

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

CellCept 250 mg kapsler.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver kapsel indeholder 250 mg mycophenolatmofetil.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Kapsler, hårde.

CellCept kapsler: aflang, blå/brun, mærket med "CellCept 250" i sort på kapslens "hoved" og "Roche" på kapslens "krop".

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

CellCept er, i kombination med ciclosporin og kortikosteroider, indiceret til forebyggelse af akut transplantatafstødning hos patienter, der modtager allogene nyre-, hjerte-, eller levertransplantater.

4.2 Dosering og administration

Behandling med CellCept bør påbegyndes og fortsættes af specialister med særligt kendskab til transplantationer.

Dosering

Anvendelse i forbindelse med nyretransplantation

Voksne

Oralt CellCept bør gives indenfor 72 timer efter transplantation. Den anbefalede dosis til nyretransplantationspatienter er 1 g administreret to gange daglig (døgndosis, 2 g).

Pædiatrisk population 2-18 år

Den anbefalede dosis af mycophenolatmofetil er 600 mg/m² oralt to gange daglig (højest 2 g daglig). CellCept-kapsler må kun ordineres til patienter med en legemsoverflade på mindst 1,25 m². Til patienter med en legemsoverflade på 1,25-1,5 m² kan der ordineres CellCept-kapsler i en dosis på 750 mg to gange daglig (daglig dosis: 1,5 g). Til patienter med en legemsoverflade > 1,5 m² kan der ordineres CellCept-kapsler i en dosis på 1 g to gange daglig (daglig dosis: 2 g). Da nogle bivirkninger forekommer hyppigere i denne aldersgruppe (se pkt. 4.8) end hos voksne, kan det blive nødvendigt forbigående at nedsætte dosis eller afbryde behandlingen, under behørig hensyntagen til relevante kliniske faktorer, inklusive bivirkningssværhedsgraden.

Pædiatrisk population < 2 år

For børn under 2 år er der begrænsede data om sikkerhed og effekt. De er ikke tilstrækkelige til at komme med dosisrekommendationer, og det anbefales derfor ikke at anvende CellCept til denne aldersgruppe.

Anvendelse i forbindelse med hjertetransplantation

Voksne

Oralt CellCept bør gives indenfor 5 døgn efter transplantation. Den anbefalede dosis til hjertetransplanterede patienter er 1,5 g administreret to gange daglig (døgndosis, 3 g).

Pædiatrisk population

Der er ingen data vedrørende hjertetransplantationer hos pædiatriske patienter.

Anvendelse i forbindelse med levertransplantation:

Voksne

CellCept skal gives intravenøst i de 4 første dage efter en levertransplantation og herefter skal oral administration påbegyndes så snart det tåles. Den anbefalede orale CellCept dosis til levertransplanterede patienter er 1,5 g to gange daglig (en døgndosis på 3 g).

Pædiatrisk population

Der er ingen data vedrørende levertransplantationer hos pædiatriske patienter.

Anvendelse hos særlige populationer

Ældre

Den anbefalede dosering på 1 g administreret to gange daglig til nyretransplanterede patienter og 1,5 g administreret to gange daglig til hjerte- eller levertransplanterede patienter er passende til ældre.

Nedsat nyrefunktion

Hos nyretransplanterede patienter med svær kronisk nedsat nyrefunktion (glomerulær filtration $< 25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), bortset fra perioden umiddelbart efter transplantationen, bør doser på mere end 1 g administreret to gange daglig undgås. Desuden skal disse patienter observeres omhyggeligt. Dosisregulering er ikke nødvendig hos patienter, der oplever forsinket nyretransplantatfunktion post-operativt (se pkt. 5.2). Der findes ingen tilgængelige data for hjerte- eller levertransplanterede patienter med svær, kronisk nedsat nyrefunktion.

Svært nedsat leverfunktion

Dosisjusteringer er ikke nødvendig hos nyretransplanterede patienter med svær leverparenkymlidelse. Der findes ingen tilgængelige data for hjertetransplanterede patienter med svær leverparenkym sygdom.

Behandling under afstødningsepisoder

Mycophenolsyre (MPA) er den aktive metabolit af mycophenolatmofetil. Afstødning af nyretransplantat medfører ingen ændringer af MPA's farmakokinetik; dosisreduktion eller afbrydelse af CellCept er ikke nødvendig. Der er ikke grundlag for justering af CellCept-dosis efter afstødning af hjertetransplantat. Der findes ingen farmakokinetiske data for afstødning af levertransplantat.

Administration

Oral administration

Sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages før håndtering og administration af lægemidlet.

Da mycophenolatmofetil har udvist teratogen virkning hos rotter og kaniner, må CellCept kapsler ikke åbnes eller knuses. Undgå inhalation og undgå at hud og slimhinder kommer i direkte kontakt med pulveret i CellCept kapslerne. Vask omhyggeligt med sæbe og vand, hvis en sådan kontakt forekommer; skyl øjnene med rent vand.

4.3 Kontraindikationer

- CellCept må ikke anvendes til patienter med overfølsomhed over for mycophenolatmofetil, mycophenolsyre eller et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 Der er observeret overfølsomhedsreaktioner over for CellCept (se pkt. 4.8).
- CellCept må ikke anvendes hos fertile kvinder, som ikke anvender højeffektiv prævention (se pkt. 4.6).
- CellCept-behandling må ikke initieres hos fertile kvinder uden at en negativ graviditetstest foreligger, for at udelukke en uønsket anvendelse under graviditet (se pkt. 4.6).
- CellCept må ikke anvendes under graviditet, medmindre der ikke findes en hensigtsmæssig alternativ behandling til at forhindre afstødning af transplantatet (se pkt. 4.6).
- CellCept må ikke anvendes til ammende kvinder (se pkt. 4.6)

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Neoplasmer

Patienter, der får immunsuppressiv behandling med kombinationer af lægemidler, som inkluderer CellCept, har forøget risiko for at udvikle lymfomer og andre maligne lidelser, især i huden (se pkt. 4.8). Risikoen synes snarere at være relateret til intensiteten og varigheden af immunsuppression end til brugen af et bestemt middel. For at minimere risikoen for hudkræft må det generelt tilrådes, at udsættelse for sollys og UV-lys begrænses ved, at der bæres beskyttende beklædning, og ved at der anvendes en solblokker med en høj beskyttelsesfaktor.

Infektioner

Patienter, som bliver behandlet med immunsuppressiva herunder CellCept, har en øget risiko for opportunistiske infektioner (bakteriel, svampe, viral og protozoel), dødelige infektioner og sepsis (se pkt. 4.8). Sådanne infektioner inkluderer latent viral reaktivering, såsom hepatitis B- eller hepatitis C-reaktivering og infektioner forårsaget af polyomavira (BK-virus associeret med nefropati, JC-virus associeret med progressiv multifokal leukoencefalopati PML). Tilfælde af hepatitis, som skyldes reaktivering af hepatitis B eller hepatitis C, er rapporteret hos smittebærere behandlet med immunsuppressiva. Disse infektioner er ofte forbundet med en høj samlet immunsuppressiv belastning og kan forårsage alvorlige eller dødelige tilstande. Lægen skal overveje dette som differentialdiagnose hos immunsupprimerede patienter med svækket nyrefunktion eller neurologiske symptomer.

Der er rapporteret hypogammaglobulinæmi i forbindelse med tilbagevendende infektioner hos patienter, der har fået CellCept i kombination med andre immunsuppressiva. I nogle af disse tilfælde blev serum-IgG normaliseret, når Cellcept blev erstattet af alternative immunsuppressiva. Patienter i behandling med CellCept, der får tilbagevendende infektioner, skal have målt serum-immunglobuliner. I tilfælde af vedvarende, klinisk relevant hypogammaglobulinæmi skal passende kliniske tiltag overvejes under hensyntagen til den potente cytostatiske virkning, mycophenolsyre har på T- og B-lymfocytter.

Der er publicerede tilfælde af bronkiektasi hos voksne og børn, der har fået Cellcept i kombination med andre immunsuppressiva. I nogle af disse tilfælde sås forbedringer i de respiratoriske symptomer, når Cellcept blev erstattet af alternative immunsuppressiva. Risikoen for bronkiektasi kan være knyttet til hypogammaglobulinæmi eller til direkte påvirkning af lungerne. Der er også rapporteret enkelte tilfælde af interstitiel lungesygdom og lungefibrose, som i nogle tilfælde var dødelige (se pkt. 4.8). Det anbefales at undersøge patienter, som udvikler vedvarende pulmonale symptomer, såsom hoste og dyspnø.

Blod og immunsystem

Patienter, der får CellCept, bør monitoreres for neutropeni, som kan relateres til CellCept, samtidig medicin, virale infektioner eller en eller anden kombination af disse årsager. Patienter på CellCept bør have foretaget fuldstændig blodtælling hver uge den første måned, to gange om måneden den anden og tredje behandlingsmåned og derefter en gang om måneden igennem det første år. Hvis der optræder neutropeni (det absolutte neutrofilocytaltal $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$), skal behandlingen med CellCept måske afbrydes eller stoppes.

Tilfælde af *pure red cell aplasia* (PRCA) er blevet rapporteret hos patienter i behandling med CellCept i kombination med andre immunsuppressiva. Mekanismen for mycophenolatmofetil-induceret PRCA er ukendt. PRCA kan forsvinde ved reduktion af dosis eller ved ophør af CellCept-behandling. Ændringer i behandlingen med CellCept må kun foretages under tilstrækkelig overvågning af den transplanterede patient, så risikoen for afstødning af transplantatet minimeres (se pkt 4.8).

Patienter, som får CellCept, skal informeres om straks at indberette alle tegn på infektion, uventede blodudtrædninger, blødning eller andre manifestationer på knoglemarvsdepression.

Patienterne skal underrettes om, at under behandling med CellCept kan vaccinationer være mindre effektive, og levende svækkede vacciner bør undgås (se pkt. 4.5). Vaccination mod influenza kan være af værdi. Receptudstedere bør henvise til nationale retningslinier for influenzavaccination.

Mave-tarmkanalen

CellCept er blevet sat i forbindelse med en øget incidens af bivirkninger i fordøjelsessystemet, inklusive sjældne tilfælde af ulceration, blødning og perforation. CellCept bør administreres med forsigtighed til patienter med aktiv alvorlig sygdom i fordøjelsessystemet.

CellCept er en IMPDH-hæmmer (inosinmonofosfatdehydrogenase-hæmmer). Det bør derfor undgås til patienter med sjælden arvelig mangel på hypoxantin-guanin-foforibosyltransferase (HGPRT) såsom Lesch-Nyhan og Kelley-Seegmiller syndrom.

Interaktioner

Der skal udvises forsigtighed ved skift fra kombinationsbehandling indeholdende immunsuppressiva som interfererer med MPAs enterohepatiske kredsløb, f.eks. ciclosporin, til andre som ikke interfererer, f.eks. tacrolimus, sirolimus, belatacept, eller omvendt, da dette kan ændre eksponeringen af MPA. Lægemidler som påvirker MPAs enterohepatiske kredsløb (f.eks. colestyramin, antibiotika) bør anvendes med forsigtighed, da de potentielt kan reducere plasmaniveauet og virkningen af CellCept (se også pkt. 4.5). Terapeutisk lægemiddelovervågning af MPA kan være hensigtsmæssigt ved skift i kombinationsbehandling (f.eks. fra ciclosporin til tacrolimus eller omvendt) eller for at sikre tilstrækkelig immunosuppression hos patienter med høj immunologisk risiko (f.eks. risiko for afstødning, behandling med antibiotika).

CellCept bør ikke administreres sammen med azathioprin, da en sådan samtidig administration ikke er blevet undersøgt.

Risiko-/fordel forholdet ved anvendelse af mycophenolatmofetil i kombination med sirolimus er ikke blevet klarlagt (se også pkt. 4.5).

Særlige populationer

Ældre patienter kan have større risiko for bivirkninger, såsom visse infektioner (inklusive vævsinvasiv sygdom forårsaget af cytomegalovirus) og muligvis gastrointestinal blødning og lungeødem, sammenlignet med yngre patienter (se pkt. 4.8).

Teratogen virkning

Mycophenolat har en potent teratogen virkning hos mennesker. Spontane aborter (frekvens på 45% til 49%) og medfødte misdannelser (estimeret frekvens på 23% til 27%) er blevet rapporteret efter mycophenolatmofetil eksponering under graviditet. Derfor er CellCept kontraindiceret under graviditet, medmindre der ikke findes en hensigtsmæssig alternativ behandling til at forhindre afstødning af transplantatet. Kvinder i den fødedygtige alder skal informeres om risici og følge anbefalingerne angivet under pkt. 4.6 (f.eks. prævention, graviditetstests) før, under og efter behandling med CellCept. Lægen skal sikre, at kvinder, som tager mycophenolat, forstår risikoen for skader hos barnet, nødvendigheden af sikker prævention og nødvendigheden af at kontakte lægen straks, hvis der er risiko for graviditet.

Antikonception (se pkt. 4.6)

På grund af robust klinisk evidens, der viser en høj risiko for abort og medfødte misdannelser, når mycophenolatmofetil anvendes under graviditet, skal graviditet under behandlingen undgås. Derfor skal fertile kvinder anvende mindst én pålidelig form for antikonception (se pkt. 4.3), inden behandling med CellCept påbegyndes, under behandlingen og i seks uger efter behandlingsophør, medmindre seksuel afholdenhed er den valgte form for prævention. Samtidig brug af to komplementære former for antikonception fortrækkes for at minimere risikoen for svigt i prævention og utilsigtet graviditet.

For antikonceptionelle råd til mænd, se pkt. 4.6.

Uddannelsesmateriale

Indehaveren af markedføringstilladelsen vil sikre uddannelsesmateriale til sundhedspersonale, for at hjælpe patienter med at undgå føtal eksponering af mycophenolat og for at fremskaffe yderligere vigtig sikkerhedsinformation. Uddannelsesmateriale vil fremhæve advarsler vedrørende mycophenolats teratogenicitet, give vejledning om antikonception inden behandling initieres, og vejledning omkring nødvendigheden af graviditetstests. Lægen skal give fertile kvinder og mænd udførlig information om de teratogene risici og forholdsregler til at forebygge graviditet.

Yderligere forsigtighedsregler

Patienter må ikke donere blod under behandlingen og i mindst 6 uger efter seponering af mycophenolat. Mænd må ikke være sæddonorer under behandlingen og i mindst 90 dage efter seponering af mycophenolat.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Aciclovir

Der blev observeret højere aciclovir plasmakoncentrationer, når mycophenolatmofetil blev administreret sammen med aciclovir sammenlignet med administration af aciclovir alene. Ændringerne i MPAGs (MPAs fenoliske glukuronid) farmakokinetik (MPAG steg med 8 %) var minimale og anses ikke for klinisk signifikante. Da MPAG-plasmakoncentrationer forhøjes ved nedsat nyrefunktion, ligesom aciclovir-koncentrationerne bliver det, er der en mulighed for, at mycophenolatmofetil og aciclovir, eller dets prodrugs, f.eks. valaciclovir, vil konkurrere om den tubulære sekretion, og at der kan ske yderligere forhøjelser af koncentrationerne af begge stoffer.

Antacida og protonpumpehæmmere

Der er observeret nedsat eksponering af MPA, når antacida, såsom magnesium- og aluminiumhydroxider, og protonpumpehæmmere, inklusive lansoprazol og pantoprazol, bliver administreret sammen med CellCept. Der blev ikke set signifikante forskelle i hyppigheden af afstødning eller tab af transplantat hos Cellcept-patienter, som tog protonpumpehæmmer *versus* Cellcept-patienter, som ikke tog protonpumpehæmmer. Disse data supporterer ekstrapolering af dette fund til alle antacida, fordi reduktionen i eksponering er betydelig mindre, når Cellcept gives samtidig med magnesium- og aluminiumhydroxider, end når Cellcept gives samtidig med protonpumpehæmmere.

Lægemidler som interfererer med den enterohepatiske cirkulation (f.eks. colestyramin, ciclosporin A, antibiotika)

Der skal udvises forsigtighed med lægemidler, som interfererer med den enterohepatiske cirkulation pga. risikoen for nedsat effekt af CellCept.

Colestyramin

Efter enkelt dosis-administration af 1,5 g mycophenolatmofetil til normale, sunde personer forbehandlet med 4 g colestyramin tre gange daglig i 4 dage var der en 40 % reduktion af MPA-AUC (se pkt. 4.4 og pkt. 5.2). Der skal udvises forsigtighed ved samtidig administration pga. risikoen for nedsat effekt af CellCept.

Ciclosporin

Ciclosporin's (CsA) farmakokinetik påvirkes ikke af mycophenolatmofetil. Derimod må en stigning i MPAs AUC på ca. 30 % forventes, hvis samtidig ciclosporinbehandling seponeres. CsA interferer med det enterohepatiske kredsløb af MPA, resulterende i en reduceret eksponering af MPA på 30-50 % hos nyretransplanterede patienter behandlet med CellCept og CsA, sammenlignet med patienter behandlet med sirolimus eller belatacept og sammenlignelige doser CellCept (se også pkt. 4.4). Ligeledes bør der forventes ændringer i eksponeringen af MPA hos patienter, som skifter fra CsA til et af de immunsuppressiva, som ikke interfererer med MPAs enterohepatiske kredsløb.

Antibiotika, der eliminerer β -glukuronidaseproducerende bakterier i tarmen (f.eks. aminoglycosid, cephalosporin, fluorquinolon og penicillinklasser af antibiotika) kan interferere med MPAG/MPA enterohepatisk recirkulation, hvilket fører til reduceret systemisk MPA-eksponering. Oplysninger om følgende antibiotika er tilgængelige:

Ciprofloxacin eller amoxicillin plus clavulansyre

Hos nyretransplanterede patienter er der i dagene umiddelbart efter start af behandling med oral ciprofloxacin eller amoxicillin plus clavulansyre rapporteret en reduktion i præ-dosis MPA (trough) koncentrationerne på ca. 50 %. Denne effekt havde tendens til at blive mindre ved fortsat brug af antibiotika og ophøre inden for få dage efter seponering af antibiotika. Ændringen i præ-dosisniveauet viser ikke nødvendigvis et præcist billede af ændringerne i den samlede MPA-eksponering. Derfor er det normalt ikke nødvendigt at ændre dosis af CellCept, hvis der ikke er klinisk evidens for dysfunktion af transplantatet. Derimod skal der foretages en nøje klinisk monitorering under behandlingskombinationen samt kort tid efter den antibiotiske behandling.

Norfloxacin og metronidazol

Der blev ikke observeret nogen signifikant interaktion hos raske frivillige, når CellCept blev administreret samtidigt med norfloxacin eller metronidazol hver for sig. Kombinationen af norfloxacin og metronidazol reducerede imidlertid MPA-eksponeringen med ca. 30 % efter én CellCept-enkelt dosis.

Trimethoprim/sulfamethoxazol

Der blev ikke observeret nogen virkning på MPAs biotilgængelighed.

Lægemidler, der påvirker glukuronidering (f.eks. isavuconazol, telmisartan)

Samtidig administration af lægemidler, der hæmmer glukuronidering af MPA, kan øge MPA-eksponeringen. Forsigtighed anbefales derfor, når disse lægemidler administreres samtidigt med CellCept.

Isavuconazol

Ved samtidig administration af isavuconazol blev der observeret en stigning i MPA AUC_{0-∞} med 35%.

Telmisartan

Samtidig administration af telmisartan og CellCept resulterede i et fald i MPA koncentrationerne på ca. 30 %. Telmisartan ændrer eliminationen af MPA ved at øge ekspressionen af PPAR gamma (peroxisom-proliferator-aktiveret receptor gamma), hvilket resulterer i en øget UGT1A9-ekspression

og -aktivitet. Der blev ikke set kliniske konsekvenser af de farmakokinetiske lægemiddelinteraktioner ved sammenligning af hyppigheden af afstødning af transplantat eller tab af transplantat eller bivirkningsprofilen mellem Cellcept-patienter med og uden samtidig telmisartan-medicinering.

Ganciclovir

Baseret på resultaterne fra et studie med enkelt dosisindgift af anbefalede doser af oral mycophenolatmofetil og i.v. ganciclovir og de kendte virkninger af nedsat nyrefunktion på CellCept's og ganciclovirs farmakokinetik (se pkt.4.2), forudses det at samtidig administration af disse lægemidler (som konkurrerer om den renale tubulære ekskretionsmekanisme) vil medføre forhøjelser af MPAG- og ganciclovir-koncentrationerne. Der forudses ingen væsentlig ændring af MPA's farmakokinetik og dosisjustering af CellCept er ikke nødvendig. Hos patienter med nedsat nyrefunktion, som får CellCept og ganciclovir, eller dets prodrugs, f.eks. valganciclovir, samtidig, bør dosisbefalingerne for ganciclovir følges og patienterne bør monitoreres omhyggeligt.

Orale antikonceptionsmidler

Farmakokinetikken og farmakodynamikken af orale antikonceptionsmidler påvirkedes ikke af samtidig administration af CellCept (se også pkt. 5.2).

Rifampicin

Hos patienter, som ikke fik ciclosporin, sås ved samtidig administration af CellCept og rifampicin et fald på 18-70 % i MPA-eksponeringen ($AUC_{0-12 \text{ timer}}$). For at opretholde den kliniske effekt bør MPA-eksponeringen overvåges, og CellCept-doserne justeres i forhold til dette, når rifampicin administreres samtidigt.

Sevelamer

Når CellCept blev administreret samtidig med sevelamer, faldt $MPA-C_{\max}$ og $AUC_{0-12 \text{ timer}}$ med henholdsvis 30 % og 25 %, dog uden at dette havde kliniske konsekvenser (f.eks. i form af transplantatafstødning). CellCept bør imidlertid administreres mindst én time før eller tre timer efter indtagelsen af sevelamer for at minimere dets indvirkning på MPA-absorptionen. Der er ingen data for administrationen af CellCept med andre fosfatbindere end sevelamer.

Tacrolimus

Hos levertransplanterede patienter, der indledningsvis blev behandlet med CellCept og tacrolimus samtidigt, blev MPAs C_{\max} og AUC - CellCepts aktive metabolit - ikke signifikant påvirket af den samtidige administration af tacrolimus. I modsætning hertil blev AUC for tacrolimus øget med ca. 20 %, når flere CellCept-doser (1,5 g to gange daglig) blev givet til levertransplanterede patienter, som fik tacrolimus. Hos nyretransplanterede patienter blev tacrolimuskoncentrationen imidlertid tilsyneladende ikke påvirket af CellCept (se også pkt. 4.4).

Levende vacciner

Levende vacciner må ikke gives til patienter med nedsat immunforsvar. Antistofresponset overfor andre vacciner kan nedsættes (se også pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

Potentielle interaktioner

Samtidig administration af probenecid og mycophenolatmofetil forøger MPAG's plasma-AUC 3 gange hos aber. Derfor kan andre stoffer, der vides at udskilles ved renal tubulær sekretion, konkurrere med MPAG og derved forhøje plasmakoncentrationerne af MPAG eller det andet stof, der udskilles ved tubulær sekretion.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fødedygtige alder

Indtagelse af mycophenolat under graviditet skal undgås. Derfor skal kvinder i den fødedygtige alder anvende mindst én form for pålidelig antikonception (se pkt. 4.3), inden behandling med CellCept påbegyndes, under behandlingen og i seks uger efter behandlingsophør, medmindre seksuel afholdenhed er den valgte form for prævention. Samtidig brug af to komplementære former for prævention er foretrukket.

Graviditet

CellCept er kontraindiceret under graviditet, medmindre der ikke findes en hensigtsmæssig alternativ behandling, og for at udelukke en uønsket anvendelse under graviditet må behandling ikke initieres, uden at en negativ graviditetstest foreligger.

Når behandlingen initieres, skal fertile kvinder informeres om den øgede risiko for abort og medfødte misdannelser, og de skal vejledes omkring prævention og graviditetsplanlægning.

Før CellCept-behandlingen initieres, skal fertile kvinder have to negative graviditetstests (serum eller urin) med en sensitivitet på mindst 25 mIE/ml for at udelukke en uønsket mycophenolat-eksponering til fosteret. Det anbefales, at test nummer 2 skal udføres 8-10 dage efter den første test.

Ved modtagelse af transplantater fra afdøde donorer, kan det på grund af tidspunktet for tilgængeligheden af transplantationsorganet, ikke altid være muligt at udføre to tests 8-10 dage efter hinanden, inden behandlingen initieres. Hvis det er tilfældet, skal en graviditetstest udføres umiddelbart før behandlingen initieres og en yderligere test udføres 8-10 dage senere.

En ny graviditetstest skal udføres som klinisk indiceret (f.eks. efter rapportering af manglende antikonception). Resultaterne af alle graviditetstests skal diskuteres med patienten. Patienterne skal informeres om straks at kontakte deres læge, hvis graviditet opstår.

Mycophenolat har en potent teratogen virkning hos mennesker med en øget risiko for spontane aborter og medfødte misdannelser ved eksponering under graviditet:

- Spontane aborter er rapporteret hos 45 til 49 % af de gravide kvinder, som var eksponeret for mycophenolatomofetil, sammenlignet med en hyppighed på 12 til 33 % hos patienter, der havde gennemgået en transplantation af solide organer, og som blev behandlet med andre immunsuppressiva end mycophenolatomofetil.
- Baseret på litteratur rapporter forekom misdannelser hos 23 til 27% af levendefødte børn, hvor moderen var eksponeret for mycophenolatomofetil under graviditet (sammenlignet med 2 til 3% hos levendefødte børn i hele populationen og ca. 4 til 5% hos patienter, der havde gennemgået en transplantation af solide organer, og som blev behandlet med andre immunsuppressiva end mycophenolatomofetil).

Efter markedsføring er der observeret medfødte misdannelser, herunder rapporter om multiple misdannelser hos børn af patienter, som under graviditeten var blevet behandlet med CellCept i kombination med andre immunsuppressiva. Følgende misdannelser blev hyppigst rapporteret:

- abnormiteter i ørerne (f.eks. abnormt formet eller manglende ydre øre), tillukning af øregangen (mellemøret);
- misdannelser i ansigtet såsom læbespalte, ganespalte, mikrognati og hypertelorisme;
- abnormiteter i øjnene (f.eks. coloboma);
- medfødt hjertesygdom såsom atriale og ventrikulære septum defekter;
- misdannelser af fingre (f.eks. polydaktyli, syndaktyli);
- trakeo-øsofageale misdannelser (f.eks. øsofagusatresi);
- misdannelser i nervesystemet såsom rygmarvsbrok;
- renale abnormiteter.

Derudover har der været enkelte rapporter om følgende misdannelser:

- mikroftalmi;
- medfødt plexus choriodeus-cyste;
- septum pellucidum agenesi;
- nervus olfactorius agenesi.

Dyrestudier har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Amning

Det er påvist, at mycophenolatmofetil udskilles i mælken hos diegivende rotter. Det vides ikke om dette lægemiddel udskilles i human mælk. På grund af risikoen for alvorlige bivirkninger af mycophenolatmofetil hos ammende spædbørn, er CellCept kontraindiceret hos ammende mødre (se pkt. 4.3).

Mænd

Begrænset klinisk evidens indikerer ikke en øget risiko for misdannelser eller abort efter faderens eksponering for mycophenolatmofetil.

MPA er et stærkt teratogen. Det vides ikke, om MPA findes i sæd. Beregninger baseret på dyremodeller viser, at den maksimale mængde af MPA, der potentielt kunne overføres til kvinden, er så lav, at det sandsynligvis ikke vil have effekt. Mycophenolat har vist sig at være genotoksisk i dyrestudier ved koncentrationer, der kun overstiger de menneskelige terapeutiske eksponeringer med små marginer, således at risikoen for genotoksiske virkninger på sædceller ikke helt kan udelukkes.

Derfor anbefales det som sikkerhedsforanstaltning, at seksuelt aktive mandlige patienter eller deres kvindelige partnere anvender pålidelig antikonception under behandling af den mandlige patient og i mindst 90 dage efter ophør af mycophenolatmofetil. Kvalificeret sundhedspersonale bør gøre mandlige patienter med reproduktivt potentiale opmærksomme på og tale med dem om de potentielle risici ved at blive far til et barn.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Den farmakodynamiske profil og de rapporterede uønskede reaktioner peger på, at en påvirkning er usandsynlig.

4.8 Bivirkninger

Følgende bivirkninger omfatter bivirkninger fra de kliniske studier

De vigtigste bivirkninger i forbindelse med administrationen af CellCept i kombination med ciclosporin og kortokosteroider omfatter diarré, leukopeni, sepsis og opkastning, og der er tegn på større hyppighed af visse typer infektioner (se pkt. 4.4).

Maligniteter

Patienter, der får immunsuppressiv behandling med kombinationer af lægemidler, inklusive CellCept, har forøget risiko for at udvikle lymfomer og andre maligne lidelser, især i huden (se pkt. 4.4). I kontrollerede kliniske studier hos nyre- (2 g data), hjerte- og levertransplanterede patienter som kontrolleredes i mindst 1 år udvikledes lymfoproliferativ sygdom eller lymfomer hos 0,6 % af de patienter som fik CellCept (2 eller 3 g daglig) sammen med andre immunsuppressive stoffer. Non-melanom hudcancer indtraf hos 3,6 % af patienterne og andre maligniteter hos 1,1 %. Sammenlignet med data efter 1 år viste sikkerhedsdata for 3 år ingen uventede ændringer mht. hyppighed af malignitet hos nyre- og hjertetransplanterede patienter. Levertransplanterede patienter fulgtes i mindst 1 år, men i mindre end 3 år.

Opportunistiske infektioner

Alle transplanterede patienter har forhøjet risiko for opportunistiske infektioner, idet risikoen øges med stigende immunsuppressiv belastning (se pkt. 4.4). I kontrollerede kliniske studier hos nyre- (2 g data), hjerte- og levertransplanterede patienter, som blev fulgt i mindst 1 år, var de almindeligste opportunistiske infektioner hos patienter, som fik CellCept (2 g eller 3 g daglig) sammen med andre immunsupprimerende stoffer, mukokutane candidainfektioner, CMV-viræmi/syndrom og herpes simplex-infektioner. Andelen af patienter med CMV-viræmi/syndrom var 13,5 %.

Pædiatrisk population

I et klinisk studie, som rekrutterede 92 børn i alderen 2-18 år, og som fik 600 mg/m² mycophenolatmofetil oralt to gange daglig, var typen og hyppigheden af bivirkninger generelt den samme som dem, der observeredes hos voksne patienter, som fik 1 g CellCept to gange daglig. Imidlertid var følgende behandlingsrelaterede bivirkninger hyppigere i den pædiatriske population, især hos børn under 6 år, sammenlignet med voksne: diarré, sepsis, leukopeni, anæmi og infektion.

Ældre

Ældre patienter (≥ 65 år) har i almindelighed større risiko for bivirkninger pga. immunsuppression. Ældre patienter, som får CellCept som led i et immunsuppressivt kombinationsregime, kan have større risiko for bivirkninger såsom visse infektioner (inklusive vævsinvasiv sygdom forårsaget af cytomegalovirus) og muligvis gastrointestinal blødning og lungeødem, sammenlignet med yngre individer.

Andre bivirkninger

Bivirkninger, som var ”sandsynligt relateret” eller ”muligt relateret” til CellCept, og som rapporteredes hos ≥ 1/10 og hos ≥ 1/100 til < 1/10 af de patienter, der blev behandlet med CellCept i de kontrollerede kliniske studier med nyre- (2 g data), hjerte- og levertransplanterede patienter er anført i den følgende tabel:

Bivirkninger, som var ”sandsynligt relateret” eller ”muligt relateret” til CellCept, og som rapporteredes hos patienter, som blev behandlet med CellCept i kombination med ciclosporin og kortikosteroider i de kliniske nyre-, hjerte- og leverstudier

Inden for hver systemorganklasse er bivirkninger opstillet efter frekvens under anvendelse af følgende kategorier: meget almindelig (≥ 1/10); almindelig (≥ 1/100 til < 1/10); ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100); sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000); meget sjælden (< 1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver frekvensgruppering er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed.

Systemorganklasse		Bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme	Meget almindelig	Sepsis, gastrointestinal candidiasis, urinvejsinfektioner, herpes simplex, herpes zoster
	Almindelig	Pneumoni, influenza, infektion i lufttrøret, respiratorisk moniliasis, gastrointestinal infektion, candidiasis, gastroenteritis, infektion, bronkitis, pharyngitis, sinusitis, svampeinfektion i huden, hud candidiasis, vaginal candidiasis, rhinitis
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)	Meget almindelig	-
	Almindelig	Hudkræft, benignt neoplasme af huden
Blod og lymfesystem	Meget almindelig	Leukopeni, trombocytopeni, anæmi
	Almindelig	Pancytopeni, leukocytose

Systemorganklasse		Bivirkninger
Metabolisme og ernæring	Meget almindelig	-
	Almindelig	Acidose, hyperkaliæmi, hypokaliæmi, hyperglykæmi, hypomagnesæmi, hypocalcæmi, hyperkolesterolæmi, hyperlipæmi, hypofosfatæmi, hyperurikæmi, arthritis urica, anoreksi
Psykiske forstyrrelser	Meget almindelig	-
	Almindelig	Agitation, konfusion, depression, angst, abnorm tankevirksomhed, insomnia
Nervesystemet	Meget almindelig	-
	Almindelig	Kramper, hypertoni, tremor, somnolens, muskelsvaghed, svimmelhed, hovedpine, paræstesier, smagsforstyrrelser
Hjerte	Meget almindelig	-
	Almindelig	Takykardi
Vaskulære sygdomme	Meget almindelig	-
	Almindelig	Hypotension, hypertension, vasodilatation
Luftveje, thorax og mediastinum	Meget almindelig	-
	Almindelig	Pleural effusion, dyspnø, hoste
Mave-tarmkanalen	Meget almindelig	Opkastning, abdominalsmerter, diarré, kvalme
	Almindelig	Gastrointestinal blødning, peritonitis, ileus, colitis, mavesår, ulcus duodeni, gastritis, oesophagitis, stomatitis, obstipation, dyspepsi, flatulens, opstød
Lever og galdeveje	Meget almindelig	-
	Almindelig	Hepatitis, icterus, hyperbilirubinæmi
Hud og subkutane væv	Meget almindelig	-
	Almindelig	Hud hypertrofi, udslæt, acne, alopeci
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig	-
	Almindelig	Arthralgi
Nyrer og urinveje	Meget almindelig	-
	Almindelig	Nedsat nyrefunktion
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	-
	Almindelig	Ødemer, feber, kulderystelser, smerter, utilpashed, asteni
Undersøgelser	Meget almindelig	-
	Almindelig	Forhøjede leverenzymmer, forhøjet serum-creatinin, forhøjet laktatdehydrogenase, forhøjet serum-carbamid, forhøjede basiske phosphataser, vægttab

Note: 501 (2 g CellCept daglig), 289 (3 g CellCept daglig) og 277 (2 g i.v./3 g oral CellCept daglig) patienter i fase III studier blev behandlet med henblik på forebyggelse af afstødelse efter henholdsvis nyre-, hjerte- og levertransplantation.

