti dio 5.2).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: imunosupresivi, ATK oznaka: L04AA06

Mehanizam djelovanja

Mofetilmikofenolat je 2-morfolinoetil ester MPA. MPA je selektivan, nekompetitivni i reverzibilan inhibitor IMPDH te stoga inhibira put *de novo* sinteze gvanozin nukleotida bez ugradnje u DNA. Budući da su T- i B-limfociti izuzetno ovisni o *de novo* sintezi purina u svojoj proliferaciji, dok druge vrste stanica mogu iskoristiti pomoćne puteve, citostatski učinci MPA izraženiji su na limfocite nego na druge stanice.

Osim inhibicije IMPDH-a i posljedične deprivacije limfocita, MPA utječe i na stanične kontrolne točke odgovorne za metaboličko programiranje limfocita. Na ljudskim CD4+ T-stanicama pokazalo se da MPA mijenja transkripcijsku aktivnost u limfocitima iz stanja proliferacije u kataboličke procese važne za metabolizam i preživljenje, što dovodi do anergije T-stanica, pri čemu stanice prestaju odgovarati na svoj specifični antigen.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene, mofetilmikofenolat se brzo i ekstenzivno apsorbira i prolazi cjelokupni metabolizam sve do aktivnog metabolita, MPA. Imunosupresivna aktivnost lijeka CellCept povezana je s koncentracijom MPA što je dokazano supresijom akutnog odbacivanja nakon presađivanja bubrega. Srednja bioraspoloživost oralnog mofetilmikofenolata utemeljena na AUC-u MPA iznosi 94% u odnosu na intravenski mofetilmikofenolat. Hrana nema utjecaj na veličinu apsorpcije (AUC-a MPA) mofetilmikofenolata kad se kod bolesnika s presađenim bubregom primjenjuje u dozama od 1,5 g dvaput dnevno. Međutim, MPA C_{max} je u prisutnosti hrane smanjena za 40%. Mofetilmikofenolat nije mjerljiv u plazmi nakon peroralne primjene.

Distribucija

Kao rezultat enterohepatične recirkulacije sekundarni porasti koncentracije MPA u plazmi obično su primijećeni u razdoblju od otprilike 6 - 12 sati nakon primjene doze. Smanjenje AUC-a MPA od otprilike 40% vezano je uz istodobnu primjenu kolestiramina (4 g triput dnevno), što ukazuje na značajnu količinu enterohepatične recirkulacije.

Pri klinički značajnim koncentracijama je 97% MPA vezano na albumin u plazmi.

U ranom poslijetransplantacijskom razdoblju (< 40 dana nakon presađivanja) srednje vrijednosti AUC-a MPA u bolesnika s presatkom bubrega, srca i jetre bile su približno 30% niže, a vrijednosti C_{max} približno 40% niže u odnosu na kasno poslijetransplantacijsko razdoblje (3 – 6 mjeseci nakon presađivanja).

Biotransformacija

MPA se uglavnom metabolizira glukuronil transferazom (izooblik UGT1A9), stvarajući neaktivan fenolni glukuronid MPA (MPAG). *In vivo*, MPAG se enterohepatičnom recirkulacijom ponovno pretvara u slobodni MPA. Nastaje i sporedan metabolit, acilglukuronid (AcMPAG). AcMPAG je farmakološki aktivan i smatra se da bi mogao biti odgovoran za neke od nuspojava mofetilmikofenolata (proljevanje, leukopenija).

Eliminacija

Zanemariva količina lijeka izlučuje se u urin u obliku MPA (< 1% doze). Peroralna primjena radioizotopom označenog mofetilmikofenolata rezultira potpunom ponovnom detekcijom primijenjene doze, od čega se 93% primijenjene doze ponovno detektira u urinu, a 6% u fecesu. Većina (otprilike 87%) primijenjene doze izlučuje se u urin u obliku MPAG-a.

Pri kliničkim koncentracijama, MPA i MPAG ne uklanjaju se hemodijalizom. Međutim, pri visokim koncentracijama MPAG-a u plazmi (> 100 µg/ml) uklonjene su male količine MPAG-a. Interferencijom s enterohepatičnom recirkulacijom lijeka, lijekovi za snižavanje razine žučnih kiselina, poput kolestiramina, snižuju AUC MPA-a (vidjeti dio 4.9).

Raspoloživost MPA ovisi o nekoliko prijenosnika. U raspoloživosti MPA sudjeluju organski anionski transportni polipeptidi (engl. *organic anion-transporting polypeptide*, OATP) i protein povezan s rezistencijom na više lijekova 2 (engl. *multidrug resistance-associated protein 2*, MRP2); izooblici OATP-a, MRP2 i protein koji uzrokuje rezistenciju raka dojke na lijekove (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP) prijenosnici su povezani s izlučivanjem tih glukuronida kroz žuč. Protein povezan s rezistencijom na više lijekova 1 (MDR1) također može prenositi MPA, ali čini se da je njegov doprinos ograničen na proces apsorpcije. U bubrezima MPA i njegovi metaboliti ulaze u snažne interakcije s bubrežnim organskim anionskim prijenosnicima.

Enterohepatična recirkulacija otežava točno utvrđivanje parametara dispozicije MPA; mogu se navesti samo prividne vrijednosti. U zdravih dobrovoljaca i bolesnika s autoimunim bolestima opažene su približne vrijednosti klirensa od 10,6 l/h odnosno 8,27 l/h, uz poluvijek od 17 sati. U bolesnika s presatkom organa srednje vrijednosti klirensa bile su više (u rasponu od 11,9 – 34,9 l/h), a srednji poluvijek kraći (5 – 11 sati), uz neznatne razlike među bolesnicima s presatkom bubrega, jetre ili srca. Kod pojedinog se bolesnika ovi parametri eliminacije razlikuju ovisno o vrsti drugih istodobno primijenjenih imunosupresiva, vremenskom razdoblju nakon presađivanja, plazmatskoj koncentraciji albumina i bubrežnoj funkciji. Navedeni faktori objašnjavaju opaženu smanjenu izloženost kad se CellCept primjenjuje istodobno s ciklosporinom (vidjeti dio 4.5) kao i tendenciju porasta plazmatskih koncentracija tijekom vremena u usporedbi s vrijednostima opaženima neposredno nakon presađivanja.

Posebne populacije

Oštećenje bubrežne funkcije

U ispitivanju primjene jedne doze (6 ispitanika/skupina), srednje vrijednosti AUC-a MPA u plazmi ispitanika s teškim kroničnim oštećenjem bubrežne funkcije (brzina glomerularne filtracije < 25 ml/min/1,73 m²) bile su 28 - 75% više u odnosu na srednje vrijednosti koje su primijećene kod normalnih, zdravih ispitanika ili ispitanika s blažim stupnjevima oštećenja bubrežne funkcije. Srednja vrijednost AUC MPAG-a jedne doze bila je 3-6 puta veća kod ispitanika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije nego kod ispitanika s blagim oštećenjem bubrežne funkcije ili normalnih zdravih ispitanika u skladu s poznatom bubrežnom eliminacijom MPAG-a. Višestruko doziranje mofetilmikofenolata kod bolesnika s teškim kroničnim oštećenjem bubrežne funkcije nije ispitano. Za bolesnike s presađenim srcem ili jetrom i teškim kroničnim oštećenjem bubrežne funkcije podaci nisu dostupni.

Odgođena funkcija presađenog bubrega

Kod bolesnika kod kojih nakon presađivanja dolazi do odgođene funkcije presađenog bubrega srednja vrijednost AUC_{0-12h} MPA mogla se usporediti s AUC-om MPA bolesnika kod kojih nakon presađivanja nije došlo do odgođene funkcije presađenog bubrega. Srednja vrijednost AUC_{0-12 h} MPAG-a u plazmi bila je 2-3 puta veća nego kod bolesnika kod kojih nakon presađivanja nije došlo do odgođene funkcije presatka. Kod bolesnika s odgođenom funkcijom presatka može doći do kratkotrajnog povećanja slobodnog udjela i koncentracije MPA u plazmi. Prilagodba doze lijeka CellCept nije nužno potrebna.

Oštećenje jetrene funkcije

Kod dobrovoljnih ispitanika s alkoholnom cirozom, procesi glukuronidacije MPA u jetri bili su relativno nepromijenjeni bolešću jetrenog parenhima. Utjecaj bolesti jetre na te procese vjerojatno ovisi o pojedinoj bolesti. Bolesti jetre pretežito s oštećenjem žuči, poput primarne bilijarne ciroze, mogu pokazati drugačiji učinak.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetički parametri ocijenjeni su kod 49 pedijatrijskih bolesnika s bubrežnim presatkom (u dobi od 2 do 18 godina) koji su dvaput dnevno peroralno primali 600 mg/m² mofetilmikofenolata. Uz tu su dozu postignute vrijednosti AUC-a MPA slične vrijednostima opaženima u odraslih bolesnika s presađenim bubregom koji su primali 1 g lijeka CellCept dvaput dnevno u ranom i kasnom razdoblju nakon presađivanja. Vrijednosti AUC-a MPA u ranom su i kasnom razdoblju nakon presađivanja bile slične u svim dobnim skupinama.

Starije osobe

Nije utvrđena izmijenjena farmakokinetika mofetilmikofenolata ni njegovih metabolita u starijih bolesnika (≥ 65 godina) u odnosu na mlađe bolesnike s presatkom.

Bolesnice koje uzimaju oralne kontraceptive

Ispitivanje istodobne primjene lijeka CellCept (1 g dvaput dnevno) i kombiniranih oralnih kontraceptiva koji sadrže etinilestradiol (0,02 mg do 0,04 mg) i levonorgestrel (0,05 mg do 0,20 mg), dezogestrel (0,15 mg) ili gestoden (0,05 mg do 0,10 mg) provedeno na 18 ženskih osoba kojima nije presađen organ (nisu uzimale druge imunosupresive) tijekom 3 uzastopna menstrualna ciklusa nije pokazalo klinički značajan utjecaj lijeka CellCept na sprječavanje ovulacije izazvano oralnim kontraceptivima. Istodobna primjena nije znatno utjecala na razine LH, FSH i progesterona u serumu. Istodobna primjena lijeka CellCept nije klinički značajno utjecala na farmakokinetiku oralnih kontraceptiva (vidjeti i dio 4.5).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U eksperimentalnim modelima mofetilmikofenolat nije bio tumorogen. Najveća doza primijenjena u ispitivanjima karcinogenosti na životinjama rezultirala je 2 - 3 puta većom sistemskom izloženošću (AUC ili C_{max}) od primijećene kod bolesnika s presađenim bubregom pri preporučenoj kliničkoj dozi od 2 g/dan te 1,3 - 2 puta većom sistemskom izloženošću (AUC ili C_{max}) od primijećene kod bolesnika s presađenim srcem pri preporučenoj kliničkoj dozi od 3 g/dan.

Dva ispitivanja genotoksičnosti (*in vitro* analiza mišjeg limfoma i *in vivo* mikronukleus test mišje koštane srži) pokazala su potencijal mofetilmikofenolata da uzrokuje kromosomske aberacije. Ti učinci mogu biti povezani s farmakodinamičkim načinom djelovanja, odnosno inhibicijom sinteze nukleotida u osjetljivim stanicama. Ostali *in vitro* testovi za otkrivanje mutacije gena nisu pokazali genotoksičnu aktivnost.

U teratološkim ispitivanjima provedenima na štakorima i zečevima, fetalne resorpcije i malformacije javljale su se u štakora pri dozi od 6 mg/kg/dan (uključujući anoftalmiju, agnatiju i hidrocefalus), a u zečeva pri dozama od 90 mg/kg/dan (uključujući kardiovaskularne i bubrežne anomalije, kao što su srčana ektopija i ektopični bubrezi te dijafragmalna i pupčana hernija), dok toksičnost za majku nije primijećena. Sistemska izloženost na tim razinama otprilike je ekvivalentna ili manja od 0,5 puta od kliničke izloženosti pri preporučenoj kliničkoj dozi od 2 g/dan za bolesnike s presađenim bubregom i otprilike 0,3 puta od kliničke izloženosti pri preporučenoj kliničkoj dozi od 3 g/dan kod bolesnika s presađenim srcem (vidjeti dio 4.6).

U toksikološkim ispitivanjima provedenima s mofetilmikofenolatom na štakorima, miševima, psima i majmunima bili su primarno pogođeni organi hematopoetskog i limfoidnog sustava. Ti su se učinci pojavili pri razinama sistemske izloženosti ekvivalentnim ili manjim od kliničke izloženosti pri preporučenoj dozi od 2 g/dan za bolesnike s presađenim bubregom. Gastrointestinalni učinci primijećeni su kod pasa pri razinama sistemske izloženosti ekvivalentnim ili manjim od kliničke izloženosti pri preporučenim dozama. Gastrointestinalni i bubrežni učinci u skladu s dehidracijom

također su primijećeni kod majmuna pri najvećoj dozi (razine sistemske izloženosti ekvivalentne ili veće od kliničke izloženosti). Čini se da je neklinički profil toksičnosti mofetilmikofenolata u skladu sa štetnim događajima primijećenima tijekom kliničkih ispitivanja kod ljudi, koja sada pružaju značajnije podatke o sigurnosti primjene za bolesnike (vidjeti dio 4.8).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

CellCept kapsule

kukuruzni škrob, prethodno geliran
karmelozanatrij, umrežena
polividon (K-90)
magnezijev stearat

Ovojnica kapsula

želatina
indigo karmin (E132)
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crveni (E172)
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, crni (E172)
kalijev hidroksid
šelak.

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blister trake od PVC/aluminijske folije.

CellCept kapsule 250 mg:

1 kutija sadrži 100 kapsula (u blister pakiranjima od 10 kapsula)

1 kutija sadrži 300 kapsula (u blister pakiranjima od 10 kapsula)

višestruko pakiranje sadrži 300 (3 pakiranja od 100) kapsula

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/96/005/001 CellCept (100 kapsula)
EU/1/96/005/003 CellCept (300 kapsula)
EU/1/96/005/007 CellCept (300 (3x100) kapsula u višestrukom pakiranju)

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 14. veljače 1996.
Datum posljednje obnove odobrenja: 13. ožujka 2006.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

CellCept 500 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadržava 500 mg mofetilmikofenolata (u obliku mofetilmikofenolatklorida).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju.

Bijeli do gotovo bijeli prašak

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

CellCept 500 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju indiciran je u kombinaciji s ciklosporinom i kortikosteroidima za profilaksu akutnog odbacivanja presatka kod bolesnika koji primaju alogene bubrežne ili jetrene presatke.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom CellCept smiju započeti i voditi liječnici specijalisti odgovarajuće kvalificirani u području transplantacijske medicine.

UPOZORENJE: CELLCEPT INTRAVENSKA OTOPINA NE SMIJE SE PRIMJENJIVATI U OBLIKU BRZIH INTRAVENSKIH INJEKCIJA ILI U OBLIKU BOLUSA.

Doziranje

CellCept 500 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju alternativan je oblik doziranja oralnim oblicima lijeka CellCept (kapsule, tablete i prašak za oralnu suspenziju), koji se može primjenjivati najduže 14 dana. Inicijalna doza CellCept 500 mg praška za koncentrat za otopinu za infuziju mora se primijeniti u roku od 24 sata nakon presađivanja.

Presadivanje bubrega

Preporučena doza za bolesnike s presađenim bubregom iznosi 1 g dvaput dnevno (dnevna doza od 2 g).

Presadivanje jetre

Preporučena doza infuzije lijeka CellCept za bolesnike s presađenom jetrom iznosi 1 g dvaput dnevno (dnevna doza od 2 g). Tijekom prva 4 dana nakon presađivanja jetre treba nastaviti s intravenskom (i.v.) primjenom lijeka CellCept, a peroralna primjena lijeka CellCept treba započeti čim to dozvoljava bolesnikovo stanje. Preporučena doza lijeka CellCept za peroralnu primjenu iznosi za bolesnike s presađenom jetrom 1,5 g dvaput dnevno (dnevna doza od 3 g).

Primjena u posebnim populacijama

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost infuzije lijeka CellCept kod djece nije ustanovljena. Za djecu s presađenim

bubregom nisu dostupni farmakokinetički podaci o lijeku CellCept za infuziju. Za djecu s presađenom jetrom nisu dostupni farmakokinetički podaci.

Starije osobe

Preporučena doza od 1 g primijenjena dvaput dnevno prikladna je za starije osobe s presađenim bubregom ili jetrom.

Oštećenje bubrežne funkcije

Kod bolesnika s presađenim bubregom i teškim kroničnim oštećenjem bubrežne funkcije (brzina glomerularne filtracije $< 25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) izvan neposrednog postoperativnog razdoblja, moraju se izbjegavati doze veće od 1 g primijenjene dvaput dnevno. Takve bolesnike potrebno je pažljivo nadzirati. Kod bolesnika kod kojih nakon presađivanja dolazi do odgođene funkcije presađenog bubrega nisu potrebne prilagodbe terapijske doze (vidjeti dio 5.2). Za bolesnike s presađenom jetrom i teškim kroničnim oštećenjem bubrežne funkcije podaci nisu dostupni.

Teško oštećenje jetrene funkcije

Nisu potrebne prilagodbe terapijske doze kod bolesnika s presađenim bubregom i teškom bolešću jetrenog parenhima.

Liječenje tijekom epizoda odbacivanja

Mikofenolatna kiselina (engl. *mycophenolic acid*, MPA) je aktivni metabolit mofetilmikofenolata. Reakcija odbacivanja presađenog bubrega ne dovodi do promjena u farmakokinetici MPA pa nije potrebno smanjiti dozu ni prekinuti primanje lijeka CellCept. Farmakokinetički podaci za slučaj reakcije odbacivanja presađene jetre nisu dostupni.

Pedijatrijska populacija

Nema dostupnih podataka o liječenju prvog ili ponovnog odbacivanja presatka u pedijatrijskih bolesnika.

Način primjene

Nakon rekonstitucije do koncentracije od 6 mg/ml, CellCept 500 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju mora se primijeniti u perifernu ili središnju venu kao polagana intravenska infuzija u trajanju od 2 sata (vidjeti dio 6.6).

Mjere opreza koje treba poduzeti prije rukovanja lijekom ili njegove primjene

Budući da je mofetilmikofenolat pokazao teratogene učinke kod štakora i kunića, treba izbjegavati izravan kontakt suhog praška ili pripremljenih otopina CellCept 500 mg praška za koncentrat za otopinu za infuziju s kožom ili sluznicama. Ako dođe do kontakta, treba temeljito oprati zahvaćeno područje vodom i sapunom, a oči isprati običnom vodom.

Za uputu o rekonstituciji i razrjeđivanju lijeka prije primjene, vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- CellCept se ne smije davati bolesnicima s preosjetljivošću na mofetilmikofenolat, mikofenolatnu kiselinu ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1. Primijećene su reakcije preosjetljivosti na CellCept (vidjeti dio 4.8). CellCept 500 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju kontraindiciran je kod bolesnika koji su alergični na polisorbit 80.
- CellCept se ne smije davati ženama reproduktivne dobi koje ne koriste visoko učinkovite metode kontracepcije (vidjeti dio 4.6).
- Liječenje lijekom CellCept ne smije se započeti kod žena reproduktivne dobi bez predočenja nalaza testa na trudnoću kako bi se isključila mogućnost nehotične primjene u trudnoći (vidjeti dio 4.6)

- CellCept se ne smije koristiti u trudnoći, osim ako ne postoji prikladno alternativno liječenje kojim bi se spriječilo odbacivanje presatka (vidjeti dio 4.6).
- CellCept se ne smije davati dojiljama (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Novotvorine

Bolesnici koji primaju imunosupresivnu terapiju koja obuhvaća kombinaciju lijekova, uključujući CellCept, izloženi su povećanom riziku od nastajanja limfoma i drugih zloćudnih bolesti, osobito kože (vidjeti dio 4.8). Čini se da je rizik vezan uz intenzitet i trajanje imunosupresije, a ne uz primjenu nekog određenog lijeka. Da bi se umanjio rizik od karcinoma kože, potrebno je ograničiti izlaganje sunčevoj svjetlosti i UV zrakama nošenjem zaštitne odjeće i upotrebom kreme za zaštitu od sunca s visokim zaštitnim faktorom.

Infekcije

Bolesnici liječeni imunosupresivima, uključujući i CellCept, imaju povećani rizik za oportunističke infekcije (bakterijske, gljivične, virusne i protozoalne), infekcije koje mogu imati smrtni ishod i sepsu (vidjeti dio 4.8). Takve infekcije uključuju reaktivaciju latentnih virusa, poput reaktivacije hepatitisa B ili hepatitisa C i infekcije uzrokovane polioima virusima (nefropatija povezana s BK virusom, progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML) povezana s JC virusom). Prijavljeni su slučajevi hepatitisa kao posljedice reaktivacije hepatitisa B ili hepatitisa C u nositelja virusa liječenih imunosupresivima. Te su infekcije često povezane s visokim ukupnim imunosupresivnim opterećenjem i mogu dovesti do ozbiljnih ili smrtonosnih stanja koja liječnici moraju uzeti u obzir u diferencijalnoj dijagnostici kod imunosuprimiranih bolesnika s pogoršavajućom bubrežnom funkcijom ili neurološkim simptomima. Mikofenolatna kiselina ima citostatski učinak na B- i T-limfocite pa bolest COVID-19 može imati teži oblik te je potrebno razmotriti odgovarajuće kliničke korake.

Prijavljeni su slučajevi hipogamaglobulinemije povezani s rekurentnim infekcijama kod bolesnika koji su primali CellCept u kombinaciji s drugim imunosupresivima. U nekima od tih slučajeva zamjena lijeka CellCept drugim imunosupresivom rezultirala je vraćanjem razine serumskog IgG-a na normalu. Bolesnicima koji uzimaju CellCept i razviju rekurentne infekcije moraju se izmjeriti vrijednosti serumskih imunoglobulina. U slučajevima održane, klinički relevantne hipogamaglobulinemije, moraju se razmotriti odgovarajuće kliničke radnje uzimajući u obzir potentne citostatske učinke koje mikofenolatna kiselina ima na T- i B-limfocite.

Objavljeni su izvještaji o bronhiektazijama u odraslih i djece koji su primili CellCept u kombinaciji s drugim imunosupresivima. U nekima od tih slučajeva zamjena lijeka CellCept drugim imunosupresivom rezultirala je ublažavanjem respiratornih simptoma. Rizik od nastanka bronhiektazija može biti povezan s hipogamaglobulinemijom ili s izravnim učinkom na pluća. Također postoje izolirani izvještaji o intersticijskoj bolesti pluća i plućnoj fibrozi, od kojih su neke bile sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.8). Preporučuje se preispitati bolesnike koji razviju perzistentne plućne simptome, kao što su kašalj i dispneja.

Poremećaji krvi i imunološkog sustava

Bolesnike koji primaju CellCept potrebno je pažljivo nadzirati kako bi se opazili znakovi neutropenije, koju može izazvati sam CellCept, lijekovi koji se istodobno primjenjuju, virusne infekcije ili kombinacija tih uzroka. Kod bolesnika koji uzimaju CellCept potrebno je raditi kompletnu krvnu sliku jedanput tjedno tijekom prvog mjeseca, dvaput mjesečno tijekom drugog i trećeg mjeseca liječenja, a zatim jedanput mjesečno tijekom prve godine. Ako se pojavi neutropenija (apsolutni broj neutrofila $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$), možda će biti primjereno privremeno ili potpuno prekinuti primjenu lijeka CellCept.

Prijavljeni su slučajevi izolirane aplazije eritrocita (engl. *Pure Red Cell Aplasia*, PRCA) kod bolesnika liječenih lijekom CellCept u kombinaciji s drugim imunosupresivima. Način na koji

mofetilmikofenolat uzrokuje izoliranu aplaziju eritrocita nije poznat. Smanjenje doze ili prestanak liječenja lijekom CellCept može dovesti do povlačenja izolirane aplazije eritrocita. U transplantiranih primatelja, promjene u liječenju lijekom CellCept smiju se poduzeti samo pod odgovarajućim nadzorom kako bi se smanjio rizik od odbacivanja presatka (vidjeti dio 4.8).

Bolesnike koji primaju CellCept potrebno je uputiti da odmah prijave bilo koji znak infekcije, neočekivanu pojavu modrica, krvarenje ili bilo koju drugu manifestaciju zatajivanja koštane srži.

Bolesnike je potrebno upozoriti da će tijekom liječenja lijekom CellCept cijepljenje možda biti manje učinkovito te da moraju izbjegavati primjenu živog atenuiranog cjepiva (vidjeti dio 4.5). Cjepivo protiv gripe može biti korisno. Liječnici koji ga propisuju moraju se pridržavati državnih smjernica za cijepljenje protiv gripe.

Poremećaji probavnog sustava

Primjena lijeka CellCept povezuje se s povećanom incidencijom štetnih događaja vezanih uz probavni sustav, uključujući manje česte pojave ulkusa gastrointestinalnog trakta, krvarenja i perforacije. Kod bolesnika s aktivnom ozbiljnom bolešću probavnog sustava CellCept se mora primjenjivati s oprezom.

CellCept je inhibitor IMPDH (inozin monofosfat dehidrogenaze). Stoga treba izbjegavati njegovu primjenu kod bolesnika s rijetkim nasljednim nedostatkom hipoksantin gvanin fosforibozil transferaze (HGPRT) poput Lesch-Nyhanova i Kelley-Seegmillerova sindroma.

Interakcije

Potreban je oprez kada se kombinirana terapija prebacuje s protokola koji sadrže imunosupresive koji interferiraju s enterohepatičnom recirkulacijom MPA (npr. ciklosporin), na druge lijekove koji nemaju takav učinak (npr. takrolimus, sirolimus, belatacept) ili obratno, jer to može dovesti do promjena u izloženosti MPA u. Lijekove koji interferiraju s enterohepatičnom cirkulacijom MPA (npr. kolestiramin, antibiotici) treba primjenjivati uz oprez jer mogu sniziti plazmatske razine i djelotvornost lijeka CellCept (vidjeti također dio 4.5). Pretpostavlja se da će se nakon primjene lijeka CellCept u venu pojaviti određeni stupanj enterohepatične recirkulacije. Možda će biti primjereno provesti terapijsko praćenje koncentracije MPA kod prelaska na drugu kombiniranu terapiju (npr. s ciklosporina na takrolimus ili obrnuto) ili kako bi se osigurala odgovarajuća imunosupresija u bolesnika s visokim imunološkim rizikom (npr. rizik od odbacivanja presatka, liječenje antibioticima, dodavanje ili prekid primjene lijeka koji uzrokuje interakciju).

Ne preporučuje se primjenjivati CellCept istodobno s azatioprinom jer njihova istodobna primjena nije ispitana.

Omjer rizika i koristi primjene mofetilmikofenolata u kombinaciji sa sirolimusom nije ustanovljen (vidjeti i dio 4.5).

Posebne populacije

U usporedbi s mladim osobama, kod starijih bolesnika može postojati povećan rizik od štetnih događaja, kao što su određene infekcije (uključujući tkivno invazivnu citomegalovirusnu bolest), a potencijalno i gastrointestinalno krvarenje te plućni edem (vidjeti dio 4.8).

Teratogeni učinci

Mikofenolat ima snažan teratogen učinak u ljudi. Nakon izlaganja mofetilmikofenolatu tijekom trudnoće prijavljeni su spontani pobačaj (stopa od 45% do 49%) i kongenitalne malformacije (procijenjena stopa od 23% do 27%). Stoga je CellCept kontraindiciran tijekom trudnoće, osim ako ne postoje prikladni alternativni načini liječenja kojima bi se spriječilo odbacivanje presatka.

Žene reproduktivne dobi mora se upoznati s rizicima i upozoriti da se pridržavaju preporuka navedenih u dijelu 4.6 (npr. korištenja kontracepcijskih metoda, provođenja testova na trudnoću) prije, tijekom i nakon liječenja lijekom CellCept. Liječnici se moraju pobrinuti da žene koje uzimaju mikofenolat razumiju rizik od štetnih učinaka na dijete, potrebu za učinkovitom kontracepcijom i potrebu da se odmah posavjetuju sa svojim liječnikom ako postoji mogućnost trudnoće.

Kontracepcija (vidjeti dio 4.6)

Zbog robusnih kliničkih dokaza koji ukazuju na velik rizik od pobačaja i kongenitalnih malformacija kada se mofetilmikofenolat primjenjuje tijekom trudnoće, potrebno je poduzeti sve mjere kako bi se izbjegla trudnoća tijekom liječenja. Stoga žene reproduktivne dobi moraju prije započinjanja liječenja, tijekom liječenja i još šest tjedana nakon prekida liječenja lijekom CellCept koristiti najmanje jedan pouzdan oblik kontracepcije (vidjeti dio 4.3), osim ako je kao metoda kontracepcije odabrana apstinencija. Prednost se daje istodobnoj uporabi dvaju komplementarnih oblika kontracepcije kako bi se minimizirala mogućnost neučinkovitosti kontraceptiva i neplanirane trudnoće.

Za savjete o kontracepciji za muškarce vidjeti dio 4.6.

Edukacijski materijali

Kako bi se bolesnicima pomoglo izbjeći izlaganje ploda mikofenolatu i kako bi im se pružile dodatne važne sigurnosne informacije, nositelj odobrenja će zdravstvenim radnicima dostaviti edukacijske materijale. U edukacijskim će se materijalima naglasiti upozorenje o teratogenosti mikofenolata, dati savjeti o kontracepciji prije početka liječenja te upozoriti na potrebu za provođenjem testova na trudnoću. Liječnici moraju ženama reproduktivne dobi, a po potrebi i bolesnicima muškoga spola, pružiti cjelovite informacije o teratogenom riziku i mjerama za sprječavanje trudnoće.

Dodatne mjere opreza

Bolesnici ne smiju darivati krv tijekom liječenja ili najmanje 6 tjedana nakon prekida primjene mikofenolata. Muškarci ne smiju donirati spermu tijekom liječenja ili 90 dana nakon prekida primjene mikofenolata.

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Aciklovir

Veće koncentracije aciklovira u plazmi primijećene su prilikom primjene mofetilmikofenolata s aciklovikom, u odnosu na primjenu aciklovira zasebno. Promjene u farmakokinetici mikofenolglukuronida (MPAG-a) (fenolni glukuronid MPA) bile su minimalne (MPAG se povećao za 8%) i nisu se smatrale klinički značajnima. Budući da se kod oštećenja funkcije bubrega koncentracije MPAG-a u plazmi povećavaju kao i koncentracije aciklovira, moguće je da se mofetilmikofenolat i aciklovir, ili njegovi predlijekovi, npr. valaciklovir, natječu za tubularno izlučivanje pa može doći do dodatnih povećanja koncentracija oba lijeka.

Lijekovi koji se uključuju u enterohepatičnu recirkulaciju (npr. kolestiramin, ciklosporin A, antibiotici)

Za lijekove koji interferiraju s enterohepatičnom recirkulacijom potreban je povećani oprez zbog mogućnosti smanjenja djelotvornosti lijeka CellCept.

Kolestiramin

Nakon primjene jedne doze od 1,5 g mofetilmikofenolata u normalnih zdravih ispitanika koji su prethodno liječeni dozom od 4 g kolestiramina triput dnevno tijekom četiri dana, došlo je do smanjenja AUC-a (površina ispod krivulje) MPA za 40% (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Tijekom istodobne primjene potreban je povećan oprez zbog moguće smanjene djelotvornosti lijeka CellCept.

Ciklosporin A

Mofetilmikofenolat ne utječe na farmakokinetiku ciklosporina A.

Nasuprot tome, ako se prekine istodobno liječenje ciklosporinom, treba očekivati povećanje AUC-a MPA od oko 30%. Ciklosporin A interferira s enterohepatičnom recirkulacijom MPA, što u bolesnika s presađenim bubregom koji se liječe lijekom CellCept i ciklosporinom A smanjuje izloženost MPA-u za 30 - 50% u usporedbi s bolesnicima koji primaju sirolimus ili belatacept i slične doze lijeka CellCept (vidjeti i dio 4.4). Nasuprot tome, kada se bolesnika prebacuje s ciklosporina A na neki od imunosupresiva koji ne interferiraju s enterohepatičnom cirkulacijom MPA-a, treba očekivati promjene u izloženosti MPA-u.

Antibiotici koji uništavaju bakterije koje proizvode β -glukuronidaze u crijevima (npr. aminoglikozidi, cefalosporini, fluorokinoloni i penicilinske skupine antibiotika) mogu interferirati s enterohepatičnom recirkulacijom MPAG-a/MPA-a i tako dovesti do smanjene sistemske izloženosti MPA-u. Dostupne su informacije o sljedećim antibioticima:

Ciprofloksacin ili amoksisicilin s klavulanskom kiselinom

Kod primatelja bubrežnog presatka uočena su smanjenja najnižih koncentracija mikofenolatne kiseline (izmjerene neposredno prije primjene sljedeće doze) za oko 50% u prvim danima nakon početka primjene oralnog ciprofloksacina ili amoksisicilina plus klavulanske kiseline. Ovaj se učinak smanjuje daljnjom primjenom antibiotika i prestaje unutar nekoliko dana od prekida primjene antibiotika. Promjene koncentracije lijeka neposredno prije sljedeće doze možda nisu točan pokazatelj promjene ukupne izloženosti MPA-u. Stoga, ako nema kliničkih dokaza disfunkcije presatka, promjena doze lijeka CellCept obično nije potrebna. Međutim, potreban je strog klinički nadzor tijekom kombiniranog liječenja i kratko nakon liječenja antibiotikom.

Norfloksacin i metronidazol

Kod zdravih dobrovoljaca nisu opažene značajne interakcije pri istodobnoj primjeni lijeka CellCept i norfloksacina ili metronidazola. Međutim, kombinacija norfloksacina i metronidazola smanjila je izloženost MPA-u za približno 30% nakon jedne doze lijeka CellCept.

Trimetoprim/sulfametoksazol

Nije opažen učinak na bioraspoloživost MPA.

Lijekovi koji utječu na glukuronidaciju (npr. izavukonazol, telmisartan)

Istodobna primjena lijekova koji utječu na glukuronidaciju MPA može promijeniti izloženost MPA-u. Stoga se preporučuje oprez kada se ti lijekovi primjenjuju istodobno s lijekom CellCept.

Izavukonazol

Kod istodobne primjene izavukonazola primijećen je porast izloženosti MPA-u ($AUC_{0-\infty}$) za 35%.

Telmisartan

Istodobna primjena telmisartana i lijeka CellCept snizila je koncentracije MPA za približno 30%. Telmisartan mijenja eliminaciju MPA tako što pospješuje ekspresiju PPAR gama (receptor za aktivator proliferacije peroksisoma-gama), što pak dovodi do pojačane ekspresije i aktivnosti izooblika 1A9 enzima uridindifosfat-glukuroniltransferaze (UGT1A9). Kada su se uspoređivale stope odbacivanja presatka, stope gubitka presatka ili profili nuspojava između bolesnika liječenih lijekom CellCept koji su istodobno primali telmisartan i onih koji nisu primali telmisartan, nisu primijećene kliničke posljedice farmakokinetičke interakcije između tih dvaju lijekova.

Ganciklovir

Na temelju rezultata ispitivanja jednokratne primjene oralnog mikofenolata i intravenskog ganciklovira u preporučenoj dozi te poznatih učinaka oštećenja bubrega na farmakokinetiku lijeka CellCept (vidjeti dio 4.2) i ganciklovira, pretpostavilo se da će istodobna primjena tih lijekova (koji se natječu za mehanizam bubrežnog tubularnog izlučivanja) rezultirati povećanjem koncentracija MPAG-a i ganciklovira. Ne očekuje se znatna promjena farmakokinetike MPA pa nije potrebna prilagodba doze lijeka CellCept. Kod bolesnika s oštećenjem bubrega kod kojih se istodobno primjenjuju CellCept i ganciklovir ili njegovi prolijekovi, npr. valganciklovir, potrebno je razmotriti primjenu preporučene doze ganciklovira i pažljivo nadzirati bolesnika.

Oralni kontraceptivi

Istodobna primjena lijeka CellCept nije klinički značajno utjecala na farmakodinamiku i farmakokinetiku oralnih kontraceptiva (vidjeti i dio 5.2).

Rifampicin

Kod bolesnika koji ne uzimaju i ciklosporin, istodobna primjena lijeka CellCept i rifampicina rezultirala je smanjenjem izloženosti MPA-u (AUC_{0-12h}) od 18% do 70%. Preporučuje se praćenje razina izloženosti MPA-u i prilagođavanje doze lijeka CellCept prema njima radi zadržavanja kliničke djelotvornosti pri istodobnoj primjeni rifampicina.

Sevelamer

Smanjenje C_{max} i AUC_{0-12h} MPA za 30% odnosno 25% primijećeno je pri istodobnoj primjeni lijeka CellCept i sevelamera bez ikakvih kliničkih posljedica (tj. odbacivanja presatka). Preporučuje se, međutim, primjena lijeka CellCept barem jedan sat prije odnosno tri sata nakon uzimanja sevelamera da bi se umanjio utjecaj na apsorpciju MPA. Ne postoje podaci o primjeni lijeka CellCept s lijekovima koji vežu fosfate, osim sevelamera.

Takrolimus

Kod bolesnika s presađenom jetrom kod kojih je započeto liječenje lijekom CellCept i takrolimusom, istodobna primjena takrolimusa nije značajno utjecala na AUC i C_{max} aktivnog metabolita lijeka CellCept, MPA. Nasuprot tome, kod bolesnika s presađenom jetrom koji su uzimali takrolimus, došlo je do povećanja AUC -a takrolimusa za otprilike 20% pri uzimanju višestrukih doza lijeka CellCept (1,5 g dvaput dnevno). Čini se da CellCept nije promijenio koncentraciju takrolimusa kod bolesnika s presađenim bubregom (vidjeti i dio 4.4).

Živa cjepiva

Živa cjepiva ne smiju se davati bolesnicima s oslabljenim imunološkim odgovorom. Odgovor antitijela na druga cjepiva mogao bi biti slabiji (vidjeti i dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Moguće interakcije

Istodobna primjena probenecida i mofetilmikofenolata kod majmuna trostruko podiže AUC MPAG-a u plazmi. Na taj se način druge tvari koje se izlučuju putem bubrežnih tubula mogu natjecati s MPAG-om i tako povećavati plazmatske koncentracije MPAG-a ili drugih tvari koje se izlučuju tubularnom sekrecijom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Tijekom primjene mikofenolata mora se izbjegavati trudnoća. Stoga žene reproduktivne dobi moraju prije započinjanja liječenja, tijekom liječenja i još šest tjedana nakon prekida liječenja lijekom

CellCept koristiti najmanje jedan pouzdan oblik kontracepcije (vidjeti dio 4.3), osim ako je kao metoda kontracepcije odabrana apstinencija. Prednost se daje istodobnoj uporabi dvaju komplementarnih oblika kontracepcije.

Trudnoća

CellCept je kontraindiciran tijekom trudnoće, osim ako ne postoji prikladno alternativno liječenje kojim bi se spriječilo odbacivanje presatka. Liječenje ne smije započeti prije nego što se predoči negativan nalaz testa na trudnoću kako bi se isključila mogućnost nehotične primjene u trudnoći.

Žene reproduktivne dobi mora se na početku liječenja upozoriti na povećan rizik od gubitka ploda i kongenitalnih malformacija te ih se mora savjetovati o sprječavanju i planiranju trudnoće.

Prije početka liječenja lijekom CellCept, žene reproduktivne dobi moraju imati dva negativna nalaza testova na trudnoću provedenih na uzorku seruma ili mokraće, čija je osjetljivost najmanje 25 mIU/ml, kako bi se isključila mogućnost nehotičnog izlaganja embrija mikofenolatu. Preporučuje se provesti drugi test 8 - 10 dana nakon prvoga. Ako kod presađivanja organa preminulih davatelja nije moguće provesti dva testa u razmaku od 8 - 10 dana prije početka liječenja (zbog razdoblja dostupnosti presatka), jedan test na trudnoću mora se provesti neposredno prije početka liječenja, a drugi 8 - 10 dana nakon toga. Testovi na trudnoću moraju se ponavljati sukladno kliničkoj indikaciji (npr. nakon prijave bilo kakvog odstupanja u kontracepciji). Liječnik mora s bolesnicom razgovarati o nalazu svakog testa na trudnoću. Bolesnice treba upozoriti da se odmah obrate liječniku ako dođe do trudnoće.

Mikofenolat ima snažan teratogen učinak u ljudi, pa izlaganje tijekom trudnoće povećava rizik od spontanog pobačaja i kongenitalnih malformacija;

- Spontani pobačaji prijavljeni su kod 45 – 49% trudnica izloženih mofetilmikofenolatu, u usporedbi sa stopom od 12 do 33% prijavljenom u bolesnica s presatkom solidnog organa liječenih drugim imunosupresivima osim mofetilmikofenolata.
- Prema izvješćima iz literature, malformacije su se pojavile u 23 – 27% živorođene djece čije su majke bile izložene mofetilmikofenolatu tijekom trudnoće (u usporedbi sa stopom od 2 - 3% kod živorođene djece u cjelokupnoj populaciji te približno 4 – 5% kod živorođene djece bolesnica s presatkom solidnog organa liječenih drugim imunosupresivima osim mofetilmikofenolata).

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljene su kongenitalne malformacije, uključujući višestruke malformacije, kod djece bolesnica koje su bile izložene lijeku CellCept u kombinaciji s drugim imunosupresivima tijekom trudnoće. Najčešće su prijavljene sljedeće malformacije:

- abnormalnosti uha (npr. abnormalan oblik ili izostanak vanjskog uha), atrezija vanjskog zvukovoda (srednje uho);
- malformacije lica, poput rascjepa usne, rascjepa nepca, mikrognatije i orbitalnog hipertelorizma;
- abnormalnosti oka (npr. kolobom);
- prirođena srčana bolest, poput atrijskih i ventrikularnih septalnih defekata;
- malformacije prstiju (npr. polidaktilija, sindaktilija);
- malformacije dušnika i jednjaka (npr. atrezija jednjaka);
- malformacije živčanog sustava, kao što je spina bifida;
- abnormalnosti bubrega.

Osim toga, prijavljeni su i izolirani slučajevi sljedećih malformacija:

- mikroftalmije
- prirođene ciste na koroidnom pleksusu
- ageneze *septuma pellucidum*
- ageneze olfaktornog živca.

Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Dojenje

Ograničeni podaci pokazuju da se mikofenolatna kiselina izlučuje u majčino mlijeko. Zbog mogućih ozbiljnih nuspojava mikofenolatne kiseline kod dojenčadi, CellCept je kontraindiciran u dojilja (vidjeti dio 4.3).

Muškarci

Dostupni ograničeni klinički dokazi ne ukazuju na povećan rizik od malformacija ili spontanog pobačaja nakon što je otac bio izložen mofetilmikofenolatu.

MPA ima snažan teratogeni učinak. Nije poznato je li MPA prisutan u spermi. Izračuni temeljeni na podacima prikupljenima u životinja pokazuju da je maksimalna količina MPA koja bi se potencijalno mogla prenijeti na ženu toliko mala da njezin učinak nije vjerojatan. U ispitivanjima na životinjama mikofenolat se pokazao genotoksičnim pri koncentracijama koje tek neznatno premašuju terapijske razine izloženosti u ljudi, zbog čega se rizik od genotoksičnog učinka na stanice sperme ne može potpuno isključiti.

Stoga se preporučuju sljedeće mjere opreza: preporučuje se da spolno aktivni bolesnici muškog spola ili njihove partnerice koriste pouzdanu kontracepciju tijekom liječenja muškarca i najmanje 90 dana nakon prestanka primjene mofetilmikofenolata. Muške bolesnike reproduktivne dobi kvalificirani zdravstveni radnik treba upoznati i s njima razgovarati o mogućim rizicima povezanim sa začecem djeteta.

Plodnost

Pri peroralnim dozama do 20 mg/kg/dan mofetilmikofenolat nije imao učinka na plodnost mužjaka štakora. Sistemska izloženost pri tim dozama je 2 – 3 puta veća od kliničke izloženosti pri preporučenoj kliničkoj dozi od 2 g/dan. U ispitivanju plodnosti i reprodukcije ženki, provedenom na štakorima, peroralne doze od 4,5 mg/kg/dan uzrokovala su malformacije (uključujući anoftalmiju, agnatiiju i hidrocefalus) u prvom naraštaju potomaka, dok toksičnost za majku nije primijećena. Sistemska izloženost pri ovoj dozi iznosila je otprilike 0,5 puta kliničke izloženosti pri preporučenoj kliničkoj dozi od 2 g/dan. Nisu bili vidljivi učinci na plodnost i reproduksijske parametre ni u ženki ni u daljnjim naraštajima.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

CellCept umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. CellCept može uzrokovati somnolenciju, konfuziju, omaglicu, tremor ili hipotenziju, pa se bolesnicima preporučuje oprez prilikom upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Proljev (do 52,6%), leukopenija (do 45,8%), bakterijske infekcije (do 39,9%) i povraćanje (do 39,1%) bile su neke od najčešćih i/ili najozbiljnjih nuspojava primjene lijeka CellCept u kombinaciji s ciklosporinom i kortikosteroidima. Također je dokazana veća učestalost određenih vrsta infekcija (vidjeti dio 4.4).

Tablični prikaz nuspojava

U Tablici 1 navode se nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava, zajedno s učestalošću njihova pojavljivanja. Odgovarajuća kategorija učestalosti za svaku nuspojavu definirana je na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) i vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$). Zbog opaženih velikih razlika u učestalosti određenih nuspojava lijeka kod

primjene u različitim indikacijama, učestalost je navedena zasebno za bolesnike s bubrežnim presadkom i bolesnike s jetrenim presadkom.

Tablica 1 Popis nuspojava

Nuspojava (MedDRA)	Bubrežni presadak	Jetreni presadak
Klasifikacija organskih sustava		
	Učestalost	Učestalost
Infekcije i infestacije		
Bakterijske infekcije	vrlo često	vrlo često
Gljivične infekcije	često	vrlo često
Protozoalne infekcije	manje često	manje često
Virusne infekcije	vrlo često	vrlo često
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)		
Dobročudna kožna novotvorina	često	često
Limfom	manje često	manje često
Limfoproliferacijski poremećaj	manje često	manje često
Novotvorina	često	često
Rak kože	često	manje često
Poremećaji krvi i limfnog sustava		
Anemija	vrlo često	vrlo često
Izolirana aplazija eritrocita	manje često	manje često
Zatajivanje koštane srži	manje često	manje često
Ekhimoza	često	često
Leukocitoza	često	vrlo često
Leukopenija	vrlo često	vrlo često
Pancitopenija	često	često
Pseudolimfom	manje često	manje često
Trombocitopenija	često	vrlo često
Poremećaji metabolizma i prehrane		
Acidoza	često	često
Hiperkolesterolemija	vrlo često	često
Hiperglikemija	često	vrlo često
Hiperkalijemija	često	vrlo često
Hiperlipidemija	često	često
Hipokalcijemija	često	vrlo često
Hipokalijemija	često	vrlo često
Hipomagnezijemija	često	vrlo često
Hipofosfatemija	vrlo često	vrlo često
Hiperuricemija	često	često
Giht	često	često
Smanjenje tjelesne težine	često	često

Nuspojava (MedDRA)	Bubrežni presadak	Jetreni presadak
Klasifikacija organskih sustava		
Psijatrijski poremećaji		
Konfuzno stanje	često	vrlo često
Depresija	često	vrlo često
Nesanica	često	vrlo često
Agitacija	manje često	često
Anksioznost	često	vrlo često
Poremećeno razmišljanje	manje često	često
Poremećaji živčanog sustava		
Omaglica	često	vrlo često
Glavobolja	vrlo često	vrlo često
Hipertonija	često	često
Parestezija	često	vrlo često
Somnolencija	često	često
Tremor	često	vrlo često
Konvulzije	često	često
Dizgeuzija	manje često	manje često
Srčani poremećaji		
Tahikardija	često	vrlo često
Krvožilni poremećaji		
Hipertenzija	vrlo često	vrlo često
Hipotenzija	često	vrlo često
Limfokela	manje često	manje često
Venska tromboza	često	često
Vazodilatacija	često	često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja		
Bronhiektazija	manje često	manje često
Kašalj	vrlo često	vrlo često
Dispneja	vrlo često	vrlo često
Intersticijska plućna bolest	manje često	vrlo rijetko
Pleuralni izljev	često	vrlo često
Plućna fibroza	vrlo rijetko	manje često

Nuspojava (MedDRA)	Bubrežni presadak	Jetreni presadak
Klasifikacija organskih sustava		
Poremećaji probavnog sustava		
Distenzija abdomena	često	vrlo često
Bol u abdomenu	vrlo često	vrlo često
Kolitis	često	često
Konstipacija	vrlo često	vrlo često
Smanjen tek	često	vrlo često
Proljev	vrlo često	vrlo često
Dispepsija	vrlo često	vrlo često
Ezofagitis	često	često
Eruktacija	manje često	manje često
Flatulencija	često	vrlo često
Gastritis	često	često
Gastrointestinalno krvarenje	često	često
Gastrointestinalni ulkus	često	često
Hiperplazija gingive	često	često
Ileus	često	često
Ulkusi u ustima	često	često
Mučnina	vrlo često	vrlo često
Pankreatitis	manje često	često
Stomatitis	često	često
Povraćanje	vrlo često	vrlo često
Poremećaji imunološkog sustava		
Preosjetljivost	manje često	često
Hipogamaglobulinemija	manje često	vrlo rijetko
Poremećaji jetre i žuči		
Povišene vrijednosti alkalne fosfataze u krvi	često	često
Povišene vrijednosti laktat dehidrogenaze u krvi	često	manje često
Povišene vrijednosti jetrenih enzima	često	vrlo često
Hepatitis	često	vrlo često
Hiperbilirubinemija	često	vrlo često
Žutica	manje često	često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		
Akne	često	često
Alopecija	često	često
Osip	često	vrlo često
Hipertrofija kože	često	često
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		
Artralgija	često	često
Mišićna slabost	često	često

Nuspojava (MedDRA)	Bubrežni presadak	Jetreni presadak
Klasifikacija organskih sustava		
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		
Povišena razina kreatinina u krvi	često	vrlo često
Povišena razina ureje u krvi	manje često	vrlo često
Hematurija	vrlo često	često
Oštećenje bubrežne funkcije	često	vrlo često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		
Astenija	vrlo često	vrlo često
Zimica	često	vrlo često
Edem	vrlo često	vrlo često
Hernija	često	vrlo često
Malaksalost	često	često
Bol	često	vrlo često
Pireksija	vrlo često	vrlo često
Akutni upalni sindrom povezan s inhibitorima <i>de novo</i> sinteze purina	manje često	manje često

Nuspojave koje su se mogle pripisati infuziji u perifernu venu bile su flebitis i tromboza, koje su obje opažene u 4% bolesnika liječenih CellCept 500 mg praškom za koncentrat za otopinu za infuziju.

Opis odabranih nuspojava

Zloćudne bolesti

Bolesnici koji primaju imunosupresivnu terapiju koja obuhvaća kombinaciju lijekova, uz ostalo i CellCept, izloženi su povećanom riziku od nastajanja limfoma i drugih zloćudnih bolesti, osobito kože (vidjeti dio 4.4). Podaci o sigurnosti prikupljeni tijekom tri godine među bolesnicima s presađenim bubregom nisu pokazali neočekivane promjene u učestalosti pojave zloćudnih bolesti u odnosu na jednogodišnje podatke. Bolesnici s presađenom jetrom praćeni su u razdoblju od najmanje 1 do najdulje 3 godine.

Infekcije

Svi bolesnici liječeni imunosupresivima izloženi su povećanom riziku od bakterijskih, virusnih i gljivičnih infekcija (od kojih neke mogu imati smrtni ishod), uključujući infekcije uzrokovane oportunističkim agensima i reaktivacijom latentnih virusa. Rizik se povećava s ukupnom količinom imunosupresiva (vidjeti dio 4.4). Najozbiljnije infekcije bile su sepsa, peritonitis, meningitis, endokarditis, tuberkuloza i atipična mikobakterijska infekcija. Najčešće oportunističke infekcije koje se pojavljuju kod bolesnika koji primaju CellCept (2 g ili 3 g dnevno) uz druge imunosupresive u kontroliranim kliničkim ispitivanjima u bolesnika s presađenim bubregom i jetrom, tijekom praćenja od barem godinu dana, bile su mukokutana kandidijaza, citomegalovirusna (CMV) viremija/sindrom i herpes simpleks. Udio bolesnika oboljelih od CMV viremije/sindroma iznosio je 13,5%. U bolesnika liječenih imunosupresivima, uključujući CellCept, prijavljeni su slučajevi nefropatije povezane s BK virusom, kao i slučajevi progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) povezane s JC virusom.

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Citopenije, uključujući leukopeniju, anemiju, trombocitopeniju i pancitopeniju, poznat su rizik povezan s mofetilmikofenolatom i mogu dovesti do infekcija i krvarenja ili pridonijeti njihovom razvoju (vidjeti dio 4.4). Budući da su prijavljene agranulocitoza i neutropenija, preporučuje se redovito praćenje bolesnika koji uzimaju CellCept (vidjeti dio 4.4). U bolesnika liječenih lijekom CellCept prijavljeni su slučajevi aplastične anemije i zatajivanja koštane srži, od kojih su neki imali smrtni ishod.

Prijavljeni su slučajevi izolirane aplazije eritrocita (engl. *Pure Red Cell Aplasia, PRCA*) kod bolesnika liječenih lijekom CellCept (vidjeti dio 4.4).

Zapaženi su izolirani slučajevi patološke morfologije neutrofila, uključujući i stečenu Pelger-Huet anomaliju kod bolesnika liječenih lijekom CellCept. Te promjene nisu povezane s oštećenjem funkcije neutrofila. Te promjene kod krvnih pretraga mogu predstavljati „pomak u lijevo“ zrelosti neutrofila koji se, kod imunosuprimiranih bolesnika poput onih koji primaju CellCept, može pogrešno interpretirati kao znak infekcije.

Poremećaji probavnog sustava

Najozbiljniji poremećaji probavnog sustava bili su ulceracija i krvarenje, koji su poznati rizici povezani s mofetilmikofenolatom. U pivotalnim su kliničkim ispitivanjima često prijavljeni ulkusi u ustima, jednjaku, želucu, dvanaesniku i crijevima, često praćeni krvarenjem kao komplikacijom, kao i hematemeza, melena te hemoragijski oblici gastritisa i kolitisa. Međutim, najčešći poremećaji probavnog sustava bili su proljev, mučnina i povraćanje. Endoskopske pretrage provedene u bolesnika s proljevom povezanim s lijekom CellCept ukazale su na izolirane slučajeve atrofije crijevnih resica (vidjeti dio 4.4).

Preosjetljivost

Prijavljene su reakcije preosjetljivosti, uključujući angioneurotski edem i anafilaktičku reakciju.

Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje

U bolesnica izloženih mofetilmikofenolatu prijavljeni su slučajevi spontanog pobačaja, prvenstveno u prvom tromjesečju trudnoće (vidjeti dio 4.6).

Kongenitalni poremećaji

Nakon stavljanja lijeka u promet primijećene su kongenitalne malformacije u djece bolesnica izloženih lijeku CellCept u kombinaciji s drugim imunosupresivima (vidjeti dio 4.6).

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta

Zabilježeni su izolirani slučajevi intersticijske plućne bolesti i plućne fibroze kod bolesnika liječenih lijekom CellCept u kombinaciji s drugim imunosupresivima, od kojih su neki bili sa smrtnim ishodom. Također su zabilježeni slučajevi bronhiektazija kod djece i odraslih.

Poremećaji imunološkog sustava

Prijavljena je hipogamaglobulinemija kod bolesnika koji primaju CellCept u kombinaciji s drugim imunosupresivima.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

U pivotalnim je ispitivanjima vrlo često prijavljen edem, uključujući periferni edem, edem lica i edem skrotuma. Osim toga, vrlo je često prijavljena i mišićno-koštana bol, poput mialgije te boli u vratu i leđima.

Akutni upalni sindrom povezan s inhibitorima *de novo* sinteze purina opisan je nakon stavljanja lijeka u promet kao paradokсна proupalna reakcija povezana s mofetilmikofenolatom i mikofenolatnom kiselinom, a karakteriziraju ga vrućica, artralgija, artritis, bol u mišićima i povišene razine upalnih biljega. U prikazima slučajeva u literaturi navodi se brzo poboljšanje stanja nakon prekida primjene lijeka.

Posebne populacije

Starije osobe

Starije osobe (≥ 65 godina) u većini su slučajeva izložene povećanom riziku od nuspojava zbog imunosupresije. Starije osobe koje primaju CellCept kao dio kombiniranog imunosupresivnog liječenja mogu u odnosu na mlađe pojedince biti izložene povećanom riziku od određenih infekcija (uključujući invazivnu citomegalovirusnu bolest tkiva), a vjerojatno i gastrointestinalnih krvarenja te plućnog edema.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Izvešća o predoziranju mofetilmikofenolatom zabilježena su tijekom kliničkih ispitivanja te nakon stavljanja lijeka u promet. U mnogima od tih slučajeva nisu zabilježeni štetni događaji. U onim slučajevima predoziranja u kojima su zabilježeni štetni događaji, profil tih događaja odgovara sigurnosnom profilu lijeka.

Očekuje se da bi predoziranje mofetilmikofenolatom možda moglo rezultirati prekomjernim potiskivanjem funkcije imunološkog sustava i povećanjem podložnosti infekcijama, kao i supresijom koštane srži (vidjeti dio 4.4). Ako se razvije neutropenija, potrebno je prekinuti primjenu lijeka CellCept ili smanjiti dozu (vidjeti dio 4.4).

Ne treba očekivati da će se hemodijalizom ukloniti klinički značajne količine MPA ili MPAG-a. Lijekovi za snižavanje razine žučnih kiselina, npr. kolestiramin, mogu ukloniti MPA smanjivanjem enterohepatične recirkulacije lijeka (vidjeti dio 5.2).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: imunosupresivi, ATK oznaka: L04AA06

Mehanizam djelovanja

Mofetilmikofenolat je 2-morfolinoetil ester mikofenolatne kiseline (MPA). MPA je selektivan, nekompetitivni i reverzibilan inhibitor IMPDH te stoga inhibira put *de novo* sinteze gvanozin nukleotida bez ugradnje u DNA. Budući da su T- i B-limfociti izuzetno ovisni o *de novo* sintezi purina u svojoj proliferaciji, a druge vrste stanica mogu iskoristiti pomoćne puteve, citostatski učinci MPA izraženiji su na limfocite nego na druge stanice.

Osim inhibicije IMPDH-a i posljedične deprivacije limfocita, MPA utječe i na stanične kontrolne točke odgovorne za metaboličko programiranje limfocita. Na ljudskim CD4+ T-stanicama pokazalo se da MPA mijenja transkripcijsku aktivnost u limfocitima iz stanja proliferacije u kataboličke procese važne za metabolizam i preživljenje, što dovodi do anergije T-stanica, pri čemu stanice prestaju odgovarati na svoj specifični antigen.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Distribucija

Nakon intravenske primjene, mofetilmikofenolat brzo se i potpuno metabolizira do aktivnog metabolita, MPA. Osnovna supstanca mofetilmikofenolat može se sistemski mjeriti tijekom intravenske infuzije. Pri klinički značajnim koncentracijama je 97% MPA vezano na albumin u plazmi.

Kao rezultat enterohepatične recirkulacije sekundarni porasti koncentracije MPA u plazmi obično su primijećeni u razdoblju od otprilike 6 - 12 sati nakon primjene doze. Smanjenje AUC-a MPA od otprilike 40% vezano je uz istodobnu primjenu kolestiramina (4 g triput dnevno), što ukazuje na značajnu količinu enterohepatične recirkulacije.

U ranom poslijetransplantacijskom razdoblju (< 40 dana nakon presađivanja) srednje vrijednosti AUC-a MPA u bolesnika s presatkom bubrega, srca i jetre bile su približno 30% niže, a vrijednosti

C_{max} približno 40% niže u odnosu na kasno poslijetransplantacijsko razdoblje (3 – 6 mjeseci nakon presađivanja).

Biotransformacija

MPA se uglavnom metabolizira glukuronil transferazom (izooblik UGT1A9), stvarajući neaktivan fenolni glukuronid MPA (MPAG). *In vivo*, MPAG se enterohepatičnom recirkulacijom ponovno pretvara u slobodni MPA. Nastaje i sporedan metabolit, acilglukuronid (AcMPAG). AcMPAG je farmakološki aktivan i smatra se da bi mogao biti odgovoran za neke od nuspojava mofetilmikofenolata (proljev, leukopenija).

Eliminacija

Zanemariva količina lijeka izlučuje se u urin u obliku MPA (< 1% doze). Peroralna primjena radioizotopom označenog mofetilmikofenolata rezultira potpunom ponovnom detekcijom primijenjene doze, od čega se 93% primijenjene doze ponovno detektira u urinu, a 6% u fecesu. Većina (otprilike 87%) primijenjene doze izlučuje se u urin u obliku MPAG-a.

Pri kliničkim koncentracijama, MPA i MPAG ne uklanjaju se hemodijalizom. Međutim, pri visokim koncentracijama MPAG-a u plazmi (> 100 µg/ml) uklonjene su male količine MPAG-a. Interferencijom s enterohepatičnom recirkulacijom lijeka, lijekovi za snižavanje razine žučnih kiselina, poput kolestiramina, snižuju AUC MPA (vidjeti dio 4.9). Raspoloživost MPA ovisi o nekoliko prijenosnika. U raspoloživosti MPA sudjeluju organski anionski transportni polipeptidi (engl. *organic anion-transporting polypeptide*, OATP) i protein povezan s rezistencijom na više lijekova 2 (engl. *multidrug resistance-associated protein 2*, MRP2); izooblici OATP-a, MRP2 i protein koji uzrokuje rezistenciju raka dojke na lijekove (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP) prijenosnici su povezani s izlučivanjem tih glukuronida kroz žuč. Protein povezan s rezistencijom na više lijekova 1 (MDR1) također može prenositi MPA, ali čini se da je njegov doprinos ograničen na proces apsorpcije. U bubrežima MPA i njegovi metaboliti ulaze u snažne interakcije s bubrežnim organskim anionskim prijenosnicima.

Enterohepatična recirkulacija otežava točno utvrđivanje parametara dispozicije MPA; mogu se navesti samo prividne vrijednosti. U zdravih dobrovoljaca i bolesnika s autoimunim bolestima opažene su približne vrijednosti klirensa od 10,6 l/h odnosno 8,27 l/h, uz poluvijek od 17 sati. U bolesnika s presatkom organa srednje vrijednosti klirensa bile su više (u rasponu od 11,9 – 34,9 l/h), a srednji poluvijek kraći (5 – 11 sati), uz neznatne razlike među bolesnicima s prestakom bubrega, jetre ili srca. Kod pojedinog se bolesnika ovi parametri eliminacije razlikuju ovisno o vrsti drugih istodobno primijenjenih imunosupresiva, vremenskom razdoblju nakon presađivanja, plazmatskoj koncentraciji albumina i bubrežnoj funkciji. Navedeni faktori objašnjavaju opaženu smanjenu izloženost kad se CellCept primjenjuje istodobno s ciklosporinom (vidjeti dio 4.5) kao i tendenciju porasta plazmatskih koncentracija tijekom vremena u usporedbi s vrijednostima opaženima neposredno nakon presađivanja.

Ekvivalentnost s oblicima za peroralnu primjenu

Vrijednosti AUC MPA primijećene nakon primjene intravenskog lijeka CellCept u dozi od 1 g dvaput dnevno kod bolesnika s presađenim bubregom u ranom razdoblju nakon presađivanja mogu se usporediti s onima primijećenima nakon primjene oralnog lijeka CellCept u dozi od 1 g dvaput dnevno. Kod bolesnika s presađenom jetrom primjena intravenskog lijeka CellCept u dozi od 1 g dvaput dnevno, nakon koje je slijedila primjena oralnog lijeka CellCept u dozi od 1,5 g dvaput dnevno, rezultirala je vrijednostima AUC MPA sličnima onima primijećenima kod bolesnika s presađenim bubregom u kojih je primijenjen CellCept od 1 g dvaput dnevno.

Posebne populacije

Oštećenje bubrežne funkcije

U ispitivanju primjene jedne doze (6 ispitanika/skupina), srednje vrijednosti AUC-a MPA u plazmi ispitanika s teškim kroničnim oštećenjem bubrežne funkcije (brzina glomerularne filtracije < 25 ml/min/1,73 m²) bile su 28 - 75% više u odnosu na srednje vrijednosti koje su primijećene kod normalnih, zdravih ispitanika ili ispitanika s blažim stupnjevima oštećenja bubrežne funkcije. Srednja vrijednost AUC MPAG-a jedne doze bila je 3-6 puta veća kod ispitanika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije nego kod ispitanika s blagim oštećenjem bubrežne funkcije ili normalnih zdravih ispitanika u skladu s poznatom bubrežnom eliminacijom MPAG-a. Višestruko doziranje mofetilmikofenolata kod bolesnika s teškim kroničnim oštećenjem bubrežne funkcije nije ispitano. Za bolesnike s presađenom jetrom i teškim kroničnim oštećenjem bubrežne funkcije podaci nisu dostupni.

Odgođena funkcija presađenog bubrega

Kod bolesnika kod kojih nakon presađivanja dolazi do odgođene funkcije presađenog bubrega srednja vrijednost AUC_{0-12 sati} MPA mogla se usporediti s AUC-om MPA bolesnika kod kojih nakon presađivanja nije došlo do odgođene funkcije presađenog bubrega. Srednja vrijednost AUC_{0-12 sati} MPAG-a u plazmi bila je 2-3 puta veća nego kod bolesnika kod kojih nakon presađivanja nije došlo do odgođene funkcije presatka. Kod bolesnika s odgođenom funkcijom presatka može doći do kratkotrajnog povećanja slobodnog udjela i koncentracije MPA u plazmi. Prilagodba doze lijeka CellCept nije nužno potrebna.

Oštećenje jetrene funkcije

Kod dobrovoljnih ispitanika s alkoholnom cirozom, procesi glukuronidacije MPA u jetri bili su relativno nepromijenjeni bolešću jetrenog parenhima. Utjecaj bolesti jetre na te procese vjerojatno ovisi o pojedinoj bolesti. Bolesti jetre pretežito s oštećenjem žuči, poput primarne bilijarne ciroze, mogu pokazati drugačiji učinak.

Starije osobe

Nije utvrđena izmijenjena farmakokinetika mofetilmikofenolata ni njegovih metabolita u starijih bolesnika (≥ 65 godina) u odnosu na mlađe bolesnike s presatkom.

Bolesnice koje uzimaju oralne kontraceptive

Ispitivanje istodobne primjene lijeka CellCept (1 g dvaput dnevno) i kombiniranih oralnih kontraceptiva koji sadrže etinilestradiol (0,02 mg do 0,04 mg) i levonorgestrel (0,05 mg do 0,20 mg), dezogestrel (0,15 mg) ili gestoden (0,05 mg do 0,10 mg) provedeno na 18 ženskih osoba kojima nije presađen organ (nisu uzimale druge imunosupresive) tijekom 3 uzastopna menstrualna ciklusa nije pokazalo klinički značajan utjecaj lijeka CellCept na sprječavanje ovulacije izazvano oralnim kontraceptivima. Istodobna primjena nije znatno utjecala na razine LH, FSH i progesterona u serumu. Istodobna primjena lijeka CellCept nije klinički značajno utjecala na farmakokinetiku oralnih kontraceptiva (vidjeti i dio 4.5).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U eksperimentalnim modelima mofetilmikofenolat nije bio tumorogen. Najveća doza primijenjena u ispitivanjima karcinogenosti na životinjama rezultirala je 2 - 3 puta većom sistemskom izloženošću (AUC ili C_{max}) od primijećene kod bolesnika s presađenim bubregom pri preporučenoj kliničkoj dozi od 2 g/dan.

Dva ispitivanja genotoksičnosti (*in vitro* analiza mišjeg limfoma i *in vivo* mikronukleus test mišje koštane srži) pokazala su potencijal mofetilmikofenolata da uzrokuje kromosomske aberacije. Ti učinci mogu biti povezani s farmakodinamičkim načinom djelovanja, odnosno inhibicijom sinteze nukleotida u osjetljivim stanicama. Ostali *in vitro* testovi za otkrivanje mutacije gena nisu pokazali genotoksičnu aktivnost.

U teratološkim ispitivanjima provedenima na štakorima i zečevima, fetalne resorpcije i malformacije javljale su se u štakora pri dozi od 6 mg/kg/dan (uključujući anoftalmiju, agnatiju i hidrocefalus), a u zečeva pri dozama od 90 mg/kg/dan (uključujući kardiovaskularne i bubrežne anomalije, kao što su srčana ektopija i ektopični bubrezi te dijafragmalna i pupčana hernija), dok toksičnost za majku nije primijećena. Sistemska izloženost na tim razinama otprilike je ekvivalentna ili manja od 0,5 puta od kliničke izloženosti pri preporučenoj kliničkoj dozi od 2 g/dan (vidjeti dio 4.6).

U toksikološkim ispitivanjima provedenima s mofetilmikofenolatom na štakorima, miševima, psima i majmunima bili su primarno pogođeni organi hematopoetskog i limfoidnog sustava. Ti su se učinci pojavili pri razinama sistemske izloženosti ekvivalentnim ili manjim od kliničke izloženosti pri preporučenoj dozi od 2 g/dan. Gastrointestinalni učinci primijećeni su kod pasa pri razinama sistemske izloženosti ekvivalentnim ili manjim od kliničke izloženosti pri preporučenim dozama. Gastrointestinalni i bubrežni učinci u skladu s dehidracijom također su primijećeni kod majmuna pri najvećoj dozi (razine sistemske izloženosti ekvivalentne ili veće od kliničke izloženosti). Čini se da je neklinički profil toksičnosti mofetilmikofenolata u skladu sa štetnim događajima primijećenima tijekom kliničkih ispitivanja kod ljudi, koja sada pružaju značajnije podatke o sigurnosti primjene za bolesnike (vidjeti dio 4.8).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

CellCept 500 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
polisorbat 80
citratna kiselina
kloridna kiselina
natrijev klorid

6.2 Inkompatibilnosti

CellCept 500 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju ne smije se miješati ni zajednički primjenjivati putem istog katetera s drugim intravenskim lijekovima ili infuzijskim smjesama.

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju: 3 godine.

Rekonstituirani koncentrat i infuzijska otopina: ako infuzijska otopina nije priređena neposredno prije primjene, primjenu infuzijske otopine treba započeti najkasnije 3 sata od rekonstitucije i razrjeđivanja lijeka.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju: Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

Rekonstituirani koncentrat i infuzijska otopina: čuvati na temperaturi od 15-30 °C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Staklene bočice (bezbojno staklo tipa I) od 20 ml, sa sivim gumenim čepom (butil guma), aluminijskim prstenom i plastičnim „flip-off“ zatvaračem. CellCept 500 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju dostupan je u pakiranjima od 4 bočice.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Priprema infuzijske otopine (6 mg/ml)

CellCept 500 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju ne sadrži antibakterijske konzervanse te se stoga lijek mora rekonstituirati i razrijediti u aseptičnim uvjetima.

CellCept 500 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju priprema se u dva koraka: prvi je korak rekonstitucija otopinom 5%-tne glukoze za intravensku infuziju, a drugi korak razrjeđivanje otopinom 5%-tne glukoze za intravensku infuziju. Niže je naveden detaljan opis pripreme:

1. korak

- a. Za pripremu svake doze od 1 g upotrebljavaju se dvije bočice CellCept 500 mg praška za koncentrat za otopinu za infuziju. Sadržaj svake bočice rekonstituirajte ubrizgavanjem 14 ml otopine 5%-tne glukoze za intravensku infuziju.
- b. Lagano protresite bočicu da se lijek otopi i stvori žućkasta otopina.
- c. Prije daljnjeg razrjeđivanja provjerite ima li vidljivih čestica te je li se promijenila boja nastale otopine. Ako primijetite prisutnost čestica ili promjenu boje, bacite bočice.

2. korak

- a. Dodatno razrijedite otopljeni sadržaj dviju bočica (otprilike 2 x 15 ml) sa 140 ml 5%-tne glukoze za intravensku infuziju. Krajnja je koncentracija otopine 6 mg/ml mofetilmikofenolata.
- b. Provjerite ima li vidljivih čestica te je li se promijenila boja infuzijske otopine. Ako primijetite prisutnost čestica ili promjenu boje, nemojte koristiti infuzijsku otopinu.

Ako infuzijska otopina nije priređena neposredno prije primjene, primjenu infuzijske otopine treba započeti najkasnije 3 sata od otapanja i razrjeđivanja lijeka. Otopine čuvajte na temperaturi od 15-30 °C.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/96/005/005 CellCept (4 bočice)

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 14. veljače 1996.

Datum posljednje obnove odobrenja: 13. ožujka 2006.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

CellCept 1 g/5 ml prašak za oralnu suspenziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna boca sadrži 35 g mofetilmikofenolat u 110 g praška za oralnu suspenziju. 5 ml pripremljene suspenzije sadrži 1 g mofetilmikofenolata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za oralnu suspenziju

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

CellCept 1 g/5 ml, prašak za oralnu suspenziju, indiciran je u kombinaciji s ciklosporinom i kortikosteroidima za profilaksu akutnog odbacivanja presatka u primatelja alogenog bubrežnog, srčanog ili jetrenog presatka.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje smiju započeti i voditi liječnici specijalisti odgovarajuće kvalificirani u području transplantacijske medicine.

Doziranje

Primjena kod presađivanja bubrega

Odrasli

Liječenje prašakom za oralnu suspenziju 1 g/5 ml mora započeti unutar 72 sata nakon presađivanja. Preporučena doza za bolesnike s presađenim bubregom iznosi 1 g dvaput dnevno (dnevna doza od 2 g), tj. 5 ml oralne suspenzije dvaput dnevno.

Pedijatrijska populacija u dobi od 2 do 18 godina

Preporučena doza mofetilmikofenolat praška za oralnu suspenziju 1 g/5 ml iznosi 600 mg/m² dvaput dnevno (do najviše 2 g/10 ml oralne suspenzije dnevno). Budući da su neke nuspojave u ovoj dobnoj skupini (vidjeti dio 4.8) češće nego u odraslih, možda će biti potrebno privremeno smanjiti dozu ili prekinuti liječenje, za što treba uzeti u obzir relevantne kliničke faktore, uključujući težinu reakcije.

Pedijatrijska populacija u dobi od < 2 godine

Postoje ograničeni podaci o sigurnosti i djelotvornosti u djece mlađe od 2 godine. Ti podaci nisu dovoljni da bi se dale preporuke o dozi, pa se primjena u ovoj dobnoj skupini ne preporučuje.

Primjena kod presađivanja srca

Odrasli

Liječenje se mora započeti unutar 5 dana nakon presađivanja. Preporučena doza za bolesnike s presađenim srcem iznosi 1,5 g dvaput dnevno (dnevna doza od 3 g).

Pedijatrijska populacija

Nisu dostupni podaci za pedijatrijske bolesnike s presađenim srcem.

Primjena kod presađivanja jetre

Odrasli

Intravenski (i.v.) oblik lijeka CellCept mora se primjenjivati prva 4 dana nakon presađivanja jetre, a s primjenom oralnog lijeka CellCept treba započeti čim to dozvoljava bolesnikovo stanje. Preporučena oralna doza za bolesnike s presađenom jetrom iznosi 1,5 g dvaput dnevno (dnevna doza od 3 g).

Pedijatrijska populacija

Nisu dostupni podaci za pedijatrijske bolesnike s presađenom jetrom.

Primjena u posebnim populacijama

Starije osobe

Za starije se osobe preporučuje doza od 1 g dvaput dnevno ako im je presađen bubreg te 1,5 g dvaput dnevno ako im je presađeno srce ili jetra.

Oštećenje bubrežne funkcije

Kod bolesnika s presađenim bubregom i teškim kroničnim oštećenjem bubrežne funkcije (brzina glomerularne filtracije < 25 ml/min/1,73 m²) izvan neposrednog postoperativnog razdoblja moraju se izbjegavati doze veće od 1 g primijenjene dvaput dnevno. Takve bolesnike potrebno je pažljivo nadzirati. Kod bolesnika kod kojih nakon presađivanja dolazi do odgođene funkcije presađenog bubrega nisu potrebne prilagodbe terapijske doze (vidjeti dio 5.2). Za bolesnike s presađenim srcem ili jetrom i teškim kroničnim oštećenjem bubrežne funkcije podaci nisu dostupni.

Teško oštećenje jetrene funkcije

Nisu potrebne prilagodbe terapijske doze kod bolesnika s presađenim bubregom i teškom bolešću jetrenog parenhima. Nisu dostupni podaci za bolesnike s presađenim srcem i teškom bolešću jetrenog parenhima.

Liječenje tijekom epizoda odbacivanja

Mikofenolatna kiselina (engl. *mycophenolic acid*, MPA) je aktivan metabolit mofetilmikofenolata. Odbacivanje presađenog bubrega ne dovodi do promjena u farmakokinetici MPA pa nije potrebno smanjiti dozu ni prekinuti primjenu lijeka CellCept. Ne postoji osnova za promjenu terapijske doze lijeka CellCept nakon odbacivanja presađenog srca. Farmakokinetički podaci za slučaj odbacivanja presađene jetre nisu dostupni.

Pedijatrijska populacija

Nema dostupnih podataka o liječenju prvog ili ponovnog odbacivanja presatka u pedijatrijskih bolesnika.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Napomena: Po potrebi, prašak za oralnu suspenziju CellCept 1 g/5 ml može se davati i putem nazogastrične sonde veličine najmanje 8 French (s unutarnjim promjerom najmanje 1,7 mm).

Mjere opreza koje treba poduzeti prije rukovanja lijekom ili njegove primjene

Budući da je mofetilmikofenolat pokazao teratogene učinke kod štakora i kunića, treba izbjegavati udisanje ili izravan kontakt kože ili sluznica sa suhim praškom, kao i izravan kontakt rekonstituirane otopine s kožom. Ako dođe do kontakta, treba temeljito oprati zahvaćeno područje vodom i sapunom, a oči isprati običnom vodom.

Za uputu o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- CellCept se ne smije davati bolesnicima s preosjetljivošću na mofetilmikofenolat, mikofenolatnu kiselinu ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1. Primijećene su reakcije preosjetljivosti na CellCept (vidjeti dio 4.8).
- CellCept se ne smije davati ženama reproduktivne dobi koje ne koriste visoko učinkovite metode kontracepcije (vidjeti dio 4.6).
- Liječenje lijekom CellCept ne smije se započeti kod žena reproduktivne dobi bez predočenja nalaza testa na trudnoću kako bi se isključila mogućnost nehotečajne primjene u trudnoći (vidjeti dio 4.6).
- CellCept se ne smije koristiti u trudnoći, osim ako ne postoji prikladno alternativno liječenje kojim bi se spriječilo odbacivanje presatka (vidjeti dio 4.6).
- CellCept se ne smije davati dojiljama (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Novotvorine

Bolesnici koji primaju imunosupresivnu terapiju koja obuhvaća kombinaciju lijekova, uključujući CellCept, izloženi su povećanom riziku od nastajanja limfoma i drugih zloćudnih bolesti, osobito kože (vidjeti dio 4.8). Čini se da je rizik vezan uz intenzitet i trajanje imunosupresije, a ne uz primjenu nekog određenog lijeka. Da bi se umanjio rizik od karcinoma kože, potrebno je ograničiti izlaganje sunčevoj svjetlosti i UV zrakama nošenjem zaštitne odjeće i upotrebom kreme za zaštitu od sunca s visokim zaštitnim faktorom.

Infekcije

Bolesnici liječeni imunosupresivima, uključujući i CellCept, imaju povećani rizik za oportunističke infekcije (bakterijske, gljivične, virusne i protozoalne), infekcije koje mogu imati smrtni ishod i sepsu (vidjeti dio 4.8). Takve infekcije uključuju reaktivaciju latentnih virusa, poput reaktivacije hepatitisa B ili hepatitisa C i infekcije uzrokovane polioima virusima (nefropatija povezana s BK virusom, progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML) povezana s JC virusom). Prijavljeni su slučajevi hepatitisa kao posljedice reaktivacije hepatitisa B ili hepatitisa C u nositelja virusa liječenih imunosupresivima. Te su infekcije često povezane s visokim ukupnim imunosupresivnim opterećenjem i mogu dovesti do ozbiljnih ili smrtonosnih stanja koja liječnici moraju uzeti u obzir u diferencijalnoj dijagnostici kod imunosuprimiranih bolesnika pogoršavajućom bubreznom funkcijom ili neurološkim simptomima. Mikofenolatna kiselina ima citostatski učinak na B- i T-limfocite pa bolest COVID-19 može imati teži oblik te je potrebno razmotriti odgovarajuće kliničke korake.

Prijavljeni su slučajevi hipogamaglobulinemije povezani s rekurentnim infekcijama kod bolesnika koji su primali CellCept u kombinaciji s drugim imunosupresivima. U nekima od tih slučajeva zamjena lijeka CellCept drugim imunosupresivom rezultirala je vraćanjem razine serumskog IgG-a na normalu. Bolesnicima koji uzimaju CellCept i razviju rekurentne infekcije moraju se izmjeriti vrijednosti serumskih imunoglobulina. U slučajevima održane, klinički relevantne hipogamaglobulinemije, moraju se razmotriti odgovarajuće kliničke radnje uzimajući u obzir potentne citostatske učinke koje mikofenolatna kiselina ima na T- i B-limfocite.

Objavljeni su izvještaji o bronhiektazijama u odraslih i djece koji su primili CellCept u kombinaciji s drugim imunosupresivima. U nekima od tih slučajeva zamjena lijeka CellCept drugim imunosupresivom rezultirala je ublažavanjem respiratornih simptoma. Rizik od nastanka bronhiektazija može biti povezan s hipogamaglobulinemijom ili s izravnim učinkom na pluća. Također postoje izolirani izvještaji o intersticijskoj bolesti pluća i plućnoj fibrozi, od kojih su neke bile

sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.8). Preporučuje se preispitati bolesnike koji razviju perzistentne plućne simptome, kao što su kašalj i dispneja.

Poremećaji krvi i imunološkog sustava

Bolesnike koji primaju CellCept potrebno je pažljivo nadzirati kako bi se opazili znakovi neutropenije, koju može izazvati sam CellCept, lijekovi koji se istodobno primjenjuju, virusne infekcije ili kombinacija tih uzroka. Kod bolesnika koji uzimaju CellCept potrebno je raditi kompletnu krvnu sliku jedanput tjedno tijekom prvog mjeseca, dva puta mjesečno tijekom drugog i trećeg mjeseca liječenja, a zatim jedanput mjesečno tijekom prve godine. Ako se pojavi neutropenija (apsolutni broj neutrofila $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$), možda će biti primjereno privremeno ili potpuno prekinuti primjenu lijeka CellCept.

Prijavljeni su slučajevi izolirane aplazije eritrocita (engl. *Pure Red Cell Aplasia*, PRCA) kod bolesnika liječenih lijekom CellCept u kombinaciji s drugim imunosupresivima. Način na koji mofetilmikofenolat uzrokuje izoliranu aplaziju eritrocita nije poznat. Smanjenje doze ili prestanak liječenja lijekom CellCept može dovesti do povlačenja izolirane aplazije eritrocita. U transplantiranih primatelja, promjene u liječenju lijekom CellCept smiju se poduzeti samo pod odgovarajućim nadzorom kako bi se smanjio rizik od odbacivanja presatka (vidjeti dio 4.8).

Bolesnike koji primaju CellCept potrebno je uputiti da odmah prijave bilo koji znak infekcije, neočekivanu pojavu modrica, krvarenje ili bilo koju drugu manifestaciju zatajivanja koštane srži.

Bolesnike je potrebno upozoriti da će tijekom liječenja lijekom CellCept cijepljenje možda biti manje učinkovito te da moraju izbjegavati primjenu živog atenuiranog cjepiva (vidjeti dio 4.5). Cjepivo protiv gripe može biti korisno. Liječnici koji ga propisuju moraju se pridržavati državnih smjernica za cijepljenje protiv gripe.

Poremećaji probavnog sustava

Primjena lijeka CellCept povezuje se s povećanom incidencijom štetnih događaja vezanih uz probavni sustav, uključujući manje česte pojave ulkusa gastrointestinalnog trakta, krvarenja i perforacije. Kod bolesnika s aktivnom ozbiljnom bolešću probavnog sustava CellCept se mora primjenjivati s oprezom.

CellCept je inhibitor IMPDH (inozin monofosfat dehidrogenaze). Stoga treba izbjegavati njegovu primjenu kod bolesnika s rijetkim nasljednim nedostatkom hipoksantin gvanin fosforibozil transferaze (HGPRT) poput Lesch-Nyhanova i Kelley-Seegmillerova sindroma.

Interakcije

Potreban je oprez kada se kombinirana terapija prebacuje s protokola koji sadrže imunosupresive koji interferiraju s enterohepatičnom recirkulacijom MPA (npr. ciklosporin), na druge lijekove koji nemaju takav učinak (npr. takrolimus, sirolimus, belatacept) ili obratno, jer to može dovesti do promjena u izloženosti MPA u. Lijekove koji interferiraju s enterohepatičnom cirkulacijom MPA (npr. kolestiramin, antibiotici) treba primjenjivati uz oprez jer mogu sniziti plazmatske razine i djelotvornost lijeka CellCept (vidjeti također dio 4.5). Možda će biti primjereno provesti terapijsko praćenje koncentracije MPA kod prelaska na drugu kombiniranu terapiju (npr. s ciklosporina na takrolimus ili obrnuto) ili kako bi se osigurala odgovarajuća imunosupresija u bolesnika s visokim imunološkim rizikom (npr. rizik od odbacivanja presatka, liječenje antibioticima, dodavanje ili prekid primjene lijeka koji uzrokuje interakciju).

Ne preporučuje se primjenjivati CellCept istodobno s azatioprinom jer njihova istodobna primjena nije ispitana.

Prašak za pripremu oralne suspenzije CellCept 1 g/5 ml sadrži aspartam. Stoga treba paziti ako se prašak za pripremu oralne suspenzije CellCept 1 g/5 ml daje bolesnicima s fenilketonurijom (pogledajte odjeljak 6.1).

Omjer rizika i koristi primjene mofetilmikofenolata u kombinaciji sa sirolimusom nije ustanovljen (vidjeti i dio 4.5).

Ovaj medicinski proizvod sadrži sorbitol. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

Posebne populacije

U usporedbi s mladim osobama, kod starijih bolesnika može postojati povećan rizik od štetnih događaja, kao što su određene infekcije (uključujući tkivno invazivnu citomegalovirusnu bolest), a potencijalno i gastrointestinalno krvarenje te plućni edem (vidjeti dio 4.8).

Teratogeni učinci

Mikofenolat ima snažan teratogen učinak u ljudi. Nakon izlaganja mofetilmikofenolatu tijekom trudnoće prijavljeni su spontani pobačaj (stopa od 45% do 49%) i kongenitalne malformacije (procijenjena stopa od 23% do 27%). Stoga je CellCept kontraindiciran tijekom trudnoće, osim ako ne postoje prikladni alternativni načini liječenja kojima bi se spriječilo odbacivanje presatka. Žene reproduktivne dobi mora se upoznati s rizicima i upozoriti da se pridržavaju preporuka navedenih u dijelu 4.6 (npr. korištenja kontracepcijskih metoda, provođenja testova na trudnoću) prije, tijekom i nakon liječenja lijekom CellCept. Liječnici se moraju pobrinuti da žene koje uzimaju mikofenolat razumiju rizik od štetnih učinaka na dijete, potrebu za učinkovitom kontracepcijom i potrebu da se odmah posavjetuju sa svojim liječnikom ako postoji mogućnost trudnoće.

Kontracepcija (vidjeti dio 4.6)

Zbog robusnih kliničkih dokaza koji ukazuju na velik rizik od pobačaja i kongenitalnih malformacija kada se mofetilmikofenolat primjenjuje tijekom trudnoće, potrebno je poduzeti sve mjere kako bi se izbjegla trudnoća tijekom liječenja. Stoga žene reproduktivne dobi moraju prije započinjanja liječenja, tijekom liječenja i još šest tjedana nakon prekida liječenja lijekom CellCept koristiti najmanje jedan pouzdan oblik kontracepcije (vidjeti dio 4.3), osim ako je kao metoda kontracepcije odabrana apstinencija. Prednost se daje istodobnoj uporabi dvaju komplementarnih oblika kontracepcije kako bi se minimizirala mogućnost neučinkovitosti kontraceptiva i neplanirane trudnoće.

Za savjete o kontracepciji za muškarce vidjeti dio 4.6.

Edukacijski materijali

Kako bi se bolesnicima pomoglo izbjeći izlaganje ploda mikofenolatu i kako bi im se pružile dodatne važne sigurnosne informacije, nositelj odobrenja će zdravstvenim radnicima dostaviti edukacijske materijale. U edukacijskim će se materijalima naglasiti upozorenje o teratogenosti mikofenolata, dati savjeti o kontracepciji prije početka liječenja te upozoriti na potrebu za provođenjem testova na trudnoću. Liječnici moraju ženama reproduktivne dobi, a po potrebi i bolesnicima muškoga spola, pružiti cjelovite informacije o teratogenom riziku i mjerama za sprječavanje trudnoće.

Dodatne mjere opreza

Bolesnici ne smiju darivati krv tijekom liječenja ili najmanje 6 tjedana nakon prekida primjene mikofenolata. Muškarci ne smiju donirati spermu tijekom liječenja ili 90 dana nakon prekida primjene mikofenolata.

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Aciklovir

Veće koncentracije aciklovira u plazmi primijećene su prilikom primjene mofetilmikofenolata s aciklovirom, u odnosu na primjenu aciklovira zasebno. Promjene u farmakokinetici mikofenolglukuronida (MPAG-a) (fenolni glukuronid MPA) bile su minimalne (MPAG se povećao za 8%) i nisu se smatrale klinički značajnima. Budući da se kod oštećenja funkcije bubrega koncentracije MPAG-a u plazmi povećavaju kao i koncentracije aciklovira, moguće je da se mofetilmikofenolat i aciklovir, ili njegovi predlijekovi, npr. valaciclovir, natječu za tubularno izlučivanje pa može doći do dodatnih povećanja koncentracija oba lijeka.

Antacidi i inhibitori protonske pumpe (IPP)

Primijećeno je smanjenje izloženosti MPA-u u slučajevima kada su antacidi, poput magnezijevog i aluminijskog hidroksida te IPP, uključujući lansoprazol i pantoprazol bili primjenjivani zajedno s lijekom CellCept. Uspoređujući stope odbacivanja presatka ili stope gubitka presatka između bolesnika koji su uzimali CellCept i IPP naspram bolesnika koji s lijekom CellCept nisu uzimali IPP, nisu primijećene značajne razlike. Ti podaci podržavaju ekstrapolaciju ovih zaključaka na sve antacide jer je smanjenje izloženosti u slučaju kada je CellCept istodobno primjenjivan s magnezijevim i aluminijskim hidroksidom značajno manje nego kada je CellCept istodobno primjenjivan s IPP-ima.

Lijekovi koji se uključuju u enterohepatičnu recirkulaciju (npr. kolestiramin, ciklosporin A, antibiotici)

Za lijekove koji interferiraju s enterohepatičnom recirkulacijom potreban je povećani oprez zbog mogućnosti smanjenja djelotvornosti lijeka CellCept.

Kolestiramin

Nakon primjene jedne doze od 1,5 g mofetilmikofenolata u normalnih zdravih ispitanika koji su prethodno liječeni dozom od 4 g kolestiramina triput dnevno tijekom četiri dana, došlo je do smanjenja AUC-a (površina ispod krivulje) MPA za 40% (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Tijekom istodobne primjene potreban je povećan oprez zbog moguće smanjene djelotvornosti lijeka CellCept.

Ciklosporin A

Mofetilmikofenolat ne utječe na farmakokinetiku ciklosporina A. Nasuprot tome, ako se prekine istodobno liječenje ciklosporinom, treba očekivati povećanje AUC-a MPA od oko 30%. Ciklosporin A interferira s enterohepatičnom recirkulacijom MPA, što u bolesnika s presađenim bubregom koji se liječe lijekom CellCept i ciklosporinom A smanjuje izloženost MPA-u za 30 - 50% u usporedbi s bolesnicima koji primaju sirolimus ili belatacept i slične doze lijeka CellCept (vidjeti i dio 4.4). Nasuprot tome, kada se bolesnika prebacuje s ciklosporina A na neki od imunosupresiva koji ne interferiraju s enterohepatičnom cirkulacijom MPA-a, treba očekivati promjene u izloženosti MPA-u.

Antibiotici koji uništavaju bakterije koje proizvode β -glukuronidaze u crijevima (npr. aminoglikozidi, cefalosporini, fluorokinoloni i penicilinske skupine antibiotika) mogu interferirati s enterohepatičnom recirkulacijom MPAG-a/MPA-a i tako dovesti do smanjene sistemske izloženosti MPA-u. Dostupne su informacije o sljedećim antibioticima:

Ciprofloksacin ili amoksisicilin s klavulanskom kiselinom

Kod primatelja bubrežnog presatka uočena su smanjenja najnižih koncentracija mikofenolatne kiseline (izmjerene neposredno prije primjene sljedeće doze) za oko 50% u prvim danima nakon početka primjene oralnog ciprofloksacina ili amoksisicilina plus klavulanske kiseline. Ovaj se učinak smanjuje daljnjom primjenom antibiotika i prestaje unutar nekoliko dana od prekida primjene antibiotika. Promjene koncentracije lijeka neposredno prije sljedeće doze možda nisu točan pokazatelj promjene ukupne izloženosti MPA-u. Stoga, ako nema kliničkih dokaza disfunkcije presatka, promjena doze

lijeka CellCept obično nije potrebna. Međutim, potreban je strog klinički nadzor tijekom kombiniranog liječenja i kratko nakon liječenja antibiotikom.

Norfloksacin i metronidazol

Kod zdravih dobrovoljaca nisu opažene značajne interakcije pri istodobnoj primjeni lijeka CellCept i norfloksacina ili metronidazola. Međutim, kombinacija norfloksacina i metronidazola smanjila je izloženost MPA-u za približno 30% nakon jedne doze lijeka CellCept.

Trimetoprim/sulfametoksazol

Nije opažen učinak na bioraspoloživost MPA.

Lijekovi koji utječu na glukuronidaciju (npr. izavukonazol, telmisartan)

Istodobna primjena lijekova koji utječu na glukuronidaciju MPA može promijeniti izloženost MPA-u. Stoga se preporučuje oprez kada se ti lijekovi primjenjuju istodobno s lijekom CellCept.

Izavukonazol

Kod istodobne primjene izavukonazola primijećen je porast izloženosti MPA-u ($AUC_{0-\infty}$) za 35%.

Telmisartan

Istodobna primjena telmisartana i lijeka CellCept snizila je koncentracije MPA za približno 30%. Telmisartan mijenja eliminaciju MPA tako što pospješuje ekspresiju PPAR gama (receptor za aktivator proliferacije peroksisoma-gama), što pak dovodi do pojačane ekspresije i aktivnosti izooblika 1A9 enzima uridindifosfat-glukuroniltransferaze (UGT1A9). Kada su se uspoređivale stope odbacivanja presatka, stope gubitka presatka ili profili nuspojava između bolesnika liječenih lijekom CellCept koji su istodobno primali telmisartan i onih koji nisu primali telmisartan, nisu primijećene kliničke posljedice farmakokinetičke interakcije između tih dvaju lijekova.

Ganciklovir

Na temelju rezultata ispitivanja jednokratne primjene oralnog mikofenolata i intravenskog ganciklovira u preporučenoj dozi te poznatih učinaka oštećenja bubrega na farmakokinetiku lijeka CellCept (vidjeti dio 4.2) i ganciklovira, pretpostavilo se da će istodobna primjena tih lijekova (koji se natječu za mehanizam bubrežnog tubularnog izlučivanja) rezultirati povećanjem koncentracija MPAG-a i ganciklovira. Ne očekuje se znatna promjena farmakokinetike MPA pa nije potrebna prilagodba doze lijeka CellCept. Kod bolesnika s oštećenjem bubrega kod kojih se istodobno primjenjuju CellCept i ganciklovir ili njegovi prolijekovi, npr. valganciklovir, potrebno je razmotriti primjenu preporučene doze ganciklovira i pažljivo nadzirati bolesnika.

Oralni kontraceptivi

Istodobna primjena lijeka CellCept nije klinički značajno utjecala na farmakodinamiku i farmakokinetiku oralnih kontraceptiva (vidjeti i dio 5.2).

Rifampicin

Kod bolesnika koji ne uzimaju i ciklosporin, istodobna primjena lijeka CellCept i rifampicina rezultirala je smanjenjem izloženosti MPA-u ($AUC_{0-12\text{ h}}$) od 18% do 70%. Preporučuje se praćenje razina izloženosti MPA-u i prilagođavanje doze lijeka CellCept prema njima radi zadržavanja kliničke djelotvornosti pri istodobnoj primjeni rifampicina.

Sevelamer

Smanjenje C_{\max} i $AUC_{0-12\text{ h}}$ MPA za 30% odnosno 25% primijećeno je pri istodobnoj primjeni lijeka CellCept i sevelamera bez ikakvih kliničkih posljedica (tj. odbacivanja presatka). Preporučuje se, međutim, primjena lijeka CellCept barem jedan sat prije odnosno tri sata nakon uzimanja sevelamera da bi se umanjio utjecaj na apsorpciju MPA. Ne postoje podaci o primjeni lijeka CellCept s lijekovima koji vežu fosfate, osim sevelamera.

Takrolimus

Kod bolesnika s presađenom jetrom kod kojih je započeto liječenje lijekom CellCept i takrolimusom, istodobna primjena takrolimusa nije značajno utjecala na AUC i C_{max} aktivnog metabolita lijeka CellCept, MPA. Nasuprot tome, kod bolesnika s presađenom jetrom koji su uzimali takrolimus, došlo je do povećanja AUC-a takrolimusa za otprilike 20% pri uzimanju višestrukih doza lijeka CellCept (1,5 g dvaput dnevno). Čini se da CellCept nije promijenio koncentraciju takrolimusa kod bolesnika s presađenim bubregom (vidjeti i dio 4.4).

Živa cjepiva

Živa cjepiva ne smiju se davati bolesnicima s oslabljenim imunološkim odgovorom. Odgovor antitijela na druga cjepiva mogao bi biti slabiji (vidjeti i dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Moguće interakcije

Istodobna primjena probenecida i mofetilmikofenolata kod majmuna trostruko podiže AUC MPAG-a u plazmi. Na taj se način druge tvari koje se izlučuju putem bubrežnih tubula mogu natjecati s MPAG-om i tako povećavati plazmatske koncentracije MPAG-a ili drugih tvari koje se izlučuju tubularnom sekrecijom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Tijekom primjene mikofenolata mora se izbjegavati trudnoća. Stoga žene reproduktivne dobi moraju prije započinjanja liječenja, tijekom liječenja i još šest tjedana nakon prekida liječenja lijekom CellCept koristiti najmanje jedan pouzdan oblik kontracepcije (vidjeti dio 4.3), osim ako je kao metoda kontracepcije odabrana apstinencija. Prednost se daje istodobnoj uporabi dvaju komplementarnih oblika kontracepcije.

Trudnoća

CellCept je kontraindiciran tijekom trudnoće, osim ako ne postoji prikladno alternativno liječenje kojim bi se spriječilo odbacivanje presatka. Liječenje ne smije započeti prije nego što se predoči negativan nalaz testa na trudnoću kako bi se isključila mogućnost nehotične primjene u trudnoći.

Žene reproduktivne dobi mora se na početku liječenja upozoriti na povećan rizik od gubitka ploda i kongenitalnih malformacija te ih se mora savjetovati o sprječavanju i planiranju trudnoće.

Prije početka liječenja lijekom CellCept žene reproduktivne dobi moraju imati dva negativna nalaza testova na trudnoću provedenih na uzorku seruma ili mokraće, čija je osjetljivost najmanje 25 mIU/ml, kako bi se isključila mogućnost nehotičnog izlaganja embrija mikofenolatu. Preporučuje se provesti drugi test 8 - 10 dana nakon prvoga. Ako kod presađivanja organa preminulih davatelja nije moguće provesti dva testa u razmaku od 8 - 10 dana prije početka liječenja (zbog razdoblja dostupnosti presatka), jedan test na trudnoću mora se provesti neposredno prije početka liječenja, a drugi 8 - 10 dana nakon toga. Testovi na trudnoću moraju se ponavljati sukladno kliničkoj indikaciji (npr. nakon prijave bilo kakvog odstupanja u kontracepciji). Liječnik mora s bolesnicom razgovarati o nalazu svakog testa na trudnoću. Bolesnice treba upozoriti da se odmah obrate liječniku ako dođe do trudnoće.

Mikofenolat ima snažan teratogen učinak u ljudi, pa izlaganje tijekom trudnoće povećava rizik od spontanog pobačaja i kongenitalnih malformacija;

- Spontani pobačaji prijavljeni su kod 45 – 49% trudnica izloženih mofetilmikofenolatu, u usporedbi sa stopom od 12 do 33% prijavljenom u bolesnica s presatkom solidnog organa liječenih drugim imunosupresivima osim mofetilmikofenolata.
- Prema izvješćima iz literature, malformacije su se pojavile u 23 – 27% živorođene djece čije su majke bile izložene mofetilmikofenolatu tijekom trudnoće (u usporedbi sa stopom od 2 - 3% kod živorođene djece u cjelokupnoj populaciji te približno 4 – 5% kod živorođene djece bolesnica s presatkom solidnog organa liječenih drugim imunosupresivima osim mofetilmikofenolata).

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljene su kongenitalne malformacije, uključujući višestruke malformacije, kod djece bolesnica koje su bile izložene lijeku CellCept u kombinaciji s drugim imunosupresivima tijekom trudnoće. Najčešće su prijavljene sljedeće malformacije:

- abnormalnosti uha (npr. abnormalan oblik ili izostanak vanjskog uha), atrezija vanjskog zvukovoda (srednje uho);
- malformacije lica, poput rascjepa usne, rascjepa nepca, mikrognatije i orbitalnog hipertelorizma;
- abnormalnosti oka (npr. kolobom);
- prirođena srčana bolest, poput atrijskih i ventrikularnih septalnih defekata;
- malformacije prstiju (npr. polidaktilija, sindaktilija);
- malformacije dušnika i jednjaka (npr. atrezija jednjaka);
- malformacije živčanog sustava, kao što je spina bifida;
- abnormalnosti bubrega.

Osim toga, prijavljeni su i izolirani slučajevi sljedećih malformacija:

- mikroftalmije
- prirođene ciste na koroidnom pleksusu
- ageneze *septuma pellucidum*
- ageneze olfaktornog živca.

Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Dojenje

Ograničeni podaci pokazuju da se mikofenolatna kiselina izlučuje u majčino mlijeko. Zbog mogućih ozbiljnih nuspojava mikofenolatne kiseline kod dojenčadi, CellCept je kontraindiciran u dojilja (vidjeti dio 4.3).

Muškarci

Dostupni ograničeni klinički dokazi ne ukazuju na povećan rizik od malformacija ili spontanog pobačaja nakon što je otac bio izložen mofetilmikofenolatu.

MPA ima snažan teratogeni učinak. Nije poznato je li MPA prisutan u spermi. Izračuni temeljeni na podacima prikupljenima u životinja pokazuju da je maksimalna količina MPA koja bi se potencijalno mogla prenijeti na ženu toliko mala da njezin učinak nije vjerojatan. U ispitivanjima na životinjama mikofenolat se pokazao genotoksičnim pri koncentracijama koje tek neznatno premašuju terapijske razine izloženosti u ljudi, zbog čega se rizik od genotoksičnog učinka na stanice sperme ne može potpuno isključiti.

Stoga se preporučuju sljedeće mjere opreza: preporučuje se da spolno aktivni bolesnici muškog spola ili njihove partnerice koriste pouzdanu kontracepciju tijekom liječenja muškarca i najmanje 90 dana nakon prestanka primjene mofetilmikofenolata. Muške bolesnike reproduktivne dobi kvalificirani zdravstveni radnik treba upoznati i s njima razgovarati o mogućim rizicima povezanim sa začecem djeteta.

Plodnost

Pri peroralnim dozama do 20 mg/kg/dan mofetilmikofenolat nije imao učinka na plodnost mužjaka štakora. Sistemska izloženost pri tim dozama je 2 – 3 puta veća od kliničke izloženosti pri preporučenoj kliničkoj dozi od 2 g/dan kod bolesnika s presatkom bubrega i 1,3 – 2 puta veća od kliničke izloženosti pri preporučenoj kliničkoj dozi od 3 g/dan kod bolesnika s presatkom srca. U ispitivanju plodnosti i reprodukcije ženki, provedenom na štakorima, peroralne doze od 4,5 mg/kg/dan uzrokovale su malformacije (uključujući anoftalmiju, agnatiju i hidrocefalus) u prvom naraštaju potomaka, dok toksičnost za majku nije primijećena. Sistemska izloženost pri ovoj dozi iznosila je otprilike 0,5 puta kliničke izloženosti pri preporučenoj kliničkoj dozi od 2 g/dan za bolesnike s presatkom bubrega i otprilike 0,3 puta kliničke izloženosti pri preporučenoj kliničkoj dozi od 3 g/dan kod bolesnika s presatkom srca. Nisu bili vidljivi učinci na plodnost i reproduktivske parametre ni u ženki ni u daljnjim naraštajima.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

CellCept umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. CellCept može uzrokovati somnolenciju, konfuziju, omaglicu, tremor ili hipotenziju, pa se bolesnicima preporučuje oprez prilikom upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Proljevanje (do 52,6%), leukopenija (do 45,8%), bakterijske infekcije (do 39,9%) i povraćanje (do 39,1%) bile su neke od najčešćih i/ili najozbiljnijih nuspojava primjene lijeka CellCept u kombinaciji s ciklosporinom i kortikosteroidima. Također je dokazana veća učestalost određenih vrsta infekcija (vidjeti dio 4.4).

Tablični prikaz nuspojava

U Tablici 1 navode se nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava, zajedno s učestalošću njihova pojavljivanja. Odgovarajuća kategorija učestalosti za svaku nuspojavu definirana je na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) i vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$). Zbog opaženih velikih razlika u učestalosti određenih nuspojava lijeka kod primjene u različitim indikacijama, učestalost je navedena zasebno za bolesnike s bubrežnim, jetrenim odnosno srčanim presatkom.

Tablica 1 Popis nuspojava

Nuspojava (MedDRA)	Bubrežni presadak	Jetreni presadak	Srčani presadak
Klasifikacija organskih sustava			
	Učestalost	Učestalost	Učestalost
Infekcije i infestacije			
Bakterijske infekcije	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Gljivične infekcije	često	vrlo često	vrlo često
Protozoalne infekcije	manje često	manje često	manje često
Virusne infekcije	vrlo često	vrlo često	vrlo često

Nuspojava (MedDRA) Klasifikacija organskih sustava	Bubrežni presadak	Jetreni presadak	Srčani presadak
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)			
Dobročudna kožna novotvorina	često	često	često
Limfom	manje često	manje često	manje često
Limfoproliferacijski poremećaj	manje često	manje često	manje često
Novotvorina	često	često	često
Rak kože	često	manje često	često
Poremećaji krvi i limfnog sustava			
Anemija	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Izolirana aplazija eritrocita	manje često	manje često	manje često
Zatajivanje koštane srži	manje često	manje često	manje često
Ekhimoza	često	često	vrlo često
Leukocitoza	često	vrlo često	vrlo često
Leukopenija	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Pancitopenija	često	često	manje često
Pseudolimfom	manje često	manje često	često
Trombocitopenija	često	vrlo često	vrlo često
Poremećaji metabolizma i prehrane			
Acidoza	često	često	vrlo često
Hiperkolesterolemija	vrlo često	često	vrlo često
Hiperglikemija	često	vrlo često	vrlo često
Hiperkalijemija	često	vrlo često	vrlo često
Hiperlipidemija	često	često	vrlo često
Hipokalcijemija	često	vrlo često	često
Hipokalijemija	često	vrlo često	vrlo često
Hipomagnezijemija	često	vrlo često	vrlo često
Hipofosfatemija	vrlo često	vrlo često	često
Hiperuricemija	često	često	vrlo često
Giht	često	često	vrlo često
Smanjenje tjelesne težine	često	često	često
Psihijatrijski poremećaji			
Konfuzno stanje	često	vrlo često	vrlo često
Depresija	često	vrlo često	vrlo često
Nesanica	često	vrlo često	vrlo često
Agitacija	manje često	često	vrlo često
Anksioznost	često	vrlo često	vrlo često
Poremećeno razmišljanje	manje često	često	često

Nuspojava (MedDRA) Klasifikacija organskih sustava	Bubrežni presadak	Jetreni presadak	Srčani presadak
Poremećaji živčanog sustava			
Omaglica	često	vrlo često	vrlo često
Glavobolja	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Hipertonija	često	često	vrlo često
Parestezija	često	vrlo često	vrlo često
Somnolencija	često	često	vrlo često
Tremor	često	vrlo često	vrlo često
Konvulzije	često	često	često
Dizgeuzija	manje često	manje često	često
Srčani poremećaji			
Tahikardija	često	vrlo često	vrlo često
Krvožilni poremećaji			
Hipertenzija	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Hipotenzija	često	vrlo često	vrlo često
Limfokela	manje često	manje često	manje često
Venska tromboza	često	često	često
Vazodilatacija	često	često	vrlo često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja			
Bronhiektazija	manje često	manje često	manje često
Kašalj	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Dispneja	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Intersticijska plućna bolest	manje često	vrlo rijetko	vrlo rijetko
Pleuralni izljev	često	vrlo često	vrlo često
Plućna fibroza	vrlo rijetko	manje često	manje često

Nuspojava (MedDRA) Klasifikacija organskih sustava	Bubrežni presadak	Jetreni presadak	Srčani presadak
Poremećaji probavnog sustava			
Distenzija abdomena	često	vrlo često	često
Bol u abdomenu	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Kolitis	često	često	često
Konstipacija	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Smanjen tek	često	vrlo često	vrlo često
Proljev	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Dispepsija	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Ezofagitis	često	često	često
Eruktacija	manje često	manje često	često
Flatulencija	često	vrlo često	vrlo često
Gastritis	često	često	često
Gastrointestinalno krvarenje	često	često	često
Gastrointestinalni ulkus	često	često	često
Hiperplazija gingive	često	često	često
Ileus	često	često	često
Ulkusi u ustima	često	često	često
Mučnina	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Pankreatitis	manje često	često	manje često
Stomatitis	često	često	često
Povraćanje	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Poremećaji imunološkog sustava			
Preosjetljivost	manje često	često	često
Hipogamaglobulinemija	manje često	vrlo rijetko	vrlo rijetko
Poremećaji jetre i žuči			
Povišene vrijednosti alkalne fosfataze u krvi	često	često	često
Povišene vrijednosti laktat dehidrogenaze u krvi	često	manje često	vrlo često
Povišene vrijednosti jetrenih enzima	često	vrlo često	vrlo često
Hepatitis	često	vrlo često	manje često
Hiperbilirubinemija	često	vrlo često	vrlo često
Žutica	manje često	često	često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			
Akne	često	često	vrlo često
Alopecija	često	često	često
Osip	često	vrlo često	vrlo često
Hipertrofija kože	često	često	vrlo često
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			
Artralgija	često	često	vrlo često
Mišićna slabost	često	često	vrlo često

Nuspojava (MedDRA) Klasifikacija organskih sustava	Bubrežni presadak	Jetreni presadak	Srčani presadak
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			
Povišena razina kreatinina u krvi	često	vrlo često	vrlo često
Povišena razina ureje u krvi	manje često	vrlo često	vrlo često
Hematurija	vrlo često	često	često
Oštećenje bubrežne funkcije	često	vrlo često	vrlo često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene			
Astenija	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Zimica	često	vrlo često	vrlo često
Edem	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Hernija	često	vrlo često	vrlo često
Malaksalost	često	često	često
Bol	često	vrlo često	vrlo često
Pireksija	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Akutni upalni sindrom povezan s inhibitorima <i>de novo</i> sinteze purina	manje često	manje često	manje često

Opis odabranih nuspojava

Zloćudne bolesti

Bolesnici koji primaju imunosupresivnu terapiju koja obuhvaća kombinaciju lijekova, uz ostalo i CellCept, izloženi su povećanom riziku od nastajanja limfoma i drugih zloćudnih bolesti, osobito kože (vidjeti dio 4.4). Podaci o sigurnosti prikupljeni tijekom tri godine među bolesnicima s presađenim bubregom i srcem nisu pokazali neočekivane promjene u učestalosti pojave zloćudnih bolesti u odnosu na jednogodišnje podatke. Bolesnici s presađenom jetrom praćeni su u razdoblju od najmanje 1 do najdulje 3 godine.

Infekcije

Svi bolesnici liječeni imunosupresivima izloženi su povećanom riziku od bakterijskih, virusnih i gljivičnih infekcija (od kojih neke mogu imati smrtni ishod), uključujući infekcije uzrokovane oportunističkim agensima i reaktivacijom latentnih virusa. Rizik se povećava s ukupnom količinom imunosupresiva (vidjeti dio 4.4). Najozbiljnije infekcije bile su sepsa, peritonitis, meningitis, endokarditis, tuberkuloza i atipična mikobakterijska infekcija. Najčešće oportunističke infekcije koje se pojavljuju kod bolesnika koji primaju CellCept (2 g ili 3 g dnevno) uz druge imunosupresive u kontroliranim kliničkim ispitivanjima u bolesnika s presađenim bubregom, srcem i jetrom, tijekom praćenja od barem godinu dana, bile su mukokutana kandidijaza, citomegalovirusna (CMV) viremija/sindrom i herpes simpleks. Udio bolesnika oboljelih od CMV viremije/sindroma iznosio je 13,5%. U bolesnika liječenih imunosupresivima, uključujući CellCept, prijavljeni su slučajevi nefropatije povezane s BK virusom, kao i slučajevi progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) povezane s JC virusom.

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Citopenije, uključujući leukopeniju, anemiju, trombocitopeniju i pancitopeniju, poznat su rizik povezan s mofetilmikofenolatom i mogu dovesti do infekcija i krvarenja ili pridonijeti njihovom razvoju (vidjeti dio 4.4). Budući da su prijavljene agranulocitoza i neutropenija, preporučuje se redovito praćenje bolesnika koji uzimaju CellCept (vidjeti dio 4.4). U bolesnika liječenih lijekom CellCept prijavljeni su slučajevi aplastične anemije i zatajivanja koštane srži, od kojih su neki imali smrtni ishod.

Prijavljeni su slučajevi izolirane aplazije eritrocita (engl. *Pure Red Cell Aplasia, PRCA*) kod bolesnika liječenih lijekom CellCept (vidjeti dio 4.4).

Zapaženi su izolirani slučajevi patološke morfologije neutrofila, uključujući i stečenu Pelger-Huet anomaliju kod bolesnika liječenih lijekom CellCept. Te promjene nisu povezane s oštećenjem funkcije neutrofila. Te promjene kod krvnih pretraga mogu predstavljati „pomak u lijevo“ zrelosti neutrofila koji se, kod immunosuprimiranih bolesnika poput onih koji primaju CellCept, može pogrešno interpretirati kao znak infekcije.

Poremećaji probavnog sustava

Najozbiljniji poremećaji probavnog sustava bili su ulceracija i krvarenje, koji su poznati rizici povezani s mofetilmikofenolatom. U pivotalnim su kliničkim ispitivanjima često prijavljeni ulkusi u ustima, jednjaku, želucu, dvanaesniku i crijevima, često praćeni krvarenjem kao komplikacijom, kao i hematemeza, melena te hemoragijski oblici gastritisa i kolitisa. Međutim, najčešći poremećaji probavnog sustava bili su proljev, mučnina i povraćanje. Endoskopske pretrage provedene u bolesnika s proljevom povezanim s lijekom CellCept ukazale su na izolirane slučajeve atrofije crijevnih resica (vidjeti dio 4.4).

Preosjetljivost

Prijavljene su reakcije preosjetljivosti, uključujući angioneurotski edem i anafilaktičku reakciju.

Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje

U bolesnica izloženih mofetilmikofenolatu prijavljeni su slučajevi spontanog pobačaja, prvenstveno u prvom tromjesečju trudnoće (vidjeti dio 4.6).

Kongenitalni poremećaji

Nakon stavljanja lijeka u promet primijećene su kongenitalne malformacije u djece bolesnica izloženih lijeku CellCept u kombinaciji s drugim immunosupresivima (vidjeti dio 4.6).

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Zabilježeni su izolirani slučajevi intersticijske plućne bolesti i plućne fibroze kod bolesnika liječenih lijekom CellCept u kombinaciji s drugim immunosupresivima, od kojih su neki bili sa smrtnim ishodom. Također su zabilježeni slučajevi bronhiektazija kod djece i odraslih.

Poremećaji imunološkog sustava

Prijavljena je hipogamaglobulinemija kod bolesnika koji primaju CellCept u kombinaciji s drugim immunosupresivima.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

U pivotalnim je ispitivanjima vrlo često prijavljen edem, uključujući periferni edem, edem lica i edem skrotuma. Osim toga, vrlo je često prijavljena i mišićno-koštana bol, poput mialgije te boli u vratu i leđima.

Akutni upalni sindrom povezan s inhibitorima *de novo* sinteze purina opisan je nakon stavljanja lijeka u promet kao paradokсна proupalna reakcija povezana s mofetilmikofenolatom i mikofenolatnom kiselinom, a karakteriziraju ga vrućica, artralgiya, artritis, bol u mišićima i povišene razine upalnih biljega. U prikazima slučajeva u literaturi navodi se brzo poboljšanje stanja nakon prekida primjene lijeka.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Vrsta i učestalost nuspojava zabilježenih u kliničkom ispitivanju s 92 pedijatrijska bolesnika u dobi od 2 do 18 godina, koji su peroralno primali 600 mg/m² mofetilmikofenolata dvaput dnevno, bila je uglavnom slična onima uočenima kod odraslih bolesnika koji su uzimali 1 g lijeka CellCept dvaput dnevno. Međutim, sljedeći štetni događaji povezani s liječenjem bili su učestaliji u pedijatrijskoj populaciji nego kod odraslih, a osobito kod djece mlađe od 6 godina: proljev, sepsa, leukopenija, anemija i infekcija.

Starije osobe

Starije osobe (≥ 65 godina) u većini su slučajeva izložene povećanom riziku od nuspojava zbog imunosupresije. Starije osobe koje primaju CellCept kao dio kombiniranog imunosupresivnog liječenja mogu u odnosu na mlađe pojedince biti izložene povećanom riziku od određenih infekcija (uključujući invazivnu citomegalovirusnu bolest tkiva), a vjerojatno i gastrointestinalnih krvarenja te plućnog edema.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9 Predoziranje

Izvešća o predoziranju mofetilmikofenolatom zabilježena su tijekom kliničkih ispitivanja te nakon stavljanja lijeka u promet. U mnogima od tih slučajeva nisu zabilježeni štetni događaji. U onim slučajevima predoziranja u kojima su zabilježeni štetni događaji, profil tih događaja odgovara sigurnosnom profilu lijeka.

Očekuje se da bi predoziranje mofetilmikofenolatom možda moglo rezultirati prekomjernim potiskivanjem funkcije imunološkog sustava i povećanjem podložnosti infekcijama, kao i supresijom koštane srži (vidjeti dio 4.4). Ako se razvije neutropenija, potrebno je prekinuti primjenu lijeka CellCept ili smanjiti dozu (vidjeti dio 4.4).

Ne treba očekivati da će se hemodijalizom ukloniti klinički značajne količine MPA ili MPAG-a. Lijekovi za snižavanje razine žučnih kiselina, npr. kolestiramin, mogu ukloniti MPA smanjivanjem enterohepatične recirkulacije lijeka (vidjeti dio 5.2).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: imunosupresivi, ATK oznaka: L04AA06

Mehanizam djelovanja

Mofetilmikofenolat je 2-morfolinoetil ester MPA. MPA je selektivan, nekompetitivni i reverzibilan inhibitor IMPDH te stoga inhibira put *de novo* sinteze gvanozin nukleotida bez ugradnje u DNA. Budući da su T- i B-limfociti izuzetno ovisni o *de novo* sintezi purina u svojoj proliferaciji, dok druge vrste stanica mogu iskoristiti pomoćne puteve, citostatski učinci MPA izraženiji su na limfocite nego na druge stanice.

Osim inhibicije IMPDH-a i posljedične deprivacije limfocita, MPA utječe i na stanične kontrolne točke odgovorne za metaboličko programiranje limfocita. Na ljudskim CD4⁺ T-stanicama pokazalo se da MPA mijenja transkripcijsku aktivnost u limfocitima iz stanja proliferacije u kataboličke procese važne za metabolizam i preživljenje, što dovodi do anergije T-stanica, pri čemu stanice prestaju odgovarati na svoj specifični antigen.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene, mofetilmikofenolat se brzo i ekstenzivno apsorbira i prolazi cjelokupni metabolizam sve do aktivnog metabolita, MPA. Imunosupresivna aktivnost lijeka CellCept povezana je s koncentracijom MPA što je dokazano supresijom akutnog odbacivanja nakon presađivanja

bubrega. Srednja bioraspoloživost oralnog mofetilmikofenolata utemeljena na AUC-u MPA iznosi 94% u odnosu na intravenski mofetilmikofenolat. Hrana nema utjecaj na veličinu apsorpcije (AUC-a MPA) mofetilmikofenolata kad se kod bolesnika s presađenim bubregom primjenjuje u dozama od 1,5 g dvaput dnevno. Međutim, MPA C_{max} je u prisutnosti hrane smanjena za 40%. Mofetilmikofenolat nije mjerljiv u plazmi nakon peroralne primjene.

Distribucija

Kao rezultat enterohepatične recirkulacije sekundarni porasti koncentracije MPA u plazmi obično su primijećeni u razdoblju od otprilike 6 - 12 sati nakon primjene doze. Smanjenje AUC-a MPA od otprilike 40% vezano je uz istodobnu primjenu kolestiramina (4 g triput dnevno), što ukazuje na značajnu količinu enterohepatične recirkulacije.

Pri klinički značajnim koncentracijama je 97% MPA vezano na albumin u plazmi.

U ranom poslijetransplantacijskom razdoblju (< 40 dana nakon presađivanja) srednje vrijednosti AUC-a MPA u bolesnika s presatkom bubrega, srca i jetre bile su približno 30% niže, a vrijednosti C_{max} približno 40% niže u odnosu na kasno poslijetransplantacijsko razdoblje (3 – 6 mjeseci nakon presađivanja).

Biotransformacija

MPA se uglavnom metabolizira glukuronil transferazom (izooblik UGT1A9), stvarajući neaktivan fenolni glukuronid MPA (MPAG). *In vivo*, MPAG se enterohepatičnom recirkulacijom ponovno pretvara u slobodni MPA. Nastaje i sporedan metabolit, acilglukuronid (AcMPAG). AcMPAG je farmakološki aktivan i smatra se da bi mogao biti odgovoran za neke od nuspojava mofetilmikofenolata (proljevanje, leukopenija).

Eliminacija

Zanimljiva količina lijeka izlučuje se u urin u obliku MPA (< 1% doze). Peroralna primjena radioizotopom označenog mofetilmikofenolata rezultira potpunom ponovnom detekcijom primijenjene doze, od čega se 93% primijenjene doze ponovno detektira u urinu, a 6% u fecesu. Većina (otprilike 87%) primijenjene doze izlučuje se u urin u obliku MPAG-a.

Pri kliničkim koncentracijama, MPA i MPAG ne uklanjaju se hemodijalizom. Međutim, pri visokim koncentracijama MPAG-a u plazmi (> 100 µg/ml) uklonjene su male količine MPAG-a.

Interferencijom s enterohepatičnom recirkulacijom lijeka, lijekovi za snižavanje razine žučnih kiselina, poput kolestiramina, snižuju AUC MPA-a (vidjeti dio 4.9).

Raspoloživost MPA ovisi o nekoliko prijenosnika. U raspoloživosti MPA sudjeluju organski anionski transportni polipeptidi (engl. *organic anion-transporting polypeptide*, OATP) i protein povezan s rezistencijom na više lijekova 2 (engl. *multidrug resistance-associated protein 2*, MRP2); izooblici OATP-a, MRP2 i protein koji uzrokuje rezistenciju raka dojke na lijekove (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP) prijenosnici su povezani s izlučivanjem tih glukuronida kroz žuč. Protein povezan s rezistencijom na više lijekova 1 (MDR1) također može prenositi MPA, ali čini se da je njegov doprinos ograničen na proces apsorpcije. U bubrezima MPA i njegovi metaboliti ulaze u snažne interakcije s bubrežnim organskim anionskim prijenosnicima.

Enterohepatična recirkulacija otežava točno utvrđivanje parametara dispozicije MPA; mogu se navesti samo prividne vrijednosti. U zdravih dobrovoljaca i bolesnika s autoimunim bolestima opažene su približne vrijednosti klirensa od 10,6 l/h odnosno 8,27 l/h, uz poluvijek od 17 sati. U bolesnika s presatkom organa srednje vrijednosti klirensa bile su više (u rasponu od 11,9 – 34,9 l/h), a srednji poluvijek kraći (5 – 11 sati), uz neznatne razlike među bolesnicima s presatkom bubrega, jetre ili srca. Kod pojedinog se bolesnika ovi parametri eliminacije razlikuju ovisno o vrsti drugih istodobno primijenjenih imunosupresiva, vremenskom razdoblju nakon presađivanja, plazmatskoj koncentraciji albumina i bubrežnoj funkciji. Navedeni faktori objašnjavaju opaženu smanjenu izloženost kad se CellCept primjenjuje istodobno s ciklosporinom (vidjeti dio 4.5) kao i tendenciju porasta plazmatskih koncentracija tijekom vremena u usporedbi s vrijednostima opaženima neposredno nakon presađivanja.

Posebne populacije

Oštećenje bubrežne funkcije

U ispitivanju primjene jedne doze (6 ispitanika/skupina), srednje vrijednosti AUC-a MPA u plazmi ispitanika s teškim kroničnim oštećenjem bubrežne funkcije (brzina glomerularne filtracije < 25 ml/min/1,73 m²) bile su 28 - 75% više u odnosu na srednje vrijednosti koje su primijećene kod normalnih, zdravih ispitanika ili ispitanika s blažim stupnjevima oštećenja bubrežne funkcije. Srednja vrijednost AUC MPAG-a jedne doze bila je 3-6 puta veća kod ispitanika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije nego kod ispitanika s blagim oštećenjem bubrežne funkcije ili normalnih zdravih ispitanika u skladu s poznatom bubrežnom eliminacijom MPAG-a. Višestruko doziranje mofetilmikofenolata kod bolesnika s teškim kroničnim oštećenjem bubrežne funkcije nije ispitano. Za bolesnike s presađenim srcem ili jetrom i teškim kroničnim oštećenjem bubrežne funkcije podaci nisu dostupni.

Odgođena funkcija presađenog bubrega

Kod bolesnika kod kojih nakon presađivanja dolazi do odgođene funkcije presađenog bubrega srednja vrijednost AUC_{0-12 sati} MPA mogla se usporediti s AUC-om MPA bolesnika kod kojih nakon presađivanja nije došlo do odgođene funkcije presađenog bubrega. Srednja vrijednost AUC_{0-12 sati} MPAG-a u plazmi bila je 2-3 puta veća nego kod bolesnika kod kojih nakon presađivanja nije došlo do odgođene funkcije presatka. Kod bolesnika s odgođenom funkcijom presatka može doći do kratkotrajnog povećanja slobodnog udjela i koncentracije MPA u plazmi. Prilagodba doze lijeka CellCept nije nužno potrebna.

Oštećenje jetrene funkcije

Kod dobrovoljnih ispitanika s alkoholnom cirozom, procesi glukuronidacije MPA u jetri bili su relativno nepromijenjeni bolešću jetrenog parenhima. Utjecaj bolesti jetre na te procese vjerojatno ovisi o pojedinoj bolesti. Bolesti jetre pretežito s oštećenjem žuči, poput primarne bilijarne ciroze, mogu pokazati drugačiji učinak.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetički parametri ocijenjeni su kod 49 pedijatrijskih bolesnika s bubrežnim presatkom (u dobi od 2 do 18 godina) koji su dvaput dnevno peroralno primali 600 mg/m² mofetilmikofenolata. Uz tu su dozu postignute vrijednosti AUC-a MPA slične vrijednostima opaženima u odraslih bolesnika s presađenim bubregom koji su primali 1 g lijeka CellCept dvaput dnevno u ranom i kasnom razdoblju nakon presađivanja. Vrijednosti AUC-a MPA u ranom su i kasnom razdoblju nakon presađivanja bile slične u svim dobnim skupinama.

Starije osobe

Nije utvrđena izmijenjena farmakokinetika mofetilmikofenolata ni njegovih metabolita u starijih bolesnika (≥ 65 godina) u odnosu na mlađe bolesnike s presatkom.

Bolesnice koje uzimaju oralne kontraceptive

Ispitivanje istodobne primjene lijeka CellCept (1 g dvaput dnevno) i kombiniranih oralnih kontraceptiva koji sadrže etinilestradiol (0,02 mg do 0,04 mg) i levonorgestrel (0,05 mg do 0,20 mg), dezogestrel (0,15 mg) ili gestoden (0,05 mg do 0,10 mg) provedeno na 18 ženskih osoba kojima nije presađen organ (nisu uzimale druge imunosupresive) tijekom 3 uzastopna menstrualna ciklusa nije pokazalo klinički značajan utjecaj lijeka CellCept na sprječavanje ovulacije izazvano oralnim kontraceptivima. Istodobna primjena nije znatno utjecala na razine LH, FSH i progesterona u serumu. Istodobna primjena lijeka CellCept nije klinički značajno utjecala na farmakokinetiku oralnih kontraceptiva (vidjeti i dio 4.5).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U eksperimentalnim modelima mofetilmikofenolat nije bio tumorogen. Najveća doza primijenjena u ispitivanjima karcinogenosti na životinjama rezultirala je 2 - 3 puta većom sistemskom izloženošću (AUC ili C_{max}) od primijećene kod bolesnika s presađenim bubregom pri preporučenoj kliničkoj dozi

od 2 g/dan te 1,3 - 2 puta većom sistemskom izloženošću (AUC ili C_{max}) od primijećene kod bolesnika s presađenim srcem pri preporučenoj kliničkoj dozi od 3 g/dan.

Dva ispitivanja genotoksičnosti (*in vitro* analiza mišjeg limfoma i *in vivo* mikronukleus test mišje koštane srži) pokazala su potencijal mofetilmikofenolata da uzrokuje kromosomske aberacije. Ti učinci mogu biti povezani s farmakodinamičkim načinom djelovanja, odnosno inhibicijom sinteze nukleotida u osjetljivim stanicama. Ostali *in vitro* testovi za otkrivanje mutacije gena nisu pokazali genotoksičnu aktivnost.

U teratološkim ispitivanjima provedenima na štakorima i zečevima, fetalne resorpcije i malformacije javljale su se u štakora pri dozi od 6 mg/kg/dan (uključujući anoftalmiju, agnatiju i hidrocefalus), a u zečeva pri dozama od 90 mg/kg/dan (uključujući kardiovaskularne i bubrežne anomalije, kao što su srčana ektopija i ektopični bubrezi te dijafragmalna i pupčana hernija), dok toksičnost za majku nije primijećena. Sistemska izloženost na tim razinama otprilike je ekvivalentna ili manja od 0,5 puta od kliničke izloženosti pri preporučenoj kliničkoj dozi od 2 g/dan za bolesnike s presađenim bubregom i otprilike 0,3 puta od kliničke izloženosti pri preporučenoj kliničkoj dozi od 3 g/dan kod bolesnika s presađenim srcem (vidjeti dio 4.6).

U toksikološkim ispitivanjima provedenima s mofetilmikofenolatom na štakorima, miševima, psima i majmunima bili su primarno pogođeni organi hematopoetskog i limfoidnog sustava. Ti su se učinci pojavili pri razinama sistemske izloženosti ekvivalentnim ili manjim od kliničke izloženosti pri preporučenoj dozi od 2 g/dan za bolesnike s presađenim bubregom. Gastrointestinalni učinci primijećeni su kod pasa pri razinama sistemske izloženosti ekvivalentnim ili manjim od kliničke izloženosti pri preporučenim dozama. Gastrointestinalni i bubrežni učinci u skladu s dehidracijom također su primijećeni kod majmuna pri najvećoj dozi (razine sistemske izloženosti ekvivalentne ili veće od kliničke izloženosti). Čini se da je neklinički profil toksičnosti mofetilmikofenolata u skladu sa štetnim događajima primijećenima tijekom kliničkih ispitivanja kod ljudi, koja sada pružaju značajnije podatke o sigurnosti primjene za bolesnike (vidjeti dio 4.8).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

CellCept 1 g/5 ml prašak za oralnu suspenziju

sorbitol

silikon, koloidni bezvodni

natrijev citrat

sojin lecitin

okus miješanog voća

ksantanska guma

aspartam* (E951)

metilparahidroksibenzoat (E218)

citratna kiselina bezvodna

*sadrži fenilalanin u vrijednosti 2,78 mg/5 ml suspenzije.

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Rok valjanosti praška za oralnu suspenziju je 2 godine.

Rok valjanosti pripremljene suspenzije je 2 mjeseca.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Prašak za oralnu suspenziju i pripremljena suspenzija: Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Jedna boca sadrži 35 g mofetilmikofenolata u 110 g praška za oralnu suspenziju. Nakon rekonstitucije, količina suspenzije iznosi 175 ml, što daje iskoristivu količinu od 160 do 165 ml. 5 ml rekonstituirane suspenzije sadrži 1 g mofetilmikofenolata.

Također su priloženi plastični nastavak za bocu i 2 oralna dozatora.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Preporučuje se da prašak za pripremu oralne suspenzije CellCept 1 g/5 ml pripremi ljekarnik prije izdavanja bolesnicima. Preporučuje se nošenje jednokratnih rukavica tijekom rekonstitucije lijeka i prilikom brisanja vanjske površine boce/zatvarača i stola nakon rekonstitucije.

Priprema suspenzije

1. Kucnite nekoliko puta po zatvorenoj boci da biste protresli prašak.
2. Izmjerite 94 ml pročišćene vode u menzuri.
3. Dodajte otprilike polovicu ukupne količine pročišćene vode u bocu i snažno tresite zatvorenu bocu oko 1 minutu.
4. Dodajte preostalu vodu i snažno protresite zatvorenu bočicu oko 1 minutu.
5. Uklonite sigurnosni zatvarač za djecu te plastični nastavak za bocu gurnite u vrat boce.
6. Čvrsto zatvorite bocu pomoću poklopca zaštićenog od slučajnog odvrtanja. Na taj ćete način osigurati ispravan smještaj plastični nastavak za bočicu unutar bočice, kao i zaštitnu funkciju poklopca.
7. Zapišite datum isteka roka valjanosti rekonstituirane suspenzije na naljepnici bočice. (Rok valjanosti rekonstituirane suspenzije iznosi dva mjeseca.)

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 14. veljače 1996.

Datum posljednje obnove odobrenja: 13. ožujka 2006.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

CellCept 500 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 500 mg mofetilmikofenolata

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložene tablete (tablete)

Ovalna tableta boje lavande s utisnutim natpisom „CellCept 500“ s jedne strane i „Roche“ s druge strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

CellCept je indiciran u kombinaciji s ciklosporinom i kortikosteroidima za profilaksu akutnog odbacivanja presatka u primatelja alogenog bubrežnog, srčanog ili jetrenog presatka.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje smiju započeti i voditi liječnici specijalisti odgovarajuće kvalificirani u području transplantacijske medicine.

Doziranje

Primjena kod presađivanja bubrega

Odrasli

Liječenje mora započeti unutar 72 sata nakon presađivanja. Preporučena doza za bolesnike s presađenim bubregom iznosi 1 g dvaput dnevno (dnevna doza od 2 g).

Pedijatrijska populacija u dobi od 2 do 18 godina

Preporučena doza mofetilmikofenolata iznosi 600 mg/m², primijenjena oralno dvaput dnevno (najviše 2 g dnevno). Tablete se smiju propisivati samo bolesnicima tjelesne površine veće od 1,5 m² u dozi od 1 g dvaput dnevno (dnevna doza od 2 g). Budući da su neke nuspojave u ovoj dobnoj skupini (vidjeti dio 4.8) češće nego u odraslih, možda će biti potrebno privremeno smanjiti dozu ili prekinuti liječenje, za što treba uzeti u obzir relevantne kliničke faktore, uključujući težinu reakcije.

Pedijatrijska populacija u dobi od < 2 godine

Postoje ograničeni podaci o sigurnosti i djelotvornosti u djece mlađe od 2 godine. Ti podaci nisu dovoljni da bi se dale preporuke o dozi, pa se primjena u ovoj dobnoj skupini ne preporučuje.

Primjena kod presađivanja srca

Odrasli

Liječenje mora započeti unutar 5 dana nakon presađivanja. Preporučena doza za bolesnike s presađenim srcem iznosi 1,5 g dvaput dnevno (dnevna doza od 3 g).

Pedijatrijska populacija

Nisu dostupni podaci za pedijatrijske bolesnike s presađenim srcem.

Primjena kod presađivanja jetre

Odrasli

Intravenski (i.v.) oblik lijeka CellCept mora se primjenjivati prva 4 dana nakon presađivanja jetre, a s primjenom CellCept tableta treba započeti čim to dozvoljava bolesnikovo stanje. Preporučena oralna doza za bolesnike s presađenom jetrom iznosi 1,5 g dvaput dnevno (dnevna doza od 3 g).

Pedijatrijska populacija

Nisu dostupni podaci za pedijatrijske bolesnike s presađenom jetrom.

Primjena u posebnim populacijama

Starije osobe

Za starije se osobe preporučuje doza od 1 g dvaput dnevno ako im je presađen bubreg te 1,5 g dvaput dnevno ako im je presađeno srce ili jetra.

Oštećenje bubrežne funkcije

Kod bolesnika s presađenim bubregom i teškim kroničnim oštećenjem bubrežne funkcije (brzina glomerularne filtracije < 25 ml/min/1,73 m²) izvan neposrednog postoperativnog razdoblja moraju se izbjegavati doze veće od 1 g primijenjene dvaput dnevno. Takve bolesnike potrebno je pažljivo nadzirati. Kod bolesnika kod kojih nakon presađivanja dolazi do odgođene funkcije presađenog bubrega nisu potrebne prilagodbe terapijske doze (vidjeti dio 5.2). Za bolesnike s presađenim srcem ili jetrom i teškim kroničnim oštećenjem bubrežne funkcije podaci nisu dostupni.

Teško oštećenje jetrene funkcije

Nisu potrebne prilagodbe terapijske doze kod bolesnika s presađenim bubregom i teškom bolešću jetrenog parenhima. Nisu dostupni podaci za bolesnike s presađenim srcem i teškom bolešću jetrenog parenhima.

Liječenje tijekom epizoda odbacivanja

Mikofenolatna kiselina (engl. *mycophenolic acid*, MPA) je aktivan metabolit mofetilmikofenolata. Odbacivanje presađenog bubrega ne dovodi do promjena u farmakokinetici MPA pa nije potrebno smanjiti dozu ni prekinuti primjenu lijeka CellCept. Ne postoji osnova za promjenu terapijske doze lijeka CellCept nakon odbacivanja presađenog srca. Farmakokinetički podaci za slučaj odbacivanja presađene jetre nisu dostupni.

Pedijatrijska populacija

Nema dostupnih podataka o liječenju prvog ili ponovnog odbacivanja presatka u pedijatrijskih bolesnika.

Način primjene

Za peroralnu primjenu

Mjere opreza koje treba poduzeti prije rukovanja lijekom ili njegove primjene

Budući da je mofetilmikofenolat pokazao teratogene učinke kod štakora i kunića, tablete se ne smiju drobiti.

4.3 Kontraindikacije

- CellCept se ne smije davati bolesnicima s preosjetljivošću na mofetilmikofenolat, mikofenolatnu kiselinu ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1. Primijećene su reakcije preosjetljivosti na CellCept (vidjeti dio 4.8).

- CellCept se ne smije davati ženama reproduktivne dobi koje ne koriste visoko učinkovite metode kontracepcije (vidjeti dio 4.6).
- Liječenje lijekom CellCept ne smije se započeti kod žena reproduktivne dobi bez predočenja nalaza testa na trudnoću kako bi se isključila mogućnost nehotečajne primjene u trudnoći (vidjeti dio 4.6)
- CellCept se ne smije koristiti u trudnoći, osim ako ne postoji prikladno alternativno liječenje kojim bi se spriječilo odbacivanje presatka (vidjeti dio 4.6).
- CellCept se ne smije davati dojiljama (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Novotvorine

Bolesnici koji primaju imunosupresivnu terapiju koja obuhvaća kombinaciju lijekova, uključujući CellCept, izloženi su povećanom riziku od nastajanja limfoma i drugih zloćudnih bolesti, osobito kože (vidjeti dio 4.8). Čini se da je rizik vezan uz intenzitet i trajanje imunosupresije, a ne uz primjenu nekog određenog lijeka. Da bi se umanjio rizik od karcinoma kože, potrebno je ograničiti izlaganje sunčevoj svjetlosti i UV zrakama nošenjem zaštitne odjeće i upotrebom kreme za zaštitu od sunca s visokim zaštitnim faktorom.

Infekcije

Bolesnici liječeni imunosupresivima, uključujući i CellCept, imaju povećani rizik za oportunističke infekcije (bakterijske, gljivične, virusne i protozoalne), infekcije koje mogu imati smrtni ishod i sepsu (vidjeti dio 4.8). Takve infekcije uključuju reaktivaciju latentnih virusa, poput reaktivacije hepatitisa B ili hepatitisa C i infekcije uzrokovane polioima virusima (nefropatija povezana s BK virusom, progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML) povezana s JC virusom). Prijavljeni su slučajevi hepatitisa kao posljedice reaktivacije hepatitisa B ili hepatitisa C u nositelja virusa liječenih imunosupresivima. Te su infekcije često povezane s visokim ukupnim imunosupresivnim opterećenjem i mogu dovesti do ozbiljnih ili smrtonosnih stanja koja liječnici moraju uzeti u obzir u diferencijalnoj dijagnostici kod imunosuprimiranih bolesnika s pogoršavajućom bubrežnom funkcijom ili neurološkim simptomima. Mikofenolatna kiselina ima citostatski učinak na B- i T-limfocite pa bolest COVID-19 može imati teži oblik te je potrebno razmotriti odgovarajuće kliničke korake.

Prijavljeni su slučajevi hipogamaglobulinemije povezani s rekurentnim infekcijama kod bolesnika koji su primali CellCept u kombinaciji s drugim imunosupresivima. U nekima od tih slučajeva zamjena lijeka CellCept drugim imunosupresivom rezultirala je vraćanjem razine serumskog IgG-a na normalu. Bolesnicima koji uzimaju CellCept i razviju rekurentne infekcije moraju se izmjeriti vrijednosti serumskih imunoglobulina. U slučajevima održane, klinički relevantne hipogamaglobulinemije, moraju se razmotriti odgovarajuće kliničke radnje uzimajući u obzir potentne citostatske učinke koje mikofenolatna kiselina ima na T- i B-limfocite.

Objavljeni su izvještaji o bronhiektazijama u odraslih i djece koji su primili CellCept u kombinaciji s drugim imunosupresivima. U nekima od tih slučajeva zamjena lijeka CellCept drugim imunosupresivom rezultirala je ublažavanjem respiratornih simptoma. Rizik od nastanka bronhiektazija može biti povezan s hipogamaglobulinemijom ili s izravnim učinkom na pluća. Također postoje izolirani izvještaji o intersticijskoj bolesti pluća i plućnoj fibrozi, od kojih su neke bile sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.8). Preporučuje se preispitati bolesnike koji razviju perzistentne plućne simptome, kao što su kašalj i dispneja.

Poremećaji krvi i imunološkog sustava

Bolesnike koji primaju CellCept potrebno je pažljivo nadzirati kako bi se opazili znakovi neutropenije, koju može izazvati sam CellCept, lijekovi koji se istodobno primjenjuju, virusne infekcije ili

kombinacija tih uzroka. Kod bolesnika koji uzimaju CellCept potrebno je raditi kompletnu krvnu sliku jedanput tjedno tijekom prvog mjeseca, dva puta mjesečno tijekom drugog i trećeg mjeseca liječenja, a zatim jedanput mjesečno tijekom prve godine. Ako se pojavi neutropenija (apsolutni broj neutrofila $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$), možda će biti primjereno privremeno ili potpuno prekinuti primjenu lijeka CellCept.

Prijavljeni su slučajevi izolirane aplazije eritrocita (engl. *Pure Red Cell Aplasia*, PRCA) kod bolesnika liječenih lijekom CellCept u kombinaciji s drugim imunosupresivima. Način na koji mofetilmikofenolat uzrokuje izoliranu aplaziju eritrocita nije poznat. Smanjenje doze ili prestanak liječenja lijekom CellCept može dovesti do povlačenja izolirane aplazije eritrocita. U transplantiranih primatelja, promjene u liječenju lijekom CellCept smiju se poduzeti samo pod odgovarajućim nadzorom kako bi se smanjio rizik od odbacivanja presatka (vidjeti dio 4.8).

Bolesnike koji primaju CellCept potrebno je uputiti da odmah prijave bilo koji znak infekcije, neočekivanu pojavu modrica, krvarenje ili bilo koju drugu manifestaciju zatajavanja koštane srži.

Bolesnike je potrebno upozoriti da će tijekom liječenja lijekom CellCept cijepljenje možda biti manje učinkovito te da moraju izbjegavati primjenu živog atenuiranog cjepiva (vidjeti dio 4.5). Cjepivo protiv gripe može biti korisno. Liječnici koji ga propisuju moraju se pridržavati državnih smjernica za cijepljenje protiv gripe.

Poremećaji probavnog sustava

Primjena lijeka CellCept povezuje se s povećanom incidencijom štetnih događaja vezanih uz probavni sustav, uključujući manje česte pojave ulkusa gastrointestinalnog trakta, krvarenja i perforacije. Kod bolesnika s aktivnom ozbiljnom bolešću probavnog sustava CellCept se mora primjenjivati s oprezom.

CellCept je inhibitor IMPDH (inozin monofosfat dehidrogenaze). Stoga treba izbjegavati njegovu primjenu kod bolesnika s rijetkim nasljednim nedostatkom hipoksantin gvanin fosforibozil transferaze (HGPRT) poput Lesch-Nyhanova i Kelley-Seegmillerova sindroma.

Interakcije

Potreban je oprez kada se kombinirana terapija prebacuje s protokola koji sadrže imunosupresive koji interferiraju s enterohepatičnom recirkulacijom MPA (npr. ciklosporin), na druge lijekove koji nemaju takav učinak (npr. takrolimus, sirolimus, belatacept) ili obratno, jer to može dovesti do promjena u izloženosti MPA u. Lijekove koji interferiraju s enterohepatičnom cirkulacijom MPA (npr. kolestimin, antibiotici) treba primjenjivati uz oprez jer mogu sniziti plazmatske razine i djelotvornost lijeka CellCept (vidjeti također dio 4.5). Možda će biti primjereno provesti terapijsko praćenje koncentracije MPA kod prelaska na drugu kombiniranu terapiju (npr. s ciklosporina na takrolimus ili obrnuto) ili kako bi se osigurala odgovarajuća imunosupresija u bolesnika s visokim imunološkim rizikom (npr. rizik od odbacivanja presatka, liječenje antibioticima, dodavanje ili prekid primjene lijeka koji uzrokuje interakciju).

Ne preporučuje se primjenjivati CellCept istodobno s azatioprinom jer njihova istodobna primjena nije ispitana.

Omjer rizika i koristi primjene mofetilmikofenolata u kombinaciji sa sirolimusom nije ustanovljen (vidjeti i dio 4.5).

Posebne populacije

U usporedbi s mlađim osobama, kod starijih bolesnika može postojati povećan rizik od štetnih događaja, kao što su određene infekcije (uključujući tkivno invazivnu citomegalovirusnu bolest), a potencijalno i gastrointestinalno krvarenje te plućni edem (vidjeti dio 4.8).

Teratogeni učinci

Mikofenolat ima snažan teratogen učinak u ljudi. Nakon izlaganja mofetilmikofenolatu tijekom trudnoće prijavljeni su spontani pobačaj (stopa od 45% do 49%) i kongenitalne malformacije (procijenjena stopa od 23% do 27%). Stoga je CellCept kontraindiciran tijekom trudnoće, osim ako ne postoje prikladni alternativni načini liječenja kojima bi se spriječilo odbacivanje presatka. Žene reproduktivne dobi mora se upoznati s rizicima i upozoriti da se pridržavaju preporuka navedenih u dijelu 4.6 (npr. korištenja kontracepcijskih metoda, provođenja testova na trudnoću) prije, tijekom i nakon liječenja lijekom CellCept. Liječnici se moraju pobrinuti da žene koje uzimaju mikofenolat razumiju rizik od štetnih učinaka na dijete, potrebu za učinkovitom kontracepcijom i potrebu da se odmah posavjetuju sa svojim liječnikom ako postoji mogućnost trudnoće.

Kontracepcija (vidjeti dio 4.6)

Zbog robusnih kliničkih dokaza koji ukazuju na velik rizik od pobačaja i kongenitalnih malformacija kada se mofetilmikofenolat primjenjuje tijekom trudnoće, potrebno je poduzeti sve mjere kako bi se izbjegla trudnoća tijekom liječenja. Stoga žene reproduktivne dobi moraju prije započinjanja liječenja, tijekom liječenja i još šest tjedana nakon prekida liječenja lijekom CellCept istodobno koristiti najmanje jedan pouzdan oblik kontracepcije (vidjeti dio 4.3), osim ako je kao metoda kontracepcije odabrana apstinencija. Prednost se daje istodobnoj uporabi dvaju komplementarnih oblika kontracepcije kako bi se minimizirala mogućnost neučinkovitosti kontraceptiva i neplanirane trudnoće.

Za savjete o kontracepciji za muškarce vidjeti dio 4.6.

Edukacijski materijali

Kako bi se bolesnicima pomoglo izbjeći izlaganje ploda mikofenolatu i kako bi im se pružile dodatne važne sigurnosne informacije, nositelj odobrenja će zdravstvenim radnicima dostaviti edukacijske materijale. U edukacijskim će se materijalima naglasiti upozorenje o teratogenosti mikofenolata, dati savjeti o kontracepciji prije početka liječenja te upozoriti na potrebu za provođenjem testova na trudnoću. Liječnici moraju ženama reproduktivne dobi, a po potrebi i bolesnicima muškoga spola, pružiti cjelovite informacije o teratogenom riziku i mjerama za sprječavanje trudnoće.

Dodatne mjere opreza

Bolesnici ne smiju darivati krv tijekom liječenja ili najmanje 6 tjedana nakon prekida primjene mikofenolata. Muškarci ne smiju donirati spermiju tijekom liječenja ili 90 dana nakon prekida primjene mikofenolata.

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Aciklovir

Veće koncentracije aciklovira u plazmi primijećene su prilikom primjene mofetilmikofenolata s aciklovikom, u odnosu na primjenu aciklovira zasebno. Promjene u farmakokinetici mikofenolglukuronida (MPAG-a) (fenolni glukuronid MPA) bile su minimalne (MPAG se povećao za 8%) i nisu se smatrale klinički značajnima. Budući da se kod oštećenja funkcije bubrega koncentracije MPAG-a u plazmi povećavaju kao i koncentracije aciklovira, moguće je da se mofetilmikofenolat i aciklovir, ili njegovi predlijekovi, npr. valaciklovir, natječu za tubularno izlučivanje pa može doći do dodatnih povećanja koncentracija oba lijeka.

Antacidi i inhibitori protonske pumpe (IPP)

Primijećeno je smanjenje izloženosti MPA-u u slučajevima kada su antacidi, poput magnezijevog i aluminijevog hidroksida te IPP, uključujući lanzoprazol i pantoprazol bili primjenjivani zajedno s

lijekom CellCept. Uspoređujući stope odbacivanja presatka ili stope gubitka presatka između bolesnika koji su uzimali CellCept i IPP naspram bolesnika koji s lijekom CellCept nisu uzimali IPP, nisu primijećene značajne razlike. Ti podaci podržavaju ekstrapolaciju ovih zaključaka na sve antacide jer je smanjenje izloženosti u slučaju kada je CellCept istodobno primjenjivan s magnezijevim i aluminijevim hidroksidom značajno manje nego kada je CellCept istodobno primjenjivan s IPP-ima.

Lijekovi koji se uključuju u enterohepatičnu recirkulaciju (npr. kolestiramin, ciklosporin A, antibiotici)

Za lijekove koji interferiraju s enterohepatičnom recirkulacijom potreban je povećani oprez zbog mogućnosti smanjenja djelotvornosti lijeka CellCept.

Kolestiramin

Nakon primjene jedne doze od 1,5 g mofetilmikofenolata u normalnih zdravih ispitanika koji su prethodno liječeni dozom od 4 g kolestiramina triput dnevno tijekom četiri dana, došlo je do smanjenja AUC-a (površina ispod krivulje) MPA za 40% (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Tijekom istodobne primjene potreban je povećan oprez zbog moguće smanjene djelotvornosti lijeka CellCept.

Ciklosporin A

Mofetilmikofenolat ne utječe na farmakokinetiku ciklosporina A.

Nasuprot tome, ako se prekine istodobno liječenje ciklosporinom, treba očekivati povećanje AUC-a MPA od oko 30%. Ciklosporin A interferira s enterohepatičnom recirkulacijom MPA, što u bolesnika s presađenim bubregom koji se liječe lijekom CellCept i ciklosporinom A smanjuje izloženost MPA-u za 30 - 50% u usporedbi s bolesnicima koji primaju sirolimus ili belatacept i slične doze lijeka CellCept (vidjeti i dio 4.4). Nasuprot tome, kada se bolesnika prebacuje s ciklosporina A na neki od imunosupresiva koji ne interferiraju s enterohepatičnom cirkulacijom MPA-a, treba očekivati promjene u izloženosti MPA-u.

Antibiotici koji uništavaju bakterije koje proizvode β -glukuronidaze u crijevima (npr. aminoglikozidi, cefalosporini, fluorokinoloni i penicilinske skupine antibiotika) mogu interferirati s enterohepatičnom recirkulacijom MPAG-a/MPA-a i tako dovesti do smanjene sistemske izloženosti MPA-u. Dostupne su informacije o sljedećim antibioticima:

Ciprofloksacin ili amoksisilin s klavulanskom kiselinom

Kod primatelja bubrežnog presatka uočena su smanjenja najnižih koncentracija mikofenolatne kiseline (izmjerene neposredno prije primjene sljedeće doze) za oko 50% u prvim danima nakon početka primjene oralnog ciprofloksacina ili amoksicilina plus klavulanske kiseline. Ovaj se učinak smanjuje daljnjom primjenom antibiotika i prestaje unutar nekoliko dana od prekida primjene antibiotika. Promjene koncentracije lijeka neposredno prije sljedeće doze možda nisu točan pokazatelj promjene ukupne izloženosti MPA-u. Stoga, ako nema kliničkih dokaza disfunkcije presatka, promjena doze lijeka CellCept obično nije potrebna. Međutim, potreban je strog klinički nadzor tijekom kombiniranog liječenja i kratko nakon liječenja antibiotikom.

Norfloksacin i metronidazol

Kod zdravih dobrovoljaca nisu opažene značajne interakcije pri istodobnoj primjeni lijeka CellCept i norfloksacina ili metronidazola. Međutim, kombinacija norfloksacina i metronidazola smanjila je izloženost MPA-u za približno 30% nakon jedne doze lijeka CellCept.

Trimetoprim/sulfametoksazol

Nije opažen učinak na bioraspoloživost MPA.

Lijekovi koji utječu na glukuronidaciju (npr. izavukonazol, telmisartan)

Istodobna primjena lijekova koji utječu na glukuronidaciju MPA može promijeniti izloženost MPA-u. Stoga se preporučuje oprez kada se ti lijekovi primjenjuju istodobno s lijekom CellCept.

Izavukonazol

Kod istodobne primjene izavukonazola primijećen je porast izloženosti MPA-u ($AUC_{0-\infty}$) za 35%.

Telmisartan

Istodobna primjena telmisartana i lijeka CellCept snizila je koncentracije MPA za približno 30%. Telmisartan mijenja eliminaciju MPA tako što pospješuje ekspresiju PPAR gama (receptor za aktivator proliferacije peroksisoma-gama), što pak dovodi do pojačane ekspresije i aktivnosti izooblika 1A9 enzima uridindifosfat-glukuroniltransferaze (UGT1A9). Kada su se uspoređivale stope odbacivanja presatka, stope gubitka presatka ili profili nuspojava između bolesnika liječenih lijekom CellCept koji su istodobno primali telmisartan i onih koji nisu primali telmisartan, nisu primijećene kliničke posljedice farmakokinetičke interakcije između tih dvaju lijekova.

Ganciklovir

Na temelju rezultata ispitivanja jednokratne primjene oralnog mikofenolata i intravenskog ganciklovira u preporučenoj dozi te poznatih učinaka oštećenja bubrega na farmakokinetiku lijeka CellCept (vidjeti dio 4.2) i ganciklovira, pretpostavilo se da će istodobna primjena tih lijekova (koji se natječu za mehanizam bubrežnog tubularnog izlučivanja) rezultirati povećanjem koncentracija MPAG-a i ganciklovira. Ne očekuje se znatna promjena farmakokinetike MPA pa nije potrebna prilagodba doze lijeka CellCept. Kod bolesnika s oštećenjem bubrega kod kojih se istodobno primjenjuju CellCept i ganciklovir ili njegovi proliječkovi, npr. valganciklovir, potrebno je razmotriti primjenu preporučene doze ganciklovira i pažljivo nadzirati bolesnika.

Oralni kontraceptivi

Istodobna primjena lijeka CellCept nije klinički značajno utjecala na farmakodinamiku i farmakokinetiku oralnih kontraceptiva (vidjeti i dio 5.2).

Rifampicin

Kod bolesnika koji ne uzimaju i ciklosporin, istodobna primjena lijeka CellCept i rifampicina rezultirala je smanjenjem izloženosti MPA-u ($AUC_{0-12\text{ h}}$) od 18% do 70%. Preporučuje se praćenje razina izloženosti MPA-u i prilagođavanje doze lijeka CellCept prema njima radi zadržavanja kliničke djelotvornosti pri istodobnoj primjeni rifampicina.

Sevelamer

Smanjenje C_{\max} i $AUC_{0-12\text{ h}}$ MPA za 30% odnosno 25% primijećeno je pri istodobnoj primjeni lijeka CellCept i sevelamera bez ikakvih kliničkih posljedica (tj. odbacivanja presatka). Preporučuje se, međutim, primjena lijeka CellCept barem jedan sat prije odnosno tri sata nakon uzimanja sevelamera da bi se umanjio utjecaj na apsorpciju MPA. Ne postoje podaci o primjeni lijeka CellCept s lijekovima koji vežu fosfate, osim sevelamera.

Takrolimus

Kod bolesnika s presađenom jetrom kod kojih je započeto liječenje lijekom CellCept i takrolimusom, istodobna primjena takrolimusa nije značajno utjecala na AUC i C_{\max} aktivnog metabolita lijeka CellCept, MPA. Nasuprot tome, kod bolesnika s presađenom jetrom koji su uzimali takrolimus, došlo je do povećanja AUC-a takrolimusa za otprilike 20% pri uzimanju višestrukih doza lijeka CellCept (1,5 g dvaput dnevno). Čini se da CellCept nije promijenio koncentraciju takrolimusa kod bolesnika s presađenim bubregom (vidjeti i dio 4.4).

Živa cjepiva

Živa cjepiva ne smiju se davati bolesnicima s oslabljenim imunološkim odgovorom. Odgovor antitijela na druga cjepiva mogao bi biti slabiji (vidjeti i dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Moguće interakcije

Istodobna primjena probenecida i mofetilmikofenolata kod majmuna trostruko podiže AUC MPAG-a u plazmi. Na taj se način druge tvari koje se izlučuju putem bubrežnih tubula mogu natjecati s MPAG-om i tako povećavati plazmatske koncentracije MPAG-a ili drugih tvari koje se izlučuju tubularnom sekrecijom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Tijekom primjene mikofenolata mora se izbjegavati trudnoća. Stoga žene reproduktivne dobi moraju prije započinjanja liječenja, tijekom liječenja i još šest tjedana nakon prekida liječenja lijekom CellCept koristiti najmanje jedan pouzdan oblik kontracepcije (vidjeti dio 4.3), osim ako je kao metoda kontracepcije odabrana apstinencija. Prednost se daje istodobnoj uporabi dvaju komplementarnih oblika kontracepcije.

Trudnoća

CellCept je kontraindiciran tijekom trudnoće, osim ako ne postoji prikladno alternativno liječenje kojim bi se spriječilo odbacivanje presatka. Liječenje ne smije započeti prije nego što se predoči negativan nalaz testa na trudnoću kako bi se isključila mogućnost nehotečajne primjene u trudnoći (vidjeti dio 4.3).

Žene reproduktivne dobi mora se na početku liječenja upozoriti na povećan rizik od gubitka ploda i kongenitalnih malformacija te ih se mora savjetovati o sprječavanju i planiranju trudnoće.

Prije početka liječenja lijekom CellCept, žene reproduktivne dobi moraju imati dva negativna nalaza testova na trudnoću provedenih na uzorku seruma ili mokraće, čija je osjetljivost najmanje 25 mIU/ml, kako bi se isključila mogućnost nehotečajnog izlaganja embrija mikofenolatu. Preporučuje se provesti drugi test 8 - 10 dana nakon prvoga. Ako kod presađivanja organa preminulih davatelja nije moguće provesti dva testa u razmaku od 8 - 10 dana prije početka liječenja (zbog razdoblja dostupnosti presatka), jedan test na trudnoću mora se provesti neposredno prije početka liječenja, a drugi 8 - 10 dana nakon toga. Testovi na trudnoću moraju se ponavljati sukladno kliničkoj indikaciji (npr. nakon prijave bilo kakvog odstupanja u kontracepciji). Liječnik mora s bolesnicom razgovarati o nalazu svakog testa na trudnoću. Bolesnice treba upozoriti da se odmah obrate liječniku ako dođe do trudnoće.

Mikofenolat ima snažan teratogen učinak u ljudi, pa izlaganje tijekom trudnoće povećava rizik od spontanog pobačaja i kongenitalnih malformacija;

- Spontani pobačaji prijavljeni su kod 45 – 49% trudnica izloženih mofetilmikofenolatu, u usporedbi sa stopom od 12 do 33% prijavljenom u bolesnica s presatkom solidnog organa liječenih drugim imunosupresivima osim mofetilmikofenolata.
- Prema izvješćima iz literature, malformacije su se pojavile u 23 – 27% živorođene djece čije su majke bile izložene mofetilmikofenolatu tijekom trudnoće (u usporedbi sa stopom od 2 - 3% kod živorođene djece u cjelokupnoj populaciji te približno 4 – 5% kod živorođene djece bolesnica s presatkom solidnog organa liječenih drugim imunosupresivima osim mofetilmikofenolata).

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljene su kongenitalne malformacije, uključujući višestruke malformacije, kod djece bolesnica koje su bile izložene lijeku CellCept u kombinaciji s drugim imunosupresivima tijekom trudnoće. Najčešće su prijavljene sljedeće malformacije:

- abnormalnosti uha (npr. abnormalan oblik ili izostanak vanjskog uha), atrezija vanjskog zvukovoda (srednje uho);
- malformacije lica, poput rascjepa usne, rascjepa nepca, mikrognatije i orbitalnog hipertelorizma;
- abnormalnosti oka (npr. kolobom);
- prirođena srčana bolest, poput atrijskih i ventrikularnih septalnih defekata;
- malformacije prstiju (npr. polidaktilija, sindaktilija);
- malformacije dušnika i jednjaka (npr. atrezija jednjaka);
- malformacije živčanog sustava, kao što je spina bifida;
- abnormalnosti bubrega.

Osim toga, prijavljeni su i izolirani slučajevi sljedećih malformacija:

- mikroftalmije
- prirođene ciste na koroidnom pleksusu
- ageneze *septuma pellucidum*
- ageneze olfaktornog živca.

Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Dojenje

Ograničeni podaci pokazuju da se mikofenolatna kiselina izlučuje u majčino mlijeko. Zbog mogućih ozbiljnih nuspojava mikofenolatne kiseline kod dojenčadi, CellCept je kontraindiciran u dojilja (vidjeti dio 4.3).

Muškarci

Dostupni ograničeni klinički dokazi ne ukazuju na povećan rizik od malformacija ili spontanog pobačaja nakon što je otac bio izložen mofetilmikofenolatu.

MPA ima snažan teratogeni učinak. Nije poznato je li MPA prisutan u spermi. Izračuni temeljeni na podacima prikupljenima u životinja pokazuju da je maksimalna količina MPA koja bi se potencijalno mogla prenijeti na ženu toliko mala da njezin učinak nije vjerojatan. U ispitivanjima na životinjama mikofenolat se pokazao genotoksičnim pri koncentracijama koje tek neznatno premašuju terapijske razine izloženosti u ljudi, zbog čega se rizik od genotoksičnog učinka na stanice sperme ne može potpuno isključiti.

Stoga se preporučuju sljedeće mjere opreza: preporučuje se da spolno aktivni bolesnici muškog spola ili njihove partnerice koriste pouzdanu kontracepciju tijekom liječenja muškarca i najmanje 90 dana nakon prestanka primjene mofetilmikofenolata. Muške bolesnike reproduktivne dobi kvalificirani zdravstveni radnik treba upoznati i s njima razgovarati o mogućim rizicima povezanim sa začecem djeteta.

Plodnost

Pri peroralnim dozama do 20 mg/kg/dan mofetilmikofenolat nije imao učinka na plodnost mužjaka štakora. Sistemska izloženost pri tim dozama je 2 – 3 puta veća od kliničke izloženosti pri preporučenoj kliničkoj dozi od 2 g/dan kod bolesnika s presatkom bubrega i 1,3 - 2 puta veće od kliničke izloženosti pri preporučenoj kliničkoj dozi od 3 g/dan kod bolesnika s presatkom srca. U ispitivanju plodnosti i reprodukcije ženki, provedenom na štakorima, peroralne doze od 4,5 mg/kg/dan uzrokovale su malformacije (uključujući anoftalmiju, agnatiju i hidrocefalus) u prvom naraštaju potomaka, dok toksičnost za majku nije primijećena. Sistemska izloženost pri ovoj dozi iznosila je otprilike 0,5 puta kliničke izloženosti pri preporučenoj kliničkoj dozi od 2 g/dan za bolesnike s presatkom bubrega, odnosno približno 0,3 puta kliničke izloženosti pri preporučenoj kliničkoj dozi od

3 g/dan za bolesnike s presatkom srca. Nisu bili vidljivi učinci na plodnost i reproduktivske parametre ni u ženki ni u daljnjim naraštajima.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

CellCept umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. CellCept može uzrokovati somnolenciju, konfuziju, omaglicu, tremor ili hipotenziju, pa se bolesnicima preporučuje oprez prilikom upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Proljev (do 52,6%), leukopenija (do 45,8%), bakterijske infekcije (do 39,9%) i povraćanje (do 39,1%) bile su neke od najčešćih i/ili najozbiljnijih nuspojava primjene lijeka CellCept u kombinaciji s ciklosporinom i kortikosteroidima. Također je dokazana veća učestalost određenih vrsta infekcija (vidjeti dio 4.4).

Tablični prikaz nuspojava

U Tablici 1 navode se nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava, zajedno s učestalošću njihova pojavljivanja. Odgovarajuća kategorija učestalosti za svaku nuspojavu definirana je na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) i vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$). Zbog opaženih velikih razlika u učestalosti određenih nuspojava lijeka kod primjene u različitim indikacijama, učestalost je navedena zasebno za bolesnike s bubrežnim, jetrenim odnosno srčanim presatkom.

Tablica 1 Popis nuspojava

Nuspojava (MedDRA)	Bubrežni presadak	Jetreni presadak	Srčani presadak
Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Učestalost	Učestalost
Infekcije i infestacije			
Bakterijske infekcije	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Gljivične infekcije	često	vrlo često	vrlo često
Protozoalne infekcije	manje često	manje često	manje često
Virusne infekcije	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)			
Dobroćudna kožna novotvorina	često	često	često
Limfom	manje često	manje često	manje često
Limfoproliferacijski poremećaj	manje često	manje često	manje često
Novotvorina	često	često	često
Rak kože	često	manje često	često
Poremećaji krvi i limfnog sustava			
Anemija	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Izolirana aplazija eritrocita	manje često	manje često	manje često
Zatajivanje koštane srži	manje često	manje često	manje često
Ekhimozna	često	često	vrlo često
Leukocitoza	često	vrlo često	vrlo često

Nuspojava (MedDRA) Klasifikacija organskih sustava	Bubrežni presadak	Jetreni presadak	Srčani presadak
Leukopenija	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Pancitopenija	često	često	manje često
Pseudolimfom	manje često	manje često	često
Trombocitopenija	često	vrlo često	vrlo često
Poremećaji metabolizma i prehrane			
Acidoza	često	često	vrlo često
Hiperkolesterolemija	vrlo često	često	vrlo često
Hiperglikemija	često	vrlo često	vrlo često
Hiperkalijemija	često	vrlo često	vrlo često
Hiperlipidemija	često	često	vrlo često
Hipokalcijemija	često	vrlo često	često
Hipokalijemija	često	vrlo često	vrlo često
Hipomagnezijemija	često	vrlo često	vrlo često
Hipofosfatemija	vrlo često	vrlo često	često
Hiperuricemija	često	često	vrlo često
Giht	često	često	vrlo često
Smanjenje tjelesne težine	često	često	često
Psihijatrijski poremećaji			
Konfuzno stanje	često	vrlo često	vrlo često
Depresija	često	vrlo često	vrlo često
Nesanica	često	vrlo često	vrlo često
Agitacija	manje često	često	vrlo često
Anksioznost	često	vrlo često	vrlo često
Poremećeno razmišljanje	manje često	često	često
Poremećaji živčanog sustava			
Omaglica	često	vrlo često	vrlo često
Glavobolja	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Hipertonija	često	često	vrlo često
Parestezija	često	vrlo često	vrlo često
Somnolencija	često	često	vrlo često
Tremor	često	vrlo često	vrlo često
Konvulzije	često	često	često
Dizgeuzija	manje često	manje često	često
Srčani poremećaji			
Tahikardija	često	vrlo često	vrlo često
Krvožilni poremećaji			
Hipertenzija	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Hipotenzija	često	vrlo često	vrlo često
Limfokela	manje često	manje često	manje često
Venska tromboza	često	često	često
Vazodilatacija	često	često	vrlo često

Nuspojava (MedDRA) Klasifikacija organskih sustava	Bubrežni presadak	Jetreni presadak	Srčani presadak
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja			
Bronhiektazija	manje često	manje često	manje često
Kašalj	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Dispneja	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Intersticijska plućna bolest	manje često	vrlo rijetko	vrlo rijetko
Pleuralni izljev	često	vrlo često	vrlo često
Plućna fibroza	vrlo rijetko	manje često	manje često
Poremećaji probavnog sustava			
Distenzija abdomena	često	vrlo često	često
Bol u abdomenu	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Kolitis	često	često	često
Konstipacija	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Smanjen tek	često	vrlo često	vrlo često
Proljev	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Dispepsija	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Ezofagitis	često	često	često
Eruktacija	manje često	manje često	često
Flatulencija	često	vrlo često	vrlo često
Gastritis	često	često	često
Gastrointestinalno krvarenje	često	često	često
Gastrointestinalni ulkus	često	često	često
Hiperplazija gingive	često	često	često
Ileus	često	često	često
Ulkusi u ustima	često	često	često
Mučnina	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Pankreatitis	manje često	često	manje često
Stomatitis	često	često	često
Povraćanje	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Poremećaji imunološkog sustava			
Preosjetljivost	manje često	često	često
Hipogamaglobulinemija	manje često	vrlo rijetko	vrlo rijetko
Poremećaji jetre i žuči			
Povišene vrijednosti alkalne fosfataze u krvi	često	često	često
Povišene vrijednosti laktat dehidrogenaze u krvi	često	manje često	vrlo često
Povišene vrijednosti jetrenih enzima	često	vrlo često	vrlo često
Hepatitis	često	vrlo često	manje često
Hiperbilirubinemija	često	vrlo često	vrlo često
Žutica	manje često	često	često

Nuspojava (MedDRA) Klasifikacija organskih sustava	Bubrežni presadak	Jetreni presadak	Srčani presadak
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			
Akne	često	često	vrlo često
Alopecija	često	često	često
Osip	često	vrlo često	vrlo često
Hipertrofija kože	često	često	vrlo često
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			
Artralgija	često	često	vrlo često
Mišićna slabost	često	često	vrlo često
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			
Povišena razina kreatinina u krvi	često	vrlo često	vrlo često
Povišena razina ureje u krvi	manje često	vrlo često	vrlo često
Hematurija	vrlo često	često	često
Oštećenje bubrežne funkcije	često	vrlo često	vrlo često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene			
Astenija	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Zimica	često	vrlo često	vrlo često
Edem	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Hernija	često	vrlo često	vrlo često
Malaksalost	često	često	često
Bol	često	vrlo često	vrlo često
Pireksija	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Akutni upalni sindrom povezan s inhibitorima <i>de novo</i> sinteze purina	manje često	manje često	manje često

Opis odabranih nuspojava

Zloćudne bolesti

Bolesnici koji primaju imunosupresivnu terapiju koja obuhvaća kombinaciju lijekova, uz ostalo i CellCept, izloženi su povećanom riziku od nastajanja limfoma i drugih zloćudnih bolesti, osobito kože (vidjeti dio 4.4). Podaci o sigurnosti prikupljeni tijekom tri godine među bolesnicima s presađenim bubregom i srcem nisu pokazali neočekivane promjene u učestalosti pojave zloćudnih bolesti u odnosu na jednogodišnje podatke. Bolesnici s presađenom jetrom praćeni su u razdoblju od najmanje 1 do najdulje 3 godine.

Infekcije

Svi bolesnici liječeni imunosupresivima izloženi su povećanom riziku od bakterijskih, virusnih i gljivičnih infekcija (od kojih neke mogu imati smrtni ishod), uključujući infekcije uzrokovane oportunističkim agensima i reaktivacijom latentnih virusa. Rizik se povećava s ukupnom količinom imunosupresiva (vidjeti dio 4.4). Najozbiljnije infekcije bile su sepsa, peritonitis, meningitis, endokarditis, tuberkuloza i atipična mikobakterijska infekcija. Najčešće oportunističke infekcije koje se pojavljuju kod bolesnika koji primaju CellCept (2 g ili 3 g dnevno) uz druge imunosupresive u kontroliranim kliničkim ispitivanjima u bolesnika s presađenim bubregom, srcem i jetrom, tijekom praćenja od barem godinu dana, bile su mukokutana kandidijaza, citomegalovirusna (CMV) viremija/sindrom i herpes simpleks. Udio bolesnika oboljelih od CMV viremije/sindroma iznosio je 13,5%. U bolesnika liječenih imunosupresivima, uključujući CellCept, prijavljeni su slučajevi nefropatije povezane s BK virusom, kao i slučajevi progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) povezane s JC virusom.

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Citopenije, uključujući leukopeniju, anemiju, trombocitopeniju i pancitopeniju, poznat su rizik povezan s mofetilmikofenolatom i mogu dovesti do infekcija i krvarenja ili pridonijeti njihovom razvoju (vidjeti dio 4.4). Budući da su prijavljene agranulocitoza i neutropenija, preporučuje se redovito praćenje bolesnika koji uzimaju CellCept (vidjeti dio 4.4). U bolesnika liječenih lijekom CellCept prijavljeni su slučajevi aplastične anemije i zatajivanja koštane srži, od kojih su neki imali smrtni ishod.

Prijavljeni su slučajevi izolirane aplazije eritrocita (engl. *Pure Red Cell Aplasia, PRCA*) kod bolesnika liječenih lijekom CellCept (vidjeti dio 4.4).

Zapaženi su izolirani slučajevi patološke morfologije neutrofila, uključujući i stečenu Pelger-Huet anomaliju kod bolesnika liječenih lijekom CellCept. Te promjene nisu povezane s oštećenjem funkcije neutrofila. Te promjene kod krvnih pretraga mogu predstavljati „pomak u lijevo“ zrelosti neutrofila koji se, kod imunosuprimiranih bolesnika poput onih koji primaju CellCept, može pogrešno interpretirati kao znak infekcije.

Poremećaji probavnog sustava

Najozbiljniji poremećaji probavnog sustava bili su ulceracija i krvarenje, koji su poznati rizici povezani s mofetilmikofenolatom. U pivotalnim su kliničkim ispitivanjima često prijavljeni ulkusi u ustima, jednjaku, želucu, dvanaesniku i crijevima, često praćeni krvarenjem kao komplikacijom, kao i hematemeza, melena te hemoragijski oblici gastritisa i kolitisa. Međutim, najčešći poremećaji probavnog sustava bili su proljev, mučnina i povraćanje. Endoskopske pretrage provedene u bolesnika s proljevom povezanim s lijekom CellCept ukazale su na izolirane slučajeve atrofije crijevnih resica (vidjeti dio 4.4).

Preosjetljivost

Prijavljene su reakcije preosjetljivosti, uključujući angioneurotski edem i anafilaktičku reakciju.

Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje

U bolesnica izloženih mofetilmikofenolatu prijavljeni su slučajevi spontanog pobačaja, prvenstveno u prvom tromjesečju trudnoće (vidjeti dio 4.6).

Kongenitalni poremećaji

Nakon stavljanja lijeka u promet primijećene su kongenitalne malformacije u djece bolesnica izloženih lijeku CellCept u kombinaciji s drugim imunosupresivima (vidjeti dio 4.6).

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Zabilježeni su izolirani slučajevi intersticijske plućne bolesti i plućne fibroze kod bolesnika liječenih lijekom CellCept u kombinaciji s drugim imunosupresivima, od kojih su neki bili sa smrtnim ishodom. Također su zabilježeni slučajevi bronhiektazija kod djece i odraslih.

Poremećaji imunološkog sustava

Prijavljena je hipogamaglobulinemija kod bolesnika koji primaju CellCept u kombinaciji s drugim imunosupresivima.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

U pivotalnim je ispitivanjima vrlo često prijavljen edem, uključujući periferni edem, edem lica i edem skrotuma. Osim toga, vrlo je često prijavljena i mišićno-koštana bol, poput mialgije te boli u vratu i leđima.

Akutni upalni sindrom povezan s inhibitorima *de novo* sinteze purina opisan je nakon stavljanja lijeka u promet kao paradokсна proupalna reakcija povezana s mofetilmikofenolatom i mikofenolatom kiselinom, a karakteriziraju ga vrućica, artralgiya, artritis, bol u mišićima i povišene razine upalnih biljega. U prikazima slučajeva u literaturi navodi se brzo poboljšanje stanja nakon prekida primjene lijeka.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Vrsta i učestalost nuspojava zabilježenih u kliničkom ispitivanju s 92 pedijatrijska bolesnika u dobi od 2 do 18 godina, koji su peroralno primali 600 mg/m² mofetilmikofenolata dvaput dnevno, bila je uglavnom slična onima uočenima kod odraslih bolesnika koji su uzimali 1 g lijeka CellCept dvaput dnevno. Međutim, sljedeći štetni događaji povezani s liječenjem bili su učestaliji u pedijatrijskoj populaciji nego kod odraslih, a osobito kod djece mlađe od 6 godina: proljev, sepsa, leukopenija, anemija i infekcija.

Starije osobe

Starije osobe (≥ 65 godina) u većini su slučajeva izložene povećanom riziku od nuspojava zbog imunosupresije. Starije osobe koje primaju CellCept kao dio kombiniranog imunosupresivnog liječenja mogu u odnosu na mlađe pojedince biti izložene povećanom riziku od određenih infekcija (uključujući invazivnu citomegalovirusnu bolest tkiva), a vjerojatno i gastrointestinalnih krvarenja te plućnog edema.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9 Predoziranje

Izvešća o predoziranju mofetilmikofenolatom zabilježena su tijekom kliničkih ispitivanja te nakon stavljanja lijeka u promet. U mnogima od tih slučajeva nisu zabilježeni štetni događaji. U onim slučajevima predoziranja u kojima su zabilježeni štetni događaji, profil tih događaja odgovara sigurnosnom profilu lijeka.

Očekuje se da bi predoziranje mofetilmikofenolatom možda moglo rezultirati prekomjernim potiskivanjem funkcije imunološkog sustava i povećanjem podložnosti infekcijama, kao i supresijom koštane srži (vidjeti dio 4.4). Ako se razvije neutropenija, potrebno je prekinuti primjenu lijeka CellCept ili smanjiti dozu (vidjeti dio 4.4).

Ne treba očekivati da će se hemodijalizom ukloniti klinički značajne količine MPA ili MPAG-a. Lijekovi za snižavanje razine žučnih kiselina, npr. kolestiramin, mogu ukloniti MPA smanjivanjem enterohepatične recirkulacije lijeka (vidjeti dio 5.2).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: imunosupresivi, ATK oznaka: L04AA06

Mehanizam djelovanja

Mofetilmikofenolat je 2-morfolinoetil ester MPA. MPA je selektivan, nekompetitivni i reverzibilan inhibitor IMPDH te stoga inhibira put *de novo* sinteze gvanozin nukleotida bez ugradnje u DNA. Budući da su T- i B-limfociti izuzetno ovisni o *de novo* sintezi purina u svojoj proliferaciji, dok druge vrste stanica mogu iskoristiti pomoćne puteve, citostatski učinci MPA izraženiji su na limfocite nego na druge stanice.

Osim inhibicije IMPDH-a i posljedične deprivacije limfocita, MPA utječe i na stanične kontrolne točke odgovorne za metaboličko programiranje limfocita. Na ljudskim CD4+ T-stanicama pokazalo se da MPA mijenja transkripcijsku aktivnost u limfocitima iz stanja proliferacije u kataboličke procese važne za metabolizam i preživljenje, što dovodi do anergije T-stanica, pri čemu stanice prestaju odgovarati na svoj specifični antigen.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene, mofetilmikofenolat se brzo i ekstenzivno apsorbira i prolazi cjelokupni metabolizam sve do aktivnog metabolita, MPA. Imunosupresivna aktivnost lijeka CellCept povezana je s koncentracijom MPA što je dokazano supresijom akutnog odbacivanja nakon presađivanja bubrega. Srednja bioraspoloživost oralnog mofetilmikofenolata utemeljena na AUC-u MPA iznosi 94% u odnosu na intravenski mofetilmikofenolat. Hrana nema utjecaj na veličinu apsorpcije (AUC-a MPA) mofetilmikofenolata kad se kod bolesnika s presađenim bubregom primjenjuje u dozama od 1,5 g dvaput dnevno. Međutim, MPA C_{max} je u prisutnosti hrane smanjena za 40%. Mofetilmikofenolat nije mjerljiv u plazmi nakon peroralne primjene.

Distribucija

Kao rezultat enterohepatične recirkulacije sekundarni porasti koncentracije MPA u plazmi obično su primijećeni u razdoblju od otprilike 6 - 12 sati nakon primjene doze. Smanjenje AUC-a MPA od otprilike 40% vezano je uz istodobnu primjenu kolestiramina (4 g triput dnevno), što ukazuje na značajnu količinu enterohepatične recirkulacije.

Pri klinički značajnim koncentracijama je 97% MPA vezano na albumin u plazmi.

U ranom poslijetransplantacijskom razdoblju (< 40 dana nakon presađivanja) srednje vrijednosti AUC-a MPA u bolesnika s presatkom bubrega, srca i jetre bile su približno 30% niže, a vrijednosti C_{max} približno 40% niže u odnosu na kasno poslijetransplantacijsko razdoblje (3 – 6 mjeseci nakon presađivanja).

Biotransformacija

MPA se uglavnom metabolizira glukuronil transferazom (izooblik UGT1A9), stvarajući neaktivan fenolni glukuronid MPA (MPAG). *In vivo*, MPAG se enterohepatičnom recirkulacijom ponovno pretvara u slobodni MPA. Nastaje i sporedan metabolit, acilglukuronid (AcMPAG). AcMPAG je farmakološki aktivan i smatra se da bi mogao biti odgovoran za neke od nuspojava mofetilmikofenolata (proljevanje, leukopenija).

Eliminacija

Zanemariva količina lijeka izlučuje se u urin u obliku MPA (< 1% doze). Peroralna primjena radioizotopom označenog mofetilmikofenolata rezultira potpunom ponovnom detekcijom primijenjene doze, od čega se 93% primijenjene doze ponovno detektira u urinu, a 6% u fecesu. Većina (otprilike 87%) primijenjene doze izlučuje se u urin u obliku MPAG-a.

Pri kliničkim koncentracijama, MPA i MPAG ne uklanjaju se hemodijalizom. Međutim, pri visokim koncentracijama MPAG-a u plazmi (> 100 µg/ml) uklonjene su male količine MPAG-a. Interferencijom s enterohepatičnom recirkulacijom lijeka, lijekovi za snižavanje razine žučnih kiselina, poput kolestiramina, snižuju AUC MPA (vidjeti dio 4.9).

Raspoloživost MPA ovisi o nekoliko prijenosnika. U raspoloživosti MPA sudjeluju organski anionski transportni polipeptidi (engl. *organic anion-transporting polypeptide*, OATP) i protein povezan s rezistencijom na više lijekova 2 (engl. *multidrug resistance-associated protein 2*, MRP2); izooblici OATP-a, MRP2 i protein koji uzrokuje rezistenciju raka dojke na lijekove (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP) prijenosnici su povezani s izlučivanjem tih glukuronida kroz žuč. Protein povezan s rezistencijom na više lijekova 1 (MDR1) također može prenositi MPA, ali čini se da je

njegov doprinos ograničen na proces apsorpcije. U bubrežima MPA i njegovi metaboliti ulaze u snažne interakcije s bubrežnim organskim anionskim prijenosnicima.

Enterohepatična recirkulacija otežava točno utvrđivanje parametara dispozicije MPA; mogu se navesti samo prividne vrijednosti. U zdravih dobrovoljaca i bolesnika s autoimunim bolestima opažene su približne vrijednosti klirensa od 10,6 l/h odnosno 8,27 l/h, uz poluvijek od 17 sati. U bolesnika s presatkom organa srednje vrijednosti klirensa bile su više (u rasponu od 11,9 – 34,9 l/h), a srednji poluvijek kraći (5 – 11 sati), uz neznatne razlike među bolesnicima s presatkom bubrega, jetre ili srca. Kod pojedinog se bolesnika ovi parametri eliminacije razlikuju ovisno o vrsti drugih istodobno primijenjenih imunosupresiva, vremenskom razdoblju nakon presađivanja, plazmatskoj koncentraciji albumina i bubrežnoj funkciji. Navedeni faktori objašnjavaju opaženu smanjenu izloženost kad se CellCept primjenjuje istodobno s ciklosporinom (vidjeti dio 4.5) kao i tendenciju porasta plazmatskih koncentracija tijekom vremena u usporedbi s vrijednostima opaženima neposredno nakon presađivanja.

Posebne populacije

Oštećenje bubrežne funkcije

U ispitivanju primjene jedne doze (6 ispitanika/skupina), srednje vrijednosti AUC-a MPA u plazmi ispitanika s teškim kroničnim oštećenjem bubrežne funkcije (brzina glomerularne filtracije < 25 ml/min/1,73 m²) bile su 28 - 75% više u odnosu na srednje vrijednosti koje su primijećene kod normalnih, zdravih ispitanika ili ispitanika s blažim stupnjevima oštećenja bubrežne funkcije. Srednja vrijednost AUC MPAG-a jedne doze bila je 3-6 puta veća kod ispitanika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije nego kod ispitanika s blagim oštećenjem bubrežne funkcije ili normalnih zdravih ispitanika u skladu s poznatom bubrežnom eliminacijom MPAG-a. Višestruko doziranje mofetilmikofenolata kod bolesnika s teškim kroničnim oštećenjem bubrežne funkcije nije ispitano. Za bolesnike s presađenim srcem ili jetrom i teškim kroničnim oštećenjem bubrežne funkcije podaci nisu dostupni.

Odgodena funkcija presađenog bubrega

Kod bolesnika kod kojih nakon presađivanja dolazi do odgođene funkcije presađenog bubrega srednja vrijednost AUC_{0-12 sati} MPA mogla se usporediti s AUC-om MPA bolesnika kod kojih nakon presađivanja nije došlo do odgođene funkcije presađenog bubrega. Srednja vrijednost AUC_{0-12 sati} MPAG-a u plazmi bila je 2-3 puta veća nego kod bolesnika kod kojih nakon presađivanja nije došlo do odgođene funkcije presatka. Kod bolesnika s odgođenom funkcijom presatka može doći do kratkotrajnog povećanja slobodnog udjela i koncentracije MPA u plazmi. Prilagodba doze lijeka CellCept nije nužno potrebna.

Oštećenje jetrene funkcije

Kod dobrovoljnih ispitanika s alkoholnom cirozom, procesi glukuronidacije MPA u jetri bili su relativno nepromijenjeni bolešću jetrenog parenhima. Utjecaj bolesti jetre na te procese vjerojatno ovisi o pojedinoj bolesti. Bolesti jetre pretežito s oštećenjem žuči, poput primarne bilijarne ciroze, mogu pokazati drugačiji učinak.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetički parametri ocijenjeni su kod 49 pedijatrijskih bolesnika s bubrežnim presatkom (u dobi od 2 do 18 godina) koji su dvaput dnevno peroralno primali 600 mg/m² mofetilmikofenolata. Uz tu su dozu postignute vrijednosti AUC-a MPA slične vrijednostima opaženima u odraslih bolesnika s presađenim bubregom koji su primali 1 g lijeka CellCept dvaput dnevno u ranom i kasnom razdoblju nakon presađivanja. Vrijednosti AUC-a MPA u ranom su i kasnom razdoblju nakon presađivanja bile slične u svim dobnim skupinama.

Starije osobe

Nije utvrđena izmijenjena farmakokinetika mofetilmikofenolata ni njegovih metabolita u starijih bolesnika (≥ 65 godina) u odnosu na mlađe bolesnike s presatkom.

Bolesnice koje uzimaju oralne kontraceptive

Ispitivanje istodobne primjene lijeka CellCept (1 g dvaput dnevno) i kombiniranih oralnih kontraceptiva koji sadrže etinilestradiol (0,02 mg do 0,04 mg) i levonorgestrel (0,05 mg do 0,20 mg), dezogestrel (0,15 mg) ili gestoden (0,05 mg do 0,10 mg) provedeno na 18 ženskih osoba kojima nije presađen organ (nisu uzimale druge imunosupresive) tijekom 3 uzastopna menstrualna ciklusa nije pokazalo klinički značajan utjecaj lijeka CellCept na sprječavanje ovulacije izazvano oralnim kontraceptivima. Istodobna primjena nije znatno utjecala na razine LH, FSH i progesterona u serumu. Istodobna primjena lijeka CellCept nije klinički značajno utjecala na farmakokinetiku oralnih kontraceptiva (vidjeti i dio 4.5).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U eksperimentalnim modelima mofetilmikofenolat nije bio tumorogen. Najveća doza primijenjena u ispitivanjima karcinogenosti na životinjama rezultirala je 2 - 3 puta većom sistemskom izloženošću (AUC ili C_{max}) od primijećene kod bolesnika s presađenim bubregom pri preporučenoj kliničkoj dozi od 2 g/dan te 1,3 - 2 puta većom sistemskom izloženošću (AUC ili C_{max}) od primijećene kod bolesnika s presađenim srcem pri preporučenoj kliničkoj dozi od 3 g/dan.

Dva ispitivanja genotoksičnosti (*in vitro* analiza mišjeg limfoma i *in vivo* mikronukleus test mišje koštane srži) pokazala su potencijal mofetilmikofenolata da uzrokuje kromosomske aberacije. Ti učinci mogu biti povezani s farmakodinamičkim načinom djelovanja, odnosno inhibicijom sinteze nukleotida u osjetljivim stanicama. Ostali *in vitro* testovi za otkrivanje mutacije gena nisu pokazali genotoksičnu aktivnost.

U teratološkim ispitivanjima provedenima na štakorima i zečevima, fetalne resorpcije i malformacije javljale su se u štakora pri dozi od 6 mg/kg/dan (uključujući anoftalmiju, agnatiju i hidrocefalus), a u zečeva pri dozama od 90 mg/kg/dan (uključujući kardiovaskularne i bubrežne anomalije, kao što su srčana ektopija i ektopični bubrezi te dijafragmalna i pupčana hernija), dok toksičnost za majku nije primijećena. Sistemska izloženost na tim razinama otprilike je ekvivalentna ili manja od 0,5 puta od kliničke izloženosti pri preporučenoj kliničkoj dozi od 2 g/dan za bolesnike s presađenim bubregom i otprilike 0,3 puta od kliničke izloženosti pri preporučenoj kliničkoj dozi od 3 g/dan kod bolesnika s presađenim srcem (vidjeti dio 4.6).

U toksikološkim ispitivanjima provedenima s mofetilmikofenolatom na štakorima, miševima, psima i majmunima bili su primarno pogođeni organi hematopoetskog i limfoidnog sustava. Ti su se učinci pojavili pri razinama sistemske izloženosti ekvivalentnim ili manjim od kliničke izloženosti pri preporučenoj dozi od 2 g/dan za bolesnike s presađenim bubregom. Gastrointestinalni učinci primijećeni su kod pasa pri razinama sistemske izloženosti ekvivalentnim ili manjim od kliničke izloženosti pri preporučenim dozama. Gastrointestinalni i bubrežni učinci u skladu s dehidracijom također su primijećeni kod majmuna pri najvećoj dozi (razine sistemske izloženosti ekvivalentne ili veće od kliničke izloženosti). Čini se da je neklinički profil toksičnosti mofetilmikofenolata u skladu sa štetnim događajima primijećenima tijekom kliničkih ispitivanja kod ljudi, koja sada pružaju značajnije podatke o sigurnosti primjene za bolesnike (vidjeti dio 4.8).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

CellCept tablete

celuloza, mikrokristalična
polividon (K-90)
karmelozanatrij, umrežena
magnezijev stearat

Ovojnica tablete

hipromeloza
hidroksipropilceluloza
titanijev dioksid (E171)
polietilenglikol 400
indigo carmine aluminium lake (E132)
željezov oksid, crveni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blister trake od PVC/aluminijske folije.

CellCept filmom obložene tablete 500 mg: Jedno pakiranje sadrži 50 tableta (u blister pakiranjima od 10 tableta)
Višestruko pakiranje sadrži 150 (3 pakiranja od 50) tableta

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišten lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/96/005/002 CellCept (50 tableta)
EU/1/96/005/004 CellCept (150 (3x50) tableta u višestrukome pakiranju)

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 14. veljače 1996.
Datum posljednje obnove odobrenja: 13. ožujka 2006.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

- CellCept 500 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
- CellCept 1 g/5 ml prašak za pripremu oralne suspenzije:

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

- CellCept 250 mg kapsule
- CellCept 500 mg filmom obložene tablete:

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (Vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nije primjenjivo.

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Nositelj odobrenja mora s nacionalnim nadležnim tijelom dogovoriti sadržaj i format edukacijskog programa i upitnika za praćenje trudnoće, uključujući medije komunikacije, modalitete distribucije i sve druge aspekte programa.

Cilj edukacijskog programa je osigurati da se zdravstveni radnici i bolesnici upoznaju s teratogenošću i mutagenošću lijeka, potrebom za provođenjem testova na trudnoću prije početka liječenja lijekom CellCept, potrebom za kontracepcijom i kod muškaraca i kod žena te mjerama koje treba poduzeti u slučaju trudnoće tijekom liječenja lijekom CellCept.

Nositelj odobrenja pobrinut će se da u svim državama članicama u kojima se CellCept nalazi na tržištu, svi zdravstveni radnici i bolesnici za koje se očekuje da će propisivati, izdavati ili primjenjivati CellCept dobiju sljedeći paket edukacijskih materijala:

- Edukacijske materijale za liječnike
- Paket s informacijama za bolesnike

Edukacijski materijali za zdravstvene radnike moraju sadržavati:

- Sažetak opisa svojstava lijeka
- Vodič za zdravstvene radnike

Paket s informacijama za bolesnike mora sadržavati:

- Uputu o lijeku
- Vodič za bolesnike

Edukacijski materijali moraju sadržavati sljedeće ključne elemente:

Treba izraditi zasebne vodiče za zdravstvene radnike i bolesnike. U tekstu za bolesnike treba prikladno razdvojiti dijelove namijenjene muškarcima odnosno ženama. U tim vodičima treba obuhvatiti sljedeća područja:

- Uvod svakog vodiča čitatelju će pojasniti da je svrha vodiča upozoriti ga da mora izbjegavati izlaganje fetusa lijeku i objasniti mu kako minimizirati rizik od prirodnih mana i spontanog pobačaja koji je povezan s primjenom mofetilmikofenolata. Objasniti će se i da taj vodič, iako je vrlo važan, ne sadrži sve informacije o mofetilmikofenolatu i da se stoga mora pažljivo pročitati i Sažetak opisa svojstava lijeka (zdravstveni radnici) odnosno Uputa o lijeku (bolesnici) koja je priložena u pakiranju lijeka.
- Pozadinske informacije o teratogenosti i mutagenosti mofetilmikofenolata u ljudi. U ovom će se dijelu dati važne pozadinske informacije o teratogenosti i mutagenosti mofetilmikofenolata. Sadržavat će pojedinosti o prirodi i opsegu rizika, u skladu s informacijama navedenima u Sažetku opisa svojstava lijeka. Informacije navedene u ovom dijelu olakšat će točno razumijevanje rizika i objasniti razloge za poduzimanje mjera sprječavanja trudnoće opisanih u nastavku. U vodičima treba napomenuti i da bolesnici ne smiju davati svoj lijek drugim osobama.
- Savjetovanje bolesnika: U ovom će se dijelu naglasiti važnost iscrpnog, informativnog i neprekidnog dijaloga između bolesnika i zdravstvenog radnika o riziku od trudnoće kod primjene mofetilmikofenolata te značajnim strategijama za minimizaciju tog rizika, uključujući druge terapijske opcije, ako one postoje. Naglasiti će se potreba za planiranjem trudnoće.
- Potreba za izbjegavanjem izlaganja fetusa lijeku: Zahtjevi za primjenom kontracepcije kod bolesnika i bolesnica reproduktivne dobi prije, tijekom i nakon liječenja mofetilmikofenolatom. Objasniti će se potreba za kontracepcijom kod spolno aktivnih muškaraca (uključujući vazektomirane muškarce) i žena reproduktivne dobi. Jasno će se naglasiti potreba za kontracepcijom prije, tijekom i nakon liječenja mofetilmikofenolatom, uključujući pojedinosti o vremenskom razdoblju tijekom kojega se ona mora nastaviti nakon prestanka liječenja.

Osim toga, u tekstu koji se odnosi na žene treba objasniti potrebu za provođenjem testova na trudnoću prije i tijekom liječenja mofetilmikofenolatom, uključujući savjet o predočenju negativnih nalaza dvaju testova na trudnoću prije početka liječenja i važnosti vremena provođenja tih testova. Objasniti će se i potreba za provođenjem dodatnih testova na trudnoću tijekom liječenja.

- Savjet o tome da bolesnici ne smiju darivati krv tijekom liječenja ili najmanje 6 tjedana nakon prekida primjene mikofenolata. Osim toga, muškarci ne smiju donirati spermu tijekom liječenja ili 90 dana nakon prekida primjene mikofenolata.
- Savjet o koracima koje treba poduzeti ako dođe do trudnoće ili ako se na nju posumnja tijekom liječenja mofetilmikofenolatom ili ubrzo nakon njega. Bolesnice treba uputiti da ne prestanu uzimati mofetilmikofenolat, ali da se odmah moraju javiti svom liječniku. Objasniti će se da će se pravilan plan djelovanja, utemeljen na ocjeni individualnog omjera koristi i rizika, utvrditi za svaki slučaj pojedinačno kroz razgovor između nadležnog liječnika i bolesnice.

Osim toga, s nacionalnim nadležnim tijelom treba dogovoriti i upitnik za praćenje trudnoće koji će obuhvatiti pojedinosti o izlaganju lijeku tijekom trudnoće, uključujući vrijeme primjene i dozu; trajanje liječenja prije i tijekom trudnoće; istodobno primijenjene lijekove; poznate teratogene rizike i sve pojedinosti o prirođenim malformacijama.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

CellCept 250 mg tvrde kapsule
mofetilmikofenolat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 250 mg mofetilmikofenolata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

100 tvrdih kapsula
300 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Kapsulama rukujte oprezno
Kapsule ne otvarajte niti ne lomite te ne udišite prašak koji se nalazi unutar kapsule i izbjegavajte doticaj praška s kožom

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/96/005/001 100 tvrdih kapsula
EU/1/96/005/003 300 tvrdih kapsula

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

cellcept 250 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA VIŠESTRUKO PAKIRANJE (UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR)

1. NAZIV LIJEKA

CellCept 250 mg tvrde kapsule
mofetilmikofenolat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 250 mg mofetilmikofenolata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Višestruko pakiranje: 300 (3 pakiranja od 100) tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Kapsulama rukujte oprezno
Kapsule ne otvarajte niti ne lomite te ne udišite prašak koji se nalazi unutar kapsule i izbjegavajte doticaj praška s kožom

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/96/005/007

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

cellcept 250 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

SREDNJA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA)

1. NAZIV LIJEKA

CellCept 250 mg tvrde kapsule
mofetilmikofenolat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 250 mg mofetilmikofenolata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

100 tvrdih kapsula. Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne prodaje se odvojeno

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Kapsulama rukujte oprezno
Kapsule ne otvarajte niti ne lomite te ne udišite prašak koji se nalazi unutar kapsule i izbjegavajte doticaj praška s kožom

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/96/005/007

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

cellcept 250 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

CellCept 250 mg kapsule
mofetilmikofenolat

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Roche Registration GmbH

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

CellCept 500 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
mofetilmikofenolat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 500 mg mofetilmikofenolata u obliku mofetilmikofenolatklorida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: polisorbat 80, citratna kiselina, kloridna kiselina i natrijev klorid.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
4 bočice

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku
Samo za intravensku infuziju
Prije uporabe rekonstituirati i razrijediti

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Izbjegavajte doticaj kože s otopinom za infuziju

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti
Rok valjanosti nakon pripreme: 3 sata

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/96/005/005

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA ZA BOČICU

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

CellCept 500 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
mofetilmikofenolat
Samo za intravensku infuziju

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI BROJU JEDINICA LIJEKA

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

CellCept 1 g/5 ml prašak za oralnu suspenziju
mofetilmikofenolat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna boca sadrži 35 g mofetilmikofenolata u 110 g praška za oralnu suspenziju
5 ml pripremljene suspenzije sadrži 1 g mofetilmikofenolata.
Iskoristiva količina pripremljene suspenzije iznosi 160 – 165 ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: aspartam (E951) i metilparahidroksibenzoat (E218).

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za oralnu suspenziju
1 boca, 1 plastični nastavak za bocu i 2 oralna dozatora

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku
Za primjenu kroz usta nakon pripreme

Prije uporabe bocu dobro protresti

Preporučuje se da ljekarnik pripremi CellCept oralnu suspenziju neposredno prije izdavanja bolesniku

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Ne udišite prašak prije pripreme i ne dozvolite doticaj praška s kožom
Izbjegavajte doticaj kože s pripremljenom suspenzijom

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti
Rok valjanosti nakon pripreme: 2 mjeseca

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/96/005/006

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

cellcept 1 g/5 ml

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA SADRŽAVATI UNUTARNJE PAKIRANJE**NALJEPNICA ZA BOCU****1. NAZIV LIJEKA**

CellCept 1 g/5 ml prašak za oralnu suspenziju
mofetilmikofenolat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna boca sadrži 35 g mofetilmikofenolata u 110 g praška za oralnu suspenziju
5 ml pripremljene suspenzije sadrži 1 g mofetilmikofenolata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: aspartam (E951) i metilparahidroksibenzoat (E218).

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za oralnu suspenziju

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku
Za primjenu kroz usta nakon pripreme

Prije uporabe bocu dobro protresti

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Ne udišite prašak prije pripreme i ne dozvolite doticaj praška s kožom
Izbjegavajte doticaj kože s pripremljenom suspenzijom

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti
Rok valjanosti nakon pripreme: 2 mjeseca
Upotrijebiti do

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/96/005/006

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

CellCept 500 mg filmom obložene tablete
mofetilmikofenolat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 500 mg mofetilmikofenolata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

50 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku
Za primjenu kroz usta
Tablete ne lomite

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Tabletama rukujte oprezno

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/96/005/002

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

cellcept 500 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA VIŠESTRUKO PAKIRANJE (UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR)

1. NAZIV LIJEKA

CellCept 500 mg filmom obložene tablete
mofetilmikofenolat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 500 mg mofetilmikofenolata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Višestruko pakiranje: 150 (3 pakiranja od 50) filmom-obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku
Za primjenu kroz usta
Tablete ne lomite

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Tabletama rukujte oprezno

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/96/005/004

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

cellcept 500 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

UNUTARNJA KUTIJA U VIŠESTRUKOM PAKIRANJU (BEZ PLAVOG OKVIRA)

1. NAZIV LIJEKA

CellCept 500 mg filmom obložene tablete
mofetilmikofenolat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 500 mg mofetilmikofenolata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

50 filmom-obloženih tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati odvojeno

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku
Za primjenu kroz usta
Tablete ne lomite

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Tabletama rukujte oprezno

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/96/005/004

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

cellcept 500 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

CellCept 500 mg tablete
mofetilmikofenolat

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Roche Registration GmbH

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

CellCept 250 mg tvrde kapsule mofetilmikofenolat

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je CellCept i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati CellCept
3. Kako uzimati CellCept
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati CellCept
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je CellCept i za što se koristi

CellCept sadrži mofetilmikofenolat.

- Pripada skupini lijekova koji se nazivaju "imunosupresivi". CellCept se koristi kako bi se spriječilo da tijelo odbaci presađeni organ:
 - bubreg, srce ili jetru.
- CellCept se mora koristiti zajedno s drugim lijekovima:
- ciklosporinom i kortikosteroidima.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati CellCept

UPOZORENJE

Mikofenolat uzrokuje prirodene mane i spontani pobačaj. Ako ste žena koja bi mogla zatrudnjeti, prije početka liječenja morate predočiti negativan nalaz testa na trudnoću i morate se pridržavati savjeta o kontracepciji koje Vam je dao Vaš liječnik.

Vaš će liječnik razgovarati s Vama i dati Vam pisane informacije, osobito o učincima mikofenolata na nerođenu djecu. Pažljivo pročitajte te informacije i pridržavajte se uputa. Ako ne razumijete te upute u potpunosti, zamolite liječnika da Vam ih još jednom objasni prije nego što uzmete mikofenolat. Za više informacija pogledajte i odlomke 'Upozorenja i mjere opreza' te 'Trudnoća i dojenje', koji se nalaze u ovome dijelu.

Nemojte uzimati CellCept:

- ako ste alergični na mofetilmikofenolat, mikofenolatnu kiselinu ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako ste žena koja bi mogla zatrudnjeti, a niste predočili negativan nalaz testa na trudnoću prije nego što Vam je prvi put propisan ovaj lijek, jer mikofenolat uzrokuje prirodene mane i spontani pobačaj
- ako ste trudni, planirate zatrudnjeti ili mislite da biste mogli biti trudni
- ako ne koristite učinkovitu kontracepciju (pogledajte dio 'Trudnoća, kontracepcija i dojenje')
- ako dojite

Nemojte uzimati ovaj lijek ako se bilo što od gore navedenog odnosi na Vas. Ako niste sigurni, razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije uzimanja lijeka CellCept.

Upozorenja i mjere opreza

Odmah se obratite svom liječniku prije nego što započnete liječenje lijekom CellCept:

- ako ste stariji od 65 godina, jer možete biti izloženi povećanom rizikom od razvoja nuspojava poput nekih virusnih infekcija, krvarenja u probavnom sustavu i edema pluća u odnosu na mlađe bolesnike
- ako imate znakove infekcije poput vrućice ili grlobolje
- ako imate bilo kakve neočekivane modrice ili krvarenje
- ako ste ikad imali problem s probavnim sustavom, poput čira na želucu
- ako planirate trudnoću ili ako zatrudnite dok Vi ili Vaš partner uzimate CellCept
- ako imate nasljedan nedostatak enzima, primjerice Lesch-Nyhanov ili Kelley-Seegmillerov sindrom

Ako se bilo što od gore navedenog odnosi na Vas (ili niste sigurni), odmah razgovarajte sa svojim liječnikom prije nego što započnete liječenje lijekom CellCept.

Utjecaj sunčeve svjetlosti

CellCept oslabljuje obranu Vašeg tijela. Kao rezultat, postoji povećani rizik od raka kože. Ograničite količinu sunčeve svjetlosti i UV zraka kojima se izlažete. Učinite to tako da:

- nosite zaštitnu odjeću koja također pokriva Vašu glavu, vrat, ruke i noge
- upotrebljavate kremu za zaštitu od sunca s visokim zaštitnim faktorom.

Djeca

Nemojte davati ovaj lijek djeci mlađoj od 2 godine jer se na temelju ograničenih podataka o sigurnosti i djelotvornosti za ovu dobnu skupinu ne mogu dati preporuke za dozu.

Drugi lijekovi i CellCept

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli bilo koje druge lijekove. To uključuje lijekove koji se mogu nabaviti bez recepta, kao što su biljni lijekovi. To je zato što CellCept može utjecati na način djelovanja drugih lijekova. Također, drugi lijekovi mogu utjecati na način djelovanja lijeka CellCept.

Naročito, prije nego što počnete uzimati CellCept, recite svom liječniku ili ljekarniku ako uzimate neki od sljedećih lijekova:

- azatioprin ili druge lijekove koji potiskuju Vaš imunološki sustav – daju se bolesnicima nakon operacije presađivanja
- kolestiramin – koristi se za liječenje visokog kolesterola
- rifampicin – antibiotik koji se koristi za prevenciju i liječenje infekcija kao što je tuberkuloza (TBC)
- antacide ili inhibitore protonske pumpe – koriste se za poteškoće sa želučanom kiselinom poput loše probave
- lijekove koji vežu fosfate – primjenjuju se kod bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega kako bi se smanjila apsorpcija fosfata u krv
- antibiotike – koriste se za liječenje bakterijskih infekcija
- izavukonazol – koristi se za liječenje gljivičnih infekcija
- telmisartan – koristi se za liječenje visokog krvnog tlaka

Cjepiva

Ako se tijekom uzimanja lijeka CellCept trebate cijepiti (živim cjepivom), prvo razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom. Liječnik će Vas savjetovati o tome koja cjepiva možete primiti.

Tijekom liječenja lijekom CellCept i najmanje 6 tjedana nakon prestanka liječenja ne smijete darivati krv. Muškarci ne smiju donirati spermiju tijekom liječenja lijekom CellCept i najmanje 90 dana nakon prestanka liječenja.

CellCept s hranom i pićem

Uzimanje hrane i pića ne utječe na Vaše liječenje lijekom CellCept.

Kontracepcija u žena koje uzimaju CellCept

Ako ste žena koja bi mogla zatrudnjeti, uz CellCept morate koristiti učinkovitu metodu kontracepcije. To uključuje:

- razdoblje prije početka uzimanja lijeka CellCept
- čitavo razdoblje liječenja lijekom CellCept
- razdoblje od 6 tjedana nakon što prestanete uzimati CellCept.

Razgovarajte sa svojim liječnikom o tome koja bi kontracepcija bila najbolja za Vas. To će ovisiti o Vašoj individualnoj situaciji. Prednost se daje uporabi dvaju oblika kontracepcije jer time se smanjuje rizik od neplanirane trudnoće. **Obratite se svom liječniku što je prije moguće ako mislite da kontracepcija možda nije bila učinkovita ili ako ste zaboravili uzeti kontracepcijsku pilulu.**

Ne možete zatrudnjeti ako ispunjavate bilo koji od sljedećih uvjeta:

- u postmenopauzi ste, tj. imate najmanje 50 godina i Vaša zadnja menstruacija je bila prije više od jedne godine (ako su Vaše menstruacije prestale zato što ste se liječili od raka, tada još uvijek postoji šansa da možete zatrudnjeti)
- Vaši jajovodi i oba jajnika su odstranjeni operacijom (obostrana salpingo-ooforektomija)
- Vaša maternica (uterus) je odstranjena operacijom (histerektomija)
- Vaši jajnici više ne rade (prerani prestanak rada jajnika, što je potvrdio specijalist ginekolog)
- rođeni ste s jednim od sljedećih rijetkih urođenih stanja koja onemogućuju trudnoću: XY genotip, Turnerov sindrom ili ageneza uterusa (potpuni izostanak razvoja maternice i njenog vrata)
- Vi ste dijete ili adolescentica koja još nije počela dobivati menstruacije.

Kontracepcija u muškaraca koji uzimaju CellCept

Dostupni dokazi ne ukazuju na povećan rizik od malformacija ili spontanog pobačaja ako otac uzima mikofenolat. Međutim, rizik se ne može u potpunosti isključiti. Kao mjera opreza, preporučuje se da Vi ili Vaša partnerica koristite pouzdanu kontracepciju tijekom liječenja i još 90 dana nakon što prestanete uzimati CellCept.

Ako planirate imati dijete, razgovarajte sa svojim liječnikom o mogućim rizicima i drugim terapijskim mogućnostima.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Vaš će liječnik razgovarati s Vama o rizicima u slučaju trudnoće i drugim mogućim mjerama koje možete poduzeti da biste spriječili odbacivanje presađenog organa:

- ako planirate zatrudnjeti
- ako Vam izostane mjesečnica ili mislite da Vam je izostala mjesečnica, ako imate neuobičajeno menstrualno krvarenje ili ako mislite da biste mogli biti trudni
- ako stupite u spolni odnos bez primjene učinkovitih metoda kontracepcije.

Ako ipak zatrudnite tijekom liječenja mikofenolatom, morate o tome odmah obavijestiti svog liječnika. Međutim, nastavite uzimati CellCept sve dok ga ne posjetite.

Trudnoća

Mikofenolat vrlo često uzrokuje spontani pobačaj (50%) i teške prirođene mane (23 – 27%) kod nerođena djeteta. Prijavljene prirođene mane uključuju anomalije ušiju, očiju, lica (rascjep usne/nepca), razvoja prstiju, srca, jednjaka (cijevi koja povezuje grlo sa želucem), bubrega i živčanog sustava (npr. *spina bifida* [kod koje se kosti kralježnice nisu pravilno razvile]). Vaše dijete može imati jednu ili više takvih mana.

Ako ste žena koja bi mogla zatrudnjati, prije početka liječenja morate predočiti negativan nalaz testa na trudnoću i morate se pridržavati savjeta o kontracepciji koje Vam je dao Vaš liječnik. Vaš liječnik može zatražiti da napravite više od jednoga testa prije liječenja, kako bi bio siguran da niste trudni.

Dojenje

Nemojte uzimati CellCept ako dojite. To je zato što male količine lijeka mogu prijeći u majčino mlijeko.

Upravljanje vozilima i strojevima:

CellCept umjereno utječe na Vašu sposobnost upravljanja motornim vozilima ili korištenja ikakvih alata ili strojeva. Ako se osjećate omamljeno, tupo ili smeteno, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri i nemojte upravljati vozilima ni koristiti nikakve alate ili strojeve dok se ne budete osjećali bolje.

CellCept sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po kapsuli, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati CellCept

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Koliko lijeka uzeti

Količina koju uzimate ovisi o tipu presađenog organa koji ste dobili. Uobičajene doze navedene su u tekstu koji slijedi. Liječenje će se nastaviti toliko dugo koliko je potrebno da se spriječi odbacivanje Vašeg presađenog organa.

Presadivanje bubrega

Odrasli

- Prva doza se daje unutar 3 dana nakon presađivanja.
- Dnevna doza je 8 kapsula (2 g lijeka) koje se uzimaju u 2 odvojene doze.
- Uzmite 4 kapsule ujutro te 4 kapsule navečer.

Djeca (od 2 do 18 godina)

- Primijenjena će se doza razlikovati ovisno o veličini djeteta.
- Liječnik će odrediti odgovarajuću dozu na temelju visine i težine Vašeg djeteta (tjelesna površina mjerena u metrima kvadratnim ili „m²“). Preporučena doza je 600 mg/m² i uzima se dvaput dnevno.

Presadivanje srca

Odrasli

- Prva doza se daje unutar 5 dana nakon presađivanja.
- Dnevna doza je 12 kapsula (3 g lijeka) koje se uzimaju u 2 odvojene doze.
- Uzmite 6 kapsula ujutro te 6 kapsula navečer.

Djeca

- Nema podataka o primjeni lijeka CellCept kod djece s presađenim srcem.

Presadivanje jetre

Odrasli

- Prvu dozu lijeka CellCept za primjenu kroz usta primit ćete najmanje 4 dana nakon presađivanja, kad budete mogli gutati lijekove koji se primjenjuju kroz usta.
- Dnevna doza je 12 kapsula (3 g lijeka) koje se uzimaju u 2 odvojene doze.
- Uzmite 6 kapsula ujutro te 6 kapsula navečer.

Djeca

- Nema podataka o primjeni lijeka CellCept kod djece s presađenom jetrom.

Uzimanje lijeka

Kapsule progutajte cijele s čašom vode

- Nemojte ih lomiti ili drobiti
- Ne uzimajte kapsule koje su razlomljene ili odvojene.

Pazite da prašak koji se rasipa iz oštećenih kapsula ne dospije u Vaše oči ili usta.

- Ako se to dogodi, isperite s puno obične vode.

Pazite da prašak iz oštećene kapsule ne dođe u dodir s Vašom kožom.

- Ako se to dogodi, kožu na koju je dospio prašak temeljito operite sapunom i vodom.

Ako uzmete više lijeka CellCept nego što ste trebali

Ako uzmete više lijeka CellCept nego što ste trebali, razgovarajte s liječnikom ili odmah otidite u bolnicu. Isto učinite i ako netko drugi slučajno popije Vaš lijek. Ponesite pakiranje lijeka sa sobom.

Ako ste zaboravili uzeti CellCept

Ako u bilo koje doba zaboravite popiti svoj lijek, popijte ga čim se sjetite. Zatim ga nastavite uzimati u uobičajeno vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu da biste nadoknadili propuštenu dozu.

Ako prestanete uzimati CellCept

Nemojte prestati uzimati CellCept, osim ako Vam to ne kaže Vaš liječnik. Ako prekinete liječenje, možete povećati mogućnost odbacivanja presađenog organa.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, CellCept može uzrokovati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah se obratite svom liječniku ako primijetite bilo koju od sljedećih ozbiljnih nuspojava – možda trebate hitno medicinsko liječenje:

- imate znak infekcije poput temperature ili bolova u grlu
- imate bilo kakvo neočekivano stvaranje modrica ili krvarenje
- imate osip, oticanje lica, usana, jezika ili grla, s poteškoćama u disanju – možda imate ozbiljnu alergijsku reakciju na lijek (poput anafilaksije, angioedema)

Uobičajene poteškoće

Neke od uobičajenijih poteškoća su proljev, manji broj leukocita ili eritrocita u Vašoj krvi, infekcija i povraćanje. Liječnik će Vas redovito slati na krvne pretrage kako bi provjerio eventualne promjene u:

- broju Vaših krvnih stanica ili znakovima infekcija

Veća je vjerojatnost da će se neke nuspojave pojaviti kod djece nego kod odraslih. To uključuje proljev, infekcije, smanjenje broja leukocita i eritrocita u krvi.

Svladavanje infekcija

CellCept oslabljuje obranu Vašeg tijela. To je iz razloga da se spriječi odbacivanje Vašeg presađenog organa. Rezultat toga je da Vaše tijelo neće biti kao inače otporno na infekcije. To znači da biste mogli biti podložniji infekcijama više nego inače. To uključuje infekcije mozga, kože, usta, želuca i crijeva, pluća i mokraćnog sustava.

Rak limfoidnog tkiva i kože

Kod vrlo malog broja bolesnika koji uzimaju CellCept razvio se rak limfoidnog tkiva i kože, što se može dogoditi kod bolesnika koji uzimaju ovu vrstu lijeka (imunosupresivi).

Opći neželjeni učinci

Možete imati općenite nuspojave koje zahvaćaju Vaše tijelo u cjelini. To uključuje ozbiljne alergijske reakcije (kao što su anafilaksija, angioedem), vrućicu, osjećaj teškog umora, poteškoće sa spavanjem, bolove (primjerice u trbuhu, prsima, zglobovima ili mišićima), glavobolju, simptome gripe i oticanje.

Ostali neželjeni učinci mogu obuhvatiti:

Probleme s kožom kao što su:

- akne, herpes na usni, herpes zoster, kožne izrasline, gubitak kose, osip, svrbež

Poteškoće s mokrenjem kao što su:

- krv u mokraći

Poremećaje probavnog sustava i usta kao što su:

- oticanje desni i ulkusi u ustima
- upala gušterače, crijeva ili želuca
- poremećaji probavnog sustava uključujući krvarenje
- jetreni poremećaji
- proljev, zatvor, mučnina, loša probava, gubitak apetita, vjetrovi

Poremećaje živaca i osjeta kao što su:

- osjećaj omaglice, omamljenosti ili tuposti
- nevoljno drhtanje, grčevi u mišićima, konvulzije
- osjećaj tjeskobe ili depresije, promjene u raspoloženju ili razmišljanju

Poteškoće sa srcem i krvnim žilama kao što su:

- promjena krvnog tlaka, ubrzani otkucaji srca i proširenje krvnih žila

Plućne tegobe kao što su:

- upala pluća, bronhitis
- nedostatak zraka, kašalj, koji mogu biti uzrokovani bronhiektazijama (stanje pri kojem su zračni putevi u plućima nenormalno prošireni) ili plućnom fibrozom (nastajanje ožiljkastog tkiva u plućima). Razgovarajte sa svojim liječnikom u slučaju pojave trajnog kašlja ili nedostatka zraka.
- tekućina u plućnoj ili prsnoj šupljini
- poteškoće sa sinusima

Ostale poteškoće poput:

- gubitak težine, gihta, visokog šećera u krvi, krvarenja, modrica

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati CellCept

- Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji iza oznake „Rok valjanosti“.
- Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.
- Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.
- Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što CellCept sadrži

- Djelatna tvar je mofetilmikofenolat.

Jedna kapsula sadrži 250 mg mofetilmikofenolata.

- Drugi sastojci su:

- CellCept kapsule: kukuruzni škrob, prethodno geliran, karmelozanatrij, umrežen, polividon (K-90), magnezijev stearat.
- ovojnica kapsule: želatina, boja indigo karmin crvena (E132), željezov oksid, žuti (E172), željezov oksid, crveni (E172), titanijev dioksid (E171), željezov oksid, crni (E172), kalijev hidroksid, šelak.

Kako CellCept izgleda i sadržaj pakiranja

- CellCept kapsule su duguljaste s jednim plavim i jednim smeđim krajem. Imaju crni natpis „CellCept 250“ na kapici kapsule i crni natpis „Roche“ na tijelu kapsule.
- Nalaze se u pakiranju od 100 ili 300 kapsula (u blister pakiranjima od po 10 kapsula) ili u višestrukom pakiranju koje sadrži 300 (3 pakiranja od 100) kapsula. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Malta

(See Ireland)

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 46 40 50 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 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 (Northern Ireland)

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

CellCept 500 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju mofetilmikofenolat

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je CellCept i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati CellCept
3. Kako uzimati CellCept
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati CellCept
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije
7. Priprema lijeka

1. Što je CellCept i za što se koristi

CellCept sadrži mofetilmikofenolat.

- Pripada skupini lijekova koji se nazivaju "imunosupresivi".
- CellCept se koristi kako bi se spriječilo da tijelo odbaci presađeni organ:
- Bubrež ili jetru.
- CellCept se mora koristiti zajedno s drugim lijekovima:
- ciklosporinom i kortikosteroidima.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati CellCept

UPOZORENJE

Mikofenolat uzrokuje prirodene mane i spontani pobačaj. Ako ste žena koja bi mogla zatrudnjeti, prije početka liječenja morate predočiti negativan nalaz testa na trudnoću i morate se pridržavati savjeta o kontracepciji koje Vam je dao Vaš liječnik.

Vaš će liječnik razgovarati s Vama i dati Vam pisane informacije, osobito o učincima mikofenolata na nerođenu djecu. Pažljivo pročitajte te informacije i pridržavajte se uputa. Ako ne razumijete te upute u potpunosti, zamolite liječnika da Vam ih još jednom objasni prije nego što primite mikofenolat. Za više informacija pogledajte i odlomke 'Upozorenja i mjere opreza' te 'Trudnoća i dojenje', koji se nalaze u ovome dijelu.

Nemojte uzimati CellCept:

- ako ste alergični na mofetilmikofenolat, mikofenolatnu kiselinu, polisorbit 80 ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako ste žena koja bi mogla zatrudnjeti, a niste predočili negativan nalaz testa na trudnoću prije nego što Vam je prvi put propisan ovaj lijek, jer mikofenolat uzrokuje prirodene mane i spontani pobačaj
- ako ste trudni, planirate zatrudnjeti ili mislite da biste mogli biti trudni
- ako ne koristite učinkovitu kontracepciju (pogledajte dio 'Trudnoća, kontracepcija i dojenje')

- ako dojite

Nemojte primati ovaj lijek ako se bilo što od gore navedenog odnosi na Vas. Ako niste sigurni, razgovarajte sa svojim liječnikom ili medicinskom sestrom prije primanja lijeka CellCept.

Upozorenja i mjere opreza

Prije nego što započnete liječenje lijekom CellCept odmah razgovarajte sa svojim liječnikom ili medicinskom sestrom:

- ako ste stariji od 65 godina, jer možete biti izloženi povećanom rizikom od razvoja nuspojava poput nekih virusnih infekcija, krvarenja u probavnom sustavu i edema pluća u odnosu na mlađe bolesnike
- ako imate znakove infekcije poput vrućice ili grlobolje
- ako imate bilo kakve neočekivane modrice ili krvarenje
- ako ste ikad imali problem s probavnim sustavom, poput čira na želucu
- ako planirate trudnoću ili ako zatrudnite dok Vi ili Vaš partner uzimate CellCept
- ako imate nasljedan nedostatak enzima, primjerice Lesch-Nyhanov ili Kelley-Seegmillerov sindrom

Ako se bilo što od gore navedenog odnosi na Vas (ili niste sigurni), odmah razgovarajte sa svojim liječnikom ili medicinskom sestrom prije nego što započnete liječenje lijekom CellCept.

Utjecaj sunčeve svjetlosti

CellCept oslabljuje obranu Vašeg tijela. Kao rezultat, a postoji povećani rizik od raka kože.

Ograničite količinu sunčeve svjetlosti i UV zraka kojima se izlažete. Učinite to tako da:

- nosite zaštitnu odjeću koja također pokriva Vašu glavu, vrat, ruke i noge
- upotrebljavate kremu za zaštitu od sunca s visokim zaštitnim faktorom.

Djeca

Nemojte davati ovaj lijek djeci jer sigurnost i djelotvornost infuzija kod pedijatrijskih bolesnika nije utvrđena

Drugi lijekovi i CellCept

Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako uzimate ili ste nedavno uzeli bilo koje druge lijekove.

To uključuje lijekove koji se mogu nabaviti bez recepta, kao što su biljni lijekovi. To je zato što CellCept može utjecati na način djelovanja drugih lijekova. Također, drugi lijekovi mogu utjecati na način djelovanja lijeka CellCept.

Naročito, prije nego što počnete primati CellCept, recite svom liječniku ili medicinskoj sestri ako uzimate neki od sljedećih lijekova:

- azatioprin ili druge lijekove koji potiskuju Vaš imunološki sustav – daju se bolesnicima nakon operacije presađivanja
- kolestiramin – koristi se za liječenje visokog kolesterola
- rifampicin – antibiotik koji se koristi za prevenciju i liječenje infekcija kao što je tuberkuloza (TBC)
- lijekove koji vežu fosfate – primjenjuju se kod bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega kako bi se smanjila apsorpcija fosfata u krv
- antibiotike – koriste se za liječenje bakterijskih infekcija
- izavukonazol – koristi se za liječenje gljivičnih infekcija
- telmisartan – koristi se za liječenje visokog krvnog tlaka

Cjepiva

Ako se tijekom primanja lijeka CellCept trebate cijepiti (živim cjepivom), prvo razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom. Liječnik će Vas savjetovati o tome koja cjepiva možete primiti.

Tijekom liječenja lijekom CellCept i najmanje 6 tjedana nakon prestanka liječenja ne smijete darivati krv. Muškarci ne smiju donirati spermiju tijekom liječenja lijekom CellCept i najmanje 90 dana nakon prestanka liječenja.

Kontracepcija u žena koje uzimaju CellCept

Ako ste žena koja bi mogla zatrudnjati, uz CellCept morate koristiti učinkovitu metodu kontracepcije. To uključuje:

- razdoblje prije početka uzimanja lijeka CellCept
- čitavo razdoblje liječenja lijekom CellCept
- razdoblje od 6 tjedana nakon što prestanete uzimati CellCept.

Razgovarajte sa svojim liječnikom o tome koja bi kontracepcija bila najbolja za Vas. To će ovisiti o Vašoj individualnoj situaciji. Prednost se daje uporabi dvaju oblika kontracepcije jer time se smanjuje rizik od neplanirane trudnoće. **Obratite se svom liječniku što je prije moguće ako mislite da kontracepcija možda nije bila učinkovita ili ako ste zaboravili uzeti kontracepcijsku pilulu.**

Ne možete zatrudnjati ako ispunjavate bilo koji od sljedećih uvjeta:

- u postmenopauzi ste, tj. imate najmanje 50 godina i Vaša zadnja menstruacija je bila prije više od jedne godine (ako su Vaše menstruacije prestale zato što ste se liječili od raka, tada još uvijek postoji šansa da možete zatrudnjati)
- Vaši jajovodi i oba jajnika su odstranjeni operacijom (obostrana salpingo-ooforektomija)
- Vaša maternica (uterus) je odstranjena operacijom (histerektomija)
- Vaši jajnici više ne rade (prerani prestanak rada jajnika, što je potvrdio specijalist ginekolog)
- rođeni ste s jednim od sljedećih rijetkih urođenih stanja koja onemogućuju trudnoću: XY genotip, Turnerov sindrom ili ageneza uterusa (potpuni izostanak razvoja maternice i njenog vrata)
- Vi ste dijete ili adolescentica koja još nije počela dobivati menstruacije.

Kontracepcija u muškaraca koji uzimaju CellCept

Dostupni dokazi ne ukazuju na povećan rizik od malformacija ili spontanog pobačaja ako otac uzima mikofenolat. Međutim, rizik se ne može u potpunosti isključiti. Kao mjera opreza, preporučuje se da Vi ili Vaša partnerica koristite pouzdanu kontracepciju tijekom liječenja i još 90 dana nakon što prestanete primati CellCept.

Ako planirate imati dijete, razgovarajte sa svojim liječnikom o mogućim rizicima i drugim terapijskim mogućnostima.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego primite ovaj lijek. Vaš će liječnik razgovarati s Vama o rizicima u slučaju trudnoće i drugim mogućim mjerama koje možete poduzeti da biste spriječili odbacivanje presađenog organa:

- ako planirate zatrudnjati
- ako Vam izostane mjesečnica ili mislite da Vam je izostala mjesečnica, ako imate neuobičajeno menstrualno krvarenje ili ako mislite da biste mogli biti trudni
- ako stupite u spolni odnos bez primjene učinkovitih metoda kontracepcije.

Ako ipak zatrudnite tijekom liječenja mikofenolatom, morate o tome odmah obavijestiti svog liječnika. Međutim, nastavite primati CellCept sve dok ga ne posjetite.

Trudnoća

Mikofenolat vrlo često uzrokuje spontani pobačaj (50%) i teške prirođene mane (23 – 27%) kod nerođena djeteta. Prijavljene prirođene mane uključuju anomalije ušiju, očiju, lica (rascjep usne/nepca), razvoja prstiju, srca, jednjaka (cijevi koja povezuje grlo sa želucem), bubrega i živčanog sustava (npr. *spina bifida* [kod koje se kosti kralježnice nisu pravilno razvile]). Vaše dijete može imati jednu ili više takvih mana.

Ako ste žena koja bi mogla zatrudnjati, prije početka liječenja morate predočiti negativan nalaz testa na trudnoću i morate se pridržavati savjeta o kontracepciji koje Vam je dao Vaš liječnik. Vaš liječnik može zatražiti da napravite više od jednoga testa prije liječenja, kako bi bio siguran da niste trudni.

Dojenje

Nemojte primati CellCept ako dojite. To je zato što male količine lijeka mogu prijeći u majčino mlijeko.

Upravljanje vozilima i strojevima

CellCept umjereno utječe na Vašu sposobnost upravljanja motornim vozilima ili korištenja ikakvih alata ili strojeva. Ako se osjećate omamljeno, tupo ili smeteno, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri i nemojte upravljati vozilima ni koristiti nikakve alate ili strojeve dok se ne budete osjećali bolje.

CellCept sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati CellCept

Uobičajeno je da liječnik ili medicinska sestra primjenjuju CellCept u bolnici. On se daje u obliku sporog dripa (infuzija) u venu.

Koliko lijeka uzeti

Količina koju uzimate ovisi o tipu presađenog organa koji ste dobili. Uobičajene doze navedene su u tekstu koji slijedi. Liječenje će se nastaviti toliko dugo koliko je potrebno da se spriječi odbacivanje Vašeg presađenog organa.

Presadivanje bubrega

Odrasli

- Prva doza se daje unutar 24 sata nakon presađivanja.
- Dnevna doza je 2 g lijeka, u dvije odvojene doze.
- To ćete dobiti kao 1 g ujutro i 1 g navečer.

Presadivanje jetre

Odrasli

- Prvu dozu primit ćete što je moguće prije nakon operacije presađivanja.
- Lijek ćete primati barem iduća 4 dana.
- Dnevna doza je 2 grama lijeka, u 2 odvojene doze.
- To ćete dobiti kao 1 g ujutro i 1 g predvečer.
- Čim budete mogli gutati, dobit ćete ovaj lijek kroz usta.

Priprema lijeka

Lijek je u obliku praška. Prije uporabe potrebno ga je pomiješati s glukozom. Vaš liječnik ili medicinska sestra će pripremiti lijek i dati Vam ga. Prilikom pripreme slijedit će upute u dijelu 7 „Priprema lijeka“.

Ako uzmete više lijeka CellCept nego što ste trebali

Ako mislite da ste primili previše lijeka, odmah razgovarajte sa svojim liječnikom ili medicinskom sestrom.

Ako ste zaboravili uzeti CellCept

Ako je propuštena doza lijeka CellCept, primit ćete je što je prije moguće. Daljnje liječenje će se nastaviti u uobičajenim terminima.

Ako prestanete uzimati CellCept

Nemojte prestati uzimati CellCept, osim ako Vam to ne kaže Vaš liječnik. Ako prekinete liječenje, možete povećati mogućnost odbacivanja presađenog organa.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, CellCept može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah se obratite svom liječniku ili medicinskoj sestri ako primijetite bilo koju od sljedećih ozbiljnih nuspojava – možda trebate hitno medicinsko liječenje:

- imate znak infekcije poput temperature ili bolova u grlu
- imate bilo kakvo neočekivano stvaranje modrica ili krvarenje
- imate osip, oticanje lica, usana, jezika ili grla, s poteškoćama u disanju – možda imate ozbiljnu alergijsku reakciju na lijek (poput anafilaksije, angioedema)

Uobičajene poteškoće

Neke od uobičajenijih poteškoća su proljev, manji broj leukocita ili eritrocita u Vašoj krvi, infekcija i povraćanje. Liječnik će Vas redovito slati na krvne pretrage kako bi provjerio eventualne promjene u:

- broju Vaših krvnih stanica ili znakovima infekcija

Svladavanje infekcija

CellCept oslabljuje obranu Vašeg tijela. To je iz razloga da se spriječi odbacivanje Vašeg presadenog organa. Rezultat toga je da Vaše tijelo neće biti kao inače otporno na infekcije. To znači da biste mogli biti podložniji infekcijama više nego inače. To uključuje infekcije mozga, kože, usta, želuca i crijeva, pluća i mokraćnog sustava.

Rak limfoidnog tkiva i kože

Kod vrlo malog broja bolesnika koji uzimaju CellCept razvio se rak limfoidnog tkiva i kože, što se može dogoditi kod bolesnika koji primaju ovu vrstu lijeka (imunosupresivi).

Opći neželjeni učinci

Možete imati općenite nuspojave koje zahvaćaju Vaše tijelo u cjelini. To uključuje ozbiljne alergijske reakcije (kao što su anafilaksija, angioedem), vrućicu, osjećaj teškog umora, poteškoće sa spavanjem, bolove (primjerice u trbuhu, prsima, zglobovima ili mišićima), glavobolju, simptome gripe i oticanje.

Ostali neželjeni učinci mogu obuhvatiti:

Probleme s kožom kao što su:

- akne, herpes na usni, kožne izrasline, herpes zoster, gubitak kose, osip, svrbež

Poteškoće s mokrenjem kao što su:

- krv u mokraći

Poremećaje probavnog sustava i usta kao što su:

- oticanje desni i ulkusi u ustima
- upala gušterače, crijeva ili želuca
- poremećaji probavnog sustava uključujući krvarenje
- jetreni poremećaji
- proljev, zatvor, mučnina, loša probava, gubitak apetita, vjetrovi

Poremećaje živaca i osjeta kao što su:

- osjećaj omamljenosti ili tuposti
- nevoljno drhtanje, grčevi u mišićima, konvulzije
- osjećaj tjeskobe ili depresije, promjene u raspoloženju ili razmišljanju

Poteškoće sa srcem i krvnim žilama kao što su:

- promjena krvnog tlaka, krvni ugrušci, ubrzani otkucaji srca
- bol, crvenilo i oticanje krvnih žila u koje ste primili infuziju

Plućne tegobe kao što su:

- upala pluća, bronhitis
- nedostatak zraka, kašalj, koji mogu biti uzrokovani bronhiektazijama (stanje pri kojem su zračni putevi u plućima nenormalno prošireni) ili plućnom fibrozom (nastajanje ožiljkastog tkiva u plućima). Razgovarajte sa svojim liječnikom u slučaju pojave trajnog kašlja ili nedostatka zraka.
- tekućina u plućnoj ili prsnoj šupljini
- poteškoće sa sinusima

Ostale poteškoće poput:

- gubitka težine, gihta, visokog šećera u krvi, krvarenja, modrica

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati CellCept

- Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji iza oznake „Rok valjanosti“ i na naljepnici bočice iza oznake EXP.
- Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju: ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.
- Pripremljenu otopinu i razrijeđenu otopinu čuvati na temperaturi od 15 do 30 °C.
- Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što CellCept sadrži

- Djelatna tvar je mofetilmikofenolat.
- Jedna bočica sadrži 500 mg mofetilmikofenolata.
- Drugi sastojci su: polisorbata 80, citratna kiselina, kloridna kiselina, natrijev klorid.

Kako CellCept izgleda i sadržaj pakiranja

- CellCept je bijeli do gotovo bijeli prašak koji se nalazi u bezbojnim staklenim bočicama od 20 ml (staklo tipa I) sa sivim butilnim gumenim čepom i aluminijskim prstenom s plastičnim poklopcem.
- Pripremljena otopina je blago žućkasta.
- Dostupan je u pakiranjima od 4 bočice.

7. Priprema lijeka

Način i put primjene

CellCept 500 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju ne sadrži antibakterijske konzervanse te se stoga lijek mora otopiti i razrijediti u aseptičnim uvjetima.

Sadržaj bočica CellCept 500 mg praška za koncentrat za otopinu za infuziju mora se otopiti s 14 ml glukoze 5% za infuziju u venu. Daljnje razrjeđivanje glukozom 5% za infuziju u venu potrebno je do konačne koncentracije od 6 mg/ml. To znači da je za pripremu doze od 1 g mofetilmikofenolata otopljeni sadržaj dvije bočice (otprilike 2 x 15 ml) potrebno dalje razrijediti sa 140 ml otopine 5% glukoze za infuziju u venu. Ako infuzijska otopina nije priređena neposredno prije primjene, njenu primjenu treba započeti najkasnije 3 sata od otapanja i razrjeđivanja lijeka.

Pazite da pripremljen lijek ne dospije u Vaše oči.

- Ako do toga dođe, isperite oči s običnom vodom.

Pazite da pripremljen lijek ne dođe u kontakt s Vašom kožom.

- Ako do toga dođe, temeljito isperite dotično područje sapunom i vodom.

CellCept 500 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju mora se primjenjivati u obliku intravenske (IV) infuzije. Brzinu infuzije treba namjestiti tako da primjena lijeka traje 2 sata.

CellCept IV otopina ne smije se primjenjivati u obliku brzih injekcija u venu ili u obliku bolusa.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Malta

(See Ireland)

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 46 40 50 00

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 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 (Northern Ireland)

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

CellCept 1 g/5 ml prašak za oralnu suspenziju mofetilmikofenolat

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je CellCept i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati CellCept
3. Kako uzimati CellCept
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati CellCept
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije
7. Priprema lijeka

1. Što je CellCept i za što se koristi

CellCept sadrži mofetilmikofenolat.

- Pripada skupini lijekova koji se nazivaju "imunosupresivi". CellCept se koristi kako bi se spriječilo da tijelo odbaci presađeni organ.
 - Bubrež, srce ili jetru.
- CellCept se mora koristiti zajedno s drugim lijekovima:
- ciklosporinom i kortikosteroidima.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati CellCept

UPOZORENJE

Mikofenolat uzrokuje prirodene mane i spontani pobačaj. Ako ste žena koja bi mogla zatrudnjeti, prije početka liječenja morate predočiti negativan nalaz testa na trudnoću i morate se pridržavati savjeta o kontracepciji koje Vam je dao Vaš liječnik.

Vaš će liječnik razgovarati s Vama i dati Vam pisane informacije, osobito o učincima mikofenolata na nerođenu djecu. Pažljivo pročitajte te informacije i pridržavajte se uputa. Ako ne razumijete te upute u potpunosti, zamolite liječnika da Vam ih još jednom objasni prije nego što uzmete mikofenolat. Za više informacija pogledajte i odlomke 'Upozorenja i mjere opreza' te 'Trudnoća i dojenje', koji se nalaze u ovome dijelu.

Nemojte uzimati CellCept:

- ako ste alergični na mofetilmikofenolat, mikofenolatnu kiselinu ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako ste žena koja bi mogla zatrudnjeti, a niste predočili negativan nalaz testa na trudnoću prije nego što Vam je prvi put propisan ovaj lijek, jer mikofenolat uzrokuje prirodene mane i spontani pobačaj
- ako ste trudni, planirate zatrudnjeti ili mislite da biste mogli biti trudni
- ako ne koristite učinkovitu kontracepciju (pogledajte dio 'Trudnoća, kontracepcija i dojenje')

- ako dojite

Nemojte uzimati ovaj lijek ako se bilo što od gore navedenog odnosi na Vas. Ako niste sigurni, razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije uzimanja lijeka CellCept.

Upozorenja i mjere opreza

Odmah se obratite svom liječniku prije nego što započnete liječenje lijekom CellCept:

- ako ste stariji od 65 godina, jer možete biti izloženi povećanom rizikom od razvoja nuspojava poput nekih virusnih infekcija, krvarenja u probavnom sustavu i edema pluća u odnosu na mlađe bolesnike
- ako imate znakove infekcije poput vrućice ili grlobolje
- ako imate bilo kakve neočekivane modrice ili krvarenje
- ako ste ikad imali problem s probavnim sustavom, poput čira na želucu
- ako imate rijedak nasljedni poremećaj metabolizma koji se zove „fenilketonurija“
- ako planirate trudnoću ili ako zatrudnite dok Vi ili Vaš partner uzimate CellCept
- ako imate nasljedan nedostatak enzima, primjerice Lesch-Nyhanov ili Kelley-Seegmillerov sindrom

Ako se bilo što od gore navedenog odnosi na Vas (ili niste sigurni), odmah razgovarajte sa svojim liječnikom prije nego što započnete liječenje lijekom CellCept.

Utjecaj sunčeve svjetlosti

CellCept oslabljuje obranu Vašeg tijela. Kao rezultat, postoji povećani rizik od raka kože. Ograničite količinu sunčeve svjetlosti i UV zraka kojima se izlažete. Učinite to tako da:

- nosite zaštitnu odjeću koja također pokriva Vašu glavu, vrat, ruke i noge
- upotrebljavate kremu za zaštitu od sunca s visokim zaštitnim faktorom.

Djeca

Nemojte davati ovaj lijek djeci mlađoj od 2 godine jer se na temelju ograničenih podataka o sigurnosti i djelotvornosti za ovu dobnu skupinu ne mogu dati preporuke za dozu.

Drugi lijekovi i CellCept

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli bilo koje druge lijekove. To uključuje lijekove koji se mogu nabaviti bez recepta, kao što su biljni lijekovi. To je zato što CellCept može utjecati na način djelovanja drugih lijekova. Također, drugi lijekovi mogu utjecati na način djelovanja lijeka CellCept.

Naročito, prije nego što počnete uzimati CellCept, recite svom liječniku ili ljekarniku ako uzimate neki od sljedećih lijekova:

- azatioprin ili druge lijekove koji potiskuju Vaš imunološki sustav – daju se bolesnicima nakon operacije presađivanja
- kolestiramin – koristi se za liječenje visokog kolesterola
- rifampicin – antibiotik koji se koristi za prevenciju i liječenje infekcija kao što je tuberkuloza (TBC)
- antacide ili inhibitore protonske pumpe – koriste se za poteškoće sa želučanom kiselinom poput loše probave
- lijekove koji vežu fosfate – primjenjuju se kod bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega kako bi se smanjila apsorpcija fosfata u krv
- antibiotike – koriste se za liječenje bakterijskih infekcija
- izavukonazol – koristi se za liječenje gljivičnih infekcija
- telmisartan – koristi se za liječenje visokog krvnog tlaka

Cjepiva

Ako se tijekom uzimanja lijeka CellCept trebate cijepiti (živim cjepivom), prvo razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom. Liječnik će Vas savjetovati o tome koja cjepiva možete primiti.

Tijekom liječenja lijekom CellCept i najmanje 6 tjedana nakon prestanka liječenja ne smijete darivati krv. Muškarci ne smiju donirati spermu tijekom liječenja lijekom CellCept i najmanje 90 dana nakon prestanka liječenja.

CellCept s hranom i pićem

Uzimanje hrane i pića ne utječe na Vaše liječenje lijekom CellCept.

Kontracepcija u žena koje uzimaju CellCept

Ako ste žena koja bi mogla zatrudnjati, uz CellCept morate koristiti učinkovitu metodu kontracepcije. To uključuje:

- razdoblje prije početka uzimanja lijeka CellCept
- čitavo razdoblje liječenja lijekom CellCept
- razdoblje od 6 tjedana nakon što prestanete uzimati CellCept.

Razgovarajte sa svojim liječnikom o tome koja bi kontracepcija bila najbolja za Vas. To će ovisiti o Vašoj individualnoj situaciji. Prednost se daje uporabi dvaju oblika kontracepcije jer time se smanjuje rizik od neplanirane trudnoće. **Obratite se svom liječniku što je prije moguće ako mislite da kontracepcija možda nije bila učinkovita ili ako ste zaboravili uzeti kontracepcijsku pilulu.**

Ne možete zatrudnjati ako ispunjavate bilo koji od sljedećih uvjeta:

- u postmenopauzi ste, tj. imate najmanje 50 godina i Vaša zadnja menstruacija je bila prije više od jedne godine (ako su Vaše menstruacije prestale zato što ste se liječili od raka, tada još uvijek postoji šansa da možete zatrudnjati)
- Vaši jajovodi i oba jajnika su odstranjeni operacijom (obostrana salpingo-ooforektomija)
- Vaša maternica (uterus) je odstranjena operacijom (histerektomija)
- Vaši jajnici više ne rade (prerani prestanak rada jajnika, što je potvrdio specijalist ginekolog)
- rođeni ste s jednim od sljedećih rijetkih urođenih stanja koja onemogućuju trudnoću: XY genotip, Turnerov sindrom ili ageneza uterusa (potpuni izostanak razvoja maternice i njenog vrata)
- Vi ste dijete ili adolescentica koja još nije počela dobivati menstruacije.

Kontracepcija u muškaraca koji uzimaju CellCept

Dostupni dokazi ne ukazuju na povećan rizik od malformacija ili spontanog pobačaja ako otac uzima mikofenolat. Međutim, rizik se ne može u potpunosti isključiti. Kao mjera opreza, preporučuje se da Vi ili Vaša partnerica koristite pouzdanu kontracepciju tijekom liječenja i još 90 dana nakon što prestanete uzimati CellCept.

Ako planirate imati dijete, razgovarajte sa svojim liječnikom o mogućim rizicima i drugim terapijskim mogućnostima.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Vaš će liječnik razgovarati s Vama o rizicima u slučaju trudnoće i drugim mogućim mjerama koje možete poduzeti da biste spriječili odbacivanje presađenog organa:

- ako planirate zatrudnjati
- ako Vam izostane mjesečnica ili mislite da Vam je izostala mjesečnica, ako imate neuobičajeno menstrualno krvarenje ili ako mislite da biste mogli biti trudni
- ako stupite u spolni odnos bez primjene učinkovitih metoda kontracepcije.

Ako ipak zatrudnite tijekom liječenja mikofenolatom, morate o tome odmah obavijestiti svog liječnika. Međutim, nastavite uzimati CellCept sve dok ga ne posjetite.

Trudnoća

Mikofenolat vrlo često uzrokuje spontani pobačaj (50%) i teške prirođene mane (23 - 27%) kod nerođena djeteta. Prijavljene prirođene mane uključuju anomalije ušiju, očiju, lica (rascjep usne/nepca), razvoja prstiju, srca, jednjaka (cijevi koja povezuje grlo sa želucem), bubrega i živčanog

sustava (npr. *spina bifida* [kod koje se kosti kralježnice nisu pravilno razvile]). Vaše dijete može imati jednu ili više takvih mana.

Ako ste žena koja bi mogla zatrudnjeti, prije početka liječenja morate predložiti negativan nalaz testa na trudnoću i morate se pridržavati savjeta o kontracepciji koje Vam je dao Vaš liječnik. Vaš liječnik može zatražiti da napravite više od jednoga testa prije liječenja, kako bi bio siguran da niste trudni.

Dojenje

Nemojte uzimati CellCept ako dojite. To je zato što male količine lijeka mogu prijeći u majčino mlijeko.

Upravljanje vozilima i strojevima

CellCept umjereno utječe na Vašu sposobnost upravljanja motornim vozilima ili korištenja ikakvih alata ili strojeva. Ako se osjećate omamljeno, tupo ili smeteno, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri i nemojte upravljati vozilima ni koristiti nikakve alate ili strojeve dok se ne budete osjećali bolje.

Važne informacije o nekim sastojcima lijeka CellCept

- CellCept sadrži aspartam. Ako imate rijedak, nasljedni poremećaj metabolizma koji se zove „fenilketonurija“, obratite se svome liječniku prije nego uzmete ovaj lijek.
- CellCept sadrži sorbitol (jednu vrstu šećera). Ako Vam je liječnik rekao da ne možete podnijeti ili probaviti neke šećere, obratite se liječniku prije nego uzmete ovaj lijek.

CellCept sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati CellCept

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Koliko lijeka uzeti

Količina koju uzimate ovisi o tipu presađenog organa koji ste dobili. Uobičajene doze navedene su u tekstu koji slijedi. Liječenje će se nastaviti onoliko dugo koliko je potrebno da se spriječi odbacivanje Vašeg presađenog organa.

Presadivanje bubrega

Odrasli

- Prva doza se daje unutar 3 dana nakon presađivanja.
- Dnevna doza je 10 ml suspenzije (2 g lijeka), koja se uzima u 2 odvojene doze.
- Uzmite 5 ml suspenzije ujutro i 5 ml suspenzije navečer.

Djeca (od 2 do 18 godina):

- Primijenjena će se doza razlikovati ovisno o veličini djeteta.
- Liječnik će odrediti odgovarajuću dozu na temelju visine i težine Vašeg djeteta (tjelesna površina djeteta mjerena u metrima kvadratnim ili „m²“). Preporučena doza je 600 mg/m² dvaput dnevno.

Presadivanje srca

Odrasli

- Prva doza se daje unutar 5 dana nakon presađivanja.
- Dnevna doza je 15 ml suspenzije (3 g lijeka), koja se uzima u 2 odvojene doze.
- Uzmite 7,5 ml suspenzije ujutro i 7,5 ml suspenzije navečer.

Djeca

- Nema podataka o primjeni lijeka CellCept u djece s presađenim srcem.

Presadivanje jetre

Odrasli

- Prvu dozu lijeka CellCept za primjenu kroz usta primit ćete najmanje 4 dana nakon presađivanja, kad budete mogli gutati lijekove koji se primjenjuju kroz usta.
- Dnevna doza je 15 ml suspenzije (3 g lijeka), koja se uzima u 2 odvojene doze.
- Uzmite 7,5 ml suspenzije ujutro i 7,5 ml suspenzije navečer.

Djeca

- Nema podataka o primjeni lijeka CellCept u djece s presađenom jetrom.

Priprema lijeka

Lijek je u obliku praška. Prije primjene treba ga pomiješati s pročišćenom vodom. Lijek će za Vas obično pripremiti Vaš ljekarnik. Ako ga morate pripremiti sami, pročitajte dio 7 „Priprema lijeka“.

Uzimanje lijeka

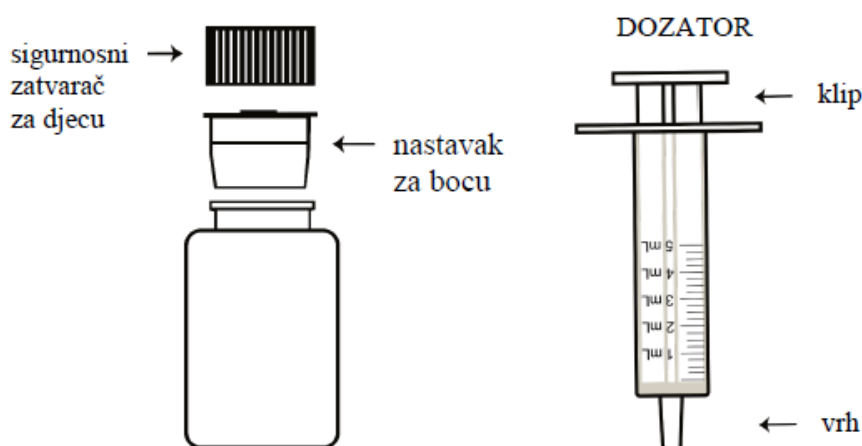
Za odmjeravanje doze morate upotrijebiti dozator i plastični nastavak za bocu.

Nastojte ne udahnuti suhi prašak. Također pripazite da Vam prašak ne dospije na kožu, u usta ili nos. Pazite da pripremljen lijek ne dospije u Vaše oči.

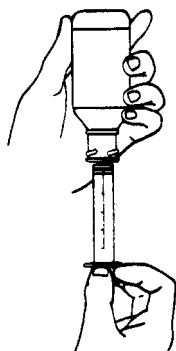
- Ako do toga dođe, isperite oči običnom vodom.

Pazite da pripremljen lijek ne dođe u kontakt s Vašom kožom.

- Ako do toga dođe, temeljito isperite područje sapunom i vodom.



1. Prije svake uporabe dobro protresite zatvorenu bocu tijekom 5 sekundi.
2. Skinite sigurnosni zatvarač za djecu.
3. Uzmite dozator i potisnite cijeli klip prema vrhu dozatora.
4. Čvrsto umetnite vrh dozatora u otvor plastičnog nastavka za bocu.
5. Sve zajedno (bocu i dozator) preokrenite (vidjeti sliku u nastavku).



6. Lagano izvucite klip.
Nastavite izvlačiti sve dok željena količina lijeka ne uđe u dozator.

7. Sve zajedno preokrenite u normalan položaj.
Držeći tijelo dozatora, pažljivo izvucite dozator iz plastičnog nastavka za bocu.
Nastavak za bocu treba ostati na boci.
Vrh dozatora stavite izravno u usta i progutajte lijek.
Lijek **ne smijete** miješati s drugim tekućinama dok ga gutate. Bocu zatvorite sigurnosnim zatvaračem za djecu nakon svake uporabe.
8. Odmah nakon uporabe – rastavite dozator i isperite ga mlazom vode iz slavine. Pustite da se osuši na zraku prije iduće uporabe.

Nemojte iskuhavati dozator. **Nemojte** ga čistiti maramicama koje sadrže otapala. Dozator **nemojte** brisati krpom ili maramicom.

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri ako se oba dozatora izgube ili oštete; oni će Vas uputiti kako da nastavite uzimati lijek.

Ako uzmete više lijeka CellCept nego što ste trebali

Ako uzmete više lijeka CellCept nego što ste trebali, razgovarajte s liječnikom ili odmah otidite u bolnicu. Isto učinite i ako netko drugi slučajno uzme Vaš lijek. Ponesite pakiranje lijeka sa sobom.

Ako ste zaboravili uzeti CellCept

Ako u bilo koje doba zaboravite uzeti svoj lijek, uzmite ga čim se sjetite, a zatim ga nastavite uzimati u uobičajeno vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu da biste nadoknadili propuštenu dozu.

Ako prestanete uzimati CellCept

Nemojte prestati uzimati CellCept, osim ako Vam to ne kaže Vaš liječnik. Ako prekinete liječenje, možete povećati mogućnost odbacivanja presađenog organa.
U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, CellCept može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah se obratite svom liječniku ili medicinskoj sestri ako primijetite bilo koju od sljedećih ozbiljnih nuspojava – možda trebate hitno medicinsko liječenje:

- imate znak infekcije poput temperature ili bolova u grlu
- imate bilo kakvo neočekivano stvaranje modrica ili krvarenje
- imate osip, oticanje lica, usana, jezika ili grla, s poteškoćama u disanju – možda imate ozbiljnu alergijsku reakciju na lijek (poput anafilaksije, angioedema)

Uobičajene poteškoće

Neke od uobičajenijih poteškoća su proljev, manji broj leukocita ili eritrocita u Vašoj krvi, infekcija i povraćanje. Liječnik će Vas redovito slati na krvne pretrage kako bi provjerio eventualne promjene u:

- broju Vaših krvnih stanica ili znakovima infekcija

Veća je vjerojatnost da će se neke nuspojave pojaviti u djece nego u odraslih. To uključuje proljev, infekcije te smanjenje broja leukocita i eritrocita u krvi.

Svladavanje infekcija

CellCept oslabljuje obranu Vašeg tijela. To je iz razloga da se spriječi odbacivanje Vašeg presađenog organa. Rezultat toga je da Vaše tijelo neće biti kao inače otporno na infekcije. To znači da biste mogli biti podložniji infekcijama više nego inače. To uključuje infekcije mozga, kože, usta, želuca i crijeva, pluća i mokraćnog sustava.

Rak limfoidnog tkiva i kože

Kod vrlo malog broja bolesnika koji uzimaju CellCept razvio se rak limfoidnog tkiva i kože, što se može dogoditi kod bolesnika koji uzimaju ovu vrstu lijeka (imunosupresivi).

Opći neželjeni učinci

Možete imati općenite nuspojave koje zahvaćaju vaše tijelo u cjelini. To uključuje ozbiljne alergijske reakcije (kao što su anafilaksija, angioedem), vrućicu, osjećaj teškog umora, poteškoće sa spavanjem, bolove (primjerice u trbuhu, prsima, zglobovima ili mišićima), glavobolju, simptome gripe i oticanje.

Ostali neželjeni učinci mogu obuhvatiti:

Probleme s kožom kao što su:

- akne, herpes na usni, herpes zoster, kožne izrasline, gubitak kose, osip, svrbež

Poteškoće s mokrenjem kao što su:

- krv u mokraći

Poremećaje probavnog sustava i usta kao što su:

- oticanje desni i ulkusi u ustima
- upala gušterače, crijeva ili želuca
- poremećaji probavnog sustava uključujući krvarenje
- jetreni poremećaji
- proljev, zatvor, mučnina, loša probava, gubitak apetita, vjetrovi

Poremećaje živaca i osjeta kao što su:

- osjećaj omaglice, omamljenosti ili tuposti
- nevoljno drhtanje, grčevi u mišićima, konvulzije
- osjećaj tjeskobe ili depresije, promjene u raspoloženju ili razmišljanju

Poteškoće sa srcem i krvnim žilama kao što su:

- promjena krvnog tlaka, ubrzani otkucaji srca i proširenje krvnih žila

Plućne tegobe kao što su:

- upala pluća, bronhitis
- nedostatak zraka, kašalj, koji mogu biti uzrokovani bronhiektazijama (stanje pri kojem su zračni putevi u plućima nenormalno prošireni) ili plućnom fibrozom (nastajanje ožiljkastog tkiva u plućima). Razgovarajte sa svojim liječnikom u slučaju pojave trajnog kašlja ili nedostatka zraka.
- tekućina u plućnoj ili prsnoj šupljini
- poteškoće sa sinusima

Ostale poteškoće poput:

- gubitak težine, gihta, visokog šećera u krvi, krvarenja, modrica

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati CellCept

- Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici boce iza oznake „Rok valjanosti“.
- Rok valjanosti pripremljene suspenzije je dva mjeseca. Nemojte koristiti suspenziju nakon tog datuma roka valjanosti.
- Prašak za oralnu suspenziju: ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.
- Pripremljena suspenzija: ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.
- Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što CellCept sadrži

- Djelatna tvar je mofetilmikofenolat.
 - Jedna boca sadrži 35 g mofetilmikofenolata.
 - Drugi sastojci su: sorbitol; silikon, koloidni bezvodni; natrijev citrat; sojin lecitin; okus miješanog voća; ksantanska guma; aspartam* (E951); metilparahidroksibenzoat (E218); citratna kiselina bezvodna. Pročitajte i „Važne informacije o nekim sastojcima lijeka CellCept“ u dijelu 2.
- *sadrži fenilalanin u vrijednosti 2,78 mg/5 ml suspenzije.

Kako CellCept izgleda i sadržaj pakiranja

- Jedna boca od 110 g praška za oralnu suspenziju sadrži 35 g mofetilmikofenolata. Rekonstituirati s 94 ml pročišćene vode. Nakon rekonstitucije, količina suspenzije iznosi 175 ml, što daje iskoristivu količinu od 160 - 165 ml. 5 ml rekonstituirane suspenzije sadrži 1 g mofetilmikofenolata.
- Također su priloženi plastični nastavak za bocu i 2 oralna dozatora.

7. Priprema lijeka

Lijek će za Vas obično pripremiti Vaš ljekarnik. Ako ga morate pripremiti sami, slijedite korake u nastavku:

Nastojte ne udahnuti suhi prašak. Također pripazite da Vam prašak ne dospije na kožu, u usta ili nos. Pazite da pripremljen lijek ne dospije u Vaše oči.

- Ako do toga dođe, isperite oči običnom vodom.

Pazite da pripremljen lijek ne dođe u kontakt s Vašom kožom.

- Ako do toga dođe, temeljito isperite dotično područje sapunom i vodom.

1. Kucnite nekoliko puta po zatvorenoj boci da se prašak protrese.
2. Odmjerite 94 ml pročišćene vode u graduiranom cilindru.
3. Dodajte približno polovicu ukupne količine pročišćene vode u bocu.
 - Snažno tresite zatvorenu bocu približno 1 minutu.
4. Dodajte preostalu vodu.
 - Snažno tresite zatvorenu bočicu još 1 minutu.
5. Skinite sigurnosni zatvarač za djecu te plastični nastavak za bocu gurnuti u vrat boce.
6. Čvrsto zatvorite bocu sigurnosnim zatvaračem za djecu.
 - Na taj se način osigurava pravilan smještaj plastičnog nastavka za bocu i sigurnosnog zatvarača za djecu.
7. Zapišite datum isteka roka valjanosti pripremljenog lijeka na naljepnicu boce.
 - Pripremljeni se lijek mora iskoristiti unutar dva mjeseca.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.

Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България

Рош България ЕООД

Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S

Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

Roche Pharma AG

Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti

Roche Eesti OÜ

Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.

Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche

Tél: +33 (0) 1 46 40 50 00

Hrvatska

Roche d.o.o.

Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"

Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 - 1 279 4500

Malta

(See Ireland)

Nederland

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

Norge

Roche Norge AS

Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy

Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu/>.

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

CellCept 500 mg filmom obložene tablete mofetilmikofenolat

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je CellCept i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati CellCept
3. Kako uzimati CellCept
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati CellCept
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je CellCept i za što se koristi

CellCept sadrži mofetilmikofenolat.

- Pripada skupini lijekova koji se nazivaju "imunosupresivi".

CellCept se koristi kako bi se spriječilo da tijelo odbaci presađeni organ:

- Bubrež, srce ili jetru.

CellCept se mora koristiti zajedno s drugim lijekovima:

- ciklosporinom i kortikosteroidima.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati CellCept

UPOZORENJE

Mikofenolat uzrokuje prirodene mane i spontani pobačaj. Ako ste žena koja bi mogla zatrudnjeti, prije početka liječenja morate predočiti negativan nalaz testa na trudnoću i morate se pridržavati savjeta o kontracepciji koje Vam je dao Vaš liječnik.

Vaš će liječnik razgovarati s Vama i dati Vam pisane informacije, osobito o učincima mikofenolata na nerođenu djecu. Pažljivo pročitajte te informacije i pridržavajte se uputa.

Ako ne razumijete te upute u potpunosti, zamolite liječnika da Vam ih još jednom objasni prije nego što uzmete mikofenolat. Za više informacija pogledajte i odlomke 'Upozorenja i mjere opreza' te 'Trudnoća i dojenje', koji se nalaze u ovome dijelu.

Nemojte uzimati CellCept:

- ako ste alergični na mofetilmikofenolat, mikofenolatnu kiselinu ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako ste žena koja bi mogla zatrudnjeti, a niste predočili negativan nalaz testa na trudnoću prije nego što Vam je prvi put propisan ovaj lijek, jer mikofenolat uzrokuje prirodene mane i spontani pobačaj
- ako ste trudni, planirate zatrudnjeti ili mislite da biste mogli biti trudni
- ako ne koristite učinkovitu kontracepciju (pogledajte dio 'Trudnoća, kontracepcija i dojenje')

- ako dojite

Nemojte uzimati ovaj lijek ako se bilo što od gore navedenog odnosi na Vas. Ako niste sigurni, razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije uzimanja lijeka CellCept.

Upozorenja i mjere opreza

Odmah se obratite svom liječniku prije nego što započnete liječenje lijekom CellCept:

- ako ste stariji od 65 godina, jer možete biti izloženi povećanom rizikom od razvoja nuspojava poput nekih virusnih infekcija, krvarenja u probavnom sustavu i edema pluća u odnosu na mlađe bolesnike
- ako imate znakove infekcije poput vrućice ili grlobolje
- ako imate bilo kakve neočekivane modrice ili krvarenje
- ako ste ikad imali problem s probavnim sustavom, poput čira na želucu
- ako planirate trudnoću ili ako zatrudnite dok Vi ili Vaš partner uzimate CellCept
- ako imate nasljedan nedostatak enzima, primjerice Lesch-Nyhanov ili Kelley-Seegmillerov sindrom

Ako se bilo što od gore navedenog odnosi na Vas (ili niste sigurni), odmah razgovarajte sa svojim liječnikom prije nego što započnete liječenje lijekom CellCept.

Utjecaj sunčeve svjetlosti

CellCept oslabljuje obranu Vašeg tijela. Kao rezultat, postoji povećani rizik od raka kože. Ograničite količinu sunčeve svjetlosti i UV zraka kojima se izlažete. Učinite to tako da:

- nosite zaštitnu odjeću koja također pokriva Vašu glavu, vrat, ruke i noge
- upotrebljavate kremu za zaštitu od sunca s visokim zaštitnim faktorom.

Djeca

Nemojte davati ovaj lijek djeci mlađoj od 2 godine jer se na temelju ograničenih podataka o sigurnosti i djelotvornosti za ovu dobnu skupinu ne mogu dati preporuke za dozu.

Drugi lijekovi i CellCept

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli bilo koje druge lijekove. To uključuje lijekove koji se mogu nabaviti bez recepta, kao što su biljni lijekovi. To je zato što CellCept može utjecati na način djelovanja drugih lijekova. Također, drugi lijekovi mogu utjecati na način djelovanja lijeka CellCept.

Naročito, prije nego što počnete uzimati CellCept, recite svom liječniku ili ljekarniku ako uzimate neki od sljedećih lijekova:

- azatioprin ili druge lijekove koji potiskuju Vaš imunološki sustav – daju se bolesnicima nakon operacije presađivanja
- kolestiramin – koristi se za liječenje visokog kolesterola
- rifampicin – antibiotik koji se koristi za prevenciju i liječenje infekcija kao što je tuberkuloza (TBC)
- antacide ili inhibitore protonske pumpe – koriste se za poteškoće sa želučanom kiselinom poput loše probave
- lijekove koji vežu fosfate – primjenjuju se kod bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega kako bi se smanjila apsorpcija fosfata u krv
- antibiotike – koriste se za liječenje bakterijskih infekcija
- izavukonazol – koristi se za liječenje gljivičnih infekcija
- telmisartan – koristi se za liječenje visokog krvnog tlaka

Cjepiva

Ako se tijekom uzimanja lijeka CellCept trebete cijepiti (živim cjepivom), prvo razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom. Liječnik će Vas savjetovati o tome koja cjepiva možete primiti.

Tijekom liječenja lijekom CellCept i najmanje 6 tjedana nakon prestanka liječenja ne smijete darivati krv. Muškarci ne smiju donirati spermiju tijekom liječenja lijekom CellCept i najmanje 90 dana nakon prestanka liječenja.

CellCept s hranom i pićem

Uzimanje hrane i pića ne utječe na Vaše liječenje lijekom CellCept.

Kontracepcija u žena koje uzimaju CellCept

Ako ste žena koja bi mogla zatrudnjeti, uz CellCept morate koristiti učinkovitu metodu kontracepcije. To uključuje:

- razdoblje prije početka uzimanja lijeka CellCept
- čitavo razdoblje liječenja lijekom CellCept
- razdoblje od 6 tjedana nakon što prestanete uzimati CellCept.

Razgovarajte sa svojim liječnikom o tome koja bi kontracepcija bila najbolja za Vas. To će ovisiti o Vašoj individualnoj situaciji. Prednost se daje uporabi dvaju oblika kontracepcije jer time se smanjuje rizik od neplanirane trudnoće. **Obratite se svom liječniku što je prije moguće ako mislite da kontracepcija možda nije bila učinkovita ili ako ste zaboravili uzeti kontracepcijsku pilulu.**

Ne možete zatrudnjeti ako ispunjavate bilo koji od sljedećih uvjeta:

- u postmenopauzi ste, tj. imate najmanje 50 godina i Vaša zadnja menstruacija je bila prije više od jedne godine (ako su Vaše menstruacije prestale zato što ste se liječili od raka, tada još uvijek postoji šansa da možete zatrudnjeti)
- Vaši jajovodi i oba jajnika su odstranjeni operacijom (obostrana salpingo-ooforektomija)
- Vaša maternica (uterus) je odstranjena operacijom (histerektomija)
- Vaši jajnici više ne rade (prerani prestanak rada jajnika, što je potvrdio specijalist ginekolog)
- rođeni ste s jednim od sljedećih rijetkih urođenih stanja koja onemogućuju trudnoću: XY genotip, Turnerov sindrom ili ageneza uterusa (potpuni izostanak razvoja maternice i njenog vrata)
- Vi ste dijete ili adolescentica koja još nije počela dobivati menstruacije.

Kontracepcija u muškaraca koji uzimaju CellCept

Dostupni dokazi ne ukazuju na povećan rizik od malformacija ili spontanog pobačaja ako otac uzima mikofenolat. Međutim, rizik se ne može u potpunosti isključiti. Kao mjera opreza, preporučuje se da Vi ili Vaša partnerica koristite pouzdanu kontracepciju tijekom liječenja i još 90 dana nakon što prestanete uzimati CellCept.

Ako planirate imati dijete, razgovarajte sa svojim liječnikom o mogućim rizicima i drugim terapijskim mogućnostima.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Vaš će liječnik razgovarati s Vama o rizicima u slučaju trudnoće i drugim mogućim mjerama koje možete poduzeti da biste spriječili odbacivanje presađenog organa:

- ako planirate zatrudnjeti
- ako Vam izostane mjesečnica ili mislite da Vam je izostala mjesečnica, ako imate neuobičajeno menstrualno krvarenje ili ako mislite da biste mogli biti trudni
- ako stupite u spolni odnos bez primjene učinkovitih metoda kontracepcije.

Ako ipak zatrudnite tijekom liječenja mikofenolatom, morate o tome odmah obavijestiti svog liječnika. Međutim, nastavite uzimati CellCept sve dok ga ne posjetite.

Trudnoća

Mikofenolat vrlo često uzrokuje spontani pobačaj (50%) i teške prirođene mane (23 - 27%) kod nerođena djeteta. Prijavljene prirođene mane uključuju anomalije ušiju, očiju, lica (rascjep usne/nepca), razvoja prstiju, srca, jednjaka (cijevi koja povezuje grlo sa želucem), bubrega i živčanog sustava (npr. *spina bifida* [kod koje se kosti kralježnice nisu pravilno razvile]). Vaše dijete može imati jednu ili više takvih mana.

Ako ste žena koja bi mogla zatrudnjeti, prije početka liječenja morate predočiti negativan nalaz testa na trudnoću i morate se pridržavati savjeta o kontracepciji koje Vam je dao Vaš liječnik. Vaš liječnik može zatražiti da napravite više od jednoga testa prije liječenja, kako bi bio siguran da niste trudni.

Dojenje

Nemojte uzimati CellCept ako dojite. To je zato što male količine lijeka mogu prijeći u majčino mlijeko.

Upravljanje vozilima i strojevima

CellCept umjereno utječe na Vašu sposobnost upravljanja motornim vozilima ili korištenja ikakvih alata ili strojeva. Ako se osjećate omamljeno, tupo ili smeteno, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri i nemojte upravljati vozilima ni koristiti nikakve alate ili strojeve dok se ne budete osjećali bolje.

CellCept sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati CellCept

Uvijek uzimajte ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Koliko lijeka uzeti

Količina koju uzimate ovisi o tipu presađenog organa koji ste dobili. Uobičajene doze navedene su u tekstu koji slijedi. Liječenje će se nastaviti toliko dugo koliko je potrebno da se spriječi odbacivanje Vašeg presađenog organa.

Presadivanje bubrega

Odrasli

- Prva doza se daje unutar 3 dana nakon presađivanja.
- Dnevna doza je 4 tablete (2 g lijeka), koje se uzimaju u 2 odvojene doze.
- Uzmite 2 tablete ujutro te 2 tablete navečer.

Djeca (od 2 do 18 godina)

- Propisana doza će se razlikovati ovisno o veličini djeteta.
- Liječnik će odrediti odgovarajuću dozu na temelju visine i težine Vašeg djeteta (tjelesna površina mjerena u metrima kvadratnim ili „m²”). Preporučena doza je 600 mg/m² i uzima se dvaput dnevno.

Presadivanje srca

Odrasli

- Prva doza se daje unutar 5 dana od presađivanja.
- Dnevna doza je 6 tableta (3 g lijeka) koje se uzimaju u 2 odvojene doze.
- Uzmite 3 tablete ujutro te 3 tablete navečer.

Djeca

- Nema podataka o primjeni lijeka CellCept kod djece s presađenim srcem.

Presadivanje jetre

Odrasli

- Prvu dozu lijeka CellCept za primjenu kroz usta primit ćete najmanje 4 dana nakon presađivanja, kad budete mogli gutati lijekove koji se primjenjuju kroz usta.
- Dnevna doza je 6 tableta (3 g lijeka) koje se uzimaju u 2 odvojene doze.
- Uzmite 3 tablete ujutro te 3 tablete navečer.

Djeca

- Nema podataka o primjeni lijeka CellCept kod djece s presađenom jetrom.

Uzimanje lijeka

- Tablete progutajte cijele s čašom vode
- Nemojte ih lomiti ili drobiti

Ako uzmete više lijeka CellCept nego što ste trebali

Ako uzmete više lijeka CellCept nego što ste trebali, razgovarajte s liječnikom ili odmah otiđite u bolnicu. Isto učinite i ako netko drugi slučajno popije Vaš lijek. Ponesite pakiranje lijeka sa sobom.

Ako ste zaboravili uzeti CellCept

Ako u bilo koje doba zaboravite popiti svoj lijek, popijte ga čim se sjetite. Zatim ga nastavite uzimati u uobičajeno vrijeme. Nemojte uzimati dvostruku dozu biste nadoknadili propuštenu dozu.

Ako prestanete uzimati CellCept

Nemojte prestati uzimati CellCept, osim ako Vam to ne kaže Vaš liječnik. Ako prekinete liječenje, možete povećati mogućnost odbacivanja presađenog organa.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, CellCept može uzrokovati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah se obratite svom liječniku ako primijetite bilo koju od sljedećih ozbiljnih nuspojava – možda trebate hitno medicinsko liječenje:

- imate znak infekcije poput temperature ili bolova u grlu
- imate bilo kakvo neočekivano stvaranje modrica ili krvarenje
- imate osip, oticanje lica, usana, jezika ili grla, s poteškoćama u disanju – možda imate ozbiljnu alergijsku reakciju na lijek (poput anafilaksije, angioedema)

Uobičajene poteškoće

Neke od uobičajenijih poteškoća su proljev, manji broj leukocita ili eritrocita u Vašoj krvi, infekcija i povraćanje. Liječnik će Vas redovito slati na krvne pretrage kako bi provjerio eventualne promjene u:

- broju Vaših krvnih stanica ili znakovima infekcija

Veća je vjerojatnost da će se neke nuspojave pojaviti kod djece nego kod odraslih. To uključuje proljev, infekcije, smanjenje broja leukocita i eritrocita u krvi.

Svladavanje infekcija

CellCept oslabljuje obranu Vašeg tijela. To je iz razloga da se spriječi odbacivanje Vašeg presađenog organa. Rezultat toga je da Vaše tijelo neće biti kao inače otporno na infekcije. To znači da biste mogli biti podložniji infekcijama više nego inače. To uključuje infekcije mozga, kože, usta, želuca i crijeva, pluća i mokraćnog sustava.

Rak limfoidnog tkiva i kože

Kod vrlo malog broja bolesnika koji uzimaju CellCept razvio se rak limfoidnog tkiva i kože, što se može dogoditi kod bolesnika koji uzimaju ovu vrstu lijeka (imunosupresivi).

Opći neželjeni učinci

Možete imati općenite nuspojave koje zahvaćaju Vaše tijelo u cjelini. To uključuje ozbiljne alergijske reakcije (kao što su anafilaksija, angioedem), vrućicu, osjećaj teškog umora, poteškoće sa spavanjem, bolove (primjerice u trbuhu, prsima, zglobovima ili mišićima), glavobolju, simptome gripe i oticanje.

Ostali neželjeni učinci mogu obuhvatiti:

Probleme s kožom kao što su:

- akne, herpes na usni, herpes zoster, kožne izrasline, gubitak kose, osip, svrbež

Poteškoće s mokrenjem kao što su:

- krv u mokraći

Poremećaje probavnog sustava i usta kao što su:

- oticanje desni i ulkusi u ustima
- upala gušterače, crijeva ili želuca
- poremećaji probavnog sustava uključujući krvarenje
- jetreni poremećaji
- proljev, zatvor, mučnina, loša probava, gubitak apetita, vjetrovi

Poremećaje živaca i osjeta kao što su:

- osjećaj omaglice, omamljenosti ili tuposti
- nevoljno drhtanje, grčevi u mišićima, konvulzije
- osjećaj tjeskobe ili depresije, promjene u raspoloženju ili razmišljanju

Poteškoće sa srcem i krvnim žilama kao što su:

- promjena krvnog tlaka, ubrzani otkucaji srca i proširenje krvnih žila

Plućne tegobe kao što su:

- upala pluća, bronhitis
- nedostatak zraka, kašalj, koji mogu biti uzrokovani bronhiektazijama (stanje pri kojem su zračni putevi u plućima nenormalno prošireni) ili plućnom fibrozom (nastajanje ožiljkastog tkiva u plućima). Razgovarajte sa svojim liječnikom u slučaju pojave trajnog kašlja ili nedostatka zraka.
- tekućina u plućnoj ili prsnoj šupljini
- poteškoće sa sinusima

Ostale poteškoće poput:

- gubitka težine, gihta, visokog šećera u krvi, krvarenja, modrica

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati CellCept

- Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj se lijek ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji iza oznake „Rok valjanosti“.
- Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.
- Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.
- Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što CellCept filmom obložene tablete sadrže

- Djelatna tvar je mofetilmikofenolat.

Jedna tableta sadrži 500 mg mofetilmikofenolata.

- Drugi sastojci su:

- CellCept tablete: celuloza, mikrokristalična, polividon (K-90), karmelozanatrij, umrežen, magnezijev stearat.

- Ovojnica tablete: hipromeloza, hidroksipropilceluloza, titanijev dioksid (E171), polietilenglikol 400, boja indigo karmin crvena (E132), željezov oksid, crveni (E172)

Kako CellCept izgleda i sadržaj pakiranja

- CellCept tablete su boje lavande i ovalnog oblika. Imaju utisnuto „CellCept 500“ s jedne strane i „Roche“ s druge strane
- Nalaze se u pakiranju od 50 tableta (u blister pakiranjima od po 10 tableta) ili u višestrukome pakiranju koje sadrži 150 (3 pakiranja od 50) tableta. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Malta

(See Ireland)

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 46 40 50 00

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 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 (Northern Ireland)

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG IV.

**ZNANSTVENI ZAKLJUČCI I RAZLOZI ZA IZMJENU UVJETA ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za mofetilmikofenolat i mikofenolatnu kiselinu, znanstveni zaključci PRAC-a su sljedeći:

S obzirom na podatke o izlučivanju mikofenolatne kiseline u majčino mlijeko, dostupne iz literature, PRAC smatra da je izlučivanje mikofenolatne kiseline u majčino mlijeko barem razumna mogućnost. PRAC je zaključio da je u skladu s tim potrebno ažurirati informacije o lijeku za lijekove koji sadrže mofetilmikofenolat i mikofenolatnu kiselinu.

Nakon pregleda PRAC-ove preporuke, CHMP je suglasan sa sveukupnim zaključcima koje je donio PRAC i razlozima za takvu preporuku.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za mofetilmikofenolat i mikofenolatnu kiselinu, CHMP smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) mofetilmikofenolat i mikofenolatnu kiselinu nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CHMP preporučuje izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.