

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

CellCept 250 mg kapsuly.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá kapsula obsahuje 250 mg mofetilmykofenolátu.

Pomocná látka so známym účinkom

Menej ako 1 mmol (23 mg) sodíka v dávke.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrde kapsuly (kapsuly).

CellCept kapsuly: oválne, modro-hnedé, s čiernym nápisom „CellCept 250“ na viečku kapsuly a „Roche“ na tele kapsuly.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

CellCept je indikovaný v kombinácii s cyklosporínom a kortikosteroidmi na prevenciu akútneho odvrhnutia transplantátu u pacientov po alogénnej transplantácii obličiek, srdca alebo pečene.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu CellCeptom má začať a vykonávať primerane kvalifikovaný odborník v oblasti transplantácie orgánov.

Dávkovanie

Použitie po transplantácii obličiek

Dospelí

Perorálna dávka CellCeptu sa má podať v priebehu 72 hodín od transplantácie. Odporúčané dávkovanie u pacientov po transplantácii obličiek je 1 g dvakrát denne (2 g denná dávka).

Pediatrická populácia vo veku od 2 do 18 rokov

Odporúčaná dávka mofetilmykofenolátu je 600 mg/m² podávaná perorálne dvakrát denne (do maximálnej dávky 2 g denne). CellCept sa má predpísať iba pacientom, ktorých povrch tela je minimálne 1,25 m². Pacientom s povrchom tela od 1,25 do 1,5 m² sa môžu predpísať CellCept kapsuly v dávke 750 mg dvakrát denne (1,5 g denná dávka). Pacientom s povrchom tela väčším ako 1,5 m², môže byť CellCept kapsuly predpisované v dávke 1 g dvakrát denne (2 g denná dávka). Keďže sa v porovnaní s dospelými pacientmi v tejto vekovej skupine vyskytovali niektoré nežiaduce účinky častejšie (pozri časť 4.8), môže byť potrebné prechodné zníženie dávky alebo prerušenie liečby. Toto je potrebné vziať do úvahy ako závažné klinické faktory vrátane závažnosti reakcie.

Pediatrická populácia < 2 roky

Údaje o bezpečnosti a účinnosti u detí mladších ako 2 roky sú obmedzené. Údaje sú nedostačujúce na odporúčania na dávkovanie, a preto použitie v tejto vekovej skupine sa neodporúča.

Použitie po transplantácii srdca

Dospelí

Perorálny CellCept sa má začať podávať v priebehu 5 dní od transplantácie. Odporúčané dávkovanie u pacientov po transplantácii srdca je 1,5 g dvakrát denne (3 g denná dávka).

Pediatrická populácia

K dispozícii nie sú žiadne údaje o použití lieku u detí po transplantácii srdca.

Použitie po transplantácii pečene

Dospelí

CellCept i.v. sa má podávať prvé 4 dni po transplantácii pečene, perorálne podávanie CellCeptu sa zahajuje hneď potom, ako to môže byť pacientom tolerované. Odporúčané perorálne dávkovanie u pacientov po transplantácii pečene je 1,5 g dvakrát denne (3 g denná dávka).

Pediatrická populácia

K dispozícii nie sú žiadne údaje o použití lieku u detí po transplantácii pečene.

Osobitné populácie

Starší

Odporúčané dávkovanie 1 g dvakrát denne pacientom po transplantácii obličiek a 1,5 g dvakrát denne u starších pacientov po transplantácii srdca alebo pečene.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov po transplantácii obličiek so závažnou chronickou poruchou funkcie obličiek (glomerulárna filtrácia < 25 ml/min/1,73 m²) sa má vyhnúť podávaniu dávok vyšších ako 1 g dvakrát denne s výnimkou obdobia bezprostredne po transplantácii. Títo pacienti majú byť taktiež starostlivo sledovaní. U pacientov s oneskoreným obnovením funkcie transplantovaných obličiek nie sú v pooperačnom období potrebné žiadne úpravy dávkovania lieku (pozri časť 5.2). O pacientoch po transplantácii srdca alebo pečene so závažnou chronickou poruchou funkcie obličiek nie sú dostupné žiadne údaje.

Závažná porucha funkcie pečene

U pacientov po transplantácii obličiek so závažným ochorením parenchýmu pečene nie sú potrebné žiadne úpravy dávkovania lieku. O pacientoch po transplantácii srdca so závažným ochorením parenchýmu pečene nie sú dostupné žiadne údaje.

Terapia počas rejekčných stavov

MPA (kyselina mykofenolová) je aktívnym metabolitom mofetilmykofenolátu. Rejekcia obličkového štetu nespôsobuje zmeny vo farmakokinetike MPA; nevyžaduje si úpravu dávkovania alebo prerušenie podávania CellCeptu. Nie je dôvod na úpravu dávkovania CellCeptu po rejeckii srdcového štetu. Nie sú dostupné žiadne farmakokinetické údaje u pacientov po rejeckii pečeneového štetu.

Pediatrická populácia

K dispozícii nie sú žiadne údaje týkajúce sa liečby prvej alebo refraktérnej rejeckie transplantátu u pediatrických pacientov.

Spôsob podávania

Perorálne podanie

Opatrenia pred zaobchádzaním alebo podaním lieku

Vzhľadom na dokázané teratogénne účinky mofetilmykofenolátu u potkanov a zajacov sa CellCept kapsuly nesmú otvárať alebo drviť, aby sa tým zabránilo vdýchnutiu alebo priamemu kontaktu prášku obsiahnutého v kapsulách CellCeptu s kožou alebo sliznicami. V prípade takého kontaktu, postihnuté miesto dôkladne umyte mydlom a vodou; ak sa liek dostane do očí, je potrebné si ich vypláchnuť pod tečúcou vodou.

4.3 Kontraindikácie

- CellCept sa nesmie používať u pacientov so známou precitlivosťou na mofetilmykofenolát, na kyselinu mykofenolovú alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1. Boli pozorované hypersenzitívne reakcie na CellCept (pozri časť 4.8).
- CellCept nesmú používať ženy vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú vysoko účinné antikoncepčné metódy (pozri časť 4.6).
- Liečba CellCeptom nesmie začať u žien vo fertilnom veku bez potvrdeného výsledku tehotenského testu, ktorý by vylúčil náhodné užívanie počas gravidity (pozri časť 4.6).
- CellCept sa nesmie používať v tehotenstve, iba ak neexistuje vhodná alternatívna liečba na prevenciu odvrhnutia transplantátu (pozri časť 4.6.).
- CellCept sa nesmie používať u žien, ktoré dojčia (pozri časť 4.6.).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Novotvary

U pacientov liečených imunosupresívami vrátane kombinácie liečiv zahŕňajúcej CellCept existuje zvýšené riziko vzniku lymfómov a iných nádorových ochorení, najmä kože (pozri časť 4.8). Zdá sa, že uvedené riziko súvisí skôr s intenzitou a dĺžkou imunosupresie ako s použitím niektorého osobitného lieku.

Na minimalizáciu rizika karcinómu kože sa vo všeobecnosti odporúča používať ochranné oblečenie na obmedzenie expozície slnečným lúčom a UV žiareniu a používať opaľovacie krémy s vysokým ochranným faktorom.

Infekcie

Pacienti liečení imunosupresívami vrátane CellCeptu majú zvýšené riziko oportúnnych infekcií (bakteriálnych, hubových, vírusových a protozoálnych), fatálnych infekcií a sepsy (pozri časť 4.8). Medzi tieto infekcie patria pôvodne latentné reaktivované vírusové infekcie, ako je napr. reaktivovaná vírusová hepatitída typu B alebo typu C a infekcie spôsobené polyomavírusmi (nefropatia súvisiaca s BK vírusom, progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML) súvisiaca s JC vírusom). U pacientov nosičov liečených imunosupresívami boli hlásené prípady hepatitídy typu B alebo hepatitídy typu C. Tieto infekcie sú často spojené s vysokou imunosupresívnou záťažou a môžu viesť k vážnym alebo fatálnym stavom, ktoré majú lekári zohľadniť v diferenciálnej diagnóze u imunosupresívnych pacientov so zhoršenou funkciou obličiek alebo neurologickými príznakmi.

U pacientov, ktorí užívali CellCept v kombinácii s inými imunosupresívami, boli hlásené prípady hypogamaglobulinémie súvisiacej s recidivujúcimi infekciami. V niektorých z týchto prípadov viedla zmena liečby z CellCeptu na alternatívne imunosupresívum k návratu hladín IgG v sére do referenčného rozpätia. U pacientov liečených CellCeptom, u ktorých vzniknú recidivujúce infekcie, sa majú merať hladiny imunoglobulínov v sére. V prípade pretrvávajúcej, klinicky významnej hypogamaglobulinémie sa má zvážiť vhodný klinický postup pri zohľadnení silných cytostatických účinkov, ktoré má kyselina mykofenolová na T- a B-lymfocyty.