Følgende bivirkninger omfatter bivirkninger fra erfaringer efter markedsføring

De bivirkninger, som er indberettet om CellCept efter markedsføringen svarer til dem, som er set i de kontrollerede kliniske nyre-, hjerte- og levertransplantationsstudier. Andre bivirkninger, som er indberettet efter markedsføringen beskrives nedenfor, med frekvenserne angivet i parentes, hvis de er kendt.

Mave-tarmkanalen

Gingival hyperplasi ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), colitis inklusive cytomegalovirus colitis, ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), pancreatitis, ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og intestinal villøs atrofi.

Infektioner

Alvorlige, livstruende infektioner inklusive meningitis, endocarditis, tuberkulose og atypisk mycobakteriel infektion. Tilfælde af BK-virus associeret med nefropati såvel som tilfælde af JC-virus associeret med progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) er blevet rapporteret hos patienter, der behandles med immunsuppressiva herunder CellCept.

Agranulocytose ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) og neutropeni er rapporteret; derfor tilrådes regelmæssig monitorering af patienter i behandling med CellCept (se pkt. 4.4). Der har været indberetninger om aplastisk anæmi og knoglemarvsdepression hos patienter behandlet med CellCept, hvor nogle har været dødelige.

Blod og lymfesystem

Tilfælde af *pure red cell aplasia* (PRCA) er rapporteret hos patienter, behandlet med CellCept (se pkt 4.4)

Isolerede tilfælde af abnorm neutrofil morfologi, inklusive den erhvervede Pelger-Huet anomali, er observeret hos patienter, som er behandlet med CellCept. Ændringerne er ikke associerede med en svækket neutrofil funktion. Hæmatologiske blodanalyser antyder, at disse ændringer er et ”venstre skift” i modenhed af neutrofilerne. Sådant et blodbillede kan fejlagtigt blive tolket som et tegn på infektion hos immunsupprimerede patienter, som dem der behandles med CellCept.

Hypersensitivitet

Hypersensitive reaktioner, herunder angioneurotisk ødem og anafylaktiske reaktioner, er blevet rapporteret.

Graviditet, puerperium og den perinatale periode

Der er rapporteret tilfælde af spontane aborter hos patienter, som har været eksponeret for mycophenolatmofetil, hovedsagelig i første trimester, se pkt. 4.6.

Medfødte misdannelser

Efter markedsføring er der blevet observeret medfødte misdannelser hos børn af patienter, der har været eksponeret for CellCept i kombination med andre immunsuppressiva, se pkt. 4.6

Luftveje, thorax og mediastinum

Der er rapporteret om enkelte tilfælde af interstitiel lungesygdom og lungefibrose hos patienter, som fik Cellcept i kombination med andre immunsuppressiva. Nogle af tilfældene var dødelige. Der er også rapporteret bronkiektasi hos børn og voksne (hyppighed ukendt).

Immunsystemet

Hypogammaglobulinæmi er rapporteret hos patienter, der har fået Cellcept i kombination med andre immunsuppressiva (hyppighed ukendt).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#)**.

4.9 Overdosering

Der er modtaget rapporter om overdosering med mycophenolatmofetil fra kliniske studier og efter markedsføring. I adskillige af disse tilfælde blev der ikke rapporteret bivirkninger. I de tilfælde af overdosis, hvor der var bivirkninger, fandtes disse at være indenfor den kendte sikkerhedsprofil for lægemidlet.

Det forventes, at en overdosis af mycophenolatmofetil muligvis kan medføre oversuppression af immunsystemet og dermed forøge modtageligheden over for infektioner og knoglemarvsdepression (se pkt. 4.4). Hvis der udvikles neutropeni, skal administrationen af CellCept afbrydes eller dosis nedsættes (se pkt. 4.4).

Hæmodialyse forventes ikke at kunne fjerne klinisk signifikante mængder MPA eller MPAG. Galdesyrebindende stoffer, som colestyramin, kan fjerne MPA ved at nedsætte den enterohepatiske recirkulation af stoffet (se pkt. 5.2).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: immunsuppressive midler, ATC kode L04AA06

Virkningsmekanisme

Mycophenolatmofetil er 2-morpholinoethyl-esteren af MPA. MPA er en potent, selektiv, ikke-kompetitiv og reversibel inhibitor af inosin-monophosphat-dehydrogenase og hæmmer derfor *de novo*-vejen for en guanosin-nucleotid-syntese uden inkorporering i DNA. Da T- og B-lymfocytter i deres prolifération, i modsætning til andre celletyper, der kan anvende alternative veje, er helt afhængige af en *de novo*-syntese af puriner, har MPA en mere potent cytostatisk virkning på lymfocytter end på andre celler.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter oral administration gennemgår mycophenolatmofetil en hurtig og udstrakt absorption og fuldstændig præsystemisk metabolisme til den aktive metabolit, MPA. Som vist ved suppression af akut afstødning efter nyretransplantation er den immunsuppressive virkning af CellCept korreleret til MPA-koncentrationen. Oral mycophenolatmofetils gennemsnitlige biotilgængelighed, baseret på MPA-AUC, er 94 % i forhold til i.v. mycophenolatmofetil. Føde har ingen effekt på absorptionen (MPA-AUC) af mycophenolatmofetil, når det gives i doser på 1,5 g to gange daglig til nyretransplanterede patienter. MPA C_{max} var dog nedsat med 40 % i nærvær af føde. Mycophenolatmofetil kan ikke måles systemisk i plasma efter oral administration.

Fordeling

Som et resultat af det enterohepatiske kredsløb observeres sekundære stigninger i plasma-koncentrationen af MPA sædvanligvis omkring 6-12 timer efter indgift. En reduktion af MPA-AUC på ca. 40 % er associeret til den samtidige administration af colestyramin (4 g tre gange daglig), hvilket indikerer, at der er en betragtelig enterohepatisk recirkulation.

Ved klinisk relevante koncentrationer er ca. 97 % af MPA bundet til plasmaalbumin.

Biotransformation

MPA metaboliseres hovedsageligt af glukuronyltransferase (isoform UGT1A9) til et inaktivt phenolglukuronid af MPA (MPAG). *In vivo* bliver MPAG omdannet tilbage til frit MPA via det enterohepatiske kredsløb. Et acylglukuronid (AcMPAG) bliver også dannet i mindre omfang. AcMPAG er farmakologisk aktiv og mistænkes for at være ansvarlig for nogle af mycophenolatmofetils bivirkninger (diarré, leukopeni).

Elimination

Ubetydelige mængder af stoffet udskilles som MPA (< 1 % af dosis) i urinen. Oral administration af radioaktivt mærket mycophenolatmofetil resulterede i fuldstændig genfindning af den administrerede dosis med 93 % af den administrerede dosis genfundet i urinen og 6 % genfundet i fæces. Det meste (ca. 87 %) af den administrerede dosis udskilles i urinen som MPAG.

MPA og MPAG i kliniske koncentrationer fjernes ikke ved hæmodialyse. Ved høje MPAG-plasmakoncentrationer (> 100 µg/ml) fjernes dog mindre mængder MPAG.

Galdesyrekompleksdannere såsom colestyramin, reducerer MPAs AUC ved at interferere med det enterohepatiske kredsløb af lægemidlet (se pkt. 4.9).

MPAs fordeling afhænger af adskillige transportører. Organisk aniontransporterende polypeptider (OAT'er) og *multidrug resistance protein 2* (MRP2) er involverede i fordelingen af MPA; OATP isoformer, MRP2 og brystcancer-resistent protein er transportører som er associeret med glukuroniders galdesekretion. *Multidrug resistance protein 1* (MRP1) er ligeledes i stand til at transportere MPA, men synes at være begrænset til absorptionsprocessen. I nyrerne kan MPA og dets metabolitter i vidt omfang interagere med renale organisk aniontransportører.

I den tidlige posttransplantationsperiode (< 40 dage efter transplantationen) var den gennemsnitlige MPA-AUC hos nyre-, hjerte- og levertransplanterede patienter ca. 30 % lavere og C_{\max} ca. 40 % lavere sammenlignet med den sene posttransplantationsperiode (3 – 6 måneder efter transplantationen).

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

I et enkelt-dosis studie (6 personer per gruppe) blev middelværdi for plasma MPA-AUC hos personer med svær, kronisk nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationsrate < 25 ml/min/1,73 m²) observeret til 28-75 % højere i forhold til middelværdierne hos normale, sunde personer eller personer med let nedsat nyrefunktion. Middelværdien af MPAG-AUC efter en enkelt dosis var 3-6 gange højere hos personer med svært nedsat nyrefunktion end hos personer med let nedsat nyrefunktion eller normale, sunde personer svarende til den kendte renale udskillelse af MPAG. Indgift af flere doser af mycophenolatmofetil til patienter med svær, kronisk nedsat nyrefunktion er ikke blevet undersøgt. Der er ingen tilgængelige data for hjerte- eller levertransplanterede patienter med svær kronisk nedsat nyrefunktion.

Forsinket renal transplantatfunktion

Hos patienter med forsinket renal transplantatfunktion post-transplantativt var middelværdi for MPA-AUC_{0-12 timer} sammenlignelig med, hvad man så hos posttransplantations-patienter uden forsinket transplantatfunktion. Middelværdien for plasma-MPAG-AUC_{0-12 timer} var 2-3 gange højere end hos post-transplantationspatienter uden forsinket transplantatfunktion. Der kan være en forbigående stigning i den frie fraktion og i koncentrationen af plasma-MPA hos patienter med forsinket renal transplantatfunktion. Justering af CellCept-dosis er ikke nødvendig.

Leverinsufficiens

Hos frivillige med alkoholisk cirrhose var de hepatiske MPA glukuronideringsprocesser forholdsvis upåvirkede af den hepatiske parenkym sygdom. Virkningen af hepatisk sygdom på denne proces afhænger sandsynligvis af den enkelte sygdom. Imidlertid kan hepatisk sygdom med overvejende biliær skade som f.eks. primær biliær cirrhose vise en anden virkning.

Pædiatrisk population

Farmakokinetiske parametre evalueredes hos 49 nyretransplanterede børn (2-18 år), som fik 600 mg/m² mycophenolatmofetil oralt to gange daglig. Med denne dosis opnåedes MPA AUC værdier svarende til hos voksne, nyretransplanterede patienter, som fik 1 g CellCept to gange daglig i den tidlige og sene posttransplantationsperiode. MPA-AUC-værdier mellem aldersgrupper var sammenlignelige i den tidlige og sene posttransplantationsperiode.

Ældre

Farmakokinetikken hos ældre (≥ 65 år) er ikke systematisk undersøgt.

Patienter som tager orale kontrceptiva

Et studie om samtidig administration af CellCept (1 g 2 gange daglig) og orale kontrceptiva af kombinationstypen indeholdende ethinylestradiol (0,02-0,04 mg) og levonorgestrel (0,05-0,15 mg), desogestrel (0,15 mg) eller gestoden (0,05 –0,10 mg) hos 18 ikke-transplanterede kvinder (som ikke fik andre immunsuppressiva) i 3 konsekutive menstruationscykler viste ingen klinisk relevant påvirkning af CellCept på den ovulationshæmmende virkning af de orale kontrceptiva. Serumniveauet af LH, FSH og progesteron blev ikke signifikant påvirket. Farmakokinetikken af orale kontrceptiva påvirkedes ikke af samtidig administration af CellCept (se også pkt. 4.5).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I forsøgsmodeller var mycophenolatmofetil ikke tumordannende. Den i dyre carcinogenicitetsstudier højest testede dosis resulterede i ca. 2 - 3 gange den systemiske eksponering (AUC eller C_{max}) der er observeret hos nyretransplanterede patienter der fik den anbefalede kliniske dosis på 2 g daglig og 1,3 - 2 gange den systemiske eksponering (AUC eller C_{max}) observeret hos hjertetransplanterede patienter der fik den anbefalede kliniske dosis på 3 g daglig.

To genotoksicitets tests (*in vitro* muselymfom test og *in vivo* museknoglemarvs-mikronucleus- test) viste, at mycophenolatmofetil potentielt kan forårsage kromosomaberrationer. Det kan skyldes den farmakodynamiske effekt, dvs. hæmning af nukleotidsyntesen i sensitive celler. Andre *in vitro* tests for genmutation kunne ikke påvise genotoksisk aktivitet.

Mycophenolatmofetil havde ingen effekt på fertiliteten hos hanrotter i orale doser op til 20 mg/kg/dag. Den systemiske eksponering af denne dosis repræsenterer 2 - 3 gange den kliniske eksponering ved den anbefalede kliniske dosis på 2 g daglig til nyretransplanterede patienter og 1,3 - 2 gange den kliniske eksponering ved den anbefalede kliniske dosis på 3 g daglig til hjertetransplanterede patienter. I et studie af fertilitet og reproduktion udført på hunrotter forårsagede orale doser på 4,5 mg/kg/dag misdannelser (inkl. anophthalmi, agnathi og hydrocephalus) hos det første generationsafkom ved fravær af maternel toksicitet. Den systemiske eksponering af denne dosis var ca. 0,5 gange den kliniske eksponering af den anbefalede kliniske dosis på 2 g daglig til nyretransplanterede patienter og ca. 0,3 gange den kliniske eksponering ved den anbefalede kliniske dosis på 3 g daglig til hjertetransplanterede patienter. Der var ingen tydelig påvirkning af fertilitets- og reproduktionsparametre hos moderdyrene og den følgende generation.

Ved teratologiske studier på rotter og kaniner forekom der føtal resorption og misdannelser hos rotter ved 6 mg/kg/dag (inkl. anophthalmi, agnathi og hydrocephalus) og hos kaniner ved 90 mg/kg/dag (inkl. kardiovaskulære og nyre anomalier, såsom cordis ectopia og ectopiske nyrer og diafragma og umbilical brok) med fravær af maternel toksicitet. Den systemiske eksponering på disse niveauer er omtrent lig med eller mindre end 0,5 gange den kliniske eksponering ved den anbefalede dosis på 2 g daglig til nyretransplanterede patienter og ca. 0,3 gange den kliniske eksponering ved den anbefalede kliniske dosis på 3 g daglig til hjertetransplanterede patienter (se pkt. 4.6).

De hæmopoietiske og lymfoide organsystemer var de første primære organer der blev afficeret i de toksikologiske studier der blev foretaget med mycophenolatmofetil på rotter, mus, hunde og aber. Disse effekter forekom ved systemiske eksponeringsniveauer som er lig med eller mindre end de kliniske niveauer ved den anbefalede dosis på 2 g daglig til nyretransplanterede patienter. Gastrointestinale virkninger observeredes hos hunde ved systemiske niveauer lig med eller mindre end det kliniske niveau ved den anbefalede dosis. Dehydreringslignende gastrointestinale- og nyrepåvirkninger observeredes også hos aber ved de højeste doser (systemiske niveauer lig med eller større end kliniske niveauer). Den ikke-kliniske toksikologiske profil af mycophenolatmofetil forekommer i overensstemmelse med bivirkninger observerede i de humane kliniske studier som nu fremviser bivirkningsdata der er mere relevante for en patientpopulation (se pkt. 4.8).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

CellCept kapsler

pregelatineret majsstivelse
croscarmellose
polyvidon (K-90)
magnesiumstearat

Kapselskaller

gelatine
indigotin (E132)
gul jernoxid (E172)
rød jernoxid (E172)
titandioxid (E171)
sort jernoxid (E172)
kaliumhydroxid
shellac

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C. Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

CellCept 250 mg kapsler: 1 pakning indeholder 100 kapsler (blisterkort med 10 kapsler).
1 pakning indeholder 300 kapsler (blisterkort med 10 kapsler).

Begge pakningsstørrelser er ikke nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første tilladelse: 14. februar 1996

Dato for seneste fornyelse af tilladelsen: 13. marts 2006

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om CellCept findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

CellCept 500 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas indeholder 500 mg mycophenolatmofetil (som hydrochlorid).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

CellCept 500 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning, skal rekonstitueres og yderligere fortyndes med 5 % glucose intravenøs infusionsvæske før indgift til patienten. (Se pkt. 6.6).

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

CellCept 500 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning, er, i kombination med ciclosporin og kortikosteroider, indiceret til forebyggelse af akut transplantatafstødning hos patienter, der modtager allogene nyre- eller levertransplantater.

4.2 Dosering og administration

Behandling med CellCept bør påbegyndes og fortsættes af specialister med særligt kendskab til transplantationer.

FORSIGTIGHEDSREGEL: CELLCEPT I.V. OPLØSNING MÅ IKKE GIVES SOM EN HURTIG INJEKTION ELLER SOM EN BOLUSINJEKTION.

Dosering

CellCept 500 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning, er en alternativ doseringsform til CellCept orale formuleringer (kapsler, tabletter og pulver til oral suspension), som kan gives i op til 14 dage. Den første dosis CellCept 500 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning, bør gives inden for 24 timer efter transplantationen.

Nyretransplantation

Den anbefalede dosis til nyretransplanterede patienter er 1 g to gange daglig (en døgndosis på 2 g).

Levertransplantation

Den anbefalede dosis CellCept til infusion til levertransplanterede patienter er 1 g to gange daglig (en døgndosis på 2 g). CellCept skal gives intravenøst i de 4 første dage efter en levertransplantation og herefter skal oral administration påbegyndes så snart det tåles. Den anbefalede orale CellCept dosis til levertransplanterede patienter er 1,5 g to gange daglig (en døgndosis på 3 g).

Anvendelse hos særlige populationer

Pædiatrisk population

Sikkerhed og virkning af CellCept til infusion hos pædiatriske patienter er ikke fastslået. Der er ingen farmakokinetiske data for nyretransplanterede børn. Der findes ingen data for levertransplanterede børn.

Ældre

Den anbefalede dosis på 1 g administreret to gange daglig til nye- eller levertransplanterede patienter er passende til ældre.

Nedsat nyrefunktion

Hos nyretransplanterede patienter med svær kronisk nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationsrate < 25 ml/min/1,73 m²), bortset fra perioden umiddelbart efter transplantationen, skal doser på mere end 1 g administreret to gange daglig undgås.

Desuden skal disse patienter observeres omhyggeligt. Dosisregulering er ikke nødvendig hos patienter, der oplever forsinket nyretransplantatfunktion post-operativt (se pkt. 5.2). Der findes ingen data om levertransplanterede patienter med svær, kronisk nedsat nyrefunktion.

Svært nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos nyretransplanterede patienter med svær leverparenkymlidelse.

Behandling under afstødningsepisoder

Mycophenolsyre (MPA) er den aktive metabolit af mycophenolatmofetil. Afstødning af nyretransplantat medfører ingen ændringer af MPA's farmakokinetik; dosisreduktion eller afbrydelse af CellCept er ikke nødvendig. Der findes ingen farmakokinetiske data for afstødning af levertransplantat.

Administration

Efter rekonstitution til en koncentration på 6 mg/ml skal CellCept 500 mg pulver til infusionsvæske gives som langsom intravenøs infusion over en periode på 2 timer via en perifer eller central vene. (Se pkt. 6.6).

Sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages før håndtering og administration af lægemidlet.

Da mycophenolatmofetil har udvist teratogen virkning hos rotter og kaniner, skal det undgås, at hud og slimhinder kommer i direkte kontakt med tørt pulver og opløsninger af CellCept 500 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske undgås. Vask omhyggeligt med sæbe og vand og skyl øjnene med rent vand, hvis en sådan kontakt forekommer.

For instruktioner om rekonstitution og fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- CellCept må ikke anvendes til patienter med overfølsomhed over for mycophenolatmofetil, mycophenolsyre eller et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 Der er observeret overfølsomhedsreaktioner over for CellCept (se pkt. 4.8).
- CellCept må ikke anvendes hos fertile kvinder, som ikke anvender højeffektiv prævention (se pkt. 4.6).
- CellCept-behandling må ikke initieres hos fertile kvinder uden at en negativ graviditetstest foreligger, for at udelukke en uønsket anvendelse under graviditet (se pkt. 4.6).
- CellCept må ikke anvendes under graviditet, medmindre der ikke findes en hensigtsmæssig alternativ behandling til at forhindre afstødning af transplantatet (se pkt. 4.6).

- CellCept må ikke anvendes til ammende kvinder (se pkt. 4.6)

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Neoplasmer

Patienter, der får immunsuppressiv behandling med kombinationer af lægemidler, som inkluderer CellCept, har forøget risiko for at udvikle lymfomer og andre maligne lidelser, især i huden (se pkt. 4.8). Risikoen synes snarere at være relateret til intensiteten og varigheden af immunsuppression end til brugen af et bestemt middel. For at minimere risikoen for hudkræft må det generelt tilrådes, at udsættelse for sollys og UV-lys begrænses ved, at der bæres beskyttende beklædning, og ved at der anvendes en solblokker med en høj beskyttelsesfaktor.

Infektioner

Patienter, som bliver behandlet med immunsuppressiva herunder CellCept, har en øget risiko for opportunistiske infektioner (bakteriel, svampe, viral og protozoel), dødelige infektioner og sepsis (se pkt. 4.8). Sådanne infektioner inkluderer latent viral reaktivering, såsom hepatitis B- eller hepatitis C-reaktivering og infektioner forårsaget af polyomavira (BK-virus associeret med nefropati, JC-virus associeret med progressiv multifokal leukoencefalopati PML). Tilfælde af hepatitis, som skyldes reaktivering af hepatitis B eller hepatitis C, er rapporteret hos smittebærere behandlet med immunsuppressiva. Disse infektioner er ofte forbundet med en høj samlet immunsuppressiv belastning og kan forårsage alvorlige eller dødelige tilstande. Lægen skal overveje dette som differentialdiagnose hos immunsupprimerede patienter med svækket nyrefunktion eller neurologiske symptomer.

Der er rapporteret hypogammaglobulinæmi i forbindelse med tilbagevendende infektioner hos patienter, der har fået CellCept i kombination med andre immunsuppressiva. I nogle af disse tilfælde blev serum-IgG normaliseret, når Cellcept blev erstattet af alternative immunsuppressiva. Patienter i behandling med CellCept, der får tilbagevendende infektioner, skal have målt serum-immunoglobuliner. I tilfælde af vedvarende, klinisk relevant hypogammaglobulinæmi skal passende kliniske tiltag overvejes under hensyntagen til den potente cytostatiske virkning, mycophenolsyre har på T- og B-lymfocytter.

Der er publicerede tilfælde af bronkiektasi hos voksne og børn, der har fået Cellcept i kombination med andre immunsuppressiva. I nogle af disse tilfælde sås forbedringer i de respiratoriske symptomer, når Cellcept blev erstattet af alternative immunsuppressiva. Risikoen for bronkiektasi kan være knyttet til hypogammaglobulinæmi eller til direkte påvirkning af lungerne. Der er også rapporteret enkelte tilfælde af interstitiel lungesygdom og lungefibrose, som i nogle tilfælde var dødelige (se pkt. 4.8). Det anbefales at undersøge patienter, som udvikler vedvarende pulmonale symptomer, såsom hoste og dyspnø.

Blod og immunsystem

Patienter som får CellCept skal kontrolleres for neutropeni, som kan være relateret til CellCept, samtidig medicin, virale infektioner eller kombinationer af disse årsager. Patienter, som får CellCept, skal have foretaget fuldstændig blodtælling ugentlig i den første måned, to gange månedligt i anden og tredje behandlingsmåned og derefter månedligt i det første år. Hvis der optræder neutropeni (det absolutte neutrofilocyttal $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$), skal behandlingen med CellCept måske afbrydes eller stoppes.

Tilfælde af *pure red cell aplasia* (PRCA) er blevet rapporteret hos patienter i behandling med CellCept i kombination med andre immunsuppressiva. Mekanismen for mycophenolatmofetil induceret PRCA er ukendt. PRCA kan forsvinde ved reduktion af dosis eller ved ophør af CellCept behandling. Ændringer i behandlingen med Cellcept må kun foretages under tilstrækkelig overvågning af den transplanterede patient, så risikoen for afstødning af transplantatet minimeres (se pkt 4.8).

Patienter, som får CellCept, skal informeres om straks at indberette alle tegn på infektion, uventede blodudtrædninger, blødning eller andre manifestationer på knoglemarvsdepression.

Patienterne skal underrettes om at under behandling med CellCept, kan vaccinationer være mindre effektive og levende svækkede vacciner bør undgås (se pkt. 4.5). Vaccination mod influenza kan være af værdi. Receptudstedere bør henvise til nationale retningslinier for influenzavaccination.

Mave-tarmkanalen

CellCept er blevet ledsaget af en højere incidens af bivirkninger fra fordøjelsessystemet inklusiv sjældne tilfælde af sår, blødning og perforation fra mavetarmkanalen. CellCept bør gives med forsigtighed til patienter svær, aktiv sygdom i fordøjelsessystemet.

CellCept er en IMPDH-hæmmer (inosinmonofosfatdehydrogenase-hæmmer). Det bør undgås til patienter med sjælden arvelig på hypoxantin-guanin-fosforibosyltransferase (HGPRT) såsom Lesch-Nyhan og Kelley-Seegmiller syndrom.

Interaktioner

Der skal udvises forsigtighed ved skift fra kombinationsbehandling indeholdende immunsuppressiva som interfererer med MPAs enterohepatiske kredsløb, f.eks. ciclosporin, til andre som ikke interfererer, f.eks. tacrolimus, sirolimus, belatacept, eller omvendt, da dette kan ændre eksponeringen af MPA. Lægemidler som påvirker MPAs enterohepatiske kredsløb (f.eks. colestyramin, antibiotika) bør anvendes med forsigtighed, da de potentielt kan reducere plasmaniveauet og virkningen af CellCept (se også pkt. 4.5). Terapeutisk lægemiddelovervågning af MPA kan være hensigtsmæssigt ved skift i kombinationsbehandling (f.eks. fra ciclosporin til tacrolimus eller omvendt) eller for at sikre tilstrækkelig immunosuppression hos patienter med høj immunologisk risiko (f.eks. risiko for afstødning, behandling med antibiotika).

CellCept bør ikke administreres sammen med azathioprin, da en sådan samtidig administration ikke er blevet undersøgt.

Risiko-/fordel forholdet ved anvendelse af mycophenolatmofetil i kombination med sirolimus er ikke blevet klarlagt (se også pkt. 4.5).

Særlige populationer

Ældre patienter kan have større risiko for bivirkninger, såsom visse infektioner (inklusiv vævsinvasiv sygdom forårsaget af cytomegalovirus) og muligvis gastrointestinal blødning og lungeødem, sammenlignet med yngre patienter (se pkt. 4.8).

Teratogen virkning

Mycophenolat har en potent teratogen virkning hos mennesker. Spontane aborter (frekvens på 45% til 49%) og medfødte misdannelser (estimeret frekvens på 23% til 27%) er blevet rapporteret efter mycophenolatmofetil eksponering under graviditet. Derfor er CellCept kontraindiceret under graviditet, medmindre der ikke findes en hensigtsmæssig alternativ behandling til at forhindre afstødning af transplantatet. Kvinder i den fødedygtige alder skal informeres om risici og følge anbefalingerne angivet under pkt. 4.6 (f.eks. prævention, graviditetstests) før, under og efter behandling med CellCept. Lægen skal sikre, at kvinder, som tager mycophenolat, forstår risikoen for skader hos barnet, nødvendigheden af sikker prævention og nødvendigheden af at kontakte lægen straks, hvis der er risiko for graviditet.

Antikonception (se pkt. 4.6)

På grund af robust klinisk evidens, der viser en høj risiko for abort og medfødte misdannelser, når mycophenolatmofetil anvendes under graviditet, skal graviditet under behandlingen undgås. Derfor

skal fertile kvinder anvend mindst én pålidelig form for antikonception (se pkt. 4.3), inden behandling med CellCept påbegyndes, under behandlingen og i seks uger efter behandlingsophør, med mindre seksuel afholdenhed er den valgte form for prævention. Samtidig brug af to komplementære former for antikonception fortrækkes for at minimere risikoen for svigt i prævention og utilsigtet graviditet.

For antikonceptionelle råd til mænd, se pkt. 4.6.

Uddannelsesmateriale

Indehaveren af markedsføringstilladelsen vil sikre uddannelsesmateriale til sundhedspersonale, for at hjælpe patienter med at undgå føtal eksponering af mycophenolat og for at fremskaffe yderligere vigtig sikkerhedsinformation. Uddannelsesmateriale vil fremhæve advarsler vedrørende mycophenolats teratogenicitet, give vejledning om antikonception inden behandling initieres, og vejledning omkring nødvendigheden af graviditetstests. Lægen skal give fertile kvinder og mænd udførlig information om de teratogene risici og forholdsregler til at forebygge graviditet.

Yderligere forsigtighedsregler

Patienter må ikke donere blod under behandlingen og i mindst 6 uger efter seponering af mycophenolat. Mænd må ikke være sæddonorer under behandlingen og i mindst 90 dage efter seponering af mycophenolat.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Aciclovir

Der blev observeret højere aciclovir plasmakoncentrationer, når mycophenolatmofetil blev administreret sammen med aciclovir sammenlignet med administration af aciclovir alene. Ændringerne i MPAGs (MPAs fenoliske glukuronid) farmakokinetik (MPAG steg med 8 %) var minimale og anses ikke for klinisk signifikante. Da MPAG-plasmakoncentrationer forhøjes ved nedsat nyrefunktion, ligesom aciclovir-koncentrationerne bliver det, er der en mulighed for, at mycophenolatmofetil og aciclovir, eller dets prodrugs, f.eks. valaciclovir, vil konkurrere om den tubulære sekretion, og der kan ske yderligere forhøjelser af koncentrationerne af begge stoffer.

Lægemidler som interfererer med den enterohepatiske cirkulation (f.eks. colestyramin, ciclosporin A, antibiotika)

Der skal udvises forsigtighed med lægemidler, som interfererer med den enterohepatiske cirkulation pga. risikoen for nedsat effekt af CellCept.

Colestyramin

Efter enkelt dosis oral administration af 1,5 g mycophenolatmofetil til normale, sunde personer forbehandlet med 4 g colestyramin tre gange daglig i 4 dage var der en 40 % reduktion af MPA-AUC (se pkt. 4.4 og pkt. 5.2). Der skal udvises forsigtighed ved samtidig administration pga. risikoen for nedsat effekt af CellCept.

Ciclosporin

Ciclosporin's (CsA) farmakokinetik påvirkes ikke af mycophenolatmofetil. Derimod må en stigning i MPAs AUC på ca. 30 % forventes, hvis samtidig ciclosporinbehandling seponeres. CsA interfererer med det enterohepatiske kredsløb af MPA, resulterende i en reduceret eksponering af MPA på 30-50 % hos nyretransplanterede patienter behandlet med CellCept og CsA, sammenlignet med patienter behandlet med sirolimus eller belatacept og sammenlignelige doser CellCept (se også pkt. 4.4). Ligeledes bør der forventes ændringer i eksponeringen af MPA hos patienter, som skifter fra CsA til et af de immunsuppressiva, som ikke interfererer med MPAs enterohepatiske kredsløb.

Antibiotika, der eliminerer β -glukuronidaseproducerende bakterier i tarmene (f.eks. aminoglycosid, cephalosporin, fluorquinolon og penicillinklasser af antibiotika) kan interferere med MPAG/MPA enterohepatisk recirkulation, hvilket fører til reduceret systemisk MPA-eksponering. Oplysninger om følgende antibiotika er tilgængelige:

Ciprofloxacin eller amoxicillin plus clavulansyre

Hos nyretransplanterede patienter er der i dagene umiddelbart efter start af behandling med oral ciprofloxacin eller amoxicillin plus clavulansyre rapporteret en reduktion i præ-dosis MPA (trough) koncentrationerne på ca. 50 %. Denne effekt havde tendens til at blive mindre ved fortsat brug af antibiotika og ophøre inden for få dage efter seponering af antibiotika. Ændringen i præ-dosisniveauet viser ikke nødvendigvis et præcist billede af ændringerne i den samlede MPA-eksponering. Derfor er det normalt ikke nødvendigt at ændre dosis af CellCept, hvis der ikke er klinisk evidens for dysfunktion af transplantatet. Derimod skal der ske en tæt klinisk monitorering under behandlingskombinationen samt kort tid efter den antibiotiske behandling.

Norfloxacin og metronidazol

Der blev ikke observeret nogen signifikant interaktion hos raske frivillige, når CellCept blev administreret samtidigt med norfloxacin eller metronidazol. Kombinationen af norfloxacin og metronidazol reducerede imidlertid MPA-eksponeringen med ca. 30 % efter én CellCept-dosis.

Trimethoprim/sulfamethoxazol

Der blev ikke observeret nogen virkning på MPAs biotilgængelighed.

Lægemedler, der påvirker glukuronidering (f.eks. isavuconazol, telmisartan)

Samtidig administration af lægemidler, der hæmmer glukuronidering af MPA, kan øge MPA-eksponeringen. Forsigtighed anbefales derfor, når disse lægemidler administreres samtidigt med CellCept.

Isavuconazol

Ved samtidig administration af isavuconazol blev der observeret en stigning i MPA $AUC_{0-\infty}$ med 35%.

Telmisartan

Samtidig administration af telmisartan og CellCept resulterede i et fald i MPA koncentrationerne på ca. 30 %. Telmisartan ændrer eliminationen af MPA ved at øge expressionen af PPAR gamma (peroxisom-proliferator-aktiveret receptor gamma), hvilket resulterer i en øget UGT1A9-ekspression og -aktivitet. Der blev ikke set kliniske konsekvenser af de farmakokinetiske lægemiddelinteraktioner ved sammenligning af hyppigheden af afstødning af transplantat eller tab af transplantat eller bivirkningsprofilen mellem CellCept-patienter med og uden samtidig telmisartan-medicinering

Ganciclovir

Baseret på resultaterne fra et studie med enkelt dosis indgift af anbefalede doser af oral mycophenolatmofetil og i.v. ganciclovir og de kendte virkninger af nedsat nyrefunktion på CellCept's og ganciclovirs farmakokinetik (se pkt. 4.2), forudses det at samtidig administration af disse lægemidler (som konkurrerer om den renale tubulære ekskretionsmekanisme) vil medføre forhøjelser af MPAG- og ganciclovir-koncentrationerne. Der forudses ingen væsentlig ændring af MPA's farmakokinetik og dosisjustering af CellCept er ikke nødvendig. Hos patienter med nedsat nyrefunktion, som får CellCept og ganciclovir, eller dets prodrugs, f.eks. valganciclovir samtidig, bør dosis anbefalingerne for ganciclovir følges og patienterne bør monitoreres omhyggeligt.

Orale antikonceptionsmidler

Farmakokinetikken og farmakodynamikken af orale antikonceptionsmidler påvirkedes ikke af samtidig administration af CellCept (se også pkt. 5.2).

Rifampicin

Hos patienter, som ikke fik ciclosporin, sås ved samtidig administration af CellCept og rifampicin et fald på 18-70 % i MPA-eksponeringen ($AUC_{0-12 \text{ timer}}$). For at opretholde den kliniske effekt bør MPA-

eksponeringen overvåges, og CellCept-doserne justeres i forhold til dette, når rifampicin administreres samtidigt.

Sevelamer

Når CellCept blev administreret samtidig med sevelamer, faldt MPA- C_{max} og $AUC_{0-12 \text{ timer}}$ med henholdsvis 30 % og 25 %, dog uden at dette havde kliniske konsekvenser (f.eks. i form af transplantatafstødning). CellCept bør imidlertid administreres mindst én time før eller tre timer efter indtagelsen af sevelamer for at minimere dets indvirkning på MPA-absorptionen. Der er ingen data for administrationen af CellCept med andre phosphatbindere end sevelamer.

Tacrolimus

Hos levertransplanterede patienter, der indledningsvis blev behandlet med CellCept og tacrolimus samtidigt, blev MPAs C_{max} og AUC - CellCepts aktive metabolit - ikke signifikant påvirket af den samtidige administration af tacrolimus. I modsætning hertil blev AUC for tacrolimus øget med ca. 20 %, når flere CellCept-doser (1,5 g to gange daglig) blev givet til levertransplanterede patienter, som fik tacrolimus. Hos nyretransplanterede patienter blev tacrolimuskoncentrationen imidlertid tilsyneladende ikke påvirket af CellCept. (se også pkt. 4.4).

Levende vacciner

Levende vacciner må ikke gives til patienter med nedsat immunforsvar. Antistofresponset overfor andre vacciner kan nedsættes (se også pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

Potentielle interaktioner

Samtidig administration af probenecid og mycophenolatmofetil forhøjer MPAG's plasma-AUC 3 gange hos aber. Derfor kan andre stoffer, der vides at udskilles ved renal tubulær sekretion, konkurrere med MPAG og derved forhøje plasmakoncentrationerne af MPAG eller andre stoffer, der udskilles ved tubulær sekretion.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fødedygtige alder

Indtagelse af mycophenolat under graviditet skal undgås. Derfor skal kvinder i den fødedygtige alder anvende mindst én form for pålidelig antikonception (se pkt. 4.3), inden behandling med CellCept påbegyndes, under behandlingen og i seks uger efter behandlingsophør, medmindre seksuel afholdenhed er den valgte form for prævention. Samtidig brug af to komplementære former for prævention er foretrukket.

Graviditet

CellCept er kontraindiceret under graviditet, medmindre der ikke findes en hensigtsmæssig alternativ behandling, og for at udelukke en uønsket anvendelse under graviditet må behandling ikke initieres, uden at en negativ graviditetstest foreligger.

Når behandlingen initieres, skal fertile kvinder informeres om den øgede risiko for abort og medfødte misdannelser, og de skal vejledes omkring prævention og graviditetsplanlægning.

Før CellCept-behandlingen initieres, skal fertile kvinder have to negative graviditetstests (serum eller urin) med en sensitivitet på mindst 25 mIE/ml for at udelukke en uønsket mycophenolat-eksponering til fosteret. Det anbefales, at test nummer 2 skal udføres 8-10 dage efter den første test.

Ved modtagelse af transplantater fra afdøde donorer, kan det på grund af tidspunktet for tilgængeligheden af transplantationsorganet, ikke altid være muligt at udføre to tests 8-10 dage efter hinanden, inden behandlingen initieres. Hvis det er tilfældet, skal en graviditetstest udføres umiddelbart før behandlingen initieres og en yderligere test udføres 8-10 dage senere.

En ny graviditetstest skal udføres som klinisk indiceret (f.eks. efter rapportering af manglende antikonception). Resultaterne af alle graviditetstests skal diskuteres med patienten. Patienterne skal informeres om straks at kontakte deres læge, hvis graviditet opstår.

Mycophenolat har en potent teratogen virkning hos mennesker med en øget risiko for spontane aborter og medfødte misdannelser ved eksponering under graviditet:

- Spontane aborter er rapporteret hos 45 til 49 % af de gravide kvinder, som var eksponeret for mycophenolatmofetil, sammenlignet med en hyppighed på 12 til 33 % hos patienter, der havde gennemgået en transplantation af solide organer, og som blev behandlet med andre immunsuppressiva end mycophenolatmofetil.
- Baseret på litteratur rapporter forekom misdannelser hos 23 til 27% af levendefødte børn, hvor moderen var eksponeret for mycophenolatmofetil under graviditet (sammenlignet med 2 til 3% hos levendefødte børn i hele populationen og ca. 4 til 5% hos patienter, der havde gennemgået en transplantation af solide organer, og som blev behandlet med andre immunsuppressiva end mycophenolatmofetil).

Efter markedsføring er der observeret medfødte misdannelser, herunder rapporter om multiple misdannelser hos børn af patienter, som under graviditeten var blevet behandlet med CellCept i kombination med andre immunsuppressiva. Følgende misdannelser blev hyppigst rapporteret:

- abnormiteter i ørerne (f.eks. abnormt formet eller manglende ydre øre), tillukning af øregangen (mellemøret);
- misdannelser i ansigtet såsom læbespalte, ganespalte, mikrognati og hypertelorisme;
- abnormiteter i øjnene (f.eks. coloboma);
- medfødt hjertesygdom såsom atriale og ventrikulære septum defekter;
- misdannelser af fingre (f.eks. polydaktyli, syndaktyli);
- trakeo-øsofageale misdannelser (f.eks. øsofagusatresi);
- misdannelser i nervesystemet såsom rygmarsbrok;
- renale abnormiteter.

Derudover har der været enkelte rapporter om følgende misdannelser:

- mikroftalmi;
- medfødt plexus choriodeus-cyste;
- septum pellucidum agenesi;
- nervus olfactorius agenesi.

Dyrestudier har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Amning

Det er påvist, at mycophenolatmofetil udskilles i mælken hos diegivende rotter. Det vides ikke om dette lægemiddel udskilles i human mælk. På grund af risikoen for alvorlige bivirkninger af mycophenolatmofetil hos ammende spædbørn, er CellCept kontraindiceret hos ammende mødre (se pkt. 4.3).

Mænd

Begrænset klinisk evidens indikerer ikke en øget risiko for misdannelser eller abort efter faderens eksponering for mycophenolatmofetil.

MPA er et stærkt teratogen. Det vides ikke, om MPA findes i sæd. Beregninger baseret på dyremodeller viser, at den maksimale mængde af MPA, der potentielt kunne overføres til kvinden, er så lav, at det sandsynligvis ikke vil have effekt. Mycophenolat har vist sig at være genotoksisk i dyrestudier ved koncentrationer, der kun overstiger de menneskelige terapeutiske eksponeringer med små marginer, således at risikoen for genotoksiske virkninger på sædceller ikke helt kan udelukkes.

Derfor anbefales det som sikkerhedsforanstaltning, at seksuelt aktive mandlige patienter eller deres kvindelige partnere anbefales anvender pålidelig antikonception under behandling af den mandlige patient og i mindst 90 dage efter ophør af mycophenolatmofetil. Kvalificeret sundhedspersonale bør gøre mandlige patienter med reproduktivt potentiale opmærksomme på om de potentielle risici ved at blive far til et barn.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Den farmakodynamiske profil og de rapporterede uønskede reaktioner peger på, at en påvirkning er usandsynlig.

4.8 Bivirkninger

Følgende bivirkninger omfatter bivirkninger fra de kliniske studier

De vigtigste bivirkninger i forbindelse med administrationen af CellCept i kombination med ciclosporin og kortikosteroider omfatter diarré, leukopeni, sepsis og opkastning, og der er tegn på større hyppighed af visse typer infektioner (se pkt. 4.4). Bivirkningsprofilen efter administration af CellCept 500 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning, har vist sig at svare til profilen efter oral administration.

Maligniteter

Patienter der får immunsuppressiv behandling med kombinationer af lægemidler, inklusiv CellCept, har forhøjet risiko for at udvikle lymfomer og andre maligniteter, særligt i huden (se pkt. 4.4). I kontrollerede kliniske studier hos nyre- (2 g data), hjerte- og levertransplanterede patienter som kontrolleredes i mindst 1 år udvikledes lymfoproliferativ sygdom eller lymfomer hos 0,6 % af de patienter som fik CellCept (2 eller 3 g daglig) sammen med andre immunsuppressive stoffer. Non-melanom hudcancer indtraf hos 3,6 % af patienterne og andre maligniteter hos 1,1 %. Sammenlignet med data efter 1 år viste sikkerhedsdata for 3 år ingen uventede ændringer mht. hyppighed af malignitet hos nyre- og hjertetransplanterede patienter. Levertransplanterede patienter fulgtes i mindst 1 år, men i mindre end 3 år.

Opportunistiske infektioner

Alle transplanterede patienter har forhøjet risiko for opportunistiske infektioner idet risikoen øges med stigende immunsuppressiv belastning (se pkt. 4.4). I kontrollerede kliniske studier hos nyre- (2 g data), hjerte- og levertransplanterede patienter, som blev fulgt i mindst 1 år, var de almindeligste opportunistiske infektioner hos patienter, som fik CellCept (2 g eller 3 g daglig) sammen med andre immunsupprimerende stoffer, mukokutane candidainfektioner, CMV-viræmi/syndrom og herpes simplex-infektioner. Andelen af patienter med CMV-viræmi/syndrom var 13,5 %.

Ældre

Ældre patienter (≥ 65 år) har i almindelighed større risiko for bivirkninger pga. immunsuppression. Ældre patienter, som får CellCept som led i et immunsuppressivt kombinationsregime, har, sammenlignet med yngre patienter, højere risiko for visse infektioner (inklusive invasiv vævssygdom forårsaget af cytomegalovirus) og muligvis for gastrointestinal blødning og lungeødem.

Andre bivirkninger

De følgende data refererer til erfaringer om sikkerhed af oral CellCept af nyretransplanterede patienter. Data om levertransplanterede patienter er baseret på i.v. behandling med CellCept i op til 14 dage efterfulgt af oral behandling. Bivirkninger, som var ”sandsynligt relateret” eller ”muligt relateret” til CellCept, og som rapporteredes hos $\geq 1/10$ og hos $\geq 1/100$ til $< 1/10$ af de patienter, der blev behandlet med CellCept i de kontrollerede kliniske studier med nyre- (2 g data) og levertransplanterede patienter er anført i den følgende tabel:

Bivirkninger, som var ”sandsynligt relateret” eller ”muligt relateret” til CellCept, og som rapporteredes hos patienter, som blev behandlet med CellCept i kombination med ciclosporin og kortikosteroider i de kliniske nyre-og leverstudier

Inden for hver systemorganklasse er bivirkninger opstillet efter frekvens under anvendelse af følgende kategorier: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver frekvensgruppering er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed.

Systemorganklasse		Bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme	Meget almindelig	Sepsis, gastrointestinal candidiasis, urinvejsinfektioner, herpes simplex, herpes zoster
	Almindelig	Pneumoni, influenza, infektion i lufttrøret, respiratorisk moniliasis, gastrointestinal infektion, candidiasis, gastroenteritis, infektion, bronkitis, pharyngitis, sinuitis, svampeinfektion i huden, hud candidiasis, vaginal candidiasis, rhinitis
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)	Meget almindelig	-
	Almindelig	Hudkræft, benignt neoplasme af huden
Blod og lymfesystem	Meget almindelig	Leukopeni, trombocytopeni, anæmi
	Almindelig	Pancytopeni, leukocytose
Metabolisme og ernæring	Meget almindelig	-
	Almindelig	Acidose, hyperkaliæmi, hypokaliæmi, hyperglykæmi, hypomagnesæmi, hypocalcæmi, hyperkolesterolæmi, hyperlipæmi, hypofosfatæmi, hyperurikæmi, arthritis urica, anoreksi
Psykiske forstyrrelser	Meget almindelig	-
	Almindelig	Depression, abnorm tankevirksomhed, insomnia
Nervesystemet	Meget almindelig	-
	Almindelig	Kramper, hypertoni, tremor, somnolens, hovedpine, paræstesier
Hjerte	Meget almindelig	-
	Almindelig	Takykardi
Vaskulære sygdomme	Meget almindelig	-
	Almindelig	Hypotension, hypertension
Luftveje, thorax og mediastinum	Meget almindelig	-
	Almindelig	Pleural effusion, dyspnø, hoste

Systemorganklasse		Bivirkninger
Mave-tarmkanalen	Meget almindelig	Opkastning, abdominalsmerter, diarré, kvalme
	Almindelig	Gastrointestinal blødning, peritonitis, ileus, colitis, mavesår, ulcus duodeni, gastritis, oesophagitis, stomatitis, obstipation, dyspepsi, flatulens
Lever og galdeveje	Meget almindelig	-
	Almindelig	Hepatitis
Hud og subkutane væv	Meget almindelig	-
	Almindelig	Udslæt, acne, alopeci
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig	-
	Almindelig	Arthralgi
Nyrer og urinveje	Meget almindelig	-
	Almindelig	Nedsat nyrefunktion
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	-
	Almindelig	Ødemer, feber, kulderystelser, smerter, utilpashed, asteni
Undersøgelser	Meget almindelig	-
	Almindelig	Forhøjede leverenzymmer, forhøjet serum-creatinin, forhøjet laktatdehydrogenase, forhøjede basiske phosphataser, væggtab

Note: 501 (2 g CellCept daglig) og 277 (2 g i.v./3 g oral CellCept daglig) patienter i fase III studier blev behandlet med henblik på forebyggelse af afstødelse efter henholdsvis nyre- og levertransplantation.

Bivirkninger som kunne tilskrives den perifere intravenøse infusion var phlebitis og tromboser som begge blev observeret hos 4 % af de patienter, som blev behandlet med CellCept 500 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Følgende bivirkninger omfatter bivirkninger fra erfaringer efter markedsføring

De bivirkninger, som er indberettet om CellCept efter markedsføringen svarer til dem, som er set i de kontrollerede kliniske nyre- og levertransplantationsstudier. Andre bivirkninger, som er indberettet efter markedsføringen beskrives nedenfor, med frekvenserne angivet i parentes, hvis de er kendt.

Mave-tarmkanalen

Gingival hyperplasi ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), colitis inklusive cytomegalovirus colitis, ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), pancreatitis, ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og intestinal villøs atrofi.

Infektioner

Alvorlige, livstruende infektioner inklusive meningitis, endocarditis, tuberkulose og atypisk mycobakteriel infektion. Tilfælde af BK-virus associeret med nefropati såvel som tilfælde af JC-virus associeret med progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) er blevet rapporteret hos patienter, der behandles med immunsuppressiva herunder CellCept.

Agranulocytose ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) og neutropeni er rapporteret; derfor tilrådes regelmæssig monitorering af patienter i behandling med CellCept (se pkt. 4.4). Der har været indberetninger om aplastisk anæmi og knoglemarvsdepression hos patienter behandlet med CellCept, hvor nogle har været dødelige.

Blod og lymfesystem

Tilfælde af *pure red cell aplasia* (PRCA) er rapporteret hos patienter, behandlet med CellCept (se pkt 4.4)

Isolerede tilfælde af abnorm neutrofil morfologi, inklusive den erhvervede Pelger-Huet anomali, er observeret hos patienter, som er behandlet med CellCept. Ændringerne er ikke associerede med en svækket neutrofil funktion. Hæmatologiske blodanalyser antyder, at disse ændringer er et ”venstre skift” i modenhed af neutrofilerne. Sådant et blodbillede kan fejlagtigt blive tolket som et tegn på infektion hos immunsupprimerede patienter, som dem der behandles med CellCept.

Hypersensitivitet

Hypersensitive reaktioner, herunder angioneurotisk ødem og anafylaktiske reaktioner, er blevet rapporteret.

Graviditet, puerperium og den perinatale periode

Der er rapporteret tilfælde af spontane aborter hos patienter, som har været eksponeret for mycophenolatmofetil, hovedsagelig i første trimester, se pkt. 4.6.

Medfødte misdannelser

Efter markedsføring er der blevet observeret medfødte misdannelser hos børn af patienter, der har været eksponeret for CellCept i kombination med andre immunsuppressiva, se pkt. 4.6

Luftveje, thorax og mediastinum

Der er rapporteret om enkelte tilfælde af interstitiel lungesygdom og lungefibrose hos patienter, som fik Cellcept i kombination med andre immunsuppressiva. Nogle af tilfældene var dødelige. Der er også rapporteret bronkiektasi hos børn og voksne (hyppighed ukendt).

Immunsystemet

Hypogammaglobulinæmi er rapporteret hos patienter, der har fået Cellcept i kombination med andre immunsuppressiva (hyppighed ukendt).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#)

4.9 Overdosering

Der er modtaget rapporter om overdosering med mycophenolatmofetil fra kliniske studier og efter markedsføring. I adskillige af disse tilfælde blev der ikke rapporteret bivirkninger. I de tilfælde af overdosis, hvor der var bivirkninger, fandtes disse at være indenfor den kendte sikkerhedsprofil for lægemidlet.

Det forventes, at en overdosis af mycophenolatmofetil muligvis kan medføre oversuppression af immunsystemet og dermed forøge modtageligheden over for infektioner og knoglemarvsdepression (se pkt. 4.4). Hvis der udvikles neutropeni, skal administrationen af CellCept afbrydes eller dosis nedsættes (se pkt. 4.4).

Hæmodialyse forventes ikke at kunne fjerne klinisk signifikante mængder MPA eller MPAG. Galdesyrebindende stoffer, som colestyramin, kan fjerne MPA ved at nedsætte den enterohepatiske recirkulation af stoffet (se pkt. 5.2).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: immunsuppressive midler, ATC kode L04AA06

Virkningsmekanisme

Mycophenolatmofetil er 2-morpholinoethyl-esteren af MPA. MPA er en potent, selektiv, ikke-kompetitiv og reversibel inhibitor af inosin-monophosphat-dehydrogenase og hæmmer derfor *de novo*-vejen for en guanosin-nucleotid- syntese uden inkorporering i DNA. Da T- og B-lymfocytter i deres proliferation, i modsætning til andre celletyper, der kan anvende alternative veje, er helt afhængige af en *de novo*-syntese af puriner, har MPA en mere potent cytostatisk virkning på lymfocytter end på andre celler.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Fordeling

Efter intravenøs administration metaboliseres mycophenolatmofetil hurtigt og fuldstændigt til den aktive metabolit, MPA. Moderstoffet mycophenolatmofetil kan måles systemisk under intravenøs infusion. Ved klinisk relevante koncentrationer er ca. 97 % af MPA bundet til plasma-albumin.

Som et resultat af det enterohepatiske kredsløb observeres sekundære stigninger i plasmakoncentrationen af MPA sædvanligvis omkring 6-12 timer efter indgift. En reduktion af MPA-AUC på ca. 40 % er associeret til med den samtidige administration af colestyramin (4 g tre gange daglig), hvilket indikerer, at der er en betragtelig enterohepatisk recirkulation.

Biotransformation

MPA metaboliseres hovedsageligt af glukuronyltransferase (isoform UGT1A9) til et inaktivt phenolglukuronid af MPA (MPAG). *In vivo* bliver MPAG omdannet tilbage til frit MPA via det enterohepatiske kredsløb. Et acylglukuronid (AcMPAG) bliver også dannet i mindre omfang. AcMPAG er farmakologisk aktiv og mistænkes for at være ansvarlig for nogle af mycophenolatmofetils bivirkninger (diarré, leukopeni).

Elimination

Ubetydelige mængder af stoffet udskilles som MPA (< 1 % af dosis) i urinen. Oral administration af radioaktivt mærket mycophenolatmofetil resulterede i fuldstændig genfinding af den administrerede dosis med 93 % af den administrerede dosis genfundet i urinen og 6 % genfundet i fæces. Det meste (ca. 87 %) af den administrerede dosis udskilles i urinen som MPAG.

MPA og MPAG i kliniske koncentrationer fjernes ikke ved hæmodialyse. Ved høje MPAG-plasmakoncentrationer (> 100 µg/ml) fjernes dog mindre mængder MPAG.

Galdesyrekompleksdannere såsom colestyramin, reducerer MPAs AUC ved at interferere med det enterohepatiske kredsløb af lægemidlet (se pkt. 4.9).

MPAs fordeling afhænger af adskillige transportører. Organisk aniontransporterende polypeptider (OAT'er) og *multidrug resistance protein 2* (MRP2) er involverede i fordelingen af MPA; OATP isoformer, MRP2 og brystcancer-resistent protein er transportører som er associeret med glukoroniders galdeseekretion. *Multidrug resistance protein 1* (MRP1) er ligeledes i stand til at transportere MPA, men synes at være begrænset til absorptionsprocessen. I nyrerne kan MPA og dets metabolitter i vidt omfang interagere med renale organisk aniontransportører.

I den tidlige posttransplantationsperiode (< 40 dage efter transplantationen) var den gennemsnitlige MPA-AUC hos nyre-, hjerte- og levertransplanterede patienter ca. 30 % lavere og C_{max} ca. 40 % lavere sammenlignet med den sene posttransplantationsperiode (3 - 6 måneder efter transplantationen).

Ækvivalens med oral administration

Efter intravenøs indgift af CellCept (1 g to gange daglig) til nyretransplanterede patienter i den tidlige posttransplantationsperiode var værdierne for MPA-AUC sammenlignelige med værdierne efter oral indgift af CellCept (1 g to gange daglig). Hos levertransplanterede patienter var MPA-AUC-værdierne efter i.v. administration af CellCept (1 g to gange daglig) efterfulgt af 1,5 g to gange daglig oralt sammenlignelige med værdierne hos nyretransplanterede patienter, der fik oral CellCept (1 g CellCept to gange daglig).

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

I et enkelt-dosis studie (6 patienter pr. gruppe) blev middelværdi for plasma MPA-AUC hos personer med svær, kronisk nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationsrate < 25 ml/min/1,73 m²) observeret til 28-75 % højere i forhold til middelværdierne hos normale, sunde personer eller personer med let nedsat nyrefunktion. Middelværdien af MPAG-AUC efter en enkelt dosis var 3-6 gange højere hos personer med svært nedsat nyrefunktion end hos personer med let nedsat nyrefunktion eller normale, sunde personer svarende til den kendte renale udskillelse af MPAG. Indgift af flere doser af mycophenolatmofetil til patienter med svær, kronisk nedsat nyrefunktion er ikke blevet undersøgt. Der findes ingen data for levertransplanterede patienter med svær, kronisk nedsat nyrefunktion.

Forsinket renal transplantatfunktion

Hos patienter med forsinket renal transplantatfunktion post-transplantativt var middelværdi for MPA-AUC_{0-12 timer} sammenlignelig med, hvad man så hos posttransplantations-patienter uden forsinket transplantatfunktion. Middelværdien for plasma-MPAG-AUC_{0-12 timer} var 2-3 gange højere end hos post-transplantationspatienter uden forsinket transplantatfunktion. Der kan være en forbigående stigning i den frie fraktion og i koncentrationen af plasma-MPA hos patienter med forsinket renal transplantatfunktion. Justering af CellCept-dosis er ikke nødvendig.

Leverinsufficiens

Hos frivillige med alkoholisk cirrhose var de hepatiske MPA glukuronideringsprocesser forholdsvis upåvirkede af den hepatiske parenkym sygdom. Virkningen af hepatisk sygdom på denne proces afhænger sandsynligvis af den enkelte sygdom. Imidlertid kan hepatisk sygdom med overvejende biliær skade som f.eks. primær biliær cirrhose vise en anden virkning.

Ældre

Farmakokinetikken hos ældre (≥ 65 år) er ikke systematisk undersøgt.

Patienter som tager orale kontræceptiva

Et studie om samtidig administration af CellCept (1 g 2 gange daglig) og orale kontræceptiva af kombinationstypen indeholdende ethinylestradiol (0,02-0,04 mg) og levonorgestrel (0,05-0,15 mg), desogestrel (0,15 mg) eller gestoden (0,05-0,10 mg) hos 18 ikke-transplanterede kvinder (som ikke fik andre immunsuppressiva) i 3 konsekutive menstruationscykler viste ingen klinisk relevant påvirkning af CellCept på den ovulationshæmmende virkning af de orale kontræceptiva. Serumniveauet af LH, FSH og progesteron blev ikke signifikant påvirket. Farmakokinetikken af orale kontræceptiva påvirkedes ikke af samtidig administration af CellCept (se også pkt. 4.5).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I forsøgsmodeller var mycophenolatmofetil ikke tumordannende. Den i dyre carcinogenicitetsstudier højest testede dosis resulterede i ca. 2 - 3 gange den systemiske eksponering (AUC eller C_{max}) der er observeret hos nyretransplanterede patienter der fik den anbefalede kliniske dosis på 2 g daglig.

To genotoksicitets tests (*in vitro* muselymfom test og *in vivo* museknoglemarvs-mikronucleus-test) viste, at mycophenolatmofetil potentielt kan forårsage kromosomaberrationer. Det kan skyldes den farmakodynamiske effekt, dvs. hæmning af nukleotidsyntesen i sensitive celler. Andre *in vitro* tests for genmutation kunne ikke påvise genotoksisk aktivitet.

Mycophenolatmofetil havde ingen effekt på fertiliteten hos hanrotter i orale doser op til 20 mg/kg/dag. Den systemiske eksponering af denne dosis repræsenterer 2 til 3 gange den kliniske eksponering ved den anbefalede kliniske dosis på 2 g daglig. I et studie af fertilitet og reproduktion udført på hunrotter forårsagede orale doser på 4,5 mg/kg/dag misdannelser (inkl. anophthalmi, agnathi og hydrocephalus) hos det første generationsafkom ved fravær af maternel toksicitet. Den systemiske eksponering af denne dosis var ca. 0,5 gange den kliniske eksponering af den anbefalede kliniske dosis på 2 g daglig. Der var ingen tydelig påvirkning af fertilitets- og reproduktionsparametre hos moderdyrene og den følgende generation.

Ved teratologiske studier på rotter og kaniner forekom der føtal resorption og misdannelser hos rotter ved 6 mg/kg/dag (inkl. anophthalmi, agnathi og hydrocephalus) og hos kaniner ved 90 mg/kg/dag (inkl. kardiovaskulære og nyre anomalier, såsom cordis ectopia og ectopiske nyrer og diafragma og umbilical brok) med fravær af maternel toksicitet. Den systemiske eksponering på disse niveauer er omtrent lig med eller mindre end 0,5 gange den kliniske eksponering ved den anbefalede dosis på 2 g daglig. Se pkt. 4.6.

De hæmopoietiske og lymfoide organsystemer var de første primære organer der blev afficeret i de toksikologiske studier der blev foretaget med mycophenolatmofetil på rotter, mus, hund og aber. Disse effekter forekom ved systemiske eksponeringsniveauer som er lig med eller mindre end de kliniske niveauer ved den anbefalede dosis på 2 g daglig. Gastrointestinale virkninger observeredes hos hunde ved systemiske niveauer lig med eller mindre end det kliniske niveau ved den anbefalede dosis. Dehydreringslignende gastrointestinale- og nyrepåvirkninger observeredes også hos aber ved de højeste doser (systemiske niveauer lig med eller større end kliniske niveauer). Den ikke-kliniske toksikologiske profil af mycophenolatmofetil forekommer i overensstemmelse med bivirkninger observerede i de humane kliniske studier som nu fremviser bivirkningsdata der er mere relevante for en patientpopulation (se 4.8).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

CellCept 500 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Polysorbat 80

citronsyre

saltsyre

natriumchlorid

6.2 Uforlideligheder

CellCept 500 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning, infusionsopløsning må ikke blandes eller gives samtidigt gennem det samme kateter med andre intravæske lægemidler eller infusionsblandinger.

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning: 3 år.

Rekonstitueret opløsning og infusionsopløsning: Hvis infusionsopløsningen ikke er fremstillet umiddelbart før administrationen skal infusion af infusionsopløsningen påbegyndes senest 3 timer efter rekonstitution og fortynding af lægemidlet.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning: Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Rekonstitueret opløsning og infusionsopløsning: Opbevares ved temperaturer mellem 15-30 °C.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

20 ml type I klare hætteglas med grå butylgummiprop og aluminiumhætte med plastikafrivningshætte. CellCept 500 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning, findes i pakninger med 4 hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Fremstilling af infusionsopløsning (6 mg/ml)

CellCept 500 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning, indeholder ikke et antibakterielt konserveringsmiddel; derfor bør rekonstitution og fortynding af lægemidlet foregå under aseptiske forhold.

CellCept 500 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning, skal fremstilles over to trin; første trin er rekonstitution med 5 % glucose intravenøs infusionsvæske og andet trin er fortynding med 5 % glucose intravenøs infusionsvæske. En detaljeret beskrivelse af fremstillingen er anført nedenfor.

Trin 1.

- a) Der skal anvendes 2 hætteglas CellCept 500 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning, til at fremstille en dosis på 1 g. Rekonstituer indholdet af hvert hætteglas ved at injicere 14 ml 5 % glucose intravenøs infusionsvæske.
- b) Ryst hætteglasset forsigtigt for at opløse lægemidlet til en let gul opløsning.
- c) Inspicer opløsningen for partikler og misfarvning før yderligere fortynding. Hætteglasset bortkastes hvis der ses partikler eller misfarvning.

Trin 2.

- a) Derefter fortyndes indholdet af de 2 rekonstituerede hætteglas (ca. 2 x 15 ml) med 140 ml 5 % glucose intravenøs infusionsvæske. Den endelige koncentration af opløsningen er 6 mg mycophenolatmofetil per ml.
- b) Inspicer opløsningen for partikler og misfarvning. Infusionsopløsningen bortkastes hvis der ses partikler eller misfarvning.

Hvis infusionsopløsningen ikke er fremstillet umiddelbart før administrationen skal infusion af infusionsopløsningen påbegyndes senest 3 timer efter fremstillingen og opløsning af lægemidlet. Opløsninger opbevares ved 15 - 30 °C.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første tilladelse: 14. februar 1996

Dato for sidste fornyelse af tilladelsen: 13. marts, 2006

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om CellCept findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

CellCept 1 g/5 ml pulver til oral suspension.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver flaske indeholder 35 g mycophenolatmofetil i 110 g pulver til oral suspension. 5 ml af den rekonstituerede suspension indeholder 1 g mycophenolatmofetil.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til oral suspension.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

CellCept 1 g/5 ml pulver til oral suspension er, i kombination med ciclosporin og kortikosteroider, indiceret til forebyggelse af akut transplantatafstødning hos patienter, der modtager allogene nyre-, hjerte- eller levertransplantater.

4.2 Dosering og administration

Behandling med CellCept bør påbegyndes og fortsættes af specialister med særligt kendskab til transplantationer.

Dosering

Anvendelse ved nyretransplantation:

Voksne

Oralt dosis af CellCept 1 g/5 ml pulver til oral suspension bør gives inden for 72 timer efter transplantation. Den anbefalede dosis til nyretransplanterede patienter er 1 g administreret to gange daglig (døgndosis, 2 g), dvs. 5 ml oral suspension to gange daglig.

Pædiatrisk population 2-18 år

Den anbefalede dosis af CellCept 1 g/5 ml pulver til oral suspension er 600 mg/m^2 administreret to gange daglig (højest 2 g/10 ml oral suspension daglig). Da nogle bivirkninger forekommer hyppigere i denne aldersgruppe (se pkt. 4.8) end hos voksne, kan det blive nødvendigt forbigående at nedsætte dosis eller afbryde behandlingen, under behørig hensyntagen til relevante kliniske faktorer, inklusive bivirkningssværhedsgraden.

Pædiatrisk population < 2 år

For børn under 2 år er der begrænsede data om sikkerhed og effekt. De er ikke tilstrækkelige til at komme med dosisrekommendationer, og det anbefales derfor ikke at anvende CellCept til denne aldersgruppe.

Anvendelse ved hjertetransplantation:

Voksne

Oralt CellCept skal gives senest 5 dage efter transplantationen. Den anbefalede dosis til hjertetransplanterede patienter er 1,5 g to gange daglig (døgndosis, 3 g).

Pædiatrisk population

Der er ingen data vedrørende hjertetransplantationer hos børn.

Anvendelse i forbindelse med levertransplantation:

Voksne

CellCept skal gives intravenøst i de 4 første dage efter en levertransplantation og herefter skal oral administration påbegyndes så snart det tåles. Den anbefalede dosis til levertransplanterede patienter er 1,5 g to gange daglig (døgndosis, 3 g).

Pædiatrisk population

Der er ingen data vedrørende levertransplantationer hos børn.

Anvendelse hos særlige populationer

Ældre

Den anbefalede dosis på 1 g to gange daglig til nyretransplanterede patienter og 1,5 g to gange daglig til hjerte- eller levertransplanterede patienter er passende til ældre.

Nedsat nyrefunktion

Hos nyretransplanterede patienter med svær, kronisk nedsat nyrefunktion (glomerulær filtration $< 25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), bortset fra perioden umiddelbart efter transplantationen, skal doser på mere end 1 g to gange daglig undgås.

Desuden skal disse patienter observeres omhyggeligt. Dosisregulering er ikke nødvendig hos patienter, der oplever forsinket nyretransplantatfunktion postoperativt (se pkt. 5.2). Der findes ingen data om hjerte- eller levertransplanterede patienter med svær, kronisk nyreinsufficiens.

Svært nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos nyretransplanterede patienter med svær leverparenkymlidelse. Der findes ingen data for hjertetransplanterede patienter med svær leverparenkymlidelse

Behandling under afstødningsepisoder

Mycophenolsyre (MPA) er den aktive metabolit af mycophenolatmofetil. Afstødning af nyretransplantat medfører ingen ændringer af MPAs farmakokinetik; dosisreduktion eller afbrydelse af CellCept er ikke nødvendig. Der er ikke grundlag for justering af CellCept dosis efter afstødning af hjertetransplantat. Der findes ingen farmakokinetiske data for afstødning af levertransplantat.

Administration

Oral administration

Bemærk

Om nødvendigt kan CellCept 1 g/5 ml pulver til oral suspension gives via en næsesonde af minimum størrelse på 8 French (den indre diameter skal være mindst 1,7 mm).

Sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages før håndtering og administration af lægemidlet.

Da mycophenolatmofetil har udvist fosterbeskadigende virkning hos rotter og kaniner, skal inhalation undgås og undgå, at hud og slimhinder kommer i direkte kontakt med det tørre pulver og undgå, at hud kommer i direkte kontakt med den rekonstituerede suspension. Vask omhyggeligt med sæbe og vand, hvis en sådan kontakt forekommer; skyl øjnene med rent vand.

For instruktioner om rekonstitution og fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- CellCept må ikke anvendes til patienter med overfølsomhed over for mycophenolatmofetil, mycophenolsyre eller et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 Der er observeret overfølsomhedsreaktioner over for CellCept (se pkt. 4.8).
- CellCept må ikke anvendes hos fertile kvinder, som ikke anvender højeffektiv prævention (se pkt. 4.6).
- CellCept-behandling må ikke initieres hos fertile kvinder uden at en negativ graviditetstest foreligger, for at udelukke en uønsket anvendelse under graviditet (se pkt. 4.6).
- CellCept må ikke anvendes under graviditet, medmindre der ikke findes en hensigtsmæssig alternativ behandling til at forhindre afstødning af transplantatet (se pkt. 4.6).
- CellCept må ikke anvendes til ammende kvinder (se pkt. 4.6)

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Neoplasmer

Patienter, der får immunsuppressiv behandling med kombinationer af lægemidler, som inkluderer CellCept, har forøget risiko for at udvikle lymfomer og andre maligne lidelser, især i huden (se pkt. 4.8). Risikoen synes snarere at være relateret til intensiteten og varigheden af immunsuppression end til brugen af et bestemt middel. For at minimere risikoen for hudkræft må det generelt tilrådes, at udsættelse for sollys og UV-lys begrænses ved at bære beskyttende beklædning og anvende en solblokker med en høj beskyttelsesfaktor.

Infektioner

Patienter, som bliver behandlet med immunsuppressiva herunder CellCept, har en øget risiko for opportunistiske infektioner (bakteriel, svampe, viral og protozoel), dødelige infektioner og sepsis (se pkt. 4.8). Sådanne infektioner inkluderer latent viral reaktivering, såsom hepatitis B- eller hepatitis C-reaktivering og infektioner forårsaget af polyomavira (BK-virus associeret med nefropati, JC-virus associeret med progressiv multifokal leukoencefalopati PML). Tilfælde af hepatitis, som skyldes reaktivering af hepatitis B eller hepatitis C, er rapporteret hos smittebærere behandlet med immunsuppressiva. Disse infektioner er ofte forbundet med en høj samlet immunsuppressiv belastning og kan forårsage alvorlige eller dødelige tilstande. Lægen skal overveje dette som differentialdiagnose hos immunsupprimerede patienter med svækket nyrefunktion eller neurologiske symptomer.

Der er rapporteret hypogammaglobulinæmi i forbindelse med tilbagevendende infektioner hos patienter, der har fået CellCept i kombination med andre immunsuppressiva. I nogle af disse tilfælde blev serum-IgG normaliseret, når Cellcept blev erstattet af alternative immunsuppressiva. Patienter i behandling med CellCept, der får tilbagevendende infektioner, skal have målt serum-immunoglobuliner. I tilfælde af vedvarende, klinisk relevant hypogammaglobulinæmi skal passende kliniske tiltag overvejes under hensyntagen til den potente cytostatiske virkning, mycophenolsyre har på T-og B-lymfocytter.

Der er publicerede tilfælde af bronkiektasi hos voksne og børn, der har fået Cellcept i kombination med andre immunsuppressiva. I nogle af disse tilfælde sås forbedringer i de respiratoriske symptomer, når Cellcept blev erstattet af alternative immunsuppressiva. Risikoen for bronkiektasi kan være knyttet til hypogammaglobulinæmi eller til direkte påvirkning af lungerne. Der er også rapporteret enkelte tilfælde af interstitiel lungesygdom og lungefibrose, som i nogle tilfælde var dødelige (se pkt. 4.8). Det anbefales at undersøge patienter, som udvikler vedvarende pulmonale symptomer, såsom hoste og dyspnø.

Blod og immunsystem

Patienter, som får CellCept, skal kontrolleres for neutropeni, som kan henføres til CellCept, til anden samtidig medicin, til virale infektioner eller til en kombination af disse årsager. Patienter, som får CellCept, skal have foretaget fuldstændig blødtælling hver uge i den første måned, to gange månedligt i anden og tredje behandlingsmåned og derefter månedligt i det første år. Hvis der optræder neutropeni (det absolutte neutrofilcyttal $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$), skal behandlingen med CellCept måske afbrydes eller stoppes.

Tilfælde af *pure red cell aplasia* (PRCA) er blevet rapporteret hos patienter i behandling med CellCept i kombination med andre immunsuppressiva. Mekanismen for mycophenolatmofetil-induceret PRCA er ukendt. PRCA kan forsvinde ved reduktion af dosis eller ved ophør af CellCept-behandling. Ændringer i behandlingen med CellCept må kun foretages under tilstrækkelig overvågning af den transplanterede patient, så risikoen for afstødning af transplantatet minimeres (se pkt 4.8).

Patienter, som får CellCept, skal informeres om straks at indberette alle tegn på infektion, uventede blodudtrædninger, blødning eller andre manifestationer på knoglemarvsdepression.

Patienterne skal underrettes om at under behandling med CellCept kan vaccinationer være mindre effektive og levende svækkede vacciner bør undgås (se pkt. 4.5). Vaccination mod influenza kan være af værdi. Receptudstedere bør henvise til nationale retningslinier for influenzavaccination.

Mave-tarmkanalen

CellCept er blevet sat i forbindelse med forhøjet incidens af bivirkninger i fordøjelsessystemet inklusive sjældne tilfælde af ulceration, blødning og perforation i mavetarmkanalen, bør CellCept administreres med forsigtighed til patienter med alvorlig, aktiv sygdom i fordøjelsessystemet.

CellCept er en IMPDH-hæmmer (inosinmonofosfatdehydrogenase-hæmmer). Det bør undgås til patienter med sjælden arvelig mangel på hypoxantin-guanin-fosforibosyltransferase (HGPRT) såsom Lesch-Nyhan og Kelley-Seegmiller syndrom.

Interaktioner

Der skal udvises forsigtighed ved skift fra kombinationsbehandling indeholdende immunsuppressiva som interfererer med MPAs enterohepatiske kredsløb, f.eks. ciclosporin, til andre som ikke interfererer, f.eks. tacrolimus, sirolimus, belatacept, eller omvendt, da dette kan ændre eksponeringen af MPA. Lægemidler som påvirker MPAs enterohepatiske kredsløb (f.eks. colestyramin, antibiotika) bør anvendes med forsigtighed, da de potentielt kan reducere plasmaniveauet og virkningen af CellCept (se også pkt. 4.5). Terapeutisk lægemiddelovervågning af MPA kan være hensigtsmæssigt ved skift i kombinationsbehandling (f.eks. fra ciclosporin til tacrolimus eller omvendt) eller for at sikre tilstrækkelig immunosuppression hos patienter med høj immunologisk risiko (f.eks. risiko for afstødning, behandling med antibiotika).

CellCept bør ikke administreres sammen med azathioprin, da en sådan samtidig administration ikke er blevet undersøgt.

CellCept 1 g/5 ml pulver til oral suspension indeholder aspartam. Der skal derfor udvises forsigtighed hvis CellCept 1 g/5 ml pulver til oral suspension gives til patienter med phenylketonuri (se pkt. 6.1).

Risiko-/fordel forholdet ved anvendelse af mycophenolatmofetil i kombination med sirolimus er ikke blevet klarlagt (se også pkt. 4.5).

Dette lægemiddel indeholder sorbitol. Patienter med sjælden arvelig fructoseintolerans bør ikke anvende dette lægemiddel.

Særlige populationer

Ældre patienter kan have større risiko for bivirkninger, såsom visse infektioner (inklusive vævsinvasiv sygdom forårsaget af cytomegalovirus) og muligvis gastrointestinal blødning og lungeødem, sammenlignet med yngre patienter (se pkt. 4.8).

Teratogen virkning

Mycophenolat har en potent teratogen virkning hos mennesker. Spontane aborter (frekvens på 45% til 49%) og medfødte misdannelser (estimeret frekvens på 23% til 27%) er blevet rapporteret efter mycophenolatmofetil eksponering under graviditet. Derfor er CellCept kontraindiceret under graviditet, medmindre der ikke findes en hensigtsmæssig alternativ behandling til at forhindre afstødning af transplantatet. Kvinder i den fødedygtige alder skal informeres om risici og følge anbefalingerne angivet under pkt. 4.6 (f.eks. prævention, graviditetstests) før, under og efter behandling med CellCept. Lægen skal sikre, at kvinder, som tager mycophenolat, forstår risikoen for skader hos barnet, nødvendigheden af sikker prævention og nødvendigheden af at kontakte lægen straks, hvis der er risiko for graviditet.

Antikonception (se pkt. 4.6)

På grund af robust klinisk evidens, der viser en høj risiko for abort og medfødte misdannelser, når mycophenolatmofetil anvendes under graviditet, skal graviditet under behandlingen undgås. Derfor skal fertile kvinder anvend mindst én pålidelig form for antikonception (se pkt. 4.3), inden behandling med CellCept påbegyndes, under behandlingen og i seks uger efter behandlingsophør, medmindre seksuel afholdenhed er den valgte form for prævention. Samtidig brug af to komplementære former for antikonception fortrækkes for at minimere muligheden for svigt i prævention og utilsigtet graviditet.

For antikonceptionelle råd til mænd, se pkt. 4.6.

Uddannelsesmateriale

Indehaveren af markedsføringstilladelsen vil sikre uddannelsesmateriale til sundhedspersonale, for at hjælpe patienter med at undgå føtal eksponering af mycophenolat og for at fremskaffe yderligere vigtig sikkerhedsinformation. Uddannelsesmateriale vil fremhæve advarsler vedrørende mycophenolats teratogenicitet, give vejledning om antikonception inden behandling initieres, og vejledning omkring nødvendigheden af graviditetstests. Lægen skal give fertile kvinder og mænd udførlig information om de teratogene risici og forholdsregler til at forebygge graviditet.

Yderligere forsigtighedsregler

Patienter må ikke donere blod under behandlingen og i mindst 6 uger efter seponering af mycophenolat. Mænd må ikke være sæddonorer under behandlingen og i mindst 90 dage efter seponering af mycophenolat.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Aciclovir

Der blev observeret højere aciclovir plasmakoncentrationer, når mycophenolatmofetil blev administreret sammen med aciclovir sammenlignet med administration af aciclovir alene. Ændringerne i MPAGs (MPAs fenoliske glukuronid) farmakokinetik (MPAG steg med 8 %) var minimale og anses ikke for klinisk signifikante. Da MPAG-plasmakoncentrationer forhøjes ved nedsat nyrefunktion, lige som aciclovir-koncentrationerne bliver det, er der en mulighed for, at mycophenolatmofetil og aciclovir, eller dets prodrugs, f.eks. valaciclovir, vil konkurrere om den renale tubulære sekretion, og at der kan ske yderligere forhøjelser af koncentrationerne af begge stoffer.

Antacida og protonpumpehæmmere

Der er observeret nedsat eksponering af MPA, når antacida, såsom magnesium-og aluminiumhydroxider, og protonpumpehæmmere, inklusive lansoprazol og pantoprazol, bliver administreret sammen med CellCept. Der blev ikke set signifikante forskelle i hyppigheden af afstødning eller tab af transplantat hos Cellcept-patienter, som tog protonpumpehæmmer *versus* Cellcept-patienter, som ikke tog protonpumpehæmmer. Disse data supporterer ekstrapolering af dette fund til alle antacida, fordi reduktionen i eksponering er betydelig mindre, når Cellcept gives samtidig med magnesium-og aluminiumhydroxider, end når Cellcept gives samtidig med protonpumpehæmmere.

Lægemedler som interfererer med den enterohepatiske cirkulation (f.eks. colestyramin, ciclosporin A, antibiotika)

Der skal udvises forsigtighed med lægemidler, som interfererer med den enterohepatiske cirkulation pga. risikoen for nedsat effekt af CellCept.

Colestyramin

Efter enkelt dosis-administration af 1,5 g mycophenolatmofetil til normale, sunde personer forbehandlet med 4 g colestyramin tre gange daglig i 4 dage var der en 40 % reduktion af MPA-AUC (se pkt. 4.4 og pkt. 5.2). Der skal udvises forsigtighed ved samtidig administration pga. risikoen for nedsat effekt af CellCept.

Ciclosporin

Ciclosporin's (CsA) farmakokinetik påvirkes ikke af mycophenolatmofetil. Derimod må en stigning i MPAs AUC på ca. 30 % forventes, hvis samtidig ciclosporinbehandling seponeres. CsA interfererer med det enterohepatiske kredsløb af MPA, resulterende i en reduceret eksponering af MPA på 30-50 % hos nyretransplanterede patienter behandlet med CellCept og CsA, sammenlignet med patienter behandlet med sirolimus eller belatacept og sammenlignelige doser CellCept (se også pkt. 4.4). Ligeledes bør der forventes ændringer i eksponeringen af MPA hos patienter, som skifter fra CsA til et af de immunsuppressiva, som ikke interfererer med MPAs enterohepatiske kredsløb.

Antibiotika, der eliminerer β -glukuronidaseproducerende bakterier i tarmene (f.eks. aminoglycosid, cephalosporin, fluorquinolon og penicillinklasser af antibiotika) kan interferere med MPAG/MPA enterohepatisk recirkulation, hvilket fører til reduceret systemisk MPA-eksponering. Oplysninger om følgende antibiotika er tilgængelige:

Ciprofloxacin eller amoxicillin plus clavulansyre

Hos nyretransplanterede patienter er der i dagene umiddelbart efter start af behandling med oral ciprofloxacin eller amoxicillin plus clavulansyre rapporteret en reduktion i præ-dosis MPA (trough) koncentrationerne på ca. 50 %. Denne effekt havde tendens til at blive mindre ved fortsat brug af antibiotika og ophøre inden for få dage efter seponering af antibiotika. Ændringen i præ-dosisniveauet viser ikke nødvendigvis et præcist billede af ændringerne i den samlede MPA-eksponering. Derfor er det normalt ikke nødvendigt at ændre dosis af CellCept, hvis der ikke er klinisk evidens for dysfunktion af transplantatet. Derimod skal der ske en tæt klinisk monitorering under behandlingskombinationen samt kort tid efter den antibiotiske behandling.

Norfloxacin og metronidazol

Der blev ikke observeret nogen signifikant interaktion hos raske frivillige, når CellCept blev administreret samtidigt med norfloxacin eller metronidazol. Kombinationen af norfloxacin og metronidazol reducerede imidlertid MPA-eksponeringen med ca. 30 % efter én CellCept-dosis.

Trimethoprim/sulfamethoxazol

Der blev ikke observeret nogen virkning på MPAs biotilgængelighed.

Lægemedler, der påvirker glukuronidering (f.eks. isavuconazol, telmisartan)

Samtidig administration af lægemidler, der hæmmer glukuronidering af MPA, kan øge MPA-eksponeringen. Forsigtighed anbefales derfor, når disse lægemidler administreres samtidigt med CellCept.

Isavuconazol

Ved samtidig administration af isavuconazol blev der observeret en stigning i MPA $AUC_{0-\infty}$ med 35%.

Telmisartan

Samtidig administration af telmisartan og CellCept resulterede i et fald i MPA koncentrationerne på ca. 30 %. Telmisartan ændrer eliminationen af MPA ved at øge ekspressionen af PPAR gamma (peroxisom-proliferator-aktiveret receptor gamma), hvilket resulterer i en øget UGT1A9-ekspression og -aktivitet. Der blev ikke set kliniske konsekvenser af de farmakokinetiske lægemiddelinteraktioner ved sammenligning af hyppigheden af afstødning af transplantat eller tab af transplantat eller bivirkningsprofilen mellem Cellcept-patienter med og uden samtidig telmisartan-medicinering.

Ganciclovir

Baseret på resultaterne fra et enkelt-dosisstudie af de anbefalede doser af oral mycophenolat og i.v. ganciclovir og på den kendte indvirkning af nedsat nyrefunktion på CellCept's og ganciclovirs farmakokinetik (se pkt. 4.2) forventes det at samtidig administration af disse stoffer (som konkurrerer om mekanismerne for renal tubulær sekretion) vil resultere i stigninger af MPAG- og ganciclovirkoncentrationerne. Der forventes ingen væsentlig ændring af MPAs farmakokinetik, og dosisjustering af CellCept er ikke nødvendig. Dosisrekommendationerne for ganciclovir skal iagttages hos patienter med nedsat nyrefunktion til hvem CellCept og ganciclovir, eller dets prodrugs, f.eks. valganciclovir, gives samtidigt, og patienterne bør kontrolleres omhyggeligt.

Orale antikonceptionsmidler

Farmakokinetikken og farmakodynamikken af orale antikonceptionsmidler påvirkedes ikke af samtidig administration af CellCept (se også pkt. 5.2).

Rifampicin

Hos patienter, som ikke fik ciclosporin, sås ved samtidig administration af CellCept og rifampicin et fald på 18-70 % i MPA-eksponeringen ($AUC_{0-12 \text{ timer}}$). For at opretholde den kliniske effekt bør MPA-eksponeringen overvåges, og CellCept-doserne justeres i forhold til dette, når rifampicin administreres samtidigt.

Sevelamer

Når CellCept blev administreret samtidig med sevelamer, faldt MPA- C_{\max} og $AUC_{0-12 \text{ timer}}$ med henholdsvis 30 % og 25 %, dog uden at dette havde kliniske konsekvenser (f.eks. i form af transplantatafstødning). CellCept bør imidlertid administreres mindst én time før eller tre timer efter indtagelsen af sevelamer for at minimere dets indvirkning på MPA-absorptionen. Der er ingen data for administrationen af CellCept med andre fosfatbindere end sevelamer.

Tacrolimus

Hos levertransplanterede patienter, der indledningsvis blev behandlet med CellCept og tacrolimus samtidigt, blev MPAs C_{\max} og AUC - CellCepts aktive metabolit - ikke signifikant påvirket af den samtidige administration af tacrolimus. I modsætning hertil blev AUC for tacrolimus øget med ca. 20 %, når flere CellCept-doser (1,5 g to gange daglig) blev givet til levertransplanterede patienter, som fik tacrolimus. Hos nyretransplanterede patienter blev tacrolimuskoncentrationen imidlertid tilsyneladende ikke påvirket af CellCept (se også pkt. 4.4).

Levende vacciner

Levende vacciner må ikke gives til patienter med nedsat immunforsvar. Antistofresponset overfor andre vacciner kan nedsættes (se også pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

Potentielle interaktioner

Samtidig administration af probenecid og mycophenolatmofetil forøger MPAG's plasma-AUC 3 gange hos aber. Derfor kan andre stoffer, der vides at udskilles ved renal tubulær sekretion, konkurrere

med MPAG og derved forhøje plasmakoncentrationerne af MPAG eller andre stoffer, der udskilles ved tubulær sekretion.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fødedygtige alder

Indtagelse af mycophenolat under graviditet skal undgås. Derfor skal kvinder i den fødedygtige alder anvende mindst én form for pålidelig antikonception (se pkt. 4.3), inden behandling med CellCept påbegyndes, under behandlingen og i seks uger efter behandlingsophør, medmindre seksuel afholdenhed er den valgte form for prævention. Samtidig brug af to komplementære former for prævention er foretrukket.

Graviditet

CellCept er kontraindiceret under graviditet, medmindre der ikke findes en hensigtsmæssig alternativ behandling, og for at udelukke en uønsket anvendelse under graviditet må behandling ikke initieres, uden at en negativ graviditetstest foreligger.

Når behandlingen initieres, skal fertile kvinder informeres om den øgede risiko for abort og medfødte misdannelser, og de skal vejledes omkring prævention og graviditetsplanlægning.

Før CellCept-behandlingen initieres, skal fertile kvinder have to negative graviditetstests (serum eller urin) med en sensitivitet på mindst 25 mIE/ml for at udelukke en uønsket mycophenolat-eksponering til fosteret. Det anbefales, at test nummer 2 skal udføres 8-10 dage efter den første test.

Ved modtagelse af transplantater fra afdøde donorer, kan det på grund af tidspunktet for tilgængeligheden af transplantationsorganet, ikke altid være muligt at udføre to tests 8-10 dage efter hinanden, inden behandlingen initieres. Hvis det er tilfældet, skal en graviditetstest udføres umiddelbart før behandlingen initieres og en yderligere test udføres 8-10 dage senere.

En ny graviditetstest skal udføres som klinisk indiceret (f.eks. efter rapportering af manglende antikonception). Resultaterne af alle graviditetstests skal diskuteres med patienten. Patienterne skal informeres om straks at kontakte deres læge, hvis graviditet opstår.

Mycophenolat har en potent teratogen virkning hos mennesker med en øget risiko for spontane aborter og medfødte misdannelser ved eksponering under graviditet:

- Spontane aborter er rapporteret hos 45 til 49 % af de gravide kvinder, som var eksponeret for mycophenolatomofetil, sammenlignet med en hyppighed på 12 til 33 % hos patienter, der havde gennemgået en transplantation af solide organer, og som blev behandlet med andre immunsuppressiva end mycophenolatomofetil.
- Baseret på litteratur rapporter forekom misdannelser hos 23 til 27% af levendefødte børn, hvor moderen var eksponeret for mycophenolatomofetil under graviditet (sammenlignet med 2 til 3% hos levendefødte børn i hele populationen og ca. 4 til 5% hos patienter, der havde gennemgået en transplantation af solide organer, og som blev behandlet med andre immunsuppressiva end mycophenolatomofetil).

Efter markedsføring er der observeret medfødte misdannelser, herunder rapporter om multiple misdannelser hos børn af patienter, som under graviditeten var blevet behandlet med CellCept i kombination med andre immunsuppressiva. Følgende misdannelser blev hyppigst rapporteret:

- abnormiteter i ørerne (f.eks. abnormt formet eller manglende ydre øre), tillukning af øregangen (mellemøret);
- misdannelser i ansigtet såsom læbespalte, ganespalte, mikrognati og hypertelorisme;
- abnormiteter i øjnene (f.eks. coloboma);
- medfødt hjertesygdom såsom atriale og ventrikulære septum defekter;
- misdannelser af fingre (f.eks. polydaktyli, syndaktyli);
- trakeo-øsofageale misdannelser (f.eks. øsofagusatresi);
- misdannelser i nervesystemet såsom rygmarvsbrok;

- renale abnormiteter.

Derudover har der været enkelte rapporter om følgende misdannelser:

- mikroftalmi;
- medfødt plexus choriodeus-cyste;
- septum pellucidum agenesi;
- nervus olfactorius agenesi.

Dyrestudier har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Amning

Det er påvist, at mycophenolatmofetil udskilles i mælken hos diegivende rotter. Det vides ikke om dette lægemiddel udskilles i human mælk. På grund af risikoen for alvorlige bivirkninger af mycophenolatmofetil hos ammende spædbørn, er CellCept kontraindiceret hos ammende mødre (se pkt. 4.3).

Mænd

Begrænset klinisk evidens indikerer ikke en øget risiko for misdannelser eller abort efter faderens eksponering for mycophenolatmofetil.

MPA er et stærkt teratogen. Det vides ikke, om MPA findes i sæd. Beregninger baseret på dyremodeller viser, at den maksimale mængde af MPA, der potentielt kunne overføres til kvinden, er så lav, at det sandsynligvis ikke vil have effekt. Mycophenolat har vist sig at være genotoksisk i dyrestudier ved koncentrationer, der kun overstiger de menneskelige terapeutiske eksponeringer med små marginer, således at risikoen for genotoksiske virkninger på sædceller ikke helt kan udelukkes.

Derfor anbefales det som sikkerhedsforanstaltning, at seksuelt aktive mandlige patienter eller deres kvindelige partnere anbefales anvender pålidelig antikonception under behandling af den mandlige patient og i mindst 90 dage efter ophør af mycophenolatmofetil. Kvalificeret sundhedspersonale bør gøre mandlige patienter med reproduktivt potentiale opmærksomme på og tale med dem om de potentielle risici ved at blive far til et barn.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Den farmakodynamiske profil og de rapporterede uønskede reaktioner peger på, at en påvirkning er usandsynlig.

4.8 Bivirkninger

Følgende bivirkninger omfatter bivirkninger fra de kliniske studier

De vigtigste bivirkninger i forbindelse med administrationen af CellCept i kombination med ciclosporin og kortikosteroider omfatter diarré, leukopeni, sepsis og opkastning, og der er tegn på større hyppighed af visse typer infektioner (se pkt. 4.4).

Maligniteter

Patienter, der får immunsuppressiv behandling med kombinationer af lægemidler, inklusive CellCept, har forøget risiko for at udvikle lymfomer og andre maligne lidelser, især i huden (se pkt. 4.4). I kontrollerede kliniske studier hos nyre- (2 g data), hjerte- og levertransplanterede patienter som kontrolleredes i mindst 1 år udvikledes lymfoproliferativ sygdom eller lymfomer hos 0,6 % af de patienter som fik CellCept (2 eller 3 g daglig) sammen med andre immunsuppressive stoffer. Non-melanom hudcancer indtraf hos 3,6 % af patienterne og andre maligniteter hos 1,1 %. Sammenlignet med data efter 1 år viste sikkerhedsdata for 3 år ingen uventede ændringer mht. hyppighed af malignitet hos nyre- og hjertetransplanterede patienter. Levertransplanterede patienter fulgtes i mindst 1 år, men i mindre end 3 år.

Opportunistiske infektioner

Alle transplanterede patienter har forhøjet risiko for opportunistiske infektioner, og risikoen øges med stigende immunsuppressiv belastning (se pkt. 4.4). I kontrollerede kliniske studier hos nyre- (2 g data), hjerte- og levertransplanterede patienter, som blev fulgt i mindst 1 år, var de almindeligste opportunistiske infektioner hos patienter, som fik CellCept (2 g eller 3 g daglig) sammen med andre immunsupprimerende stoffer, mukokutane candidainfektioner, CMV-viræmi/syndrom og herpes simplex-infektioner. Andelen af patienter med CMV-viræmi/syndrom var 13,5 %.

Pædiatrisk population I et klinisk studie, som rekrutterede 92 børn i alderen 2-18 år, og som fik 600 mg/m² mycophenolatmofetil oralt to gange daglig, var typen og hyppigheden af bivirkninger generelt den samme som dem, der observeredes hos voksne patienter, som fik 1 g CellCept to gange daglig. Imidlertid var følgende behandlingsrelaterede bivirkninger hyppigere i den pædiatriske population, især hos børn under 6 år, sammenlignet med voksne: diarré, sepsis, leukopeni, anæmi og infektion.

Ældre

Ældre patienter (≥ 65 år) har i almindelighed større risiko for bivirkninger pga. immunsuppression. Ældre patienter, som får CellCept som led i et immunsuppressivt kombinationsregime, kan have større risiko for visse infektioner (inklusive vævsinvasiv sygdom forårsaget af cytomegalovirus) og muligvis gastrointestinal blødning og lungeødem, sammenlignet med yngre individer

Andre bivirkninger

Bivirkninger, som var ”sandsynligt relateret” eller ”muligt relateret” til CellCept, og som rapporteredes hos ≥ 1/10 og hos ≥ 1/100 til < 1/10 af de patienter, der blev behandlet med CellCept i de kontrollerede kliniske studier med nyre- (2 g data), hjerte- og levertransplanterede patienter er anført i den følgende tabel:

Bivirkninger, som var ”sandsynligt relateret” eller ”muligt relateret” til CellCept, og som rapporteredes hos patienter, som blev behandlet med CellCept i kombination med ciclosporin og kortikosteroider i de kliniske nyre-, hjerte- og leverstudier

Inden for hver systemorganklasse er bivirkninger opstillet efter frekvens under anvendelse af følgende kategorier: meget almindelig (≥ 1/10); almindelig (≥ 1/100 til < 1/10); ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100); sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000); meget sjælden (< 1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver frekvensgruppering er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed.

Systemorganklasse		Bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme	Meget almindelig	Sepsis, gastrointestinal candidiasis, urinvejsinfektioner, herpes simplex, herpes zoster
	Almindelig	Pneumoni, influenza, infektion i lufttrøret, respiratorisk moniliasis, gastrointestinal infektion, candidiasis, gastroenteritis, infektion, bronkitis, pharyngitis, sinusitis, svampeinfektion i huden, hud candidiasis, vaginal candidiasis, rhinitis
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)	Meget almindelig	-
	Almindelig	Hudkræft, benignt neoplasme af huden
Blod og lymfesystem	Meget almindelig	Leukopeni, trombocytopeni, anæmi
	Almindelig	Pancytopeni, leukocytose

Systemorganklasse		Bivirkninger
Metabolisme og ernæring	Meget almindelig	-
	Almindelig	Acidose, hyperkaliæmi, hypokaliæmi, hyperglykæmi, hypomagnesæmi, hypocalcæmi, hyperkolesterolæmi, hyperlipæmi, hypofosfatæmi, hyperurikæmi, arthritis urica, anoreksi
Psykiske forstyrrelser	Meget almindelig	-
	Almindelig	Agitation, konfusion, depression, angst, abnorm tankevirksomhed, insomnia
Nervesystemet	Meget almindelig	-
	Almindelig	Kramper, hypertoni, tremor, somnolens, muskelsvaghed, svimmelhed, hovedpine, paræstesier, smagsforstyrrelser
Hjerte	Meget almindelig	-
	Almindelig	Takykardi
Vaskulære sygdomme	Meget almindelig	-
	Almindelig	Hypotension, hypertension, vasodilatation
Luftveje, thorax og mediastinum	Meget almindelig	-
	Almindelig	Pleural effusion, dyspnø, hoste
Mave-tarmkanalen	Meget almindelig	Opkastning, abdominalsmerter, diarré, kvalme
	Almindelig	Gastrointestinal blødning, peritonitis, ileus, colitis, mavesår, ulcus duodeni, gastritis, oesophagitis, stomatitis, obstipation, dyspepsi, flatulens, opstød
Lever og galdeveje	Meget almindelig	-
	Almindelig	Hepatitis, icterus, hyperbilirubinæmi
Hud og subkutane væv	Meget almindelig	-
	Almindelig	Hud hypertrofi, udslæt, acne, alopeci
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig	-
	Almindelig	Arthralgi
Nyrer og urinveje	Meget almindelig	-
	Almindelig	Nedsat nyrefunktion
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	-
	Almindelig	Ødemer, feber, kulderystelser, smerter, utilpashed, asteni
Undersøgelser	Meget almindelig	-
	Almindelig	Forhøjede leverenzymmer, forhøjet serum-creatinin, forhøjet laktatdehydrogenase, forhøjet serum-carbamid, forhøjede basiske phosphataser, vægttab

Note: 501 (2 g CellCept daglig), 289 (3 g CellCept daglig) og 277 (2 g i.v./3 g oral CellCept daglig) patienter i fase III studier blev behandlet med henblik på forebyggelse af rejektion ved henholdsvis nyre-, hjerte- og levertransplantation.

Følgende bivirkninger omfatter bivirkninger fra erfaringer efter markedsføring

De bivirkninger, som er indberettet om CellCept efter markedsføringen svarer til dem, som er set i de kontrollerede kliniske nyre-, hjerte- og levertransplantationsstudier. Andre bivirkninger, som er indberettet efter markedsføringen beskrives nedenfor, med frekvenserne angivet i parentes, hvis de er kendt.

Mave-tarmkanalen

Gingival hyperplasi ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), colitis inklusive cytomegalovirus colitis, ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), pancreatitis, ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og intestinal villøs atrofi.

Infektioner

Alvorlige, livstruende infektioner inklusive meningitis, endocarditis, tuberkulose og atypisk mycobakteriel infektion. Tilfælde af BK-virus associeret med nefropati såvel som tilfælde af JC-virus associeret med progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) er blevet rapporteret hos patienter, der behandles med immunsuppressiva herunder CellCept.

Agranulocytose ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) og neutropeni er rapporteret; derfor tilrådes regelmæssig monitorering af patienter i behandling med CellCept (se pkt. 4.4). Der har været indberetninger om aplastisk anæmi og knoglemarvsdepression hos patienter behandlet med CellCept, hvor nogle har været dødelige.

Blod og lymfesystem

Tilfælde af *pure red cell aplasia* (PRCA) er rapporteret hos patienter, behandlet med CellCept (se pkt 4.4)

Isolerede tilfælde af abnorm neutrofil morfologi, inklusive den erhvervede Pelger-Huet anomali, er observeret hos patienter, som er behandlet med CellCept. Ændringerne er ikke associerede med en svækket neutrofil funktion. Hæmatologiske blodanalyser antyder, at disse ændringer er et ”venstre skift” i modenhed af neutrofilerne. Sådan et blodbillede kan fejlagtigt blive tolket som et tegn på infektion hos immunsupprimerede patienter, som dem der behandles med CellCept.

Hypersensitivitet

Hypersensitive reaktioner, herunder angioneurotisk ødem og anafylaktiske reaktioner, er blevet rapporteret.

Graviditet, puerperium og den perinatale periode

Der er rapporteret tilfælde af spontane aborter hos patienter, som har været eksponeret for mycophenolatmofetil, hovedsagelig i første trimester, se pkt. 4.6.

Medfødte misdannelser

Efter markedsføring er der blevet observeret medfødte misdannelser hos børn af patienter, der har været eksponeret for CellCept i kombination med andre immunsuppressiva, se pkt. 4.6

Luftveje, thorax og mediastinum

Der er rapporteret om enkelte tilfælde af interstitiel lungesygdom og lungefibrose hos patienter, som fik Cellcept i kombination med andre immunsuppressiva. Nogle af tilfældene var dødelige. Der er også rapporteret bronkiektasi hos børn og voksne (hyppighed ukendt).

Immunsystemet

Hypogammaglobulinæmi er rapporteret hos patienter, der har fået Cellcept i kombination med andre immunsuppressiva (hyppighed ukendt).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#)**.

4.9 Overdosering

Der er modtaget rapporter om overdosering med mycophenolatmofetil fra kliniske studier og efter markedsføring. I adskillige af disse tilfælde blev der ikke rapporteret bivirkninger. I de tilfælde af overdosis, hvor der var bivirkninger, fandtes disse at være indenfor den kendte sikkerhedsprofil for lægemidlet.

Det forventes, at en overdosis af mycophenolatmofetil muligvis medføre oversuppression af immunsystemet og dermed forøge modtageligheden over for infektioner og knoglemarvsdepression (se pkt. 4.4). Hvis der udvikles neutropeni, skal administrationen af CellCept afbrydes eller dosis nedsættes (se pkt. 4.4).

Hæmodialyse forventes ikke at kunne fjerne klinisk signifikante mængder af MPA eller MPAG. Galdesyrebindende stoffer, som colestyramin, kan fjerne MPA ved at nedsætte den enterohepatiske recirkulation af stoffet (se pkt. 5.2).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: immunsuppressive midler, ATC kode L04AA06

Virkningsmekanisme

Mycophenolatmofetil er 2-morpholinoethyl-esteren af MPA. MPA er en potent, selektiv, ikke-kompetitiv og reversibel inhibitor af inosin-monophosphat-dehydrogenase og hæmmer derfor *de novo*-vejen for en guanosin-nucleotid-syntese uden inkorporering i DNA. Da T- og B-lymfocytter i deres proliferation, i modsætning til andre celletyper, der kan anvende alternative veje, er helt afhængige af en *de novo*-syntese af puriner, har MPA en mere potent cytostatisk virkning på lymfocytter end på andre celler.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter oral administration gennemgår mycophenolatmofetil en hurtig og udstrakt absorption og fuldstændig præsystemisk metabolisme til den aktive metabolit, MPA. Som godtgjort af suppression af akut afstødning efter nyretransplantation er CellCept's immunsuppressive aktivitet korreleret til koncentrationen af MPA. Oral mycophenolatmofetils gennemsnitlige biotilgængelighed, baseret på MPA-AUC, er 94 % i forhold til i.v. mycophenolatmofetil. Føde har ingen effekt på absorptionen (MPA-AUC) af mycophenolatmofetil, når det gives i doser på 1,5 g to gange daglig til nyretransplanterede patienter. MPA C_{max} var dog nedsat med 40 % i nærvær af føde. Mycophenolatmofetil kan ikke måles systemisk i plasma efter oral administration.

Fordeling

Som et resultat af det enterohepatiske kredsløb observeres sekundære stigninger i plasma-koncentrationen af MPA sædvanligvis omkring 6-12 timer efter indgift. En reduktion af MPA-AUC på ca. 40 % er associeret til den samtidige administration af colestyramin (4 g tre gange daglig), hvilket indikerer, at der er en betragtelig enterohepatisk recirkulation.

Ved klinisk relevante koncentrationer er ca. 97 % af MPA bundet til plasma-albumin.

Biotransformation

MPA metaboliseres hovedsageligt af glukuronyltransferase (isoform UGT1A9) til et inaktivt phenolglukuronid af MPA (MPAG). *In vivo* bliver MPAG omdannet tilbage til frit MPA via det enterohepatiske kredsløb. Et acylglukuronid (AcMPAG) bliver også dannet i mindre omfang. AcMPAG er farmakologisk aktiv og mistænkes for at være ansvarlig for nogle af mycophenolatmofetils bivirkninger (diarré, leukopeni).

Elimination

Ubetydelige mængder af stoffet udskilles som MPA (< 1 % af dosis) i urinen. Oral administration af radioaktivt mærket mycophenolatmofetil resulterede i fuldstændig genfindning af den administrerede dosis med 93 % af den administrerede dosis genfundet i urinen og 6 % genfundet i fæces. Det meste (ca. 87 %) af den administrerede dosis udskilles i urinen som MPAG.

MPA og MPAG i kliniske koncentrationer fjernes ikke ved hæmodialyse. Ved høje MPAG-plasmakoncentrationer (> 100 µg/ml) fjernes dog mindre mængder MPAG.

Galdesyrekompleksdannere såsom colestyramin, reducerer MPAs AUC ved at interferere med det enterohepatiske kredsløb af lægemidlet (se pkt. 4.9).

MPAs fordeling afhænger af adskillige transportører. Organisk aniontransporterende polypeptider (OATer) og *multidrug resistance protein 2* (MRP2) er involverede i fordelingen af MPA; OATP isoformer, MRP2 og brystcancer-resistent protein er transportører som er associeret med glukuroniders galdesekretion. *Multidrug resistance protein 1* (MRP1) er ligeledes i stand til at transportere MPA, men synes at være begrænset til absorptionsprocessen. I nyrerne kan MPA og dets metabolitter i vidt omfang interagere med renale organisk aniontransportører.

I den tidlige posttransplantationsperiode (< 40 dage efter transplantationen) var den gennemsnitlige MPA-AUC hos nyre-, hjerte- og levertransplanterede patienter ca. 30 % lavere og C_{\max} ca. 40 % lavere sammenlignet med den sene posttransplantationsperiode (3 – 6 måneder efter transplantationen).

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

I et enkeltdosisstudie (6 personer per gruppe) blev middelværdi for plasma MPA-AUC hos personer med svær, kronisk nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationsrate < 25 ml/min/1,73 m²) observeret til 28-75 % højere i forhold til middelværdierne hos normale, sunde personer eller personer med let nedsat nyrefunktion. Middelværdien af MPAG-AUC efter en enkelt dosis var 3-6 gange højere hos personer med svært nedsat nyrefunktion end hos personer med let nedsat nyrefunktion eller normale, sunde personer svarende til den kendte renale udskillelse af MPAG. Indgift af flere doser af mycophenolatmofetil til patienter med svær, kronisk nedsat nyrefunktion er ikke blevet undersøgt. Der findes ingen data om hjerte- eller levertransplanterede patienter med svær kronisk nedsat nyrefunktion.

Forsinket renal transplantatfunktion

Hos patienter med forsinket renal transplantatfunktion post-transplantativt var middelværdi for MPA-AUC_{0-12 timer} sammenlignelig med, hvad man så hos posttransplanterede patienter uden forsinket transplantatfunktion. Middelværdien for plasma-MPAG-AUC_{0-12 timer} var 2-3 gange højere end hos post-transplanterede patienter uden forsinket transplantatfunktion. Der kan være en forbigående stigning i den frie fraktion og i koncentrationen af plasma-MPA hos patienter med forsinket renal transplantatfunktion. Justering af CellCept-dosis er ikke nødvendig.

Leverinsufficiens

Hos frivillige med alkoholisk cirrhose var de hepatiske MPA glukuronideringsprocesser forholdsvis påvirkede af den hepatiske parenkym sygdom. Virkningen af hepatisk sygdom på denne proces afhænger sandsynligvis af den enkelte sygdom. Imidlertid kan hepatisk sygdom med overvejende biliær skade som f.eks. primær biliær cirrhose vise en anden virkning.

Pædiatrisk population Farmakokinetiske parametre evalueredes hos 49 nyretransplanterede børn, som fik 600 mg/m² mycophenolatmofetil oralt to gange daglig. Med denne dosis opnåedes MPA AUC-værdier svarende til hos voksne, nyretransplanterede patienter, som fik 1 g CellCept to gange daglig i den tidlige og sene posttransplantationsperiode. MPA-AUC-værdier mellem aldersgrupper var sammenlignelige i den tidlige og sene posttransplantationsperiode.

Ældre

Farmakokinetikken hos ældre (≥ 65 år) er ikke systematisk undersøgt.

Patienter som tager orale kontrceptiva

Et studie om samtidig administration af CellCept (1 g 2 gange daglig) og orale kontrceptiva af kombinationstypen indeholdende ethinylestradiol (0,02-0,04 mg) og levonorgestrel (0,05-0,15 mg), desogestrel (0,15 mg) eller gestoden (0,05 –0,10 mg) hos 18 ikke-transplanterede kvinder (som ikke fik andre immunsuppressiva) i 3 konsekutive menstruationscykler viste ingen klinisk relevant påvirkning af CellCept på den ovulationshæmmende virkning af de orale kontrceptiva. Serumniveauet af LH, FSH og progesteron blev ikke signifikant påvirket. Farmakokinetikken af orale kontrceptiva påvirkedes ikke af samtidig administration af CellCept (se også pkt. 4.5).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I forsøgsmodeller var mycophenolatmofetil ikke tumordannende. Den i dyre carcinogenicitetsstudier højest testede dosis resulterede i ca. 2 - 3 gange den systemiske eksponering (AUC eller C_{max}) der er observeret hos nyretransplanterede patienter der fik den anbefalede kliniske dosis på 2 g daglig og 1,3 - 2 gange den systemiske eksponering (AUC eller C_{max}) der er observeret hos hjertetransplanterede patienter der fik den anbefalede kliniske dosis på 3 g daglig.

To genotoksicitets tests (*in vitro* muselymfom test og *in vivo* museknoglemarvs-mikronucleus-test) viste, at mycophenolatmofetil potentielt kan forårsage kromosomaberrationer. Det kan skyldes den farmakodynamiske effekt, dvs. hæmning af nukleotidsyntesen i sensitive celler. Andre *in vitro* tests for genmutation kunne ikke påvise genotoksisk aktivitet.

Mycophenolatmofetil havde ingen effekt på fertiliteten hos hanrotter i orale doser op til 20 mg/kg/dag. Den systemiske eksponering af denne dosis repræsenterer 2 til 3 gange den kliniske eksponering ved den anbefalede kliniske dosis på 2 g daglig hos nyretransplanterede patienter og 1,3 - 2 gange den kliniske eksponering ved den anbefalede kliniske dosis på 3 g daglig hos hjertetransplanterede patienter. I et studie af fertilitet og reproduktion udført på hunrotter forårsagede orale doser på 4,5/mg/kgdag misdannelser (inkl. anophthalmi, agnathi og hydrocephalus) hos det første generationsafkom ved fravær af maternal toksicitet. Den systemiske eksponering af denne dosis var ca. 0,5 gange den kliniske eksponering af den anbefalede kliniske dosis på 2 g daglig hos nyretransplanterede patienter og ca. 0,3 gange den kliniske eksponering af den anbefalede kliniske dosis på 3 g daglig hos hjertetransplanterede patienter. Der var ingen tydelig påvirkning af fertilitets-og reproduktionsparametre hos moderdyrene og den følgende generation.

Ved teratologiske studier på rotter og kaniner forekom der føtal resorption og misdannelser hos rotter ved 6 mg/kg/dag (inkl. anophthalmi, agnathi og hydrocephalus) og hos kaniner ved 90 mg/kg/dag (inkl. kardiovaskulære og nyre anomalier, såsom cordis ectopia og ectopiske nyrer og diafragma og umbilical brok) med fravær af maternal toksicitet. Den systemiske eksponering på disse niveauer er omtrent lig med eller mindre end 0,5 gange den kliniske eksponering ved den anbefalede dosis på 2 g daglig til nyretransplanterede patienter og ca. 0,3 gange den kliniske eksponering ved den anbefalede dosis på 3 g daglig til hjertetransplanterede patienter. Se pkt. 4.6.

De hæmopoietiske og lymfoide organsystemer var de første primære organer der blev afficeret i de toksikologiske studier der blev foretaget med mycophenolatmofetil på rotter, mus, hund og aber. Disse effekter forekom ved systemiske eksponeringsniveauer som er lig med eller mindre end de kliniske niveauer ved den anbefalede dosis på 2 g daglig til nyretransplantatrecipienter. Gastrointestinale virkninger observeredes hos hunde ved systemiske niveauer lig med eller mindre end det kliniske niveau ved den anbefalede dosis. Dehydreringslignende gastrointestinale- og nyrepåvirkninger observeredes også hos aber ved de højeste doser (systemiske niveauer lig med eller større end kliniske niveauer). Den ikke-kliniske toksikologiske profil af mycophenolatmofetil forekommer i overensstemmelse med bivirkninger observerede i de humane kliniske studier som nu fremviser bivirkningsdata der er mere relevante for en patientpopulation (se pkt. 4.8).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

CellCept 1 g/5 ml pulver til oral suspension

sorbitol

silica, kolloid, vandfri

natriumcitrat

sojabønnelecithin

blandet frugtsmag

xanthangummi

aspartam* (E951)

methylparahydroxybenzoat (E218)

citronsyre, vandfri

* indeholder phenylalanin svarende til 2,78 mg/ 5 ml suspension.

6.2 Uforlideligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

Holdbarheden af pulveret til oral suspension er 2 år.

Holdbarheden af den rekonstituerede orale suspension er 2 måneder.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Pulver til oral suspension og rekonstitueret oral suspension: Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Hver flaske indeholder 35 g mycophenolatmofetil i 110 g pulver til oral suspension. Efter rekonstitution er suspensionens volumen 175 ml svarende til et nyttevolumen på 160-165 ml. 5 ml af den rekonstituerede suspension indeholder 1 g mycophenolatmofetil.

Endvidere medfølger en flaskeadapter og 2 orale dispensere.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Det anbefales at rekonstituere CellCept 1 g/5 ml pulver til oral suspension på apoteket før den udleveres til patienten. Det anbefales at bruge engangshandsker under rekonstitution, samt ved aftørring af ydersiden af flasken/hætten og bordet efter rekonstitution.

Fremstilling af oral suspension

1. Knips flere gange på den aflukkede flaske for at løsne pulveret.
2. Mål 94 ml rensede vand af i et målebæger.
3. Hæld ca. halvdelen af det rensede vand i flasken, og ryst den lukkede flaske i ca. 1 min.
4. Hæld resten af vandet i og ryst den aflukkede flaske i ca. 1 min.
5. Fjern børnesikringslåget og skub flaskeadapteren ned i flaskehalsen.
6. Luk flasken godt med det børnesikrede låg. Derved sikres at adapteren sidder rigtigt i flasken og bevarer lågets børnesikring.
7. Skriv udløbsdatoen for den rekonstituerede suspension på flaskens etiket. (Holdbarheden af den rekonstituerede suspension er 2 måneder).

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første tilladelse: 14. februar 1996
Dato for sidste fornyelse af tilladelsen: 13. marts, 2006

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om CellCept findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside
<http://www.ema.europa.eu/>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

CellCept 500 mg filmovertrukne tabletter.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 500 mg mycophenolatmofetil.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukne tabletter.

CellCept tabletter: lille kappeformet, lavendelfarvet tablet, med "CellCept 500" præget på den ene side og "Roche" på den anden.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

CellCept er, i kombination med ciclosporin og kortikosteroider, indiceret til forebyggelse af akut transplantatafstødning hos patienter, der modtager alloge ne nyre-, hjerte- eller levertransplantater.

4.2 Dosering og administration

Behandling med CellCept bør påbegyndes og fortsættes af specialister med særligt kendskab til transplantationer.

Dosering

Anvendelse i forbindelse med nyretransplantation:

Voksne

Oralt CellCept bør gives indenfor 72 timer efter transplantation. Den anbefalede dosis til nyretransplanterede patienter er 1 g administreret to gange daglig (døgndosis, 2 g).

Pædiatrisk population 2-18 år

Den anbefalede dosis af mycophenolatmofetil er 600 mg/m^2 oralt to gange daglig (højest 2 g daglig). CellCept tabletter må kun ordineres til patienter med en legemsoverflade på mindst $1,5 \text{ m}^2$, i en dosis på 1 g to gange daglig (daglig dosis: 2 g). Da nogle bivirkninger forekommer hyppigere i denne aldersgruppe (se pkt. 4.8) end hos voksne, kan det blive nødvendigt forbigående at nedsætte dosis eller afbryde behandlingen, under behørig hensyntagen til relevante kliniske faktorer, inklusive bivirkningssværhedsgraden.

Pædiatrisk population < 2 år

For børn under 2 år er der begrænsede data om sikkerhed og effekt. De er ikke tilstrækkelige til at komme med dosisrekommendationer, og det anbefales derfor ikke at anvende CellCept til denne aldersgruppe.

Anvendelse i forbindelse med hjertetransplantation:

Voksne

Oralt CellCept bør gives indenfor 5 døgn efter transplantation. Den anbefalede dosis til hjertetransplanterede patienter er 1,5 g administreret to gange daglig (døgndosis, 3 g).

Pædiatrisk population

Der er ingen data vedrørende hjertetransplantationer hos pædiatriske patienter.

Anvendelse i forbindelse med levertransplantation:

Voksne

CellCept skal gives intravenøst i de 4 første dage efter en levertransplantation og herefter skal oral administration påbegyndes så snart det tåles. Den anbefalede orale CellCept dosis til levertransplanterede patienter er 1,5 g to gange daglig (en døgndosis på 3 g).

Pædiatrisk population

Der er ingen data vedrørende levertransplantationer hos pædiatriske patienter.

Anvendelse hos særlige populationer

Ældre

Den anbefalede dosering på 1 g administreret to gange daglig til nyretransplanterede patienter og 1,5 g administreret to gange daglig til hjerte- eller levertransplanterede patienter er passende til ældre.

Nedsat nyrefunktion

Hos nyretransplanterede patienter med svær kronisk nedsat nyrefunktion (glomerulær filtration $< 25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), bortset fra perioden umiddelbart efter transplantationen, bør doser på mere end 1 g administreret to gange daglig undgås. Desuden skal disse patienter observeres omhyggeligt. Dosisregulering er ikke nødvendig hos patienter, der oplever forsinket nyre transplantatfunktion post-operativt (se pkt. 5.2). Der findes ingen tilgængelige data for hjerte- eller levertransplanterede patienter med svær, kronisk nedsat nyrefunktion.

Svært nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos nyretransplanterede patienter med svær leverparenkymlidelse. Der findes ingen tilgængelige data for hjertetransplanterede patienter med svær leverparenkym sygdom.

Behandling under afstødningsepisoder

Mycophenolsyre (MPA) er den aktive metabolit af mycophenolatmofetil. Afstødning af nyretransplantat medfører ingen ændringer af MPA's farmakokinetik; dosisreduktion eller afbrydelse af CellCept er ikke nødvendig. Der er ikke grundlag for justering af CellCept dosis efter afstødning af hjertetransplantat. Der findes ingen farmakokinetiske data for afstødning af levertransplantat.

Administration

Oral administration

Sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages før håndtering og administration af lægemidlet.

Da mycophenolatmofetil har udvist fosterbeskadigende virkning hos rotter og kaniner, må CellCept tabletter ikke knuses.

4.3 Kontraindikationer

- CellCept må ikke anvendes til patienter med overfølsomhed over for mycophenolatmofetil, mycophenolsyre eller et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 Der er observeret overfølsomhedsreaktioner over for CellCept (se pkt. 4.8).

- CellCept må ikke anvendes hos fertile kvinder, som ikke anvender højeffektiv prævention (se pkt. 4.6).
- CellCept-behandling må ikke initieres hos fertile kvinder uden at en negativ graviditetstest foreligger, for at udelukke en uønsket anvendelse under graviditet (se pkt. 4.6).
- CellCept må ikke anvendes under graviditet, medmindre der ikke findes en hensigtsmæssig alternativ behandling til at forhindre afstødning af transplantatet (se pkt. 4.6).
- CellCept må ikke anvendes til ammende kvinder (se pkt. 4.6)

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Neoplasmer

Patienter, der får immunsuppressiv behandling med kombinationer af lægemidler, som inkluderer CellCept, har forøget risiko for at udvikle lymfomer og andre maligne lidelser, især i huden (se pkt. 4.8). Risikoen synes snarere at være relateret til intensiteten og varigheden af immunsuppression end til brugen af et bestemt middel. For at minimere risikoen for hudkræft må det generelt tilrådes, at udsættelse for sollys og UV-lys begrænses ved, at der bæres beskyttende beklædning, og ved at der anvendes en solblokker med en høj beskyttelsesfaktor.

Infektioner

Patienter, som bliver behandlet med immunsuppressiva herunder CellCept, har en øget risiko for opportunistiske infektioner (bakteriel, svampe, viral og protozoel), dødelige infektioner og sepsis (se pkt. 4.8). Sådanne infektioner inkluderer latent viral reaktivering, såsom hepatitis B- eller hepatitis C-reaktivering og infektioner forårsaget af polyomavira (BK-virus associeret med nefropati, JC-virus associeret med progressiv multifokal leukoencefalopati PML). Tilfælde af hepatitis, som skyldes reaktivering af hepatitis B eller hepatitis C, er rapporteret hos smittebærere behandlet med immunsuppressiva. Disse infektioner er ofte forbundet med en høj samlet immunsuppressiv belastning og kan forårsage alvorlige eller dødelige tilstande. Lægen skal overveje dette som differentialdiagnose hos immunsupprimerede patienter med svækket nyrefunktion eller neurologiske symptomer.

Der er rapporteret hypogammaglobulinæmi i forbindelse med tilbagevendende infektioner hos patienter, der har fået CellCept i kombination med andre immunsuppressiva. I nogle af disse tilfælde blev serumIgG normaliseret, når Cellcept blev erstattet af alternative immunsuppressiva. Patienter i behandling med CellCept, der får tilbagevendende infektioner, skal have målt serum-immunoglobuliner. I tilfælde af vedvarende, klinisk relevant hypogammaglobulinæmi skal passende kliniske tiltag overvejes under hensyntagen til den potente cytostatiske virkning, mycophenolsyre har på T-og B-lymfocytter.

Der er publicerede tilfælde af bronkiektasi hos voksne og børn, der har fået Cellcept i kombination med andre immunsuppressiva. I nogle af disse tilfælde sås forbedringer i de respiratoriske symptomer, når Cellcept blev erstattet af alternative immunsuppressiva. Risikoen for bronkiektasi kan være knyttet til hypogammaglobulinæmi eller til direkte påvirkning af lungerne. Der er også rapporteret enkelte tilfælde af interstitiel lungesygdom og lungefibrose, som i nogle tilfælde var dødelige (se pkt. 4.8). Det anbefales at undersøge patienter, som udvikler vedvarende pulmonale symptomer, såsom hoste og dyspnø.

Blod og immunsystem

Patienter, der får CellCept, bør monitoreres for neutropeni, som kan relateres til CellCept, samtidig medicin, virale infektioner eller en eller anden kombination af disse årsager. Patienter på CellCept bør have foretaget fuldstændig blodtælling hver uge den første måned, to gange om måneden den anden

og tredje behandlingsmåned og derefter en gang om måneden igennem det første år. Hvis der optræder neutropeni (det absolutte neutrofilcyttal $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$), skal behandlingen med CellCept måske afbrydes eller stoppes.

Tilfælde af *pure red cell aplasia* (PRCA) er blevet rapporteret hos patienter i behandling med CellCept i kombination med andre immunsuppressiva. Mekanismen for mycophenolatmofetil induceret PRCA er ukendt. PRCA kan forsvinde ved reduktion af dosis eller ved ophør af CellCept behandling. Ændringer i behandlingen med Cellcept må kun foretages under tilstrækkelig overvågning af den transplanterede patient, så risikoen for afstødning af transplantatet minimeres (se pkt 4.8).

Patienter, som får CellCept, skal informeres om straks at indberette alle tegn på infektion, uventede blodudtrædninger, blødning eller andre manifestationer på knoglemarvsdepression.

Patienterne skal underrettes om at under behandling med CellCept kan vaccinationer være mindre effektive og levende svækkede vacciner bør undgås (se pkt. 4.5). Vaccination mod influenza kan være af værdi. Receptudstedere bør henvise til nationale retningslinier for influenzavaccination.

Mave-tarmkanalen

CellCept er blevet sat i forbindelse med en øget incidens af bivirkninger i fordøjelsessystemet inklusive sjældne tilfælde af ulceration, blødning og perforation bør CellCept administreres med forsigtighed til patienter med aktiv alvorlig sygdom i fordøjelsessystemet.

CellCept er en IMPDH-hæmmer (inosinmonofosfatdehydrogenase-hæmmer). Det bør undgås til patienter med sjælden arvelig mangel på hypoxantin-guanin-fosforibosyltransferase (HGPRT) såsom Lesch-Nyhan og Kelley-Seegmiller syndrom.

Interaktioner

Der skal udvises forsigtighed ved skift fra kombinationsbehandling indeholdende immunsuppressiva som interfererer med MPAs enterohepatiske kredsløb, f.eks. ciclosporin, til andre som ikke interfererer, f.eks. tacrolimus, sirolimus, belatacept, eller omvendt, da dette kan ændre eksponeringen af MPA. Lægemidler som påvirker MPAs enterohepatiske kredsløb (f.eks. colestyramin, antibiotika) bør anvendes med forsigtighed, da de potentielt kan reducere plasmaniveauet og virkningen af CellCept (se også pkt. 4.5). Terapeutisk lægemiddelovervågning af MPA kan være hensigtsmæssigt ved skift i kombinationsbehandling (f.eks. fra ciclosporin til tacrolimus eller omvendt) eller for at sikre tilstrækkelig immunosuppression hos patienter med høj immunologisk risiko (f.eks. risiko for afstødning, behandling med antibiotika).

CellCept bør ikke administreres sammen med azathioprin, da en sådan samtidig administration ikke er blevet undersøgt.

Risiko-/fordel forholdet ved anvendelse af mycophenolatmofetil i kombination med sirolimus er ikke blevet klarlagt (se også pkt. 4.5).

Særlige populationer

Ældre patienter kan have større risiko for bivirkninger, såsom visse infektioner (inklusive vævsinvasiv sygdom forårsaget af cytomegalovirus) og muligvis gastrointestinal blødning og lungeødem, sammenlignet med yngre patienter (se pkt. 4.8).

Teratogen virkning

Mycophenolat har en potent teratogen virkning hos mennesker. Spontane aborter (frekvens på 45% til 49%) og medfødte misdannelser (estimeret frekvens på 23% til 27%) er blevet rapporteret efter mycophenolatmofetil eksponering under graviditet. Derfor er CellCept kontraindiceret under graviditet, medmindre der ikke findes en hensigtsmæssig alternativ behandling til at forhindre

afstødning af transplantatet. Kvinder i den fødedygtige alder skal informeres om risici og følge anbefalingerne angivet under pkt. 4.6 (f.eks. prævention, graviditetstests) før, under og efter behandling med CellCept. Lægen skal sikre, at kvinder, som tager mycophenolat, forstår risikoen for skader hos barnet, nødvendigheden af sikker prævention og nødvendigheden af at kontakte lægen straks, hvis der er risiko for graviditet.

Antikonception (se pkt. 4.6)

På grund af robust klinisk evidens, der viser en høj risiko for abort og medfødte misdannelser, når mycophenolatmofetil anvendes under graviditet, skal graviditet under behandlingen undgås. Derfor skal fertile kvinder anvend mindst én pålidelig form for antikonception (se pkt. 4.3), inden behandling med CellCept påbegyndes, under behandlingen og i seks uger efter behandlingsophør, medmindre seksuel afholdenhed er den valgte form for prævention. Samtidig brug af to komplementære former for antikonception fortrækkes for at minimere muligheden for svigt i prævention og utilsigtet graviditet.

For antikonceptionelle råd til mænd, se pkt. 4.6.

Uddannelsesmateriale

Indehaveren af markedføringstilladelsen vil sikre uddannelsesmateriale til sundhedspersonale, for at hjælpe patienter med at undgå føtal eksponering af mycophenolat og for at fremskaffe yderligere vigtig sikkerhedsinformation. Uddannelsesmateriale vil fremhæve advarsler vedrørende mycophenolats teratogenicitet, give vejledning om antikonception inden behandling initieres, og vejledning omkring nødvendigheden af graviditetstests. Lægen skal give fertile kvinder og mænd udførlig information om de teratogene risici og forholdsregler til at forebygge graviditet.

Yderligere forsigtighedsregler

Patienter må ikke donere blod under behandlingen og i mindst 6 uger efter seponering af mycophenolat. Mænd må ikke være sæddonorer under behandlingen og i mindst 90 dage efter seponering af mycophenolat.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Aciclovir

Der blev observeret højere aciclovir plasmakoncentrationer, når mycophenolatmofetil blev administreret sammen med aciclovir sammenlignet med administration af aciclovir alene. Ændringerne i MPAGs (MPAs fenoliske glukuronid) farmakokinetik (MPAG steg med 8 %) var minimale og anses ikke for klinisk signifikante. Da MPAG plasmakoncentrationer forhøjes ved nedsat nyrefunktion, lige som aciclovir-koncentrationerne bliver det, er der en mulighed for, at mycophenolatmofetil og aciclovir, eller dets prodrugs, f.eks. valaciclovir, vil konkurrere om den tubulære sekretion, og at der kan ske yderligere forhøjelser af koncentrationerne af begge stoffer.

Antacida og protonpumpehæmmere

Der er observeret nedsat eksponering af MPA, når antacida, såsom magnesium- og aluminiumhydroxider, og protonpumpehæmmere, inklusive lansoprazol og pantoprazol, bliver administreret sammen med CellCept. Der blev ikke set signifikante forskelle i hyppigheden af afstødning eller tab af transplantat hos Cellcept-patienter, som tog protonpumpehæmmer *versus* Cellcept-patienter, som ikke tog protonpumpehæmmer. Disse data supporterer ekstrapolering af dette fund til alle antacida, fordi reduktionen i eksponering er betydelig mindre, når Cellcept gives samtidig med magnesium- og aluminiumhydroxider, end når Cellcept gives samtidig med protonpumpehæmmere.

Lægemidler som interfererer med den enterohepatiske cirkulation (f.eks. colestyramin, ciclosporin A, antibiotika)

Der skal udvises forsigtighed med lægemidler, som interfererer med den enterohepatiske cirkulation pga. risikoen for nedsat effekt af CellCept.

Colestyramin

Efter enkeltdosis-administration af 1,5 g mycophenolatmofetil til normale, sunde personer forbehandlet med 4 g colestyramin tre gange daglig i 4 dage var der en 40 % reduktion af MPA-AUC (se pkt. 4.4 og pkt. 5.2). Der skal udvises forsigtighed ved samtidig administration pga. risikoen for nedsat effekt af CellCept.

Ciclosporin

Ciclosporin's (CsA) farmakokinetik påvirkes ikke af mycophenolatmofetil. Derimod må en stigning i MPAs AUC på ca. 30 % forventes, hvis samtidig ciclosporinbehandling seponeres. CsA interfererer med det enterohepatiske kredsløb af MPA, resulterende i en reduceret eksponering af MPA på 30-50 % hos nyretransplanterede patienter behandlet med CellCept og CsA, sammenlignet med patienter behandlet med sirolimus eller belatacept og sammenlignelige doser CellCept (se også pkt. 4.4). Ligeledes bør der forventes ændringer i eksponeringen af MPA hos patienter, som skifter fra CsA til et af de immunsuppressiva, som ikke interfererer med MPAs enterohepatiske kredsløb.

Antibiotika, der eliminerer β -glukuronidaseproducerende bakterier i tarmen (f.eks. aminoglycosid, cephalosporin, fluorquinolon og penicillinklasser af antibiotika) kan interferere med MPAG/MPA enterohepatisk recirkulation, hvilket fører til reduceret systemisk MPA-eksponering. Oplysninger om følgende antibiotika er tilgængelige:

Ciprofloxacin eller amoxicillin plus clavulansyre

Hos nyretransplanterede patienter er der i dagene umiddelbart efter start af behandling med oral ciprofloxacin eller amoxicillin plus clavulansyre rapporteret om en reduktion i præ-dosis MPA (trough) koncentrationerne på ca. 50 %. Denne effekt havde tendens til at blive mindre ved fortsat brug af antibiotika og ophøre inden for få dage efter seponering af antibiotika. Ændringen i præ-dosisniveauet viser ikke nødvendigvis et præcist billede af ændringerne i den samlede MPA-eksponering. Derfor er det normalt ikke nødvendigt at ændre dosis af CellCept, hvis der ikke er klinisk evidens for dysfunktion af transplantatet. Derimod skal der ske en tæt klinisk monitorering under behandlingskombinationen samt kort tid efter den antibiotiske behandling.

Norfloxacin og metronidazol

Der blev ikke observeret nogen signifikant interaktion hos raske frivillige, når CellCept blev administreret samtidigt med norfloxacin eller metronidazol. Kombinationen af norfloxacin og metronidazol reducerede imidlertid MPA-eksponeringen med ca. 30 % efter én CellCept-dosis.

Trimethoprim/sulfamethoxazol

Der blev ikke observeret nogen virkning på MPAs biotilgængelighed.

Lægemedler, der påvirker glukuronidering (f.eks. isavuconazol, telmisartan)

Samtidig administration af lægemidler, der hæmmer glukuronidering af MPA, kan øge MPA-eksponeringen. Forsigtighed anbefales derfor, når disse lægemidler administreres samtidigt med CellCept.

Isavuconazol

Ved samtidig administration af isavuconazol blev der observeret en stigning i MPA $AUC_{0-\infty}$ med 35%.

Telmisartan

Samtidig administration af telmisartan og CellCept resulterede i et fald i MPA koncentrationerne på ca. 30 %. Telmisartan ændrer eliminationen af MPA ved at øge ekspressionen af PPAR gamma (peroxisom-proliferator-aktiveret receptor gamma), hvilket resulterer i en øget UGT1A9-ekspression og -aktivitet. Der blev ikke set kliniske konsekvenser af de farmakokinetiske lægemiddelinteraktioner ved sammenligning af hyppigheden af afstødning af transplantat eller tab af transplantat eller bivirkningsprofilen mellem CellCept-patienter med og uden samtidig telmisartan-medicinering.

Ganciclovir

Baseret på resultaterne fra et studie med enkelt dosis indgift af anbefalede doser af oral mycophenolatmofetil og i.v. ganciclovir og de kendte virkninger af nedsat nyrefunktion på CellCept's

og ganciclovirs farmakokinetik (se pkt.4.2), forudses det at samtidig administration af disse lægemidler (som konkurrerer om den renale tubulære ekskretionsmekanisme) vil medføre forhøjelser af MPAG- og ganciclovir-koncentrationerne. Der forudses ingen væsentlig ændring af MPA's farmakokinetik og dosisjustering af CellCept er ikke nødvendig. Hos patienter med nedsat nyrefunktion, som får CellCept og ganciclovir, eller dets prodrugs, f.eks. valganciclovir, samtidig bør dosisbefalingerne for ganciclovir følges og patienterne bør monitoreres omhyggeligt.

Orale antikonceptionsmidler

Farmakokinetikken og farmakodynamikken af orale antikonceptionsmidler påvirkedes ikke af samtidig administration af CellCept (se også pkt. 5.2).

Rifampicin

Hos patienter, som ikke fik ciclosporin, sås ved samtidig administration af CellCept og rifampicin et fald på 18-70 % i MPA-eksponeringen ($AUC_{0-12 \text{ timer}}$). For at opretholde den kliniske effekt bør MPA-eksponeringen overvåges, og CellCept-doserne justeres i forhold til dette, når rifampicin administreres samtidigt.

Sevelamer

Når CellCept blev administreret samtidig med sevelamer, faldt MPA- C_{\max} og $AUC_{0-12 \text{ timer}}$ med henholdsvis 30 % og 25 %, dog uden at dette havde kliniske konsekvenser (f.eks. i form af transplantatafstødning). CellCept bør imidlertid administreres mindst én time før eller tre timer efter indtagelsen af sevelamer for at minimere dets indvirkning på MPA-absorptionen. Der er ingen data for administrationen af CellCept med andre fosfatbindere end sevelamer.

Tacrolimus

Hos levertransplanterede patienter, der indledningsvis blev behandlet med CellCept og tacrolimus samtidigt, blev MPAs C_{\max} og AUC - CellCepts aktive metabolit - ikke signifikant påvirket af den samtidige administration af tacrolimus. I modsætning hertil blev AUC for tacrolimus øget med ca. 20 %, når flere CellCept-doser (1,5 g to gange daglig) blev givet til levertransplanterede patienter, som fik tacrolimus. Hos nyretransplanterede patienter blev tacrolimuskoncentrationen imidlertid tilsyneladende ikke påvirket af CellCept. (se også pkt. 4.4).

Levende vacciner

Levende vacciner må ikke gives til patienter med nedsat immunforsvar. Antistofresponset overfor andre vacciner kan nedsættes (se også pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

Potentielle interaktioner

Samtidig administration af probenecid og mycophenolatmofetil forøger MPAG's plasma-AUC 3 gange hos aber. Derfor kan andre stoffer, der vides at udskilles ved renal tubulær sekretion, konkurrere med MPAG og derved forhøje plasmakoncentrationerne af MPAG eller andre stoffer, der udskilles ved tubulær sekretion.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fødedygtige alder

Indtagelse af mycophenola mofetil under graviditet skal undgås. Derfor skal kvinder i den fødedygtige alder anvende mindst én form for pålidelig antikonception (se pkt. 4.3), inden behandling med CellCept påbegyndes, under behandlingen og i seks uger efter behandlingsophør, medmindre seksuel afholdenhed er den valgte form for prævention. Samtidig brug af to komplementære former for prævention er foretrukket.

Graviditet

CellCept er kontraindiceret under graviditet, medmindre der ikke findes en hensigtsmæssig alternativ behandling, og for at udelukke en uønsket anvendelse under graviditet må behandling ikke initieres, uden at en negativ graviditetstest foreligger.

Når behandlingen initieres, skal fertile kvinder informeres om den øgede risiko for abort og medfødte misdannelser, og de skal vejledes omkring prævention og graviditetsplanlægning.

Før CellCept-behandlingen initieres, skal fertile kvinder have to negative graviditetstests (serum eller urin) med en sensitivitet på mindst 25 mIE/ml for at udelukke en uønsket mycophenolat-eksponering til fosteret. Det anbefales, at test nummer 2 skal udføres 8-10 dage efter den første test.

Ved modtagelse af transplantater fra afdøde donorer, kan det på grund af tidspunktet for tilgængeligheden af transplantationsorganet, ikke altid være muligt at udføre to tests 8-10 dage efter hinanden, inden behandlingen initieres. Hvis det er tilfældet, skal en graviditetstest udføres umiddelbart før behandlingen initieres og en yderligere test udføres 8-10 dage senere.

En ny graviditetstest skal udføres som klinisk indiceret (f.eks. efter rapportering af manglende antikonception). Resultaterne af alle graviditetstests skal diskuteres med patienten. Patienterne skal informeres om straks at kontakte deres læge, hvis graviditet opstår.

Mycophenolat har en potent teratogen virkning hos mennesker med en øget risiko for spontane aborter og medfødte misdannelser ved eksponering under graviditet:

- Spontane aborter er rapporteret hos 45 til 49 % af de gravide kvinder, som var eksponeret for mycophenolatmofetil, sammenlignet med en hyppighed på 12 til 33 % hos patienter, der havde gennemgået en transplantation af solide organer, og som blev behandlet med andre immunsuppressiva end mycophenolatmofetil.
- Baseret på litteratur rapporter forekom misdannelser hos 23 til 27% af levendefødte børn, hvor moderen var eksponeret for mycophenolatmofetil under graviditet (sammenlignet med 2 til 3% hos levendefødte børn i hele populationen og ca. 4 til 5% hos patienter, der havde gennemgået en transplantation af solide organer, og som blev behandlet med andre immunsuppressiva end mycophenolatmofetil).

Efter markedsføring er der observeret medfødte misdannelser, herunder rapporter om multiple misdannelser hos børn af patienter, som under graviditeten var blevet behandlet med CellCept i kombination med andre immunsuppressiva. Følgende misdannelser blev hyppigst rapporteret:

- abnormiteter i ørerne (f.eks. abnormt formet eller manglende ydre øre), tillukning af øregangen (mellemøret);
- misdannelser i ansigtet såsom læbespalte, ganespalte, mikrognati og hypertelorisme;
- abnormiteter i øjnene (f.eks. coloboma);
- medfødt hjertesygdom såsom atriale og ventrikulære septum defekter;
- misdannelser af fingre (f.eks. polydaktyli, syndaktyli);
- trakeo-øsofageale misdannelser (f.eks. øsofagusatresi);
- misdannelser i nervesystemet såsom rygmarvsbrok;
- renale abnormiteter.

Derudover har der været enkelte rapporter om følgende misdannelser:

- mikroftalmi;
- medfødt plexus choriodeus-cyste;
- septum pellucidum agenesi;
- nervus olfactorius agenesi.

Dyrestudier har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Amning

Det er påvist, at mycophenolatmofetil udskilles i mælken hos diegivende rotter. Det vides ikke om dette lægemiddel udskilles i human mælk. På grund af risikoen for alvorlige bivirkninger af mycophenolatmofetil hos ammende spædbørn, er CellCept kontraindiceret hos ammende mødre (se pkt. 4.3).

Mænd

Begrænset klinisk evidens indikerer ikke en øget risiko for misdannelser eller abort efter faderens eksponering for mycophenolatmofetil.

MPA er et stærkt teratogen. Det vides ikke, om MPA findes i sæd. Beregninger baseret på dyremodeller viser, at den maksimale mængde af MPA, der potentielt kunne overføres til kvinden, er så lav, at det sandsynligvis ikke vil have effekt. Mycophenolat har vist sig at være genotoksisk i dyrestudier ved koncentrationer, der kun overstiger de menneskelige terapeutiske eksponeringer med små marginer, således at risikoen for genotoksiske virkninger på sædceller ikke helt kan udelukkes.

Derfor anbefales det som sikkerhedsforanstaltning, at sexuel aktive mandlige patienter eller deres kvindelige partnere anbefales anvender pålidelig antikonception under behandling af den mandlige patient og i mindst 90 dage efter ophør af mycophenolatmofetil. Kvalificeret sundhedspersonale bør gøre mandlige patienter med reproduktivt potentiale opmærksomme på og tale med dem om de potentielle risici ved at blive far til et barn.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Den farmakodynamiske profil og de rapporterede uønskede reaktioner peger på, at en påvirkning er usandsynlig.

4.8 Bivirkninger

Følgende bivirkninger omfatter bivirkninger fra de kliniske studier

De vigtigste bivirkninger i forbindelse med administrationen af CellCept i kombination med ciclosporin og kortokosteroider omfatter diarré, leukopeni, sepsis og opkastning, og der er tegn på større hyppighed af visse typer infektioner (se pkt. 4.4).

Maligniteter

Patienter, der får immunsuppressiv behandling med kombinationer af lægemidler, inklusive CellCept, har forøget risiko for at udvikle lymfomer og andre maligne lidelser, især i huden (se pkt. 4.4). I kontrollerede kliniske studier hos nyre- (2 g data), hjerte- og levertransplanterede patienter som kontrolleredes i mindst 1 år udvikledes lymfoproliferativ sygdom eller lymfomer hos 0,6 % af de patienter som fik CellCept (2 eller 3 g daglig) sammen med andre immunsuppressive stoffer. Non-melanom hudcancer indtraf hos 3,6 % af patienterne og andre maligniteter hos 1,1 %. Sammenlignet med data efter 1 år viste sikkerhedsdata for 3 år ingen uventede ændringer mht. hyppighed af malignitet hos nyre- og hjertetransplanterede patienter. Levertransplanterede patienter fulgtes i mindst 1 år, men i mindre end 3 år.

Opportunistiske infektioner

Alle transplanterede patienter har forhøjet risiko for opportunistiske infektioner idet risikoen øges med stigende immunsuppressiv belastning (se pkt. 4.4). I kontrollerede kliniske studier hos nyre- (2 g data), hjerte- og levertransplanterede patienter, som blev fulgt i mindst 1 år, var de almindeligste opportunistiske infektioner hos patienter, som fik CellCept (2 g eller 3 g daglig) sammen med andre immunsupprimerende stoffer, mukokutane candidainfektioner, CMV-viræmi/syndrom og herpes simplex-infektioner. Andelen af patienter med CMV-viræmi/syndrom var 13,5 %.

Pædiatrisk population

I et klinisk studie, som rekrutterede 92 børn i alderen 2-18 år, og som fik 600 mg/m² mycophenolatmofetil oralt to gange daglig, var typen og hyppigheden af bivirkninger generelt den samme som dem, der observeredes hos voksne patienter, som fik 1 g CellCept to gange daglig. Imidlertid var følgende behandlingsrelaterede bivirkninger hyppigere i den pædiatriske population, især hos børn under 6 år, sammenlignet med voksne: diarré, sepsis, leukopeni, anæmi og infektion.

Ældre

Ældre patienter (≥ 65 år) har i almindelighed større risiko for bivirkninger pga. immunsuppression. Ældre patienter som får CellCept som led i et immunsuppressivt kombinationsregime, kan have større risiko for visse infektioner (inklusive vævsinvasiv sygdom forårsaget af cytomegalovirus) og muligvis gastrointestinal blødning og lungeødem, sammenlignet med yngre individer.

Andre bivirkninger

Bivirkninger, som var ”sandsynligt relateret” eller ”muligt relateret” til CellCept, og som rapporteredes hos ≥ 1/10 og hos ≥ 1/100 til < 1/10 af de patienter, der blev behandlet med CellCept i de kontrollerede kliniske studier med nyre- (2 g data), hjerte- og levertransplanterede patienter er anført i den følgende tabel:

Bivirkninger, som var ”sandsynligt relateret” eller ”muligt relateret” til CellCept, og som rapporteredes hos patienter, som blev behandlet med CellCept i kombination med ciclosporin og kortikosteroider i de kliniske nyre-, hjerte- og leverstudier

Inden for hver systemorganklasse er bivirkninger opstillet efter frekvens under anvendelse af følgende kategorier: meget almindelig (≥ 1/10); almindelig (≥ 1/100 til < 1/10); ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100); sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000); meget sjælden (< 1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver frekvensgruppering er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed.

Systemorganklasse		Bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme	Meget almindelig	Sepsis, gastrointestinal candidiasis, urinvejsinfektioner, herpes simplex, herpes zoster
	Almindelig	Pneumoni, influenza, infektion i lufttrøret, respiratorisk moniliasis, gastrointestinal infektion, candidiasis, gastroenteritis, infektion, bronkitis, pharyngitis, sinusitis, svampeinfektion i huden, hud candidiasis, vaginal candidiasis, rhinitis
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polyper)	Meget almindelig	-
	Almindelig	Hudkræft, benignt neoplasme af huden
Blod og lymfesystem	Meget almindelig	Leukopeni, trombocytopeni, anæmi
	Almindelig	Pancytopeni, leukocytose
Metabolisme og ernæring	Meget almindelig	-
	Almindelig	Acidose, hyperkaliæmi, hypokaliæmi, hyperglykæmi, hypomagnesæmi, hypokalcæmi, hyperkolesterolemie, hyperlipæmi, hypofosfatæmi, hyperurikæmi, arthritis urica, anoreksi
Psykiske forstyrrelser	Meget almindelig	-
	Almindelig	Agitation, konfusion, depression, angst, abnorm tankevirksomhed, insomnia
Nervesystemet	Meget almindelig	-

Systemorganklasse		Bivirkninger
	Almindelig	Kramper, hypertoni, tremor, somnolens, muskelsvaghed, svimmelhed, hovedpine, paræstesier, smagsforstyrrelser
Hjerte	Meget almindelig	-
	Almindelig	Takykardi
Vaskulære sygdomme	Meget almindelig	-
	Almindelig	Hypotension, hypertension, vasodilatation
Luftveje, thorax og mediastinum	Meget almindelig	-
	Almindelig	Pleural effusion, dyspnø, hoste
Mave-tarmkanalen	Meget almindelig	Opkastning, abdominalsmerter, diarré, kvalme
	Almindelig	Gastrointestinal blødning, peritonitis, ileus, colitis, mavesår, ulcus duodeni, gastritis, oesophagitis, stomatitis, obstipation, dyspepsi, flatulens, opstød
Lever og galdeveje	Meget almindelig	-
	Almindelig	Hepatitis, icterus, hyperbilirubinæmi
Hud og subkutane væv	Meget almindelig	-
	Almindelig	Hud hypertrofi, udslæt, acne, alopeci
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig	-
	Almindelig	Arthralgi
Nyrer og urinveje	Meget almindelig	-
	Almindelig	Nedsat nyrefunktion
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	-
	Almindelig	Ødemer, feber, kulderystelser, smerter, utilpashed, asteni
Undersøgelser	Meget almindelig	-
	Almindelig	Forhøjede leverenzymmer, forhøjet serum-creatinin, forhøjet laktatdehydrogenase, forhøjet serum-carbamid, forhøjede basiske phosphataser, vægttab

Note: 501 (2 g CellCept daglig), 289 (3 g CellCept daglig) og 277 (2 g i.v./3 g oral CellCept daglig) patienter i fase III studier blev behandlet med henblik på forebyggelse af afstødelse efter henholdsvis nyre-, hjerte- og levertransplantation.

Følgende bivirkninger omfatter bivirkninger fra erfaringer efter markedsføring

De bivirkninger, som er indberettet om CellCept efter markedsføringen svarer til dem, som er set i de kontrollerede kliniske nyre-, hjerte- og levertransplantationsstudier. Andre bivirkninger, som er indberettet efter markedsføringen beskrives nedenfor, med frekvenserne angivet i parentes, hvis de er kendt.

Mave-tarmkanalen

Gingival hyperplasi ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), colitis inklusive cytomegalovirus colitis, ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), pancreatitis, ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og intestinal villøs atrofi.

Infektioner

Alvorlige, livstruende infektioner inklusive meningitis, endocarditis, tuberkulose og atypisk mycobakteriel infektion. Tilfælde af BK-virus associeret med nefropati såvel som tilfælde af JC-virus associeret med progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) er blevet rapporteret hos patienter, der behandles med immunsuppressiva herunder CellCept.

Agranulocytose ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) og neutropeni er rapporteret; derfor tilrådes regelmæssig monitorering af patienter i behandling med CellCept (se pkt. 4.4). Der har været indberetninger om aplastisk anæmi og knoglemarvsdepression hos patienter behandlet med CellCept, hvor nogle har været dødelige.

Blod og lymfesystem

Tilfælde af *pure red cell aplasia* (PRCA) er rapporteret hos patienter, behandlet med CellCept (se pkt. 4.4)

Isolerede tilfælde af abnorm neutrofil morfologi, inklusive den erhvervede Pelger-Huet anomali, er observeret hos patienter, som er behandlet med CellCept. Ændringerne er ikke associerede med en svækket neutrofil funktion. Hæmatologiske blodanalyser antyder, at disse ændringer er et ”venstre skift” i modenhed af neutrofilerne. Sådant et blodbillede kan fejlagtigt blive tolket som et tegn på infektion hos immunsupprimerede patienter, som dem der behandles med CellCept.

Hypersensitivitet

Hypersensitive reaktioner, herunder angioneurotisk ødem og anafylaktiske reaktioner, er blevet rapporteret.

Graviditet, puerperium og den perinatale periode

Der er rapporteret tilfælde af spontane aborter hos patienter, som har været eksponeret for mycophenolatmofetil, hovedsagelig i første trimester, se pkt. 4.6.

Medfødte misdannelser

Efter markedsføring er der blevet observeret medfødte misdannelser hos børn af patienter, der har været eksponeret for CellCept i kombination med andre immunsuppressiva, se pkt. 4.6

Luftveje, thorax og mediastinum Der er rapporteret om enkelte tilfælde af interstitiel lungesygdom og lungefibrose hos patienter, som fik Cellcept i kombination med andre immunsuppressiva. Nogle af tilfældene var dødelige. Der er også rapporteret bronkiektasi hos børn og voksne (hyppighed ukendt).

Immunsystemet

Hypogammaglobulinæmi er rapporteret hos patienter, der har fået Cellcept i kombination med andre immunsuppressiva (hyppighed ukendt).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#)

4.9 Overdosering

Der er modtaget rapporter om overdosering med mycophenolatmofetil fra kliniske studier og efter markedsføring. I adskillige af disse tilfælde blev der ikke rapporteret bivirkninger. I de tilfælde af overdosis, hvor der var bivirkninger, fandtes disse at være indenfor den kendte sikkerhedsprofil for lægemidlet.

Det forventes, at en overdosis af mycophenolatmofetil muligvis kan medføre oversuppression af immunsystemet og dermed forøge modtageligheden over for infektioner og knoglemarvsdepression (se pkt. 4.4). Hvis der udvikles neutropeni, skal administrationen af CellCept afbrydes eller dosis nedsættes (se pkt. 4.4).

Hæmodialyse forventes ikke at kunne fjerne klinisk signifikante mængder af MPA eller MPAG. Galdehyrebindende stoffer, som colestyramin, kan fjerne MPA ved at nedsætte den enterohepatiske recirkulation af stoffet (se pkt. 5.2).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: immunsuppressive midler, ATC kode L04AA06

Virkningsmekanisme

Mycophenolatmofetil er 2-morpholinoethyl-esteren af MPA. MPA er en potent, selektiv, ikke-kompetitiv og reversibel inhibitor af inosin-monophosphat-dehydrogenase og hæmmer derfor *de novo*-vejen for en guanosin-nucleotid-syntese uden inkorporering i DNA. Da T- og B-lymfocytter i deres proliferation, i modsætning til andre celletyper, der kan anvende alternative veje, er helt afhængige af en *de novo*-syntese af puriner, har MPA en mere potent cytostatisk virkning på lymfocytter end på andre celler.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter oral administration gennemgår mycophenolatmofetil en hurtig og udstrakt absorption og fuldstændig præsystemisk metabolisme til den aktive metabolit, MPA. Som vist ved suppression af akut afstødning efter nyretransplantation er den immunsuppressive virkning af CellCept korreleret til MPA-koncentrationen. Oral mycophenolatmofetils gennemsnitlige biotilgængelighed, baseret på MPA-AUC, er 94 % i forhold til i.v. mycophenolatmofetil. Føde har ingen effekt på absorptionen (MPA-AUC) af mycophenolatmofetil, når det gives i doser på 1,5 g to gange daglig til nyretransplanterede patienter. MPA C_{max} var dog nedsat med 40 % i nærvær af føde. Mycophenolatmofetil kan ikke måles systemisk i plasma efter oral administration.

Fordeling

Som et resultat af det enterohepatiske kredsløb observeres sekundære stigninger i plasma-koncentrationen af MPA sædvanligvis omkring 6-12 timer efter indgift. En reduktion af MPA-AUC på ca. 40 % er associeret til den samtidige administration af colestyramin (4 g tre gange daglig), hvilket indikerer, at der er en betragtelig enterohepatisk recirkulation. Ved klinisk relevante koncentrationer er ca. 97 % af MPA bundet til plasma-albumin.

Biotransformation

MPA metaboliseres hovedsageligt af glukuronyltransferase (isoform UGT1A9) til et inaktivt phenolglukuronid af MPA (MPAG). *In vivo* bliver MPAG omdannet tilbage til frit MPA via det enterohepatiske kredsløb. Et acylglukuronid (AcMPAG) bliver også dannet i mindre omfang. AcMPAG er farmakologisk aktiv og mistænkes for at være ansvarlig for nogle af mycophenolatmofetils bivirkninger (diarré, leukopeni).

Elimination

Ubetydelige mængder af stoffet udskilles som MPA (< 1 % af dosis) i urinen. Oral administration af radioaktivt mærket mycophenolatmofetil resulterede i fuldstændig genfinding af den administrerede dosis med 93 % af den administrerede dosis genfundet i urinen og 6 % genfundet i fæces. Det meste (ca. 87 %) af den administrerede dosis udskilles i urinen som MPAG.

MPA og MPAG i kliniske koncentrationer fjernes ikke ved hæmodialyse. Ved høje MPAG-plasmakoncentrationer (> 100 µg/ml) fjernes dog mindre mængder MPAG.

Galdehyrekompleksdannere såsom colestyramin, reducerer MPAs AUC ved at interferere med det enterohepatiske kredsløb af lægemidlet (se pkt. 4.9).

MPAs fordeling afhænger af adskillige transportører. Organisk aniontransporterende polypeptider (OATer) og *multidrug resistance protein 2* (MRP2) er involverede i fordelingen af MPA; OATP isoformer, MRP2 og brystcancer-resistent protein er transportører som er associeret med glukuroniders galdesekretion. *Multidrug resistance protein 1* (MRP1) er ligeledes i stand til at transportere MPA, men synes at være begrænset til absorptionsprocessen. I nyrerne kan MPA og dets metabolitter i vidt omfang interagere med renale organisk aniontransportører.

I den tidlige posttransplantationsperiode (< 40 dage efter transplantationen) var den gennemsnitlige MPA-AUC hos nyre-, hjerte- og levertransplanterede patienter ca. 30 % lavere og C_{\max} ca. 40 % lavere sammenlignet med den sene posttransplantationsperiode (3 – 6 måneder efter transplantationen).

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

I et enkelt-dosisstudie (6 personer per gruppe) blev middelværdi for plasma MPA-AUC hos personer med svær, kronisk nedsat nyrefunktion/nyreinsufficiens (glomerulær filtrationsrate < 25 ml/min/1,73 m²) observeret til 28-75 % højere i forhold til middelværdierne hos normale, sunde personer eller personer med let nedsat nyrefunktion. Middelværdien af MPAG-AUC efter en enkelt dosis var 3-6 gange højere hos personer med svært nedsat nyrefunktion end hos personer med let nedsat nyrefunktion eller normale, sunde personer svarende til den kendte renale udskillelse af MPAG. Indgift af flere doser af mycophenolatmofetil til patienter med svær, kronisk nedsat nyrefunktion er ikke blevet undersøgt. Der er ingen tilgængelige data for hjerte- eller levertransplanterede patienter med svær, kronisk nedsat nyrefunktion.

Forsinket renal transplantatfunktion

Hos patienter med forsinket renal transplantatfunktion post-transplantativt var middelværdi for MPA-AUC_{0-12 timer} sammenlignelig med, hvad man så hos posttransplantations-patienter uden forsinket transplantatfunktion. Middelværdien for plasma-MPAG AUC_{0-12 timer} var 2-3 gange højere end hos post-transplantationspatienter uden forsinket transplantatfunktion. Der kan være en forbigående stigning i den frie fraktion og i koncentrationen af plasma-MPA hos patienter med forsinket renal transplantatfunktion. Justering af CellCept-dosis er ikke nødvendig.

Leverinsufficiens

Hos frivillige med alkoholisk cirrhose var de hepatiske MPA glukuronideringsprocesser forholdsvis upåvirkede af den hepatiske parenkym sygdom. Virkningen af hepatisk sygdom på denne proces afhænger sandsynligvis af den enkelte sygdom. Imidlertid kan hepatisk sygdom med overvejende biliær skade som f.eks. primær biliær cirrhose vise en anden virkning.

Pædiatrisk population:

Farmakokinetiske parametre evalueredes hos 49 nyretransplanterede børn, som fik 600 mg/m² mycophenolatmofetil oralt to gange daglig. Med denne dosis opnåedes MPA AUC værdier svarende til hos voksne, nyretransplanterede patienter, som fik 1 g CellCept to gange daglig i den tidlige og sene postransplantationsperiode. MPA-AUC-værdier mellem aldersgrupper var sammenlignelige i den tidlige og sene posttransplantationsperiode.

Ældre

Farmakokinetikken hos ældre (≥ 65 år) er ikke systematisk undersøgt.

Patienter som tager orale kontrceptiva

Et studie om samtidig administration af CellCept (1 g 2 gange daglig) og orale kontrceptiva af kombinationstypen indeholdende ethinylestradiol (0,02-0,04 mg) og levonorgestrel (0,05-0,15 mg), desogestrel (0,15 mg) eller gestoden (0,05 – 0,10 mg) hos 18 ikke-transplanterede kvinder (som ikke fik andre immunsuppressiva) i 3 konsekutive menstruationscykler viste ingen klinisk relevant påvirkning af CellCept på den ovulationshæmmende virkning af de orale kontrceptiva. Serumniveauet af LH, FSH og progesteron blev ikke signifikant påvirket. Farmakokinetikken af orale kontrceptiva påvirkedes ikke af samtidig administration af CellCept (se også pkt. 4.5).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I forsøgsmodeller var mycophenolatmofetil ikke tumordannende. Den i dyre carcinogenicitetsstudier højest testede dosis resulterede i ca. 2 - 3 gange den systemiske eksponering (AUC eller C_{max}) der er observeret hos nyretransplanterede patienter der fik den anbefalede kliniske dosis på 2 g daglig og 1,3 - 2 gange den systemiske eksponering (AUC eller C_{max}) observeret hos hjertetransplanterede patienter der fik den anbefalede kliniske dosis på 3 g daglig.

To genotoksicitets tests (*in vitro* muselymfom test og *in vivo* museknoglemarvs-mikronucleus-test) viste, at mycophenolatmofetil potentielt kan forårsage kromosomaberrationer. Det kan skyldes den farmakodynamiske effekt, dvs. hæmning af nukleotidsyntesen i sensitive celler. Andre *in vitro* tests for genmutation kunne ikke påvise genotoksisk aktivitet.

Mycophenolatmofetil havde ingen effekt på fertiliteten hos hanrotter i orale doser op til 20 mg/kg/dag. Den systemiske eksponering af denne dosis repræsenterer 2 til 3 gange den kliniske eksponering ved den anbefalede kliniske dosis på 2 g daglig til nyretransplanterede patienter og 1,3 - 2 gange den kliniske eksponering ved den anbefalede kliniske dosis på 3 g daglig til hjertetransplanterede patienter. I et studie af fertilitet og reproduktion udført på hunrotter forårsagede orale doser på 4,5 mg/kg/dag misdannelser (inkl. anophthalmi, agnathi og hydrocephalus) hos det første generationsafkom ved fravær af maternel toksicitet. Den systemiske eksponering af denne dosis var ca. 0,5 gange den kliniske eksponering af den anbefalede kliniske dosis på 2 g daglig til nyretransplanterede patienter og ca. 0,3 gange den kliniske eksponering ved den anbefalede kliniske dosis på 3 g daglig til hjertetransplanterede patienter. Der var ingen tydelig påvirkning af fertilitets- og reproduktionsparametre hos moderdyrene og den følgende generation.

Ved teratologiske studier på rotter og kaniner forekom der føtal resorption og misdannelser hos rotter ved 6 mg/kg/dag (inkl. anophthalmi, agnathi og hydrocephalus) og hos kaniner ved 90 mg/kg/dag (inkl. kardiovaskulære og nyre anomalier, såsom cordis ectopia og ectopiske nyrer og diafragma og umbilical brok) med fravær af maternel toksicitet. Den systemiske eksponering på disse niveauer er omtrent lig med eller mindre end 0,5 gange den kliniske eksponering ved den anbefalede dosis på 2 g daglig til nyretransplanterede patienter og ca. 0,3 gange den kliniske eksponering ved den anbefalede kliniske dosis på 3 g daglig til hjertetransplanterede patienter. Se pkt. 4.6.

De hæmopoietiske og lymfoide organsystemer var de første primære organer der blev afficeret i de toksikologiske studier der blev foretaget med mycophenolatmofetil på rotter, mus, hunde og aber. Disse effekter forekom ved systemiske eksponeringsniveauer som er lig med eller mindre end de kliniske niveauer ved den anbefalede dosis på 2 g daglig til nyretransplanterede patienter. Gastrointestinale virkninger observeredes hos hunde ved systemiske niveauer lig med eller mindre end det kliniske niveau ved den anbefalede dosis. Dehydreringslignende gastrointestinale- og nyrepåvirkninger observeredes også hos aber ved de højeste doser (systemiske niveauer lig med eller større end kliniske niveauer). Den ikke-kliniske toksikologiske profil af mycophenolatmofetil forekommer i overensstemmelse med bivirkninger observerede i de humane kliniske studier som nu fremviser bivirkningsdata der er mere relevante for en patientpopulation (se pkt. 4.8).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

CellCept tabletter
mikrokrystallinsk cellulose
polyvidon (K-90)
croscarmellosenatrium
magnesiumstearat

Tablet-overtrækket

hydroxypropylmethylcellulose
hydroxypropylcellulose
titandioxid (E171)
polyethylenglycol 400
indigotin aluminiumlak (E132)
rød jernoxid (E172)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C. Opbevar blisterkortene i den ydre karton for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

CellCept 500 mg filmovertrukne tabletter: 1 pakning indeholder 50 tabletter (blisterkort med 10 tabletter). 1 pakning indeholder 150 tabletter (blisterkort med 10 tabletter).
Begge pakningsstørrelser er ikke nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første tilladelse: 14. februar, 1996
Dato for sidste fornyelse af tilladelsen: 13. marts, 2006

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om CellCept findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>

BILAG II

- A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

- CellCept 500 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
- CellCept 1 g/5 ml pulver til oral suspension:

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

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

- CellCept 250 mg kapsler
- CellCept 500 mg filmovertrukne tabletter

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- Risikostyringsplan (RMP)
Ikke relevant.
- Yderligere risikominimeringsforanstaltninger

Markedsføringsindehaver og de nationale myndigheder skal være enige om indholdet og formen af uddannelsesprogrammet og et opfølgende spørgeskema ved graviditet, herunder også kommunikationsplaner, distributionsmetoder og alle andre aspekter af programmet.

Uddannelsesprogrammets formål er at sikre, at sundhedspersoner og patienter er bevidste om teratogeniciteten og mutageniciteten, nødvendigheden af graviditetstests, før behandlingen initieres, kravene til prævention for både mandlige og kvindelig patienter, og hvilke tiltag der skal initieres, hvis der opstår graviditet under behandling med CellCept.

Markedsføringsindehaver skal sikre, at alle sundhedspersoner og patienter, som forventes at udskrive, håndtere eller anvende CellCept, i alle medlemslande, hvor CellCept markedsføres, har fået følgende uddannelsespakker:

- Uddannelsesmateriale for sundhedspersoner
- Informationsmateriale for patienter

Uddannelsesmateriale for sundhedspersoner skal indeholde:

- Produktresumé
- En vejledning for sundhedspersoner

Informationsmateriale for patienter skal indeholde:

- Indlægsseddel
- En vejledning for patienter

Uddannelsesmateriale skal implementeres indenfor 4 måneder efter afslutning af denne procedure og skal indeholde følgende hovedemner:

Der skal udleveres vejledninger til henholdsvis sundhedspersoner og patienter. Informationen til patienter skal være hensigtsmæssig adskilt for henholdsvis mænd og kvinder. Følgende emner skal være dækket i disse vejledninger;

- Introduktionen til vejledningerne skal informere læseren om, at formålet med vejledningen er at informere om, at føtal eksponering skal undgås, og hvorledes risikoen for medfødte misdannelser og aborter, som er forbundet med mycophenolatmofetil, minimeres. Vejledningen skal forklare, at selv om denne vejledning er meget vigtig, så indeholder den ikke al information om mycophenolatmofetil, og at produktresuméet (sundhedspersoner) og indlægssedlen (patienter), som findes i pakningen, skal også læses grundigt.
- Baggrundsinformation om mycophenolatmofetils teratogenicitet og mutagenicitet hos mennesker. Dette afsnit skal give vigtig baggrundsinformation om mycophenolatmofetils teratogenicitet og mutagenicitet. Afsnittet skal give detaljer om typen og omfanget af risikoen i overensstemmelse med informationen i produktresuméet. Informationen i dette afsnit skal sikre en korrekt forståelse for risikoen og forklare formålet forholdsreglerne til at undgå graviditet. Vejledningen skal også nævne, at patienten ikke må give lægemidlet til andre personer.
- Vejledning til patienter: Dette afsnit skal understrege vigtigheden af en grundig, informativ og løbende dialog mellem patient og sundhedspersoner omkring de graviditetsrisici, der er forbundet med mycophenolatmofetil, og de relevante minimeringsstrategier, herunder alternative behandlingsmuligheder, hvis det er relevant. Nødvendigheden af graviditetsplanlægning skal fremhæves.
- Nødvendigheden af at undgå føtal eksponering: Kravene til prævention for fertile patienter før, under og efter behandling med mycophenolatmofetil. Kravene til prævention for seksuelt aktive mandlige patienter (herunder vasektomerede mænd) og for fertile kvindelige patienter skal forklares. Der skal være en klar beskrivelse af nødvendigheden af prævention før, under og efter behandling med mycophenolatmofetil, herunder nærmere information om, hvor længe anvendelse af prævention skal fortsætte, efter behandling er stoppet.

Derudover skal teksten for kvinder forklare kravene om graviditetstest før og under behandling med mycophenolatmofetil, herunder vejledning om to negative graviditetstests før initiering af behandling og vigtigheden af timingen af, hvornår disse tests udføres. Nødvendigheden af efterfølgende graviditetstests under behandlingen skal også forklares.

- Vejledning om, at patienter ikke må være bloddonorer under behandlingen og i mindst 6 uger efter, at mycophenolat er seponeret. Ydermere, at mænd ikke må være sæddonorer under behandlingen og i 90 dage efter, at mycophenolat er seponeret.
- Vejledning i, hvilke tiltag der skal igangsættes, hvis graviditet indtræder, eller hvis der er en mistanke om, at graviditet er indtrådt under behandling med mycophenolatmofetil eller kort tid efter behandlingen. Patienterne skal informeres om, at de ikke må stoppe med at tage mycophenolatmofetil, men skal kontakte lægen med det samme. Det skal forklares, at den bedste fremgangsmåde, vil blive fastlagt fra tilfælde til tilfælde, gennem en diskussion mellem den behandlende læge og patienten og baseret på fordele *versus* risici for den enkelte patient,

Derudover skal et opfølgende spørgeskema ved graviditet være godkendt af de nationale myndigheder og implementeret indenfor fire måneder efter afslutning af denne procedure. Spørgeskemaet skal indeholde fyldestgørende oplysninger om eksponering under graviditet, herunder tidsangivelse og dosis; behandlingsvarighed før og under graviditet; lægemidler, som har været anvendt samtidig; kendte teratogene risici og fyldestgørende oplysninger om medfødte misdannelser.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

CellCept 250 mg kapsler
Mycophenolatmofetil

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder 250 mg mycophenolatmofetil.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

100 kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

CellCept kapsler skal håndteres forsigtigt
Kapslerne må ikke åbnes eller knuses, og pulveret i kapslerne
må ikke indåndes eller komme i berøring med huden

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C
Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod fugt

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/96/005/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

celcept 250 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

CellCept 250 mg kapsler
Mycophenolatmofetil

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder 250 mg mycophenolatmofetil.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

300 kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

CellCept kapsler skal håndteres forsigtigt
Kapslerne må ikke åbnes eller knuses, og pulveret i kapslerne
må ikke indåndes eller komme i berøring med huden

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C
Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod fugt

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/96/005/003

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

celcept 250 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTERFOLIE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

CellCept 250 mg kapsler
Mycophenolatmofetil

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Roche Registration GmbH

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

CellCept 500 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
Mycophenolatmofetil

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 500 mg mycophenolatmofetil som hydrochlorid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også polysorbat 80, citronsyre, saltsyre og natriumchlorid.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

4 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Kun til intravenøs infusion
Rekonstituer og fortynd før brugen
Læs indlægssedlen inden brug

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Undgå at infusionsopløsningen kommer i kontakt med huden

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/96/005/005

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET PÅ HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

CellCept 500 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
Mycophenolatmofetil

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Kun til intravenøs infusion
Læs indlægssedlen inden brug

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

CellCept 1 g/5 ml pulver til oral suspension
Mycophenolatmofetil

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

5 ml suspension indeholder 1 g mycophenolatmofetil efter rekonstitution.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også aspartam (E951) og methylparahydroxybenzoat (E218).

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 flaske indeholder 35 g mycophenolatmofetil i 110 g pulver til oral suspension. 5 ml af den rekonstituerede suspension indeholder 1 g mycophenolatmofetil.
Det brugbare volumen af den rekonstituerede suspension er 160-165 ml
Der medfølger en flaskeadapter og 2 orale dispensere

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til oral anvendelse efter rekonstitution

Flasken skal rystes godt før brugen

Det anbefales, at suspensionen rekonstitueres på apoteket før udlevering til patienten

Læs indlægssedlen inden brug

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Pulveret må ikke indåndes før rekonstitution eller komme i berøring med huden
Undgå at den rekonstituerede suspension kommer i berøring med huden

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C
Den rekonstituerede suspension er holdbar i 2 måneder

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEK SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/96/005/006

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

celcept

17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

FLASKEETIKETTEN

1. LÆGEMIDLETS NAVN

CellCept 1 g/5 ml pulver til oral suspension
Mycophenolatmofetil

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

5 ml suspension indeholder 1 g mycophenolatmofetil efter rekonstitution.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder E951 og E218.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

35 g mycophenolatmofetil i 110 g pulver til oral suspension

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse

Rystes godt før brug

Læs indlægssedlen inden brug

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Pulveret må ikke indåndes
Undgå kontakt med huden

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C
Holdbarhed efter rekonstitution: 2 måneder
Anv. senest:

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/96/005/006

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

CellCept 500 mg filmovertrukne tabletter
Mycophenolatmofetil

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 500 mg mycophenolatmofetil.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

50 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

CellCept filmovertrukne tabletter skal håndteres forsigtigt
Tabletterne må ikke knuses

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C
Opbevar blisterkortene i den ydre karton for at beskytte mod lys

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/96/005/002

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

celcept 500 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

CellCept 500 mg filmovertrukne tabletter
Mycophenolatmofetil

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 500 mg mycophenolatmofetil.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

150 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

CellCept filmovertrukne tabletter skal håndteres forsigtigt
Tabletterne må ikke knuses

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C
Opbevar blisterkortene i den ydre karton for at beskytte mod lys

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/96/005/004

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

celcept 500 mg

17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTERFOLIE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

CellCept 500 mg tabletter
Mycophenolatmofetil

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Roche Registration GmbH

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

CellCept 250 mg kapsler Mycophenolatmofetil

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selv om de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apoteketspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage CellCept
3. Sådan skal du tage CellCept
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Medicinens fulde navn er CellCept 250 mg kapsler.

- I denne indlægsseddel er det kortere navn CellCept anvendt.

CellCept indeholder mycophenolatmofetil.

- Det tilhører en gruppe lægemidler, som kaldes immunsuppressiva.

CellCept anvendes til at forhindre din krop i at afstøde et transplanteret organ.

- Nyre, hjerte eller lever.

CellCept skal bruges sammen med anden medicin:

- Ciclosporin og kortikosteroider.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage CellCept

ADVARSEL

Mycophenolat forårsager medfødte misdannelser og abort. Hvis du er kvinde og kan blive gravid, skal der foreligge en negativ graviditetstest, før behandlingen igangsættes, og du skal følge lægens råd vedrørende prævention.

Lægen vil tale med dig og give dig skriftlig information, især om mycophenolats virkninger på fosteret. Læs informationen grundigt og følg vejledningen. Hvis du ikke helt forstår informationen, skal du bede lægen om at forklare den igen, før du tager mycophenolat. Se også yderligere information i dette afsnit under ”Advarsler og forsigtighedsregler” og ”Graviditet, prævention og amning”.

Tag ikke CellCept:

- hvis du er allergisk over for mycophenolatmofetil, mycophenolsyre eller et af de øvrige indholdsstoffer i lægemidlet (angivet i punkt 6)

- hvis du er kvinde og kan blive gravid, og der ikke foreligger en negativ graviditetstest, før du har fået den første recept, eftersom mycophenolat forårsager medfødte misdannelser og abort.
- hvis du er gravid eller planlægger at blive gravid eller tror, at du kan være gravid
- hvis du ikke anvender effektiv prævention (se ”Graviditet, prævention og amning”)
- hvis du ammer.

Tag ikke dette lægemiddel, hvis noget af ovenstående gælder for dig. Spørg lægen eller på apoteket, før du tager CellCept, hvis der er noget, du er i tvivl om.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen med det samme, før du tager CellCept:

- hvis du har tegn på infektion såsom feber eller ondt i halsen
- hvis du uden grund får blå mærker eller bløder
- hvis du har eller nogensinde har haft problemer med fordøjelsessystemet, såsom mavesår
- hvis du planlægger at blive gravid, eller hvis du bliver gravid, mens du tager CellCept

Hvis noget af ovenstående gælder for dig (eller hvis du er i tvivl), skal du tale med din læge med det samme, før du tager CellCept.

Hvordan sollys påvirker dig

CellCept nedsætter kroppens forsvar. Af denne grund er der en øget risiko for hudkræft. Begræns mængden af sollys og UV-lys, som du udsættes for. Gør dette ved at:

- iklæde dig beskyttende beklædning, som også dækker hoved, hals, arme og ben
- anvende solcreme med høj beskyttelsesfaktor.

Brug af anden medicin sammen med CellCept

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler. Dette skyldes, at CellCept kan påvirke den måde, anden medicin virker på. Anden medicin kan også påvirke den måde, CellCept virker på.

Fortæl især lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager noget af nedenstående medicin, før du begynder at tage CellCept:

- azathioprin eller anden medicin, som undertrykker immunsystemet - gives efter en transplantation
- colestyramin - bruges til behandling af forhøjet kolesterol
- rifampicin – et antibiotikum, som bruges til forebyggelse og behandling af infektioner såsom tuberkulose (TB)
- syreneutraliserende midler eller protonpumpehæmmere – bruges mod for meget mavesyre, f.eks. ved fordøjelsesbesvær
- fosfatbindere - bruges til mennesker med kronisk nyresvigt for at reducere absorptionen af fosfat til blodet.
- antibiotika – bruges til behandling af bakterielle infektioner
- isavuconazol – bruges til behandling af svampeinfektioner
- telmisartan – bruges til behandling af forhøjet blodtryk

Vacciner

Hvis du skal vaccineres (med en levende vaccine), mens du tager CellCept, skal du tale med lægen eller apoteketspersonalet først. Din læge vil rådgive dig om, hvilke vacciner du må få.

Du må ikke give blod under behandling med CellCept og i mindst 6 uger efter behandlingens ophør. Mænd må ikke være sæddonorer under behandling med CellCept og i mindst 90 dage efter behandlingens ophør.

Brug af CellCept sammen med mad og drikke

Indtagelse af mad og drikke har ingen virkning på din behandling med CellCept.

Graviditet, prævention og amning

Prævention hos kvinder, som tager CellCept

Hvis du er kvinde og kan blive gravid, skal du bruge en effektiv præventionsmetode, mens du tager CellCept, herunder:

- Før du starter med at tage CellCept
- Under hele behandlingen med CellCept
- I 6 uger efter du er stoppet med at tage CellCept.

Tal med din læge om den bedst egnede prævention for dig. Det vil afhænge af din situation. Brug af to former for prævention er bedre, da dette vil gøre risikoen for utilsigtet graviditet mindre. **Kontakt lægen så hurtigt som muligt, hvis du tror at din prævention har svigtet, eller hvis du har glemt at tage de svangerskabsforebyggende tabletter (f.eks. p-piller).**

Hvis du er kvinde, kan du ikke blive gravid, hvis et af følgende gælder for dig:

- Du har passeret overgangsalderen, dvs. er mindst 50 år, og din sidste menstruation var for mere end et år siden (hvis din menstruation er stoppet, fordi du er blevet behandlet for kræft, er der stadigvæk mulighed for, at du kan blive gravid)
- Dine æggeledere og begge æggestokke er blevet fjernet ved operation (bilateral salpingo-ooforektomi)
- Din livmoder (uterus) er blevet fjernet ved operation (hysterektomi)
- Dine æggestokke er ophørt med at fungere (for tidligt ovariesvigt, som er blevet bekræftet af en speciallæge i gynækologi)
- Du blev født med en af følgende sjældne tilstande, som gør graviditet umulig: XY-genotype, Turners syndrom eller manglende livmoder
- Du er barn eller teenager og endnu ikke har fået menstruation.

Prævention hos mænd, som tager Cellcept

Tilgængelige data indikerer ikke øget risiko for misdannelser eller abort hvis faderen tager mycophenolat. En risiko kan dog ikke udelukkes helt. Som en sikkerhedsforanstaltning anbefales det, at du eller din kvindelige partner bruger pålidelig prævention under behandlingen og i 90 dage efter, at du er stoppet med at tage CellCept.

Hvis du planlægger at få et barn, skal du tale med din læge om potentielle risici.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, tror, du kan være gravid, eller planlægger at få et barn, skal du spørge lægen eller apotekspersonalet for vejledning, inden du tager denne medicin. Lægen vil tale med dig om risici i forbindelse med graviditet og alternative behandlinger, du kan tage for at forhindre afstødning af det transplanterede organ, hvis:

- du planlægger at blive gravid
- du ikke får din menstruation eller tror, du ikke har fået din menstruation eller har en usædvanlig menstruation eller tror, at du er gravid
- hvis du har haft sex uden at anvende effektiv prævention.

Hvis du bliver gravid under behandlingen med mycophenolat, skal du straks kontakte lægen. Fortsæt dog behandlingen, indtil du ser lægen.

Graviditet

Mycophenolat forårsager en meget høj frekvens af aborter (50%) og svære misdannelser (23-27%) hos det ufødte barn. Medfødte misdannelser, som har været rapporteret, inkluderer abnormiteter i ører, øjne og ansigt (læbe-gane spalte) eller i fingrenes udvikling, samt i hjerte, spiserør, nyrer og nervesystem (f.eks. manglende sammenvoksning af ryggraden (spina bifida). Barnet kan have en eller flere af disse misdannelser.

Hvis du er kvinde og kan blive gravid, skal der foreligge en negativ graviditetstest, før du må påbegynde behandlingen, og du skal følge lægens råd om prævention. Lægen kan kræve mere end én test for at sikre, at du ikke er gravid, før du påbegynder behandlingen.

Amning

Tag ikke CellCept, hvis du ammer. Dette skyldes, at små mængder af medicinen kan passere over i mælken.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det er ikke sandsynligt, at Cellcept påvirker din evne til at køre bil eller bruge værktøj eller maskiner.

3. Sådan skal du tage CellCept

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Hvor meget skal du tage

Dosis afhænger af, hvilken transplantation du har fået udført. De sædvanlige doser er vist nedenfor. Behandlingen skal fortsætte så længe, at du har behov, for at forhindre, at du afstøder det transplanterede organ.

Nyretransplantation

Voksne

- Den første dosis gives inden for 3 dage efter transplantationen.
- Den daglige dosis er 8 kapsler (2 g af medicinen) indtaget som 2 separate doser.
- Tag 4 kapsler om morgenen og 4 kapsler om aftenen.

Børn (i alderen 2 til 18 år)

- Dosis er afhængig af barnets størrelse.
- Lægen vil beregne den mest hensigtsmæssige dosis ud fra barnets højde og vægt (legemsoverfladeareal – målt som kvadratmeter eller "m²"). Den anbefalede dosis er 600 mg/m² to gange daglig.

Hjertetransplantation

Voksne

- Den første dosis gives inden for 5 dage efter transplantationen.
- Den daglige dosis er 12 kapsler (3 g af medicinen) indtaget som 2 separate doser.
- Tag 6 kapsler om morgenen og 6 kapsler om aftenen.

Børn

- Der er ingen information om brug af CellCept til hjertetransplanterede børn.

Levertransplantation

Voksne

- Du får tidligst den første dosis CellCept til indtagelse gennem munden 4 dage efter transplantationen. Du skal også være i stand til at indtage medicin gennem munden.
- Den daglige dosis er 12 kapsler (3 g af medicinen) indtaget som 2 separate doser.
- Tag 6 kapsler om morgenen og 6 kapsler om aftenen.

Børn

- Der er ingen information om brug af CellCept til levertransplanterede børn.

Indtagelse af medicinen

Synk kapslerne hele med et glas vand

- Du må ikke knuse eller brække kapslerne over
- Indtag ikke kapsler, der er åbne eller gået itu.

Undgå pulver fra itugåede kapsler kommer i kontakt med dine øjne eller mund.

- Hvis dette sker, skal du skylle med rigeligt vand.

Undgå at pulver fra itugående kapsler kommer i kontakt med din hud.

- Hvis dette sker, skal du vaske området grundigt med vand og sæbe.

Hvis du har taget for mange CellCept

Hvis du tager flere CellCept, end du har fået besked på, skal du straks tale med en læge eller tage på sygehuset. Det skal du også gøre, hvis en anden ved et uheld har indtaget din medicin. Tag pakningen med.

Hvis du har glemt at tage CellCept

Hvis du på noget tidspunkt glemmer at tage medicinen, skal du tage den, så snart du kommer i tanker om det. Fortsæt derefter med at tage den til de sædvanlige tider. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage CellCept

Stop ikke med at tage CellCept, medmindre lægen har bedt dig om det. Hvis du stopper behandlingen, kan du øge risikoen for afstødning af det transplanterede organ.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Tal med en læge med det samme, hvis du bemærker nogen af nedenstående alvorlige bivirkninger – du kan have brug for øjeblikkelig lægehjælp:

- du har tegn på infektion, såsom feber eller ondt i halsen
- du uden grund får blå mærker eller bløder
- du får udslæt, opsvulmning af ansigtet, læber, tunge eller hals med åndedrætsbesvær – der kan være tale om en alvorlig allergisk reaktion over for medicinen (såsom anafylaksi, angioødem).

Sædvanlige problemer

Nogle af de mere sædvanlige problemer er diarré, færre hvide eller røde blodlegemer i blodet, infektion og opkastning. Lægen vil tage blodprøver regelmæssigt for at tjekke for ændringer i:

- antallet af blodceller
- mængden af f.eks. sukker, fedt eller kolesterol i blodet.

Børn kan have en større risiko end voksne for at få visse bivirkninger. Disse inkluderer diarré, infektioner, færre hvide og røde blodlegemer i blodet.

Bekæmpelse af infektioner

CellCept nedsætter kroppens forsvar. Dette forhindrer afstødning af det transplanterede organ, men bevirker også, at din krop ikke er så god til at bekæmpe infektioner som normalt. Dette betyder, at du kan være modtagelig for flere infektioner end normalt. Dette inkluderer infektioner i hjernen, huden, munden, maven og tarmene, lungerne og urinvejene.

Lymfe- og hudkræft

Som det kan forekomme hos patienter, der tager denne type medicin (immunsuppressiva), har et meget lille antal CellCept-patienter udviklet kræft i lymfevæv og hud.

Generelle bivirkninger

Du kan få generelle bivirkninger, som kan påvirke hele din krop. Disse inkluderer alvorlige allergiske reaktioner (såsom anafylaksi, angioødem), feber, træthedsfølelse, søvnbesvær, smerter (såsom smerter i maven, brystkassen, led eller muskler, smerter ved vandladning), hovedpine, influenzasymptomer og opsvulmen.

Andre bivirkninger kan omfatte:

Hudlidelser såsom:

- akne, forkølelsessår, helvedesild (herpes zoster), øget hudvækst, hårtab, udslæt, kløe.

Urinvejslidelser såsom:

- nyreproblemer eller akut vandladningstrang.

Lidelser i mave-tarm-kanalen og i munden såsom:

- hævede gummer og sår i mundhulen
- betændelse i bugspytkirtlen, tarmen eller maven
- maveproblemer inklusive blødning, leverproblemer
- forstoppelse, kvalme, fordøjelsesbesvær, appetitløshed, luft i maven.

Lidelser i nervesystemet såsom:

- svimmelhed, døsighed eller følelseløshed
- rysten, muskelkramper, kramper
- følelse af angst eller depression, ændringer i dit humør eller dine tanker.

Lidelser i hjerte og blodkar såsom:

- ændringer i blodtrykket, unormale hjerteslag, udvidelse af blodkar

Lungelidelser såsom:

- lungebetændelse, bronkitis
- kortåndethed, hoste, som kan skyldes bronkiektasi (en tilstand, hvor bronkierne er abnormt udvidede) eller lungefibrose (dannelse af ar-væv i lungene). Kontakt lægen, hvis du udvikler vedvarende hoste eller kortåndethed
- vand i lungerne eller inde i brysthulen
- problemer med bihulerne.

Andre lidelser såsom:

- vægttab, urinsyreigt, forhøjet blodsukker, blødning, blå mærker.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke CellCept efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP.
- Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
- Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.
- Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

CellCept indeholder:

- Aktivt stof: Mycophenolatmofetil

- Øvrige indholdsstoffer:
CellCept kapsler: Pregelatineret majsstivelse, croscarmellosenatrium, polyvidon (K-90), magnesiumstearat
Kapselskallen: Gelatine, indigocarmin (E132), gul jernoxid (E172), rød jernoxid (E172), titandioxid (E171), sort jernoxid (E172), kaliumhydroxid, shellac

Udseende og pakningsstørrelser

- CellCept kapsler er aflange og blå i den ene ende og brun i den anden. ”CellCept 250” er printet i sort på kapselhovedet, og ”Roche” er printet i sort på kapselkroppen.
- De findes i pakninger med 100 eller 300 kapsler (begge i blisterkort med 10 stk.).

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller, ansvarlig for batchfrigivelse:

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg (Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

(See Ireland)

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: +372 - 6 177 380

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

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

United Kingdom

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

Denne indlægsseddel blev senest godkendt den {MM/ÅÅÅÅ}

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

Indlægsseddel: Information til brugeren

CellCept 500 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning Mycophenolatmofetil

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selv om de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller sundhedspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge CellCept
3. Sådan skal du bruge CellCept
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger
7. Opblanding af medicinen

1. Virkning og anvendelse

Medicinens fulde navn er CellCept 500 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

- I denne indlægsseddel er det kortere navn CellCept anvendt.

CellCept indeholder mycophenolatmofetil.

- Det tilhører en gruppe lægemidler, som kaldes immunsuppressiva.

CellCept anvendes til at forhindre din krop i at afstøde et transplanteret organ.

- Nyre eller lever.

CellCept skal bruges sammen med anden medicin:

- Ciclosporin og kortikosteroider.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge CellCept

ADVARSEL

Mycophenolat forårsager medfødte misdannelser og abort. Hvis du er kvinde og kan blive gravid, skal der foreligge en negativ graviditetstest, før behandlingen igangsættes, og du skal følge lægens råd vedrørende prævention.

Lægen vil tale med dig og give dig skriftlig information, især om mycophenolats virkninger på fosteret. Læs informationen grundigt og følg vejledningen. Hvis du ikke helt forstår informationen, skal du bede lægen om at forklare den igen, før du tager mycophenolat. Se også yderligere information i dette afsnit under ”Advarsler og forsigtighedsregler” og ”Graviditet, prævention og amning”.

Tag ikke CellCept:

- hvis du er allergisk over for mycophenolatmofetil, mycophenolsyre eller et af de øvrige indholdsstoffer i lægemidlet (angivet i punkt 6)

- hvis du er kvinde og kan blive gravid, og der ikke foreligger en negativ graviditetstest, før du har fået den første recept, eftersom mycophenolat forårsager medfødte misdannelser og abort.
- hvis du er gravid eller planlægger at blive gravid eller tror, at du kan være gravid
- hvis du ikke anvender effektiv prævention (se ”Graviditet, prævention og amning”)
- hvis du ammer.

Tag ikke dette lægemiddel, hvis noget af ovenstående gælder for dig. Spørg lægen eller på apoteket, før du tager CellCept, hvis der er noget, du er i tvivl om.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen med det samme, før du tager CellCept:

- hvis du har tegn på infektion såsom feber eller ondt i halsen
- hvis du uden grund får blå mærker eller bløder
- hvis du har eller nogensinde har haft problemer med fordøjelsessystemet, såsom mavesår
- hvis du planlægger at blive gravid, eller hvis du bliver gravid, mens du tager CellCept.

Hvis noget af ovenstående gælder for dig (eller hvis du er i tvivl), skal du tale med din læge med det samme, før du tager CellCept.

Hvordan sollys påvirker dig

CellCept nedsætter kroppens forsvar. Af denne grund er der en øget risiko for hudkræft. Begræns mængden af sollys og UV-lys, som du udsættes for. Gør dette ved at:

- iklæde dig beskyttende beklædning, som også dækker hoved, hals, arme og ben
- anvende solcreme med høj beskyttelsesfaktor.

Brug af anden medicin sammen med CellCept

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler. Dette skyldes, at CellCept kan påvirke den måde, anden medicin virker på. Anden medicin kan også påvirke den måde, CellCept virker på.

Fortæl især lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager noget af nedenstående medicin, før du begynder at tage CellCept:

- azathioprin eller anden medicin, som undertrykker immunsystemet - gives efter en transplantation
- colestyramin - bruges til behandling af forhøjet kolesterol
- rifampicin – et antibiotikum, som bruges til forebyggelse og behandling af infektioner såsom tuberkulose (TB)
- fosfatbindere - bruges til mennesker med kronisk nyresvigt for at reducere absorptionen af fosfat til blodet.
- antibiotika – bruges til behandling af bakterielle infektioner
- isavuconazol – bruges til behandling af svampeinfektioner
- telmisartan – bruges til behandling af forhøjet blodtryk

Vacciner

Hvis du skal vaccineres (med en levende vaccine), mens du tager CellCept, skal du tale med lægen eller apoteketspersonalet først. Din læge vil rådgive dig om, hvilke vacciner du må få.

Du må ikke give blod under behandling med CellCept og i mindst 6 uger efter behandlingens ophør. Mænd må ikke være sæddonorer under behandling med CellCept og i mindst 90 dage efter behandlingens ophør.

Graviditet, prævention og amning

Prævention hos kvinder, som tager CellCept

Hvis du er kvinde og kan blive gravid, skal du bruge en effektiv præventionsmetode, mens du tager CellCept, herunder:

- Før du starter med at tage CellCept
- Under hele behandlingen med CellCept

- I 6 uger efter du er stoppet med at tage CellCept.

Tal med din læge om den bedst egnede prævention for dig. Det vil afhænge af din situation. Brug af to former for prævention er bedre, da dette vil gøre risikoen for utilsigtet graviditet mindre. **Kontakt lægen så hurtigt som muligt, hvis du tror at din prævention har svigtet, eller hvis du har glemt at tage de svangerskabsforebyggende tabletter (f.eks. p-piller).**

Hvis du er kvinde, kan du ikke blive gravid, hvis et af følgende gælder for dig:

- Du har passeret overgangsalderen, dvs. er mindst 50 år, og din sidste menstruation var for mere end et år siden (hvis din menstruation er stoppet, fordi du er blevet behandlet for kræft, er der stadigvæk mulighed for, at du kan blive gravid)
- Dine æggeledere og begge æggestokke er blevet fjernet ved operation (bilateral salpingo-ooforektomi)
- Din livmoder (uterus) er blevet fjernet ved operation (hysterektomi)
- Dine æggestokke er ophørt med at fungere (for tidligt ovariesvigt, som er blevet bekræftet af en speciallæge i gynækologi)
- Du blev født med en af følgende sjældne tilstande, som gør graviditet umulig: XY-genotype, Turners syndrom eller manglende livmoder
- Du er barn eller teenager og endnu ikke har fået menstruation.

Prævention hos mænd, som tager Cellcept

Tilgængelige data indikerer ikke øget risiko for misdannelser eller abort hvis faderen tager mycophenolat. En risiko kan dog ikke udelukkes helt. Som en sikkerhedsforanstaltning anbefales det, at du eller din kvindelige partner bruger pålidelig prævention under behandlingen og i 90 dage efter, at du er stoppet med at tage CellCept.

Hvis du planlægger at få et barn, skal du tale med din læge om potentielle risici.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, tror, du kan være gravid, eller planlægger at få et barn, skal du spørge lægen eller apotekspersonalet for vejledning, inden du tager denne medicin. Lægen vil tale med dig om risici i forbindelse med graviditet og alternative behandlinger, du kan tage for at forhindre afstødning af det transplanterede organ, hvis:

- du planlægger at blive gravid
- du ikke får din menstruation eller tror, du ikke har fået din menstruation eller har en usædvanlig menstruation eller tror, at du er gravid
- hvis du har haft sex uden at anvende effektiv prævention.

Hvis du bliver gravid under behandlingen med mycophenolat, skal du straks kontakte lægen. Fortsæt dog behandlingen, indtil du ser lægen.

Graviditet

Mycophenolat forårsager en meget høj frekvens af aborter (50%) og svære misdannelser (23-27%) hos det ufødte barn. Medfødte misdannelser, som har været rapporteret, inkluderer abnormiteter i ører, øjne og ansigt (læbe-gane spalte) eller i fingrenes udvikling, samt i hjerte, spiserør, nyrer og nervesystem (f.eks. manglende sammenvoksning af ryggraden (spina bifida)). Barnet kan have en eller flere af disse misdannelser.

Hvis du er kvinde og kan blive gravid, skal der foreligge en negativ graviditetstest, før du må påbegynde behandlingen, og du skal følge lægens råd om prævention. Lægen kan kræve mere end én test for at sikre, at du ikke er gravid, før du påbegynder behandlingen.

Amning

Tag ikke CellCept, hvis du ammer. Dette skyldes, at små mængder af medicinen kan passere over i mælken.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det er ikke sandsynligt, at Cellcept påvirker din evne til at køre bil eller bruge værktøj eller maskiner.

3. Sådan skal du bruge CellCept

CellCept gives sædvanligvis af en læge eller sygeplejerske på et hospital. Det gives som et langsomt drop (infusion) i en blodåre.

Hvor meget skal du bruge

Dosis afhænger af, hvilken transplantation du har fået udført. De sædvanlige doser er vist nedenfor. Behandlingen skal fortsætte så længe, at du har behov, for at forhindre, at du afstøder det transplanterede organ.

Nyretransplantation

Voksne

- Den første dosis gives inden for 24 timer efter transplantationen.
- Den daglige dosis er 2 g af medicinen indtaget som 2 separate doser.
- Den vil blive givet som 1 g om morgenen og 1 g om aftenen.

Levertransplantation

Voksne

- Den første dosis gives så hurtigt som muligt efter transplantationen.
- Du vil få medicinen i mindst 4 dage.
- Den daglige dosis er 2 g af medicinen indtaget som 2 separate doser.
- Den vil blive givet som 1 g om morgenen og 1 g om aftenen.
- Når du kan synke, vil du få lægemidlet igennem munden.

Opblanding af medicinen

Medicinen findes som pulver. Pulveret skal blandes med glucoseinfusionsvæske før anvendelse. Lægen eller sygeplejersken vil blande medicinen og give den til dig. De vil følge instruktionerne under punkt 7 "Opblanding af medicinen".

Hvis du har fået for meget CellCept

Hvis du tror, at du har fået for meget medicin, skal du tale med lægen eller sundhedspersonalet med det samme.

Hvis en dosis CellCept bliver glemt

Hvis en dosis CellCept bliver glemt, skal du have den så hurtigt som muligt. Din behandling vil derefter fortsætte på de sædvanlige tidspunkter.

Hvis du holder op med at tage CellCept

Stop ikke med at bruge CellCept, medmindre lægen har bedt dig om det. Hvis du stopper behandlingen, kan du øge risikoen for afstødning af det transplanterede organ.

Spørg lægen eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Tal med en læge med det samme, hvis du bemærker nogen af nedenstående alvorlige bivirkninger – du kan have brug for øjeblikkelig lægehjælp:

- du har tegn på infektion, såsom feber eller ondt i halsen
- du uden grund får blå mærker eller bløder
- du får udslæt, opsvulmning af ansigtet, læber, tunge eller hals med åndedrætsbesvær – der kan være tale om en alvorlig allergisk reaktion over for medicinen (såsom anafylaksi, angioødem).

Sædvanlige problemer

Nogle af de mere sædvanlige problemer er diarré, færre hvide eller røde blodlegemer i blodet, infektion og opkastning. Lægen vil tage blodprøver regelmæssigt for at tjekke for ændringer i:

- antallet af blodceller
- mængden af f.eks. sukker, fedt eller kolesterol i blodet.

Bekæmpelse af infektioner

CellCept nedsætter kroppens forsvar. Dette forhindrer afstødning af det transplanterede organ, men bevirker også, at din krop ikke er så god til at bekæmpe infektioner som normalt. Dette betyder, at du kan være modtagelig for flere infektioner end normalt. Dette inkluderer infektioner i hjernen, huden, munden, maven og tarmene, lungerne og urinvejene.

Lymfe- og hudkræft

Som det kan forekomme hos patienter, der tager denne type medicin (immunsuppressiva), har et meget lille antal CellCept-patienter udviklet kræft i lymfevæv og hud.

Generelle bivirkninger

Du kan få generelle bivirkninger, som kan påvirke hele din krop. Disse inkluderer alvorlige allergiske reaktioner (såsom anafylaksi, angioødem), feber, træthedsfølelse, søvnbesvær, smerter (såsom smerter i maven, brystkassen, led eller muskler, smerter ved vandladning), hovedpine, influenzasymptomer og opsvulmen.

Andre bivirkninger kan omfatte:

Hudlidelser såsom:

- akne, forkølelsessår, helvedesild (herpes zoster), hårtab, udslæt, kløe.

Urinvejslidelser såsom:

- nyreproblemer eller akut vandladningstrang.

Lidelser i mave-tarm-kanalen og i munden såsom:

- hævede gummer og sår i mundhulen
- betændelse i bugspytkirtlen, tarmen eller maven
- maveproblemer inklusive blødning, leverproblemer
- forstoppelse, kvalme, fordøjelsesbesvær, appetitløshed, luft i maven.

Lidelser i nervesystemet såsom:

- døsigthed eller følelseløshed
- rysten, muskelkramper, kramper
- følelse af depression, ændringer i dit humør eller dine tanker.

Lidelser i hjerte og blodkar såsom:

- ændringer i blodtrykket, blodpropper, unormale hjerteslag
- smerte, rødmen og hævelse af blodåren hvor du fik infusionen

Lungelidelser såsom:

- lungebetændelse, bronkitis
- kortåndethed, hoste, som kan skyldes bronkiektasi (en tilstand, hvor bronkierne er abnormt udvidede) eller lungefibrose (dannelse af ar-væv i lungene). Kontakt lægen, hvis du udvikler vedvarende hoste eller kortåndethed
- vand i lungerne eller inde i brysthulen
- problemer med bihulerne.

Andre lidelser såsom:

- vægttab, forhøjet blodsukker, blødning, blå mærker.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke CellCept efter den udløbsdato, der står på pakningen og hætteglasetiketten efter EXP.
- Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning: Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
- Rekonstitueret opløsning og fortyndet opløsning: Opbevares ved temperaturer mellem 15 °C og 30 °C.
- Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

CellCept indeholder:

- Aktivt stof: Mycophenolatmofetil.
- Øvrige indholdsstoffer: Polysorbat 80, citronsyre, saltsyre, natriumchlorid.

Udseende og pakningsstørrelser

- CellCept findes i et 20 ml klart hætteglas (type I glas) med grå butylgummiprop og aluminiumssegel med aftageligt plastiklåg.
- Det findes i pakninger med 4 hætteglas

7. Opblanding af medicinen

Anvendelsesmåde og administrationsvej

CellCept 500 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning, indeholder ikke konserveringsmiddel; derfor skal rekonstitution og fortynding af produktet foretages under aseptiske forhold.

Indholdet af hvert hætteglas med CellCept 500 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning, skal rekonstitueres med 14 ml 5 % glucoseinfusionsvæske. Yderligere fortynding med 5 % glucoseinfusionsvæske er nødvendig for at få en slutkoncentration på 6 mg/ml. Det betyder, at for at fremstille en dosis på 1 g mycophenolatmofetil skal indholdet af to rekonstituerede hætteglas (ca. 2 x 15 ml) fortyndes yderligere med 140 ml 5 % glucoseinfusionsvæske. Hvis infusionsvæsken ikke blandes umiddelbart før anvendelsen, skal indgivelsen påbegyndes senest 3 timer efter rekonstitution og fortynding af lægemidlet.

Undgå at den opblandede medicin kommer i kontakt med dine øjne.

- Hvis dette sker, skal du skylle øjnene med vand.

Undgå at den opblandede medicin kommer i kontakt med din hud.

- Hvis dette sker, skal du vaske området grundigt med vand og sæbe.

CellCept 500 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning, skal gives som intravenøs infusion. Infusionshastigheden skal indstilles til ca. 2 timer.

CellCept i.v. infusionsvæske må aldrig gives som en hurtig injektion eller som en bolusinjektion.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller, ansvarlig for batchfrigivelse:

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

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

Malta

(See 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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

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

United Kingdom

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

Denne indlægsseddel blev senest godkendt den {MM/ÅÅÅÅ}

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

Indlægsseddel: Information til brugeren

CellCept 1 g/5 ml pulver til oral suspension Mycophenolatmofetil

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selv om de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apoteketspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage CellCept
3. Sådan skal du tage CellCept
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger
7. Opblanding af medicinen

1. Virkning og anvendelse

Medicinens fulde navn er CellCept 1 g/5 ml pulver til oral suspension.

- I denne indlægsseddel er det kortere navn CellCept anvendt.

CellCept indeholder mycophenolatmofetil.

- Det tilhører en gruppe af medicin kaldet ”immunsuppressiva”.

CellCept anvendes til at forhindre din krop i at afstøde et transplanteret organ.

- Nyre, hjerte eller lever.

CellCept skal bruges sammen med anden medicin:

- Ciclosporin og kortikosteroider.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage CellCept

ADVARSEL

Mycophenolat forårsager medfødte misdannelser og abort. Hvis du er kvinde og kan blive gravid, skal der foreligge en negativ graviditetstest, før behandlingen igangsættes, og du skal følge lægens råd vedrørende prævention.

Lægen vil tale med dig og give dig skriftlig information, især om mycophenolats virkninger på fosteret. Læs informationen grundigt og følg vejledningen. Hvis du ikke helt forstår informationen, skal du bede lægen om at forklare den igen, før du tager mycophenolat. Se også yderligere information i dette afsnit under ”Advarsler og forsigtighedsregler” og ”Graviditet, prævention og amning”.

Tag ikke CellCept:

- hvis du er allergisk over for mycophenolatmofetil, mycophenolsyre eller et af de øvrige indholdsstoffer i lægemidlet (angivet i punkt 6)
- hvis du er kvinde og kan blive gravid, og der ikke foreligger en negativ graviditetstest, før du har fået den første recept, eftersom mycophenolat forårsager medfødte misdannelser og abort.
- hvis du er gravid eller planlægger at blive gravid eller tror, at du kan være gravid
- hvis du ikke anvender effektiv prævention (se ”Graviditet, prævention og amning”)
- hvis du ammer.

Tag ikke dette lægemiddel, hvis noget af ovenstående gælder for dig. Spørg lægen eller på apoteket, før du tager CellCept, hvis der er noget, du er i tvivl om.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen med det samme, før du tager CellCept:

- hvis du har tegn på infektion såsom feber eller ondt i halsen
- hvis du uden grund får blå mærker eller bløder
- hvis du har eller nogensinde har haft problemer med fordøjelsessystemet, såsom mavesår
- hvis du har et sjældent problem med din metabolisme kaldet ”phenylketonuri”, som løber i familien
- hvis du planlægger at blive gravid, eller hvis du bliver gravid, mens du tager CellCept.

Hvis noget af ovenstående gælder for dig (eller hvis du er i tvivl), skal du tale med din læge med det samme, før du tager CellCept.

Hvordan sollys påvirker dig

CellCept nedsætter kroppens forsvar. Af denne grund er der en øget risiko for hudkræft. Begræns mængden af sollys og UV-lys, som du udsættes for. Gør dette ved at:

- iklæde dig beskyttende beklædning, som også dækker hoved, hals, arme og ben
- anvende solcreme med høj beskyttelsesfaktor.

Brug af anden medicin sammen med CellCept

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler. Dette skyldes, at CellCept kan påvirke den måde, anden medicin virker på. Anden medicin kan også påvirke den måde, CellCept virker på.

Fortæl især lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager noget af nedenstående medicin, før du begynder at tage CellCept:

- azathioprin eller anden medicin, som undertrykker immunsystemet - gives efter en transplantation
- colestyramin - bruges til behandling af forhøjet kolesterol
- rifampicin – et antibiotikum, som bruges til forebyggelse og behandling af infektioner såsom tuberkulose (TB)
- syreneutraliserende midler eller protonpumpehæmmere – bruges mod for meget mavesyre, f.eks. ved fordøjelsesbesvær
- fosfatbindere - bruges til mennesker med kronisk nyresvigt for at reducere absorptionen af fosfat til blodet.
- antibiotika – bruges til behandling af bakterielle infektioner
- isavuconazol – bruges til behandling af svampeinfektioner
- telmisartan – bruges til behandling af forhøjet blodtryk

Vacciner

Hvis du skal vaccineres (med en levende vaccine), mens du tager CellCept, skal du tale med lægen eller apoteketspersonalet først. Din læge vil rådgive dig om, hvilke vacciner du må få.

Du må ikke give blod under behandling med CellCept og i mindst 6 uger efter behandlingens ophør. Mænd må ikke være sæddonorer under behandling med CellCept og i mindst 90 dage efter behandlingens ophør.

Brug af CellCept sammen med mad og drikke

Indtagelse af mad og drikke har ingen virkning på din behandling med CellCept.

Graviditet, prævention og amning

Prævention hos kvinder, som tager CellCept

Hvis du er kvinde og kan blive gravid, skal du bruge en effektiv præventionsmetode, mens du tager CellCept, herunder:

- Før du starter med at tage CellCept
- Under hele behandlingen med CellCept
- I 6 uger efter du er stoppet med at tage CellCept.

Tal med din læge om den bedst egnede prævention for dig. Det vil afhænge af din situation. Brug af to former for præventionsmetoder foretrækkes, da dette vil reducere risikoen for utilsigtet graviditet.

Kontakt lægen så hurtigt som muligt, hvis du tror at din prævention har svigtet, eller hvis du har glemt at tage de svangerskabsforebyggende tabletter (f.eks. p-piller).

Hvis du er kvinde, kan du ikke blive gravid, hvis et af følgende gælder for dig:

- Du har passeret overgangsalderen, dvs. er mindst 50 år, og din sidste menstruation var for mere end et år siden (hvis din menstruation er stoppet, fordi du er blevet behandlet for kræft, er der stadigvæk mulighed for, at du kan blive gravid)
- Dine æggeledere og begge æggestokke er blevet fjernet ved operation (bilateral salpingo-ooforektomi)
- Din livmoder (uterus) er blevet fjernet ved operation (hysterektomi)
- Dine æggestokke er ophørt med at fungere (for tidligt ovariesvigt, som er blevet bekræftet af en speciallæge i gynækologi)
- Du blev født med en af følgende sjældne tilstande, som gør graviditet umulig: XY-genotype, Turners syndrom eller manglende livmoder
- Du er barn eller teenager og endnu ikke har fået menstruation.

Prævention hos mænd, som tager CellCept

Tilgængelige data indikerer ikke øget risiko for misdannelser eller abort, hvis faderen tager mycophenolat. En risiko kan dog ikke udelukkes helt. Som en sikkerhedsforanstaltning anbefales det at du eller din kvindelige partner bruger pålidelig prævention under behandlingen og i 90 dage efter, at du er stoppet med at tage CellCept.

Hvis du planlægger at få et barn, skal du tale med din læge om potentielle risici.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, tror, du kan være gravid, eller planlægger at få et barn, skal du spørge lægen eller apotekspersonalet for vejledning, inden du tager denne medicin. Lægen vil tale med dig om risici i forbindelse med graviditet og alternative behandlinger, du kan tage for at forhindre afstødning af det transplanterede organ, hvis:

- du planlægger at blive gravid
- du ikke får din menstruation eller tror, du ikke har fået din menstruation eller har en usædvanlig menstruation eller tror, at du er gravid
- hvis du har haft sex uden at anvende effektiv prævention.

Hvis du bliver gravid under behandlingen med mycophenolat, skal du straks kontakte lægen. Fortsæt dog behandlingen, indtil du ser lægen.

Graviditet

Mycophenolat forårsager en meget høj frekvens af aborter (50%) og svære misdannelser (23-27%) hos det ufødte barn. Medfødte misdannelser, som har været rapporteret, inkluderer abnormiteter i ører, øjne og ansigt (læbe-gane spalte) eller i fingrenes udvikling, samt i hjerte, spiserør, nyrer og nervesystem (f.eks. manglende sammenvoksning af ryggraden (spina bifida)). Barnet kan have en eller flere af disse misdannelser.

Hvis du er kvinde og kan blive gravid, skal der foreligge en negativ graviditetstest, før du må påbegynde behandlingen, og du skal følge lægens råd om prævention. Lægen kan kræve mere end én test for at sikre, at du ikke er gravid, før du påbegynder behandlingen.

Amning

Tag ikke CellCept, hvis du ammer. Dette skyldes, at små mængder af medicinen kan passere over i mælken.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det er ikke sandsynligt, at CellCept påvirker din evne til at køre bil eller bruge værktøj eller maskiner.

Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i CellCept

- CellCept indeholder aspartam. Hvis du har et sjældent problem med din metabolisme kaldet ”phenylketonuri”, skal du tale med din læge, før du begynder at tage denne medicin.
- CellCept indeholder sorbitol (en sukkerart). Kontakt lægen før du tager denne medicin, hvis din læge har fortalt dig, at du ikke tåler eller kan fordøje visse sukkerarter.

3. Sådan skal du tage CellCept

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Hvor meget skal du tage

Dosis afhænger af, hvilken transplantation du har fået udført. De sædvanlige doser er vist nedenfor. Behandlingen skal fortsætte så længe, at du har behov, for at forhindre, at du afstøder det transplanterede organ.

Nyretransplantation

Voksne

- Den første dosis gives inden for 3 dage efter transplantationen.
- Den daglige dosis er 10 ml suspension (2 g af medicinen) indtaget som 2 separate doser.
- Tag 5 ml suspension om morgenen og 5 ml suspension om aftenen.

Børn (i alderen 2 til 18 år)

- Dosis er afhængig af barnets størrelse.
- Lægen vil beregne den mest hensigtsmæssige dosis ud fra barnets højde og vægt (legemsoverfladeareal – målt som kvadratmeter eller ”m²”). Den anbefalede dosis er 600 mg/m² to gange daglig.

Hjertetransplantation

Voksne

- Den første dosis gives inden for 5 dage efter transplantationen.
- Den daglige dosis er 15 ml suspension (3 g af medicinen) indtaget som 2 separate doser.
- Tag 7,5 ml suspension om morgenen og 7,5 ml suspension om aftenen.

Børn

- Der er ingen information om brug af CellCept til hjertetransplanterede børn.

Levertransplantation

Voksne

- Du får tidligst den første dosis CellCept til indtagelse gennem munden 4 dage efter transplantationen. Du skal også være i stand til at indtage medicin gennem munden.
- Den daglige dosis er 15 ml suspension (3 g af medicinen) indtaget som 2 separate doser.
- Tag 7,5 ml suspension om morgenen og 7,5 ml suspension om aftenen.

Børn

- Der er ingen information om brug af CellCept til levertransplanterede børn.

Opblanding af medicinen

Medicinen findes som pulver. Pulveret skal blandes med rensset vand før anvendelse.

Apotekspersonalet vil sædvanligvis blande medicinen for dig. Hvis du skal gøre det selv, skal du se under punkt 7 "Opblanding af medicinen".

Indtagelse af medicinen

Du skal bruge en dispenser og flaskeadaptor, som følger med medicinen, til at udmåle dosis.

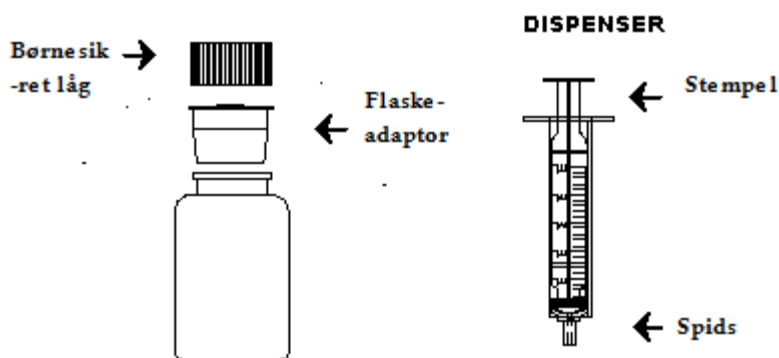
Undgå at inhalere det tørre pulver. Undgå også at få pulveret på huden og ind i mund eller næse.

Undgå at den opblandede medicin kommer i kontakt med dine øjne.

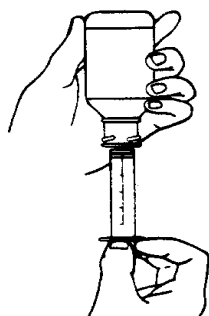
- Hvis dette sker, skal du skylle øjnene med vand.

Undgå at den opblandede medicin kommer i kontakt med din hud.

- Hvis dette sker, skal du vaske området grundigt med vand og sæbe.



1. Ryst den lukkede flaske godt i ca. 5 sek. før hver brug.
2. Fjern det børnesikrede låg.
3. Tag dispenserens spids og tryk stemplet helt ned mod dispenserens spids.
4. Sæt derefter dispenserens spids fast i flaskeadaptorens åbning.
5. Vend det hele med bunden i vejret (flaske og dispenser – se nedenstående billede).



6. Træk stemplet langsomt tilbage.
 - Fortsæt med at trække tilbage, indtil den ønskede medicinmængde er i dispenserens.
7. Vend det hele opad igen.
 - Hold godt omkring selve dispenserens og træk dispenserens langsomt ud af flaskeadaptoren. Flaskeadaptoren skal blive i flasken.

- Sæt spidsen af dispenseren direkte ind i din mund og synk medicinen.
- Lad være med at blande medicinen med anden væske, når du synker den. Luk flasken med det børnesikrede låg efter hver brug.
- Skil dispenseren ad umiddelbart efter brug og rens den under rindende vand. Lad den lufttørre, før den skal bruges igen. Brug ikke vådservietter indeholdende opløsningsmiddel til rengøring. Brug ikke klude eller vådservietter til tørring.

Hvis du har taget for meget CellCept

Hvis du tager mere CellCept, end du har fået besked på, skal du straks tale med en læge eller tage på sygehuset. Det skal du også gøre, hvis en anden ved et uheld har indtaget din medicin. Tag pakningen med

Hvis du har glemt at tage CellCept

Hvis du på noget tidspunkt glemmer at tage medicinen, skal du tage den, så snart du kommer i tanker om det. Fortsæt derefter med at tage den til de sædvanlige tider. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage CellCept

Stop ikke med at tage CellCept, medmindre lægen har bedt dig om det. Hvis du stopper behandlingen, kan du øge risikoen for afstødning af det transplanterede organ.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Tal med en læge med det samme, hvis du bemærker nogen af nedenstående alvorlige bivirkninger – du kan have brug for øjeblikkelig lægehjælp:

- du har tegn på infektion, såsom feber eller ondt i halsen
- du uden grund får blå mærker eller bløder
- du får udslæt, opsvulmning af ansigtet, læber, tunge eller hals med åndedrætsbesvær – der kan være tale om en alvorlig allergisk reaktion over for medicinen (såsom anafylaksi, angioødem).

Sædvanlige problemer

Nogle af de mere sædvanlige problemer er diarré, færre hvide eller røde blodlegemer i blodet, infektion og opkastning. Lægen vil tage blodprøver regelmæssigt for at tjekke for ændringer i:

- antallet af blodceller
- mængden af f.eks. sukker, fedt eller kolesterol i blodet.

Børn kan have en større risiko end voksne for at få visse bivirkninger. Disse inkluderer diarré, infektioner, færre hvide og røde blodlegemer i blodet.

Bekæmpelse af infektioner

CellCept nedsætter kroppens forsvar. Dette forhindrer afstødning af det transplanterede organ, men bevirker også, at din krop ikke er så god til at bekæmpe infektioner som normalt. Dette betyder, at du kan være modtagelig for flere infektioner end normalt. Dette inkluderer infektioner i hjernen, huden, munden, maven og tarmene, lungerne og urinvejene.

Lymfe- og hudkræft

Som det kan forekomme hos patienter, der tager denne type medicin (immunsuppressiva), har et meget lille antal CellCept-patienter udviklet kræft i lymfevæv og hud.

Generelle bivirkninger

Du kan få generelle bivirkninger, som kan påvirke hele din krop. Disse inkluderer alvorlige allergiske reaktioner (såsom anafylaksi, angioødem), feber, træthedsfølelse, søvnbesvær, smerter (såsom

smerter i maven, brystkassen, led eller muskler, smerter ved vandladning), hovedpine, influenzasymptomer og opsvulmen.

Andre bivirkninger kan omfatte:

Hudlidelser såsom:

- akne, forkølelsessår, helvedesild (herpes zoster), øget hudvækst, hårtab, udslæt, kløe.

Urinvejslidelser såsom:

- nyreproblemer eller akut vandladningstrang.

Lidelser i mave-tarm-kanalen og i munden såsom:

- hævede gummer og sår i mundhulen
- betændelse i bugspytkirtlen, tarmen eller maven
- maveproblemer inklusive blødning, leverproblemer
- forstoppelse, kvalme, fordøjelsesbesvær, appetitløshed, luft i maven.

Lidelser i nervesystemet såsom:

- svimmelhed, døsighed eller følelseløshed
- rysten, muskelkramper, kramper
- følelse af angst eller depression, ændringer i dit humør eller dine tanker.

Lidelser i hjerte og blodkar såsom:

- ændringer i blodtrykket, unormale hjerteslag, udvidelse af blodkar

Lungelidelser såsom:

- lungebetændelse, bronkitis
- kortåndethed, hoste, som kan skyldes bronkiektasi (en tilstand, hvor bronkierne er abnormalt udvidede) eller lungefibrose (dannelse af ar-væv i lungene). Kontakt lægen, hvis du udvikler vedvarende hoste eller kortåndethed
- vand i lungerne eller inde i brysthulen
- problemer med bihulerne.

Andre lidelser såsom:

- vægttab, urinsyreigt, forhøjet blodsukker, blødning, blå mærker.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke CellCept efter den udløbsdato, der står på pakningen og flaskeetiketten efter EXP.
- Den rekonstituerede opløsning er holdbar i to måneder. Apoteketspersonalet vil skrive udløbsdatoen på flaskeetiketten i den blå rubrik "Anv. senest". Anvend ikke suspensionen efter denne udløbsdato.
- Pulver til oral suspension: Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
- Rekonstitueret suspension: Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
- Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

CellCept indeholder:

- Aktivt stof: Mycophenolatmofetil
 - Øvrige indholdsstoffer: Sorbitol, silica, kolloid, vandfri, natriumcitrat, sojabønne lecitin, blandet frugtsmag, xanthangummi, aspartam* (E951), methylparahydroxybenzoat (E218), citronsyre, vandfri.
- * indeholder phenylalanin svarende til 2,78 mg/5 ml suspension.

Udseende og pakningsstørrelser

- Hver flaske med 110 g pulver til oral suspension indeholder 35 g mycophenolatmofetil. Rekonstituer med 94 ml rensset vand. Efter rekonstitution er volumen af suspensionen 175 ml, hvilket giver et brugbart volumen på 160-165 ml. 5 ml af den rekonstituerede suspension indeholder 1 g mycophenolatmofetil.
- En flaskeadapter og 2 orale dispensere er også inkluderet.

7. Opblanding af medicinen

Apotekspersonalet vil sædvanligvis blande medicinen for dig. Hvis du skal gøre det selv, skal du følge nedenstående vejledning:

Undgå at inhalere det tørre pulver. Undgå også at få pulveret på huden og ind i mund eller næse.

Undgå at den opblandede medicin kommer i kontakt med dine øjne.

- Hvis dette sker, skal du skylle øjnene med vand.

Undgå at den opblandede medicin kommer i kontakt med din hud.

- Hvis dette sker, skal du vaske området grundigt med vand og sæbe.

1. Bank let nogle gange på bunden af den lukkede flaske for at løsne pulveret.
2. Afmål 94 ml rensset vand i et målebæger.
3. Tilsæt ca. halvdelen af den totale mængde rensset vand til flasken.
 - Ryst derefter den lukkede flaske godt i ca. 1 minut.
4. Tilsæt resten af vandet
 - Ryst derefter den lukkede flaske godt i yderligere 1 minut.
5. Fjern det børnesikrede låg og tryk flaskeadapteren ned i flaskehalsen.
6. Luk derefter flasken tæt med det børnesikrede låg.
 - Dette sikrer, at flaskeadapteren og låget sidder i den rigtige position.
7. Skriv udløbsdatoen for den blandede suspension på flaskeetiketten.
 - Holdbarheden af den blandede suspension er 2 måneder.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller, ansvarlig for batchfrigivelse:

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Roche a/s
c/o 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 - 23 446 800

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

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

Denne indlægsseddel blev senest godkendt den {MM/ÅÅÅÅ}

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

Indlægsseddel: Information til brugeren

CellCept 500 mg filmovertrukne tabletter Mycophenolatmofetil

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selv om de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apoteketspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage CellCept
3. Sådan skal du tage CellCept
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Medicinens fulde navn er CellCept 500 mg filmovertrukne tabletter.

- I denne indlægsseddel er det kortere navn CellCept anvendt.

CellCept indeholder mycophenolatmofetil.

- Det tilhører en gruppe af medicin kaldet ”immunsuppressiva”.

CellCept anvendes til at forhindre din krop i at afstøde et transplanteret organ.

- Nyre, hjerte eller lever.

CellCept skal bruges sammen med anden medicin:

- Ciclosporin og kortikosteroider.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage CellCept

ADVARSEL

Mycophenolat forårsager medfødte misdannelser og abort. Hvis du er kvinde og kan blive gravid, skal der foreligge en negativ graviditetstest, før behandlingen igangsættes, og du skal følge lægens råd vedrørende prævention.

Lægen vil tale med dig og give dig skriftlig information, især om mycophenolats virkninger på fosteret. Læs informationen grundigt og følg vejledningen. Hvis du ikke helt forstår informationen, skal du bede lægen om at forklare den igen, før du tager mycophenolat. Se også yderligere information i dette afsnit under ”Advarsler og forsigtighedsregler” og ”Graviditet, prævention og amning”.

Tag ikke CellCept:

- hvis du er allergisk over for mycophenolatmofetil, mycophenolsyre eller et af de øvrige indholdsstoffer i lægemidlet (angivet i punkt 6)

- hvis du er kvinde og kan blive gravid, og der ikke foreligger en negativ graviditetstest, før du har fået den første recept, eftersom mycophenolat forårsager medfødte misdannelser og abort.
- hvis du er gravid eller planlægger at blive gravid eller tror, at du kan være gravid
- hvis du ikke anvender effektiv prævention (se ”Graviditet, prævention og amning”)
- hvis du ammer.

Tag ikke dette lægemiddel, hvis noget af ovenstående gælder for dig. Spørg lægen eller på apoteket, før du tager CellCept, hvis der er noget, du er i tvivl om.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen med det samme, før du tager CellCept:

- hvis du har tegn på infektion såsom feber eller ondt i halsen
- hvis du uden grund får blå mærker eller bløder
- hvis du har eller nogensinde har haft problemer med fordøjelsessystemet, såsom mavesår
- hvis du planlægger at blive gravid, eller hvis du bliver gravid, mens du tager CellCept.

Hvis noget af ovenstående gælder for dig (eller hvis du er i tvivl), skal du tale med din læge med det samme, før du tager CellCept.

Hvordan sollys påvirker dig

CellCept nedsætter kroppens forsvar. Af denne grund er der en øget risiko for hudkræft. Begræns mængden af sollys og UV-lys, som du udsættes for. Gør dette ved at:

- iklæde dig beskyttende beklædning, som også dækker hoved, hals, arme og ben
- anvende solcreme med høj beskyttelsesfaktor.

Brug af anden medicin sammen med CellCept

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler. Dette skyldes, at CellCept kan påvirke den måde, anden medicin virker på. Anden medicin kan også påvirke den måde, CellCept virker på.

Fortæl især lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager noget af nedenstående medicin, før du begynder at tage CellCept:

- azathioprin eller anden medicin, som undertrykker immunsystemet - gives efter en transplantation
- colestyramin - bruges til behandling af forhøjet kolesterol
- rifampicin – et antibiotikum, som bruges til forebyggelse og behandling af infektioner såsom tuberkulose (TB)
- syreneutraliserende midler eller protonpumpehæmmere – bruges mod for meget mavesyre, f.eks. ved fordøjelsesbesvær
- fosfatbindere - bruges til mennesker med kronisk nyresvigt for at reducere absorptionen af fosfat til blodet.
- antibiotika – bruges til behandling af bakterielle infektioner
- isavuconazol – bruges til behandling af svampeinfektioner
- telmisartan – bruges til behandling af forhøjet blodtryk

Vacciner

Hvis du skal vaccineres (med en levende vaccine), mens du tager CellCept, skal du tale med lægen eller apoteketspersonalet først. Din læge vil rådgive dig om, hvilke vacciner du må få.

Du må ikke give blod under behandling med CellCept og i mindst 6 uger efter behandlingens ophør. Mænd må ikke være sæddonorer under behandling med CellCept og i mindst 90 dage efter behandlingens ophør.

Brug af CellCept sammen med mad og drikke

Indtagelse af mad og drikke har ingen virkning på din behandling med CellCept.

Graviditet, prævention og amning

Prævention hos kvinder, som tager CellCept

Hvis du er kvinde og kan blive gravid, skal du bruge en effektiv præventionsmetode, mens du tager CellCept, herunder:

- Før du starter med at tage CellCept
- Under hele behandlingen med CellCept
- I 6 uger efter du er stoppet med at tage CellCept.

Tal med din læge om den bedst egnede prævention for dig. Det vil afhænge af din situation. Brug af to former for præventionsmetoder foretrækkes, da dette vil reducere risikoen for utilsigtet graviditet.

Kontakt lægen så hurtigt som muligt, hvis du tror at din prævention har svigtet, eller hvis du har glemt at tage de svangerskabsforebyggende tabletter (f.eks. p-piller).

Hvis du er kvinde, kan du ikke blive gravid, hvis et af følgende gælder for dig:

- Du har passeret overgangsalderen, dvs. er mindst 50 år, og din sidste menstruation var for mere end et år siden (hvis din menstruation er stoppet, fordi du er blevet behandlet for kræft, er der stadigvæk mulighed for, at du kan blive gravid)
- Dine æggeledere og begge æggestokke er blevet fjernet ved operation (bilateral salpingo-ooforektomi)
- Din livmoder (uterus) er blevet fjernet ved operation (hysterektomi)
- Dine æggestokke er ophørt med at fungere (for tidligt ovariesvigt, som er blevet bekræftet af en speciallæge i gynækologi)
- Du blev født med en af følgende sjældne tilstande, som gør graviditet umulig: XY-genotype, Turners syndrom eller manglende livmoder
- Du er barn eller teenager og endnu ikke har fået menstruation.

Prævention hos mænd, som tager Cellcept

Tilgængelige data indikerer ikke øget risiko for misdannelser eller abort, hvis faderen tager mycophenolat. En risiko kan dog ikke udelukkes helt. Som en sikkerhedsforanstaltning anbefales det at du eller din kvindelige partner bruger pålidelig prævention under behandlingen og i 90 dage efter, at du er stoppet med at tage CellCept.

Hvis du planlægger at få et barn, skal du tale med din læge om potentielle risici.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, tror, du kan være gravid, eller planlægger at få et barn, skal du spørge lægen eller apotekspersonalet for vejledning, inden du tager denne medicin. Lægen vil tale med dig om risici i forbindelse med graviditet og alternative behandlinger, du kan tage for at forhindre afstødning af det transplanterede organ, hvis:

- du planlægger at blive gravid
- du ikke får din menstruation eller tror, du ikke har fået din menstruation eller har en usædvanlig menstruation eller tror, at du er gravid
- hvis du har haft sex uden at anvende effektiv prævention.

Hvis du bliver gravid under behandlingen med mycophenolat, skal du straks kontakte lægen. Fortsæt dog behandlingen, indtil du ser lægen.

Graviditet

Mycophenolat forårsager en meget høj frekvens af aborter (50%) og svære misdannelser (23-27%) hos det ufødte barn. Medfødte misdannelser, som har været rapporteret, inkluderer abnormiteter i ører, øjne og ansigt (læbe-gane spalte) eller i fingrenes udvikling, samt i hjerte, spiserør, nyrer og nervesystem (f.eks. manglende sammenvoksning af ryggraden (spina bifida). Barnet kan have en eller flere af disse misdannelser.

Hvis du er kvinde og kan blive gravid, skal der foreligge en negativ graviditetstest, før du må påbegynde behandlingen, og du skal følge lægens råd om prævention. Lægen kan kræve mere end én test for at sikre, at du ikke er gravid, før du påbegynder behandlingen.

Amning

Tag ikke CellCept, hvis du ammer. Dette skyldes, at små mængder af medicinen kan passere over i mælken.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det er ikke sandsynligt, at Cellcept påvirker din evne til at køre bil eller bruge værktøj eller maskiner.

3. Sådan skal du tage CellCept

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Hvor meget skal du tage

Dosis afhænger af, hvilken transplantation du har fået udført. De sædvanlige doser er vist nedenfor. Behandlingen skal fortsætte så længe, at du har behov, for at forhindre, at du afstøder det transplanterede organ.

Nyretransplantation

Voksne

- Den første dosis gives inden for 3 dage efter transplantationen.
- Den daglige dosis er 4 tabletter (2 g af medicinen) indtaget som 2 separate doser.
- Tag 2 tabletter om morgenen og 2 tabletter om aftenen.

Børn (i alderen 2 til 18 år)

- Dosis er afhængig af barnets størrelse.
- Lægen vil beregne den mest hensigtsmæssige dosis ud fra barnets højde og vægt (legemsoverfladeareal – målt som kvadratmeter eller "m²"). Den anbefalede dosis er 600 mg/m² to gange daglig.

Hjertetransplantation

Voksne

- Den første dosis gives inden for 5 dage efter transplantationen.
- Den daglige dosis er 6 tabletter (3 g af medicinen) indtaget som 2 separate doser.
- Tag 3 tabletter om morgenen og derefter 3 tabletter om aftenen.

Børn

- Der er ingen information om brug af CellCept til hjertetransplanterede børn.

Levertransplantation

Voksne

- Den første dosis CellCept til indtagelse gennem munden gives til dig tidligst 4 dage efter transplantationen, og når du er i stand til at indtage medicin gennem munden.
- Den daglige dosis er 6 tabletter (3 g af medicinen) indtaget som 2 separate doser.
- Tag 3 tabletter om morgenen og derefter 3 tabletter om aftenen.

Børn

- Der er ingen information om brug af CellCept til levertransplanterede børn.

Indtagelse af medicinen

- Synk tabletterne hele med et glas vand.
- De må ikke brækkes over eller knuses.

Hvis du har taget for mange CellCept

Hvis du tager flere CellCept, end du har fået besked på, skal du straks tale med en læge eller tage på sygehuset. Det skal du også gøre, hvis en anden ved et uheld har indtaget din medicin. Tag pakningen med.

Hvis du har glemt at tage CellCept

Hvis du på noget tidspunkt glemmer at tage medicinen, skal du tage den, så snart du kommer i tanker om det. Fortsæt derefter med at tage den til de sædvanlige tider. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage CellCept

Stop ikke med at tage CellCept, medmindre lægen har bedt dig om det. Hvis du stopper behandlingen, kan du øge risikoen for afstødning af det transplanterede organ.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Tal med en læge med det samme, hvis du bemærker nogen af nedenstående alvorlige bivirkninger – du kan have brug for øjeblikkelig lægehjælp:

- du har tegn på infektion, såsom feber eller ondt i halsen
- du uden grund får blå mærker eller bløder
- du får udslæt, opsvulmning af ansigtet, læber, tunge eller hals med åndedrætsbesvær – der kan være tale om en alvorlig allergisk reaktion over for medicinen (såsom anafylaksi, angioødem).

Sædvanlige problemer

Nogle af de mere sædvanlige problemer er diarré, færre hvide eller røde blodlegemer i blodet, infektion og opkastning. Lægen vil tage blodprøver regelmæssigt for at tjekke for ændringer i:

- antallet af blodceller
- mængden af f.eks. sukker, fedt eller kolesterol i blodet.

Børn kan have en større risiko end voksne for at få visse bivirkninger. Disse inkluderer diarré, infektioner, færre hvide og røde blodlegemer i blodet.

Bekæmpelse af infektioner

CellCept nedsætter kroppens forsvar. Dette forhindrer afstødning af det transplanterede organ, men bevirker også, at din krop ikke er så god til at bekæmpe infektioner som normalt. Dette betyder, at du kan være modtagelig for flere infektioner end normalt. Dette inkluderer infektioner i hjernen, huden, munden, maven og tarmene, lungerne og urinvejene.

Lymfe- og hudkræft

Som det kan forekomme hos patienter, der tager denne type medicin (immunsuppressiva), har et meget lille antal CellCept-patienter udviklet kræft i lymfevæv og hud.

Generelle bivirkninger

Du kan få generelle bivirkninger, som kan påvirke hele din krop. Disse inkluderer alvorlige allergiske reaktioner (såsom anafylaksi, angioødem), feber, træthedsfølelse, søvnbesvær, smerter (såsom smerter i maven, brystkassen, led eller muskler, smerter ved vandladning), hovedpine, influenzasymptomer og opsvulmen.

Andre bivirkninger kan omfatte:

Hudlidelser såsom:

- akne, forkølelsessår, helvedesild (herpes zoster), øget hudvækst, hårtab, udslæt, kløe.

Urinvejslidelser såsom:

- nyreproblemer eller akut vandladningstrang.

Lidelser i mave-tarm-kanalen og i munden såsom:

- hævede gummer og sår i mundhulen
- betændelse i bugspytkirtlen, tarmen eller maven
- maveproblemer inklusive blødning, leverproblemer
- forstoppelse, kvalme, fordøjelsesbesvær, appetitløshed, luft i maven.

Lidelser i nervesystemet såsom:

- svimmelhed, døsighed eller følelseløshed
- rysten, muskelkramper, kramper
- følelse af angst eller depression, ændringer i dit humør eller dine tanker.

Lidelser i hjerte og blodkar såsom:

- ændringer i blodtrykket, unormale hjerteslag, udvidelse af blodkar

Lungelidelser såsom:

- lungebetændelse, bronkitis
- kortåndethed, hoste, som kan skyldes bronkiektasi (en tilstand, hvor bronkierne er abnormt udvidede) eller lungefibrose (dannelse af ar-væv i lungene). Kontakt lægen, hvis du udvikler vedvarende hoste eller kortåndethed
- vand i lungerne eller inde i brysthulen
- problemer med bihulerne.

Andre lidelser såsom:

- vægttab, urinsyreigt, forhøjet blodsukker, blødning, blå mærker.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke CellCept efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP.
- Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
- Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.
- Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

CellCept filmovertrukne tabletter indeholder:

- Aktivt stof: Mycophenolatmofetil
- Øvrige indholdsstoffer:
 - CellCept tabletter: MikrokrySTALLinsk cellulose, polyvidon (K-90), croscarmellosenatrium, magnesiumstearat
 - Tabletovertræk: Hydroxypropylmethylcellulose, hydroxypropylcellulose, titandioxid (E171), polyethylenglycol 400, indigocarminaluminiumlak (E132), rød jernoxid (E172).

Udseende og pakningsstørrelser

- CellCept tabletter er lavendelfarvede og kappeformede. ”CellCept 500” er præget på den ene side og ”Roche” er præget på den anden.
- De findes i pakninger med 50 eller 150 tabletter (begge i blisterpakninger a 10 stk.).

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller, ansvarlig for batchfrigivelse:

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

(See Ireland)

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

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

United Kingdom

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

Denne indlægsseddel blev senest godkendt den {MM/ÅÅÅÅ}

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

BILAG IV

VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF BETINGELSERNE FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN/-TILLADELSERNE

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for mycophenolatmofetil, mycophenolsyre er CHMP nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

Efter en gennemgang af tilgængelig information om graviditet, efter faderen er blevet eksponeret for mycophenolatmofetil eller mycophenolsyre, herunder en gennemgang af alle ikke-kliniske data og information om overførsel af mycophenolsyre via sæden, konkluderede PRAC, at data ikke viser nogen mønstre eller en stigning i medfødte misdannelser eller spontane aborter. PRAC anbefalede derfor at ændre produktinformationen, for at opdatere information om teratogen virkning og graviditet, samt præventionsanbefalingerne til mandlige patienter. Der er foretaget yderligere ændringer vedrørende brug af prævention hos kvinder og graviditetstest, for at præcisere kravene.

CHMP tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for mycophenolatmofetil, mycophenolsyre er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder mycophenolatmofetil, mycophenolsyre, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CHMP anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne ændres.