U dospelých a detí, ktorí užívali CellCept v kombinácii s inými imunosupresívami, boli publikované hlásenia prípadov bronchiektázií. V niektorých z týchto prípadov viedla zmena liečby z CellCeptu na alternatívne imunosupresívum k zlepšeniu respiračných príznakov. Riziko bronchiektázií môže súvisieť s hypogamaglobulinémiou alebo s priamym účinkom MPA na pľúca. Hlásené boli aj izolované prípady intersticiálnej pľúcnej choroby a pľúcnej fibrózy, z ktorých niektoré skončili fatálne (pozri časť 4.8). Odporúča sa vyšetriť pacientov, u ktorých vzniknú pretrvávajúce pľúcne príznaky, ako napríklad kašeľ a dyspnoe.

Krv a imunitný systém

Pacienti liečení CellCeptom musia byť sledovaní z hľadiska možného vzniku neutropénie. Vznik neutropénie môže mať súvislosť so samotným CellCeptom, inými súčasne podávanými liekmi, vírusovými infekciami alebo kombináciou uvedených prípadov. U pacientov liečených CellCeptom sa musí vyšetrovať úplný krvný obraz týždenne počas prvého mesiaca, dvakrát mesačne počas druhého a tretieho mesiaca liečby a potom v mesačných intervaloch počas prvého roka liečby. Ak sa vyvinie neutropénia (absolútny počet neutrofilov $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$), je vhodné prerušiť alebo ukončiť terapiu CellCeptom.

U pacientov, ktorí boli liečení CellCeptom v kombinácii s ďalšími imunosupresívami, sa objavili prípady čistej aplázie červených krviniek (PRCA). Mechanizmus PRCA spôsobenej mofetilmykofenolátom je neznámy. PRCA je možné odstrániť znížením dávkovania alebo prerušením užívania CellCeptu. Aby sa minimalizovalo riziko rejeckie štepu (pozri časť 4.8), zmeny v liečbe CellCeptom majú byť urobené len za predpokladu patričného dohľadu nad pacientom s transplantátom.

Pacienti užívajúci CellCept majú byť poučení o potrebe bezodkladného hlásenia akýchkoľvek príznakov infekcie, neočakávaného objavenia sa modrín a krvácania, či akéhokoľvek iného prejavu zlyhania funkcie kostnej drene.

Pacienti majú byť upozornení, že počas terapie CellCeptom môže byť vakcinácia menej účinná a podávaniu živých oslabených vakcín sa majú vyhnúť (pozri časť 4.5). Vakcinácia chrípky je možná. Predpisujúci lekár sa má riadiť národnými pokynmi pre chrípkovú vakcináciu.

Gastrointestinálny trakt

Podávanie CellCeptu bolo spojené so zvýšeným výskytom nežiaducich účinkov zo strany gastrointestinálneho traktu vrátane zriedkavých prípadov ulcerácie, krvácania a perforácie. Z toho dôvodu sa má opatrne podávať CellCept pacientom s aktívnymi závažnými ochoreniami gastrointestinálneho traktu.

CellCept je inhibítorom IMPDH (inozín monofosfát dehydrogenázy). Z tohto dôvodu sa nemá podávať u pacientov so zriedkavou dedičnou deficienciou hypoxantín-guanín-fosforibozyl-transferázy (HGPRT) ako napríklad s Lesch-Nyhanovým a Kelley-Seegmillerovým syndrómom.

Interakcie

Opatrnosť je potrebná pri zmene kombinovanej liečby z režimov obsahujúcich imunosupresíva, ktoré interferujú s enterohepatálnou recirkuláciou MPA, napr. cyklosporín, na imunosupresíva bez tohto vplyvu, napr. takrolimus, sirolimus, belatacept, alebo pri opačnej zmene, pretože to môže viesť k zmenám v expozícii MPA. Liečivá z iných skupín, ktoré interferujú s enterohepatálnym obehom MPA (napr. cholestyramín, antibiotiká) sa majú používať opatrne z dôvodu ich potenciálu znižovať plazmatické hladiny a účinnosť CellCeptu (pozri tiež časť 4.5). Pri zmene liečby (napr. z cyklosporínu na takrolimus alebo opačne) je u pacientov s vysokým imunologickým rizikom (napr. riziko rejeckie, liečba antibiotikami, pridanie alebo vysadenie interagujúceho lieku) vhodné sledovať terapeutický účinok MPA, alebo sa má zabezpečiť adekvátne imunosupresívna liečba.

CellCept sa neodporúča podávať súčasne s azatioprínom, pretože uvedená kombinácia nebola preskúmaná.

Pomer riziko/prínos mofetilmykofenolátu v kombinácii so sirolimusom nebol stanovený (pozri taktiež časť 4.5).

Osobitné populácie

U starších pacientov v porovnaní s mladšími jedincami môže existovať zvýšené riziko nežiaducich udalostí, ako napr. niektorých druhov infekcií (vrátane cytomegalovírusového invazívneho ochorenia tkaniva) a možného gastrointestinálneho krvácania a pľúcneho edému (pozri časť 4.8).

Teratogénne účinky

Mykofenolát je silný ľudský teratogén. Po expozícii MMF počas gravidity boli hlásené spontánne potraty (výskyt 45 % až 49 %) a vrodené malformácie (odhadovaný výskyt 23 % až 27 %). CellCept je preto kontraindikovaný v tehotenstve, iba ak neexistuje vhodná alternatívna liečba na prevenciu rejekcie transplantátu. Pacientky vo fertilnom veku majú byť pred liečbou, počas liečby a po ukončení liečby CellCeptom upozornené na riziká a majú dodržiavať odporúčania uvedené v časti 4.6. (napr. metódy antikoncepcie, vyšetrenie tehotenstva). Lekári sa majú uistiť, že ženy užívajúce mykofenolát rozumejú rizikám poškodenia pre dieťa, nutnosti účinnej antikoncepcie a nutnosti okamžite informovať lekára v prípade novej gravidity.

Antikoncepcia (pozri časť 4.6)

Vzhľadom na robustné klinické údaje preukazujúce vysoké riziko potratu a vrodených malformácií, keď sa mofetilmykofenolát užíva v období gravidity, sa má vynaložiť maximálne úsilie, aby sa vyhlavila gravidita počas liečby. Z tohto dôvodu musia ženy vo fertilnom veku pred začiatkom liečby, počas liečby a šesť týždňov po ukončení liečby CellCeptom používať aspoň jednu spoľahlivú metódu antikoncepcie (pozri časť 4.3), pokiaľ nie je zvolená metóda sexuálnej abstinencie. Aby sa minimalizovala možnosť zlyhania antikoncepcie a neplánovanej gravidity, je lepšie súčasne používať dve vzájomne sa dopĺňajúce metódy antikoncepcie.

Odporúčanie týkajúce sa antikoncepcie u mužov, pozri časť 4.6.

Edukačné materiály

V rámci pomoci pacientom, aby sa zabránilo expozícii mykofenolátu na plod a na poskytnutie dodatočných dôležitých informácií o bezpečnosti, držiteľ rozhodnutia o registrácii poskytne poskytovateľom zdravotnej starostlivosti edukačné materiály. Edukačné materiály zdôraznia upozornenia o teratogenite mykofenolátu, poskytnú rady v oblasti antikoncepcie pred začatím liečby a poučia o potrebe vyšetrenia gravidity. Povinnosťou lekárov bude odovzdať úplné informácie o rizikách teratogenity a opatreniach na prevenciu gravidity ženám vo fertilnom veku a podľa potreby pacientom mužského pohlavia.

Dodatočné opatrenia

Pacienti v priebehu liečby a najmenej 6 týždňov po ukončení liečby mykofenolátom nesmú darovať krv. Muži nesmú v priebehu liečby a po dobu 90 dní od ukončenia liečby mykofenolátom darovať spermie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Aciklovir

Pri podávaní mofetilmykofenolátu s aciklovirom sa zistili vyššie plazmatické koncentrácie acikloviru v porovnaní s podávaním samotného acikloviru. Zmeny farmakokinetiky MPAG (fenolového glukuronidu MPA) (MPAG zvýšené o 8 %) boli minimálne a nie sú považované za klinicky významné. Keďže plazmatické koncentrácie MPAG, rovnako ako koncentrácie acikloviru sú zvýšené pri poruche funkcie obličiek, existuje u mofetilmykofenolátu a acikloviru alebo ich „prodrug“ foriem, napríklad valacikloviru, možnosť súťaženia na úrovni tubulárnej sekrécie a môže dôjsť k ďalšiemu zvýšeniu koncentrácie oboch liečiv.

Antacidá a inhibítory protónovej pumpy (PPI)

Pri súčasnom podaní CellCeptu a antacid, ako je hydroxid hlinitý a horečnatý a PPI- vrátane lanzoprazolu a pantoprazolu, bolo pozorované zníženie hladiny MPA. Porovnaním podielu rejekcií transplantátu a podielu strát transplantátu u pacientov liečených CellCeptom a užívajúcich resp. neužívajúcich PPI, neboli pozorované významné zmeny. Tieto údaje podporujú extrapoláciu tohto nálezu na všetky antacidá, pretože zníženie hladiny, keď bol CellCept podávaný súčasne s hydroxidom hlinitým a horečnatým, je podstatne nižšie, ako v prípade súčasného podávania CellCeptu s PPI.

Lieky interferujúce s enterohepatálnou recirkuláciou (napr. cholestyramín, cyklosporín A, antibiotiká)

Lieky interferujúce s enterohepatálnou recirkuláciou sa musia podávať opatrne, nakoľko môžu znižovať účinnosť CellCeptu.

Cholestyramín

U zdravých jedincov užívajúcich cholestyramín v dávke 4 g trikrát denne (TID) počas 4 dní sa po podaní jednorazovej dávky 1,5 g mofetilmykofenolátu zistilo zníženie AUC MPA o 40 % (pozri časť 4.4 a časť 5.2). Je potrebná opatnosť pri súbežnom podávaní z dôvodu potenciálneho zníženia účinnosti CellCeptu.

Cyklosporín A

Mofetilmykofenolát nemá žiadny vplyv na farmakokinetiku cyklosporínu A (CsA). Naopak, ak sa súbežná liečba CsA ukončí, má sa očakávať zvýšenie AUC MPA približne o 30 %. CsA interferuje s enterohepatálnym obehom MPA, čo vedie k zníženiu expozície MPA o 30 - 50 % u pacientov po transplantácii obličiek liečených CellCeptom a CsA v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávajú sirolimus alebo belatacept a podobné dávky CellCeptu (pozri tiež časť 4.4). Naopak, zmeny expozície MPA sa majú očakávať, keď sa pacientom mení liečba z CsA na niektoré z imunosupresív, ktoré neinterferuje s enterohepatálnym obehom MPA.

Antibiotiká, ktoré eliminujú baktérie produkujúce β -glukuronidázu v črevách (napr. skupiny antibiotík ako aminoglykozidy, cefalosporíny, fluórchinolóny a penicilín) môžu interferovať s enterohepatálnou recirkuláciou MPAG/MPA, čo vedie k zníženiu systémovej expozície MPA. Informácie o nasledujúcich antibiotikách sú dostupné:

Ciprofloxacín alebo amoxicilín s kyselinou klavulánovou

Pokles (minimálnych) koncentrácií MPA o asi 50 % pred podaním ďalšej dávky sa zaznamenal u pacientov s transplantovanou obličkou v dňoch bezprostredne po začatí perorálneho podávania ciprofloxacínu alebo amoxicilínu s kyselinou klavulánovou. Pri neprerušenom užívaní antibiotík majú tieto účinky tendenciu slabnúť a po prerušení liečby antibiotikami miznú v priebehu niekoľkých dní. Zmena úrovne pred užívaním lieku nemusí presne reprezentovať zmeny v celkovej expozícii MPA. Preto zmena v dávkovaní CellCeptu nemusí byť potrebná vzhľadom na nedostatok klinických údajov ohľadom dysfunkcie štepu. Avšak je nutné dôsledné lekárske monitorovanie počas kombinovanej terapie a krátko po terapii antibiotikami.

Norfloxacin a metronidazol

U zdravých dobrovoľníkov sa nepozorovala žiadna významná interakcia, keď sa CellCept podával súbežne s norfloxacinom alebo s metronidazolom samostatne. Naproti tomu, kombinácia norfloxacinu a metronidazolu po jednorazovej dávke CellCeptu znížila expozíciu MPA približne o 30 %.

Trimetoprim/sulfametoxazol

Nebol pozorovaný žiadny vplyv na biologickú dostupnosť MPA.

Lieky, ktoré ovplyvňujú glukuronidáciu (napríklad isavukonazol, telmisartan)

Súbežné podávanie liekov, ktoré ovplyvňujú glukuronidáciu MPA, môže zmeniť expozíciu MPA. Pri podávaní týchto liekov súbežne s CellCeptom sa preto odporúča opatrnosť.

Isavukonazol

Počas súbežného podávania isavukonazolu sa pozoroval nárast $AUC_{0-\infty}$ MPA o 35 %.

Telmisartan

Súbežné podávanie telmisartanu a CellCeptu viedlo k približne 30 % zníženiu koncentrácií MPA. Telmisartan mení elimináciu MPA zosilnením expresie PPAR gama (gama receptor aktivovaný proliferátorom peroxizómu), čo následne vedie k zosilneniu expresie a aktivity UGT1A9.

Pri porovnaní výskytu prípadov odvrhnutia transplantátu, výskytu prípadov straty štepu alebo profilov nežiaducich udalostí medzi pacientmi liečenými CellCeptom, ktorí súbežne užívali telmisartan a tými, ktorí ho súbežne neužívali, sa nepozorovali žiadne klinické dôsledky farmakokinetických liekových interakcií (drug-drug interactions).

Ganciklovir

Z výsledkov štúdie založenej na jednodávkovom podávaní odporúčaných dávok perorálne podávaného mykofenolátu a i.v. podávaného ganciklovíru a známych účinkov poruchy funkcie obličiek na farmakokinetiku CellCeptu (pozri časť 4.2) a ganciklovíru sa očakáva, že súčasné podávanie týchto liekov (ktoré kompetitujú v mechanizme renálnej tubulárnej sekrécie) bude viesť k zvýšeniu koncentrácií MPAG a ganciklovíru. Neočakáva sa významná zmena farmakokinetiky MPA a úprava dávky CellCeptu nie je požadovaná. U pacientov s poruchou funkcie obličiek, ktorým sa podáva súčasne CellCept a ganciklovir alebo jeho „prodrug“ formy, napr. valganciklovir, má byť dodržané odporúčané dávkovanie pre ganciklovir a pacienti majú byť starostlivo monitorovaní.

Perorálne kontraceptíva

Podávanie CellCeptu neovplyvnilo farmakokinetiku a farmakodynamiku perorálnych kontraceptív (pozri tiež časť 5.2).

Rifampicín

U pacientov, ktorí neužívajú tiež cyklosporín, viedlo súbežné podávanie CellCeptu a rifampicínu k zníženiu expozície MPA (AUC_{0-12h}) z 18 % na 70 %. Z tohto dôvodu sa odporúča monitorovať expozičné hladiny MPA a podľa toho upraviť dávky CellCeptu, aby sa zachovala klinická účinnosť, keď sa rifampicín podáva súbežne.

Sevelamér

Pozorovalo sa zníženie C_{max} MPA o 30 % a AUC_{0-12h} o 25 %, bez klinických následkov (t. j. rejeckie štepu), keď sa CellCept súbežne podával so sevelamérom. Avšak odporúča sa podávať CellCept aspoň hodinu pred alebo tri hodiny po užití sevelaméru, aby sa minimalizoval vplyv na absorpciu MPA. Okrem sevelaméru nie sú žiadne údaje o CellCepte s viazačmi fosfátov.

Takrolimus

U pacientov s hepatálnym transplantátom, u ktorých sa liečba začala CellCeptom a takrolimusom, AUC a C_{max} MPA, aktívneho metabolitu CellCeptu, neboli významne ovplyvnené súbežným podaním s takrolimusom. Avšak došlo k zvýšeniu AUC takrolimusu približne o 20 % pri viacnásobnom podávaní CellCeptu (1,5 g BID) pacientom po transplantácii pečene užívajúcim takrolimus. Avšak u pacientov po renálnej transplantácii sa koncentrácia takrolimusu nemení podávaním CellCeptu (pozri tiež časť 4.4).

Živé vakcíny

Živé vakcíny sa nemajú podávať pacientom s oslabenou imunitnou odpoveďou. Protilátková odpoveď na iné vakcíny môže byť znížená (pozri tiež časť 4.4).

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Možné interakcie

Spoločné podanie probenecidu a mofetilmykofenolátu opiciam viedlo k trojnásobnému zvýšeniu plazmatickej hodnoty AUC MPAG. Z toho dôvodu môžu iné liečivá vylučované renálnou tubulárnou sekréciou súťažiť s MPAG, čím môže dôjsť k zvýšeniu plazmatických koncentrácií MPAG alebo iných liečiv vylučovaných tubulárnou sekréciou.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Počas užívania mykofenolátu sa musí vyhnúť gravidite. Z tohto dôvodu musia ženy vo fertilnom veku pred začiatkom liečby, počas liečby a šesť týždňov po ukončení liečby CellCeptom používať aspoň jednu spoľahlivú metódu antikoncepcie (pozri časť 4.3), pokiaľ nie je zvolená metóda sexuálnej abstinencie. Je lepšie súbežne používať dve vzájomne sa dopĺňajúce metódy antikoncepcie.

Gravidita

CellCept je kontraindikovaný v priebehu gravidity, s výnimkou prípadu, ak nie je dostupná alternatívna liečba na prevenciu rejekcie transplantátu. Liečba nesmie začať bez preukázania negatívneho výsledku tehotenského testu, aby sa zabránilo náhodnému užívaniu v tehotenstve.

Pacientky v reprodukčnom veku majú byť na začiatku liečby upovedomené o zvýšenom riziku potratu a vrodených malformácií a poučené o prevencii a plánovaní gravidity.

Pred začiatkom liečby CellCeptom sa musia u pacientok vo fertilnom veku potvrdiť dva negatívne výsledky tehotenských testov zo séra alebo z moču so senzitivitou minimálne 25 mIU/ml, aby sa zabránilo náhodnému vystaveniu embrya mykofenolátu. Odporúča sa vykonať druhý test o 8 - 10 dní neskôr. V prípadoch transplantácií orgánov od zosnulých darcov, ak nie je možné vykonať 2 nezávislé testy v priebehu 8 - 10 dní pred začiatkom liečby (z dôvodu načasovania dostupnosti transplantovaného orgánu), tehotenský test musí byť vykonaný bezprostredne pred začiatkom liečby a následný test sa musí vykonať o 8 - 10 dní neskôr. Vyšetrenie gravidity má byť vykonané opakovane podľa klinickej potreby (napr. pri akomkoľvek vynechaní používania antikoncepcie). Výsledky všetkých tehotenských testov majú byť odkomunikované pacientkám. Pacientky sa majú poučiť o tom, aby v prípade gravidity okamžite vyhľadali svojho lekára.

Mykofenolát je silný ľudský teratogén so zvýšeným rizikom výskytu prípadov spontánnych potratov a vrodených malformácií v prípade expozície počas gravidity

- Výskyt spontánnych potratov bol hlásený u 45 - 49 % tehotných pacientok po expozícii mofetilmykofenolátu, v porovnaní s 12 - 33 % výskytom u pacientok po transplantácii solídnych orgánov liečených imunosupresívami inými ako mofetilmykofenolát.
- Na základe hlásení z literatúry bol výskyt malformácií u 23 - 27 % živých pôrodov u žien vystavených pôsobeniu mofetilmykofenolátu počas gravidity (v porovnaní s výskytom 2 až 3 % živých pôrodov z celkovej populácie a približne s výskytom 4 až 5 % živých pôrodov po transplantácii solídneho orgánu liečených imunosupresívami inými ako mofetilmykofenolát).

Po uvedení na trh boli pozorované vrodené malformácie vrátane viacpočetných malformácií u detí tehotných pacientok, ktoré užívali CellCept v kombinácii s inými imunosupresívami. Najčastejšie boli hlásené nasledujúce malformácie:

- Abnormalita ucha (napr. abnormálne formované alebo nevyvinuté vnútorné ucho), artrézia vonkajšieho zvukovodu (stredné ucho);
- Malformácie tváre ako rászťep pery, rászťep podnebia, mikrognácia (menšia dolná čelusť) a orbitálny hypertelorizmus (nadmerná vzdialenosť očí);
- Malformácie oka (napr. kolobóm);
- Vrodené srdcové poruchy ako napríklad defekt predsieňového a komorového septa;
- Malformácie prstov (napr. polydaktýlia, syndaktýlia);
- Tracheozofageálne malformácie (napr. atrézia pažeráka);
- Malformácie nervového systému ako sú spina bifida;
- Abnormality obličiek.

Navyše sa objavili ojedinelé hlásenia nasledujúcich malformácií:

- Mikroftalmia;
- Vrodená cysta plexus chorioideus;
- Agenéza septum pellucidum;
- Agenéza čuchového nervu.

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Dojčenie

V štúdiách na potkanoch sa dokázalo, že mofetilmykofenolát sa vylučuje do mlieka. Nie je známe, či sa toto liečivo vylučuje aj do materského mlieka. Vzhľadom na možnosť závažných nežiaducich účinkov mofetilmykofenolátu na dojčené deti je CellCept kontraindikovaný u dojčiacich matiek (pozri časť 4.3).

Muži

Obmedzené množstvo klinických údajov nepoukazuje na zvýšené riziko malformácií alebo potratu po expozícii otca mofetilmykofenolátu.

MPA je silný teratogén. Nie je známe, či je MPA prítomný v semene. Výpočty založené na údajoch získaných u zvierat ukazujú, že maximálne množstvo MPA, ktoré by mohlo byť prenesené na ženu, je také nízke, že by pravdepodobne nemalo žiadny účinok. V štúdiách na zvieratách sa preukázalo, že mykofenolát v koncentráciách, ktoré iba v malej miere prevyšovali tie, ktoré sa dosahujú pri terapeutickú expozícii u ľudí, je genotoxický, a preto sa nedá úplne vylúčiť riziko genotoxických účinkov na spermiové bunky.

Preto sa odporúčajú nasledujúce preventívne opatrenia: odporúča sa, aby sexuálne aktívni pacienti alebo ich partnerky používali spoľahlivú antikoncepciu počas liečby pacienta a aspoň 90 dní po ukončení liečby mofetilmykofenolátom. Pacienti v reprodukčnom veku majú byť upozornení na možné riziká súvisiace so splodením dieťaťa a majú ich prediskutovať s kvalifikovaným zdravotníckym pracovníkom.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

CellCept má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

CellCept môže spôsobiť somnolenciu, zmätenosť, závrat, tremor alebo hypotenziu, a preto sa odporúča, aby boli pacienti pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov obozretní.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Odhaduje sa, že počas piatich klinických skúšaní zameraných na prevenciu akútnej rejekcie orgánov dostávalo CellCept celkovo 1 557 pacientov. Deväťstodevät'desiatjeden (991) z nich bolo zahrnutých do troch štúdií s pacientmi po transplantácii obličky, 277 bolo zahrnutých do jednej štúdie s pacientmi po transplantácii pečene a 289 bolo zahrnutých do jednej štúdie s pacientmi po transplantácii srdca. V štúdií s pacientmi po transplantácii pečene, v štúdií s pacientmi po transplantácii srdca a v dvoch štúdiách s pacientmi po transplantácii obličky bol komparátorom azatioprín, zatiaľ čo tretia štúdia s pacientmi po transplantácii obličky bola kontrolovaná placebom. Pacienti vo všetkých liečebných skupinách dostávali aj cyklosporín a kortikosteroidy. Typy nežiaducich reakcií na liek, ktoré boli hlásené v období po uvedení CellCeptu na trh, sú podobné ako tie, ktoré boli pozorované v kontrolovaných štúdiách s pacientmi po transplantácii obličiek, srdca a pečene.

Medzi najčastejšie a/alebo najzávažnejšie nežiaduce reakcie na liek, ktoré súviseli s podávaním CellCeptu v kombinácii s cyklosporínom a kortikosteroidmi, patrili hnačka, leukopénia, sepsa a vracanie. Okrem toho existujú dôkazy aj o zvýšenom výskyte niektorých druhov infekčných ochorení (pozri časť 4.4).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie na liek (adverse drug reactions, ADR), ktoré boli hlásené v klinických skúšaníach a po uvedení lieku na trh, sú uvedené v tabuľke 1 podľa triedy orgánových systémov (system organ class, SOC) MedDRA spolu s frekvenciami ich výskytu. Príslušná kategória frekvencie pre každú nežiaducu reakciu na liek je založená na nasledovnej konvencii: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$) a veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$). Vzhľadom na to, že medzi pacientmi po transplantáciách rôznych orgánov, po ktorých je CellCept indikovaný, boli pozorované veľké rozdiely vo frekvencii niektorých ADR, frekvencia je prezentovaná osobitne pre pacientov po transplantácii obličky, pacientov po transplantácii pečene a pacientov po transplantácii srdca.

Tabuľka 1 Súhrn nežiaducich reakcií na liek vyskytujúcich sa u pacientov liečených CellCeptom v klinických skúšaníach a po uvedení lieku na trh

Nežiaduca reakcia na liek (MedDRA) Trieda orgánových systémov	Pacienti po transplantácii obličky n = 991	Pacienti po transplantácii pečene n = 277	Pacienti po transplantácii srdca n = 289
	Frekvencia	Frekvencia	Frekvencia
Infekcie a nákazy			
Bakteriálne infekcie	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Hubové infekcie	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Protozoálne infekcie	Menej časté	Menej časté	Menej časté
Vírusové infekcie	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)			
Benígny kožný nádor	Časté	Časté	Časté
Lymfóm	Menej časté	Menej časté	Menej časté
Lymfoproliferatívna porucha	Menej časté	Menej časté	Menej časté
Novotvar	Časté	Časté	Časté
Rakovina kože	Časté	Menej časté	Časté
Poruchy krvi a lymfatického systému			
Anémia	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Čistá aplázia červených krviniek	Menej časté	Menej časté	Menej časté
Zlyhanie kostnej drene	Menej časté	Menej časté	Menej časté

Nežiaduca reakcia na liek (MedDRA) Trieda orgánových systémov	Pacienti po transplantácii obličky n = 991	Pacienti po transplantácii pečene n = 277	Pacienti po transplantácii srdca n = 289
Ekchymóza	Časté	Časté	Veľmi časté
Leukocytóza	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Leukopénia	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Pancytopenia	Časté	Časté	Menej časté
Pseudolymfóm	Menej časté	Menej časté	Časté
Trombocytopenia	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Poruchy metabolizmu a výživy			
Acidóza	Časté	Časté	Veľmi časté
Hypercholesterolémia	Veľmi časté	Časté	Veľmi časté
Hyperglykémia	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Hyperkaliémia	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Hyperlipidémia	Časté	Časté	Veľmi časté
Hypokalcémia	Časté	Veľmi časté	Časté
Hypokaliémia	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Hypomagneziémia	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Hypofosfatémia	Veľmi časté	Veľmi časté	Časté
Hyperurikémia	Časté	Časté	Veľmi časté
Dna	Časté	Časté	Veľmi časté
Znížená telesná hmotnosť	Časté	Časté	Časté
Psychické poruchy			
Stav zmätenosti	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Depresia	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Nespavosť	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Nepokoj	Menej časté	Časté	Veľmi časté
Úzkosť	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Poruchy myslenia	Menej časté	Časté	Časté
Poruchy nervového systému			
Závrat	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Bolesť hlavy	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Hypertónia	Časté	Časté	Veľmi časté
Parestézia	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Somnolencia	Časté	Časté	Veľmi časté
Tremor	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Kŕče	Časté	Časté	Časté
Dyzgeúzia	Menej časté	Menej časté	Časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			
Tachykardia	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Poruchy ciev			
Hypertenzia	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Hypotenzia	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Lymfokéla	Menej časté	Menej časté	Menej časté
Žilová trombóza	Časté	Časté	Časté
Vazodilatácia	Časté	Časté	Veľmi časté

Nežiaduca reakcia na liek (MedDRA) Trieda orgánových systémov	Pacienti po transplantácii obličky n = 991	Pacienti po transplantácii pečene n = 277	Pacienti po transplantácii srdca n = 289
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			
Bronchiektázia	Menej časté	Menej časté	Menej časté
Kašeľ	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Dyspnoe	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Intersticiálna pľúcna choroba	Menej časté	Veľmi zriedkavé	Veľmi zriedkavé
Pleurálny výpotok	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Pľúcna fibróza	Veľmi zriedkavé	Menej časté	Menej časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu			
Abdominálna distenzia	Časté	Veľmi časté	Časté
Bolesť brucha	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Kolitída	Časté	Časté	Časté
Zápcha	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Znížená chuť do jedla	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Hnačka	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Dyspepsia	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Ezofagitída	Časté	Časté	Časté
Eruktácia	Menej časté	Menej časté	Časté
Flatulencia	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Gastritída	Časté	Časté	Časté
Gastrointestinálne krvácanie	Časté	Časté	Časté
Gastrointestinálny vred	Časté	Časté	Časté
Hyperplázia gingivy	Časté	Časté	Časté
Ileus	Časté	Časté	Časté
Vredy v ústach	Časté	Časté	Časté
Nauzea	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Pankreatitída	Menej časté	Časté	Menej časté
Stomatitída	Časté	Časté	Časté
Vracanie	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Poruchy imunitného systému			
Hypersenzitivita	Menej časté	Časté	Časté
Hypogamaglobulinémia	Menej časté	Veľmi zriedkavé	Veľmi zriedkavé
Poruchy pečene a žľových ciest			
Zvýšená hladina alkalickej fosfatázy v krvi	Časté	Časté	Časté
Zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi	Časté	Menej časté	Veľmi časté
Zvýšené hladiny pečeňových enzýmov	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Hepatitída	Časté	Veľmi časté	Menej časté
Hyperbilirubinémia	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Žltacka	Menej časté	Časté	Časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva			
Akné	Časté	Časté	Veľmi časté

Nežiaduca reakcia na liek (MedDRA) Trieda orgánových systémov	Pacienti po transplantácii obličky n = 991	Pacienti po transplantácii pečene n = 277	Pacienti po transplantácii srdca n = 289
Alopécia	Časté	Časté	Časté
Vyrážka	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Hypertrofia kože	Časté	Časté	Veľmi časté
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			
Artralgia	Časté	Časté	Veľmi časté
Svalová slabosť	Časté	Časté	Veľmi časté
Poruchy obličiek a močových ciest			
Zvýšená hladina kreatinínu v krvi	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Zvýšená hladina urey v krvi	Menej časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Hematúria	Veľmi časté	Časté	Časté
Porucha funkcie obličiek	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			
Asténia	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Triaška	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Edém	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Hernia	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Nevoľnosť	Časté	Časté	Časté
Bolesť	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Pyrexia	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté

Poznámka: 991 pacientov po transplantácii obličky (2 g /3 g CellCeptu denne), 289 pacientov po transplantácii srdca (3 g CellCeptu denne) a 277 pacientov po transplantácii pečene (2 g i.v./3 g perorálne podávaného CellCeptu denne) bolo liečených v štúdiách fázy III zameraných na prevenciu rejekcie.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Malignity

Pacienti liečení imunosupresívami vrátane kombinácie liekov zahŕňajúcej CellCept sú vystavení zvýšenému riziku vzniku lymfómov a iných nádorových ochorení, najmä kože (pozri časť 4.4). Údaje trojročného sledovania bezpečnosti u pacientov s obličkovým a srdcovým transplantátom neodhalili neočakávané zmeny vo výskyte nádorových ochorení v porovnaní s 1-ročnými údajmi. Pacienti s pečenným transplantátom boli sledovaní aspoň 1 rok, avšak menej ako 3 roky.

Infekcie

Všetci pacienti liečení imunosupresívami majú zvýšené riziko bakteriálnych, vírusových a hubových infekcií (niektoré z nich sa môžu skončiť fatálne) vrátane infekcií spôsobených oportunnými patogénmi a latentných reaktivovaných vírusových infekcií. Riziko sa zvyšuje s celkovou imunosupresívnou záťažou (pozri časť 4.4). Najzávažnejšie infekcie boli sepsa, peritonitída, meningitída, endokarditída, tuberkulóza a atypická mykobakteriálna infekcia. V kontrolovaných klinických štúdiách u pacientov sledovaných minimálne 1 rok po transplantácii obličky, srdca a pečene sa zistilo, že najčastejšími oportunnými infekciami u pacientov užívajúcich CellCept (2 g alebo 3 g denne) v kombinácii s inými imunosupresívami boli candida mucocutaneus, CMV virémia/syndróm a Herpes simplex. Percentuálny podiel pacientov s CMV virémiou/syndrómom bol 13,5 %. U pacientov liečených imunosupresívami vrátane CellCeptu boli hlásené prípady nefropatie súvisiacej s BK vírusom ako aj prípady progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie (PML) súvisiacej s JC vírusom.

Poruchy krvi a lymfatického systému

Cytopenie vrátane leukopénie, anémie, trombocytopenie a pancytopenie sú známymi rizikami súvisiacimi s mofetilmykofenolátom a môžu viesť alebo prispieť k výskytu infekcií a hemorágií (pozri časť 4.4). Hlásené boli agranulocytóza a neutropénia; preto sa odporúča pravidelné sledovanie pacientov užívajúcich CellCept (pozri časť 4.4). U pacientov liečených CellCeptom boli hlásené prípady aplastickej anémie a zlyhania funkcie kostnej drene, z ktorých niektoré boli fatálne. U pacientov liečených CellCeptom sa objavili prípady čistej aplázie červených krviniek (PRCA) (pozri časť 4.4).

U pacientov liečených CellCeptom sa objavili izolované prípady abnormálnej morfológie neutrofilov vrátane získanej Pelgerovej-Huetovej anomálie. Tieto zmeny nie sú spájané s poškodenou funkciou neutrofilov. Pri hematologickom vyšetrení môžu tieto zmeny naznačovať „posun doľava“ v zrelosti neutrofilov, čo môže byť chybné interpretované ako prejav infekcie u imunosuprimovaných pacientov akými sú pacienti, ktorí dostávajú CellCept.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Najzávažnejšími poruchami gastrointestinálneho traktu boli tvorba vredov a krvácanie, ktoré sú známymi rizikami súvisiacimi s mofetilmykofenolátom. Počas pivotných klinických skúšaní boli často hlásené vredy v ústach, vredy pažeráka, žalúdka, dvanástnika a čreva, často komplikované krvácaním, ako aj hemateméza, meléna a hemoragické formy gastritídy a kolitídy. Najčastejšími poruchami gastrointestinálneho traktu však boli hnačka, nauzea a vracanie. Endoskopické vyšetrenie vykonané u pacientov s hnačkou súvisiacou s CellCeptom odhalilo izolované prípady atrofie črevných klkov (pozri časť 4.4).

Hypersenzitivita

Boli hlásené hypersenzitívne reakcie vrátane angioneurotického edému a anafylactickej reakcie.

Stavy v gravidite, v šestonedelí a v perinatálnom období

U pacientok vystavených pôsobeniu mofetilmykofenolátu boli hlásené prípady spontánnych potratov, prevažne v prvom trimestri, pozri časť 4.6.

Vrodené poruchy

Po uvedení na trh boli u detí pacientov vystavených CellCeptu v kombinácii s inými imunosupresívami pozorované vrodené malformácie, pozri časť 4.6.

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

U pacientov liečených CellCeptom v kombinácii s inými imunosupresívami boli hlásené izolované prípady intersticiálnej pľúcnej choroby a pľúcnej fibrózy, niektoré boli fatálne. U detí a dospelých boli hlásené aj prípady bronchiectázií.

Poruchy imunitného systému

U pacientov liečených CellCeptom v kombinácii s inými imunosupresívami bola hlásená hypogamaglobulinémia.

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Počas pivotných klinických skúšaní bol veľmi často hlásený edém vrátane periférneho edému, edému tváre a skrotálneho edému. Veľmi často bola hlásená aj muskuloskeletálna bolesť, napríklad myalgia a bolesť šije a chrbta.

Osobitné populácie

Pediatrická populácia

Typ a frekvencia nežiaducich reakcií v klinickej štúdií, ktorej sa zúčastnilo 92 pediatrických pacientov vo veku od 2 do 18 rokov, kde bol mofetilmykofenolát podávaný perorálne v dávke 600 mg/m² dvakrát denne, boli všeobecne podobné účinkom pozorovaným u dospelých pacientov, ktorí dostávali 1 g CellCeptu dvakrát denne. V porovnaní s dospelými sa však nasledujúce s liečbou súvisiace nežiaduce účinky vyskytli častejšie u pediatrických pacientov, najmä u detí vo veku do 6 rokov: hnačka, sepsa, leukopénia, anémia a infekcia.

Starší

U starších pacientov (≥ 65 rokov) môže vo všeobecnosti existovať zvýšené riziko výskytu nežiaducich reakcií spôsobených imunosupresiou. U starších pacientov užívajúcich CellCept v kombinácii s inými imunosupresívami môže existovať zvýšené riziko niektorých druhov infekcií (vrátane cytomegalovírusového invazívneho ochorenia tkaniva) a možného gastrointestinálneho krvácania a pľúcneho edému v porovnaní s mladšími jedincami.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Hlásenia o predávkovaní mofetilmykofenolátom sa získali z klinických štúdií a počas postmarketingových skúseností. V mnohých z týchto prípadov neboli hlásené žiadne nežiaduce udalosti. V tých prípadoch predávkovania, v ktorých boli hlásené nežiaduce udalosti, tieto udalosti spadajú do známeho bezpečnostného profilu lieku.

Očakáva sa, že predávkovanie mofetilmykofenolátom môže eventuálne viesť k nadmernému potlačeniu imunitného systému a k zvýšeniu vnímavosti pacienta voči infekčným ochoreniam a k útlmu kostnej drene (pozri časť 4.4). Ak sa vyvinie neutropénia, má sa prerušiť podávanie CellCeptu alebo znížiť dávka (pozri časť 4.4).

Nie je predpoklad, že hemodialýza odstráni klinicky významné množstvo MPA alebo MPAG. Sekvestranty žľočových kyselín, napr. cholestyramín, môžu odstraňovať MPA znižovaním enterohepatálnej recirkulácie liečiva (pozri časť 5.2).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresívne látky, ATC kód: L04AA06

Mechanizmus účinku

Mofetilmykofenolát je 2-morfolinoetyléster MPA. MPA je účinným, selektívnym, nekompetitívnym a reverzibilným inhibítorom inozínmonofosfátdehydrogenázy, ktorý inhibuje *de novo* syntézu guanozínových nukleotidov bez inkorporácie do DNA. Vzhľadom na to, že proliferácia T- a B-lymfocytov významne závisí od *de novo* syntézy purínov, zatiaľ čo iné bunkové typy môžu využívať náhradné metabolické dráhy, MPA má silnejšie cytostatické účinky na lymfocyty ako na iné bunkové typy.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní sa mofetilmykofenolát rýchlo a značne vstrebáva a podrobuje sa úplnému presystémovému metabolizmu na aktívny metabolit MPA. Imunosupresívna aktivita CellCeptu koreluje s koncentráciami MPA, čo sa dokázalo potlačením akútnej rejeckie po transplantácii obličiek. Priemerná biologická dostupnosť perorálneho mofetilmykofenolátu hodnotená na základe AUC MPA je 94 % v porovnaní s intravenózne podaným mofetilmykofenolátom. Príjem potravy nemal žiadny vplyv na stupeň absorpcie (AUC MPA) mofetilmykofenolátu, ak sa liek podával pacientom po transplantácii obličiek v dávke 1,5 g dvakrát denne. Avšak hodnota C_{max} MPA sa v prítomnosti potravy znížila o 40 %. Po perorálnom podaní mofetilmykofenolátu nie sú plazmatické hladiny systémovo merateľné.

Distribúcia

V dôsledku enterohepatálnej recirkulácie sa približne 6 - 12 hodín po podaní lieku pozorujú sekundárne zvýšenia plazmatickej koncentrácie MPA. Pri podaní lieku spoločne s cholestyramínom (4 g trikrát denne) dochádza približne ku 40 % zníženiu AUC MPA, čo poukazuje na významný stupeň enterohepatálnej recirkulácie lieku. Pri klinicky významných koncentráciách je väzba MPA na plazmatický albumín 97 %.

Biotransformácia

MPA sa metabolizuje najmä prostredníctvom glukuronyltransferázy (izoformy UGT1A9) na inaktívny fenolový glukuronid MPA (MPAG). V podmienkach *in vivo* sa MPAG konvertuje späť na voľnú (neviazanú) MPA prostredníctvom enterohepatálnej recirkulácie. Tvorí sa tiež menej významný acylglukuronid (AcMPAG). AcMPAG je farmakologicky účinný a existuje podozrenie, že je zodpovedný za niektoré vedľajšie účinky MMF (hnačka, leukopénia).

Eliminácia

Do moču sa vylučuje zanedbateľné množstvo liečiva vo forme MPA (< 1 % dávky). Po perorálnom podaní rádioaktívne značeného mofetilmykofenolátu je záchytnosť podanej dávky úplná, pričom 93 % podanej dávky sa zachytilo v moči a 6 % v stolici. Prevažná časť (približne 87 %) podanej dávky sa vylučuje do moču vo forme MPAG.

Pri bežných klinických koncentráciách MPA a MPAG nie sú eliminované hemodialýzou. Avšak pri vysokých koncentráciách MPAG v plazme (> 100 µg/ml) sú hemodialýzou eliminované malé množstvá MPAG.

Sekvestranty žľových kyselín, napr. cholestyramín, znižujú AUC MPA prostredníctvom interferencie s enterohepatálnou recirkuláciou liečiva (pozri časť 4.9).

Vylučovanie MPA závisí od niekoľkých transportérov. Do vylučovania MPA sú zapojené polypeptidy transportujúce organické anióny (organic anion-transporting polypeptides - OATP) a proteín 2, s ktorým sa spája mnohopočetná lieková rezistencia (multidrug resistance-associated protein 2 - MRP2); izoformy OATP, MRP2 a proteín zodpovedný za rezistenciu pri rakovine prsníka (breast cancer resistance protein - BCRP) sú transportéry spájané s biliárnou exkréciou glukuronidov. Proteín 1, ktorý sa spája s mnohopočetnou liekovou rezistenciou (MDR1), je tiež schopný transportovať MPA, ale zdá sa, že jeho príspevok sa vzťahuje len na proces absorpcie. MPA a jej metabolity v obličkách silno interagujú s renálnymi transportérmi organických aniónov.

V bezprostrednom posttransplantačnom období (< 40 dní od transplantácie) sú priemerné hodnoty AUC MPA približne o 30 % nižšie a C_{max} približne o 40 % nižšie u pacientov po transplantácii obličiek, srdca a pečene v porovnaní s neskorým posttransplantačným obdobím (3 – 6 mesiacov od transplantácie).

Osobitné populácie

Porucha funkcie obličiek

V štúdií s jednorazovým podaním lieku (6 jedincov/skupina) boli priemerné hodnoty plazmatickej AUC MPA u pacientov so závažnou chronickou poruchou funkcie obličiek (glomerulárna filtrácia < 25 ml/min/1,73 m²) o 28 – 75 % vyššie ako u normálnych zdravých jedincov alebo jedincov s miernejšou poruchou funkcie obličiek. Priemerná hodnota AUC MPAG bola po jednorazovom podaní lieku jedincom so závažnou poruchou funkcie obličiek 3 – 6 x vyššia ako u jedincov s miernou poruchou funkcie obličiek alebo u normálnych zdravých jedincov. Tento fakt zodpovedá známemu spôsobu vylučovania MPAG obličkami. Štúdie s opakovaným podávaním mofetilmykofenolátu sa nevykonali u pacientov so závažnou chronickou poruchou funkcie obličiek. Nie sú dostupné údaje o pacientoch po transplantácii srdca alebo pečene so závažnou chronickou poruchou funkcie obličiek.

Oneskorené obnovenie funkcie renálneho štetu

U pacientov s oneskoreným obnovením funkcie štetu po transplantácii obličiek bola priemerná hodnota AUC_{0-12 h} MPA porovnateľná s hodnotou u pacientov po transplantácii bez oneskoreného obnovenia funkcie štetu. Priemerná plazmatická hodnota AUC_{0-12 h} MPAG bola 2 – 3 x vyššia ako u pacientov po transplantácii bez oneskoreného obnovenia funkcie štetu. U pacientov s oneskoreným obnovením funkcie štetu obličky môže byť prechodné zvýšenie voľných frakcií a plazmatických koncentrácií MPA. Úprava dávky CellCeptu nie je nutná.

Porucha funkcie pečene

U dobrovoľníkov s alkoholickou cirhózou sa zistilo iba minimálne ovplyvnenie glukuronizačných procesov MPA v pečeni v dôsledku ochorenia parenchýmu pečene. Vplyv ochorenia pečene na tento proces pravdepodobne závisí od typu ochorenia. Avšak ochorenie pečene s prevahou postihnutia žilových ciest, ako je napríklad primárna biliárna cirhóza, môže preukázať iný vplyv.

Pediatrická populácia

Farmakokinetické parametre boli hodnotené u 49 pediatrických pacientov po transplantácii obličiek (vo veku 2 až 18 rokov), ktorým bol perorálne podávaný mofetilmykofenolát v dávke 600 mg/m² dvakrát denne. Pri podaní tejto dávky boli dosiahnuté hodnoty MPA AUC podobné ako u dospelých pacientov po transplantácii obličiek, ktorí dostávali CellCept v dávke 1 g dvakrát denne v bezprostrednom a neskorom posttransplantačnom období. Hodnoty AUC MPA v rôznych vekových skupinách boli podobné v bezprostrednom a neskorom posttransplantačnom období.

Starší

Farmakokinetika mofetilmykofenolátu a jeho metabolitov nebola zmenená u starších pacientov (≥ 65 rokov) v porovnaní s mladšími pacientmi, ktorí podstúpili transplantáciu.

Pacienti užívajúci perorálne kontraceptíva

Štúdia súčasného podávania CellCeptu (1 g dvakrát denne) a kombinovaných perorálnych kontraceptív obsahujúcich etinylestradiol (0,02 mg až 0,04 mg) a levonorgestrel (0,05 mg až 0,15 mg), desogestrel (0,15 mg) alebo gestodén (0,05 až 0,10 mg) vykonaná u 18 žien (ktoré nepodstúpili transplantáciu a neužívali iné imunosupresíva) počas 3 po sebe nasledujúcich menštruačných cyklov, neukázala žiadny klinicky relevantný vplyv CellCeptu na zabránenie ovulácie perorálnymi kontraceptívami. Sérové hladiny LH, FSH a progesterónu neboli signifikantne ovplyvnené. Podávanie CellCeptu neovplyvnilo farmakokinetiku perorálnych kontraceptív (pozri tiež časť 4.5).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V experimentálnych modeloch mofetilmykofenolát nevykazoval karcinogénne účinky. Podanie najvyššej dávky lieku zvieratám v rámci štúdií karcinogenity viedlo približne k 2- až 3-násobnej systémovej expozícii (AUC alebo C_{max}) pozorovanej u pacientov po transplantácii obličiek, ktorí dostávali liek v odporúčanom klinickom dávkovaní 2 g/deň a k 1,3- až 2-násobnej systémovej expozícii (AUC alebo C_{max}) pozorovanej u pacientov po transplantácii srdca, ktorí dostávali liek v odporúčanom klinickom dávkovaní 3 g/deň.

Dva testy zamerané na genotoxicitu (*in vitro* skúšanie na myšacom lymfóme a *in vivo* mikronukleový test kostnej drene u myší) ukázali, že mofetilmykofenolát môže spôsobovať chromozómové aberácie. Tieto účinky môžu byť spojené s farmakodynamickým mechanizmom účinku, t. j. s inhibíciou syntézy nukleotidov v senzitivných bunkách. Ostatné *in vitro* testy na zisťovanie génových mutácií nepreukázali genotoxickú aktivitu.

Mofetilmykofenolát podávaný v perorálnych dávkach do 20 mg/kg/deň nemal žiadny vplyv na plodnosť samcov potkanov. Systémová expozícia po podaní tejto dávky predstavuje 2- až 3-násobok klinickej expozície pri odporúčanom klinickom dávkovaní 2 g/deň u pacientov po transplantácii obličiek a 1,3- až 2-násobok klinickej expozície pri odporúčanom klinickom dávkovaní 3 g/deň u pacientov po transplantácii srdca. V štúdiách zameraných na ovplyvnenie plodnosti a rozmnožovania u samic potkanov, perorálne dávky 4,5 mg/kg/deň spôsobovali vznik malformácií (vrátane anoftalmie, agnácie a hydrocefalu) u prvej generácie potomstva bez prítomnosti toxicity u matky. Systémová expozícia pri tejto dávke bola približne 0,5-násobkom klinickej expozície pri odporúčanom klinickom dávkovaní 2 g/deň u pacientov po transplantácii obličiek a približne 0,3-násobkom klinickej expozície pri odporúčanom klinickom dávkovaní 3 g/deň u pacientov po transplantácii srdca. Nezistil sa žiaden vplyv na plodnosť alebo parametre rozmnožovania u matiek alebo u nasledujúcej generácie.

V štúdiách na potkanoch a králikoch zameraných na teratogénnosť lieku boli opísané prípady resorpcie a malformácií plodu, ktoré sa vyskytli u potkanov po podaní dávky 6 mg/kg/deň (vrátane anoftalmie, agnácie a hydrocefalu) a u králikov po podaní dávky 90 mg/kg/deň (vrátane anomálií kardiovaskulárneho systému a obličiek ako je ektópia srdca, ektópia obličiek, diafragmatická a umbilikálna hernia), pričom u matky sa nezistili žiadne známky toxicity. Systémová expozícia pri tejto dávke je približne rovnaká alebo nižšia ako 0,5-násobok klinickej expozície pri odporúčanom klinickom dávkovaní 2 g/deň u pacientov po transplantácii obličiek a približne 0,3-násobok klinickej expozície pri odporúčanom klinickom dávkovaní 3 g/deň u pacientov po transplantácii srdca (pozri časť 4.6).

Najviac ovplyvnenými orgánmi v toxikologických štúdiách s mofetilmykofenolátom u potkanov, myší, psov a opíc boli hematopoetický a lymfatický systém. Tieto účinky sa prejavili pri systémovej expozícii, ktorá bola rovnaká alebo nižšia ako klinická expozícia pri odporúčanom dávkovaní 2 g/deň u pacientov po transplantácii obličiek. U psov boli pozorované nežiaduce účinky zo strany gastrointestinálneho traktu pri systémovej expozícii, ktorá bola rovnaká alebo nižšia ako klinická expozícia pri odporúčenej dávke. U opíc boli tiež po podaní najvyšších dávok (systémová expozícia rovnaká alebo vyššia ako klinická expozícia) pozorované nežiaduce účinky zo strany gastrointestinálneho traktu a obličiek prejavujúce sa dehydratáciou. Zdá sa, že neklinický profil toxicity mofetilmykofenolátu je v súlade s nežiaducimi účinkami pozorovanými v klinických štúdiách u ľudí. Tieto štúdie teraz poskytujú údaje o bezpečnosti lieku, ktoré predstavujú relevantnejšie údaje pre ľudskú populáciu (pozri časť 4.8).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

CellCept kapsuly

predželatínovaný kukuričný škrob

sodná soľ kroskarmelózy

povidón (K-90)

stearan horečnatý

Obal kapsuly

želatína

indigokarmín (E132)

žltý oxid železitý (E172)

červený oxid železitý (E172)

oxid titaničitý (E171)

čierny oxid železitý (E172)

hydroxid draselný

šlak.

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C. Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistrové pretlačovacie pásy z PVC/hliníkovej fólie.

CellCept 250 mg kapsuly: 1 balenie obsahuje 100 kapsúl (v blisterovom balení po 10 kapsúl)
 1 balenie obsahuje 300 kapsúl (v blisterovom balení po 10 kapsúl)
 multibalenie obsahuje 300 (3 balenia po 100) kapsúl

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/96/005/001 CellCept (100 kapsúl)
EU/1/96/005/003 CellCept (300 kapsúl)
EU/1/96/005/007 CellCept (multibalenie 300 (3x100) kapsúl)

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 14. februára 1996
Dátum posledného predĺženia registrácie: 13. marca 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

CellCept 500 mg prášok na infúzny koncentrát.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 500 mg mofetilmkofenolátu (vo forme hydrochloridu).

Pomocná látka so známym účinkom

Menej ako 1 mmol (23 mg) sodíka v dávke.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na infúzny koncentrát.

CellCept 500 mg prášok na infúzny koncentrát sa musí pred podaním pacientovi rozpustiť a ďalej zriediť roztokom 5 % glukózy intravenózne infúzie (pozri časť 6.6).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

CellCept 500 mg prášok na infúzny koncentrát je indikovaný v kombinácii s cyklosporínom a kortikosteroidmi na prevenciu akútneho odvrhnutia transplantátu u pacientov po alogénnej transplantácii obličiek alebo pečene.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu CellCeptom má začať a vykonávať primerane kvalifikovaný odborník v oblasti transplantácie orgánov.

UPOZORNENIE: INFÚZNY ROZTOK CELLCEPTU SA NESMIE PODAŤ FORMOU RÝCHLEJ ALEBO BOLUSOVEJ INTRAVENÓZNEJ INJEKCIE.

Dávkovanie

CellCept 500 mg prášok na infúzny koncentrát je alternatívou perorálnych liekových foriem CellCeptu (kapsuly, tablety a prášok na perorálnu suspenziu), ktorý sa môže podávať až 14 dní. Úvodná dávka CellCeptu 500 mg prášok na infúzny koncentrát sa podáva v priebehu 24 hodín po transplantácii.

Transplantácia obličiek

Odporúčané dávkovanie u pacientov po transplantácii obličiek je 1 g dvakrát denne (2 g denná dávka).

Transplantácia pečene:

Odporúčané dávkovanie CellCeptu na infúziu u pacientov po transplantácii pečene je 1 g dvakrát denne (2 g denná dávka). CellCept i.v. sa má podávať prvé 4 dni po transplantácii pečene, perorálne podávanie CellCeptu sa zahajuje hneď potom, ako to môže byť pacientom tolerované. Odporúčaná perorálna dávka CellCeptu u pacientov po transplantácii pečene je 1,5 g dvakrát denne (3 g denná dávka).

Použitie u osobitnej populácie

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť CellCeptu v infúzii nebola stanovená u pediatrických pacientov. K dispozícii nie sú žiadne farmakokinetické údaje o pediatrických pacientoch, ktorí sa podrobili transplantácii obličiek. O pediatrických pacientoch po transplantácii pečene nie sú k dispozícii žiadne farmakokinetické údaje.

Starší

Odporúčané dávkovanie lieku u starších pacientov po transplantácii obličiek alebo pečene je 1 g dvakrát denne.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov po transplantácii obličiek so závažnou chronickou poruchou funkcie obličiek (glomerulárna filtrácia < 25 ml/min/1,73 m²) sa má vyhnúť podávaniu dávok vyšších ako 1 g dvakrát denne s výnimkou obdobia bezprostredne po transplantácii. Títo pacienti majú byť taktiež starostlivo sledovaní. U pacientov s oneskoreným obnovením funkcie transplantovaných obličiek nie sú v pooperačnom období potrebné žiadne úpravy dávkovania lieku (pozri časť 5.2). O pacientoch po transplantácii pečene so závažnou chronickou poruchou funkcie obličiek nie sú dostupné žiadne údaje.

Závažná porucha funkcie pečene

U pacientov po transplantácii obličiek so závažným ochorením parenchýmu pečene nie sú potrebné žiadne úpravy dávkovania lieku.

Terapia počas rejekčných stavov

Kyselina mykofenolová (MPA) je aktívnym metabolitom mofetilmykofenolátu. Rejekcia obličkového štetu nespôsobuje zmeny vo farmakokinetike MPA; nevyžaduje si úpravu dávkovania alebo prerušenie podávania CellCeptu. Nie sú dostupné žiadne farmakokinetické údaje počas odvrhnutia transplantátu pečene.

Pediatrická populácia

K dispozícii nie sú žiadne údaje týkajúce sa liečby prvej alebo refraktérnej rejekcie transplantátu u pediatrických pacientov.

Spôsob podávania

Po rozpustení prášku a zriedení na výslednú koncentráciu 6 mg/ml sa CellCept 500 mg prášok na infúzny koncentrát musí podať formou pomalej intravenózneho infúzie do periférnej alebo centrálnej žily v trvaní 2 hodín (pozri časť 6.6).

Opatrenia pred zaobchádzaním alebo podaním lieku

Vzhľadom na dokázané teratogénne účinky mofetilmykofenolátu u potkanov a zajacov, zabráňte priamemu kontaktu pripraveného roztoku CellCept 500 mg prášok na infúzny koncentrát s kožou alebo sliznicami. V prípade takého kontaktu, postihnuté miesto dôkladne umyte mydlom a vodou; ak sa liek dostane do očí, je potrebné si ich vypláchnuť pod tečúcou vodou.

Pokyny na rekonštitúciu a riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

- CellCept sa nesmie používať u pacientov so známou precitlivosťou na mofetilmykofenolát, na kyselinu mykofenolovú alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1. Boli pozorované hypersenzitívne reakcie na CellCept (pozri časť 4.8). CellCept 500 mg prášok na infúzny koncentrát je kontraindikovaný u pacientov alergických na polysorbát 80.
- CellCept nesmú používať ženy vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú vysoko účinné antikoncepčné metódy (pozri časť 4.6).

- Liečba CellCeptom nesmie začať u žien vo fertilnom veku bez potvrdeného výsledku tehotenského testu, ktorý by vylúčil náhodné užívanie počas gravidity (pozri časť 4.6).
- CellCept sa nesmie používať v tehotenstve, iba ak neexistuje vhodná alternatívna liečba na prevenciu odvrhnutia transplantátu (pozri časť 4.6.).
- CellCept sa nesmie používať u žien, ktoré dojčia (pozri časť 4.6.)

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Novotvary

U pacientov liečených imunosupresívami vrátane kombinácie liekov zahŕňajúcej CellCept existuje zvýšené riziko vzniku lymfómov a iných nádorových ochorení, najmä kože (pozri časť 4.8). Zdá sa, že uvedené riziko skôr súvisí s intenzitou a dĺžkou imunosupresie ako s použitím niektorého osobitného lieku. Na minimalizáciu rizika karcinómu kože sa vo všeobecnosti odporúča používať ochranné oblečenie na obmedzenie expozície slnečným lúčom a UV žiareniu a používať opaľovacie krémy s vysokým ochranným faktorom.

Infekcie

Pacienti liečení imunosupresívami, vrátane CellCeptu, majú zvýšené riziko oportúnnych infekcií (bakteriálnych, hubových, vírusových a protozoálnych), fatálnych infekcií a sepsy (pozri časť 4.8). Medzi tieto infekcie patria pôvodne latentné reaktivované vírusové infekcie, ako je napr. reaktivovaná vírusová hepatitída typu B alebo typu C a infekcie spôsobené polyomavírusmi (nefropatia súvisiaca s BK vírusom, progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML) súvisiaca s JC vírusom). U pacientov nosičov liečených imunosupresívami boli hlásené prípady hepatitídy typu B alebo hepatitídy typu C. Tieto infekcie sú často spojené s vysokou imunosupresívnou záťažou a môžu viesť k vážnym alebo fatálnym stavom, ktoré majú lekári zohľadniť v diferenciálnej diagnóze u imunosupresívnych pacientov so zhoršenou funkciou obličiek alebo neurologickými príznakmi.

U pacientov, ktorí užívali CellCept v kombinácii s inými imunosupresívami, boli hlásené prípady hypogamaglobulinémie súvisiacej s recidivujúcimi infekciami. V niektorých z týchto prípadov viedla zmena liečby z CellCeptu na alternatívne imunosupresívum k návratu hladín IgG v sére do referenčného rozpätia. U pacientov liečených CellCeptom, u ktorých vzniknú recidivujúce infekcie, sa majú merať hladiny imunoglobulínov v sére. V prípade pretrvávajúcej, klinicky významnej hypogamaglobulinémie sa má zvážiť vhodný klinický postup pri zohľadnení silných cytostatických účinkov, ktoré má kyselina mykofenolová na T- a B-lymfocyty.

U dospelých a detí, ktorí používali CellCept v kombinácii s inými imunosupresívami, boli publikované hlásenia prípadov bronchiektázií. V niektorých z týchto prípadov viedla zmena liečby z CellCeptu na alternatívne imunosupresívum k zlepšeniu respiračných príznakov. Riziko bronchiektázií môže súvisieť s hypogamaglobulinémiou alebo s priamym účinkom MPA na pľúca. Hlásené boli aj izolované prípady intersticiálnej pľúcnej choroby a pľúcnej fibrózy, z ktorých niektoré skončili fatálne (pozri časť 4.8). Odporúča sa vyšetriť pacientov, u ktorých vzniknú pretrvávajúce pľúcne príznaky, ako napríklad kašeľ a dyspnoe.

Krv a imunitný systém

Pacienti liečení CellCeptom musia byť sledovaní z hľadiska možného vzniku neutropénie. Vznik neutropénie môže mať súvislosť so samotným CellCeptom, inými súčasne podávanými liekmi, vírusovými infekciami alebo kombináciou uvedených prípadov. U pacientov liečených CellCeptom sa musí vyšetřovať úplný krvný obraz týždenne počas prvého mesiaca, dvakrát mesačne počas druhého a tretieho mesiaca liečby a potom v mesačných intervaloch počas prvého roka liečby. Ak sa vyvinie neutropénia (absolútny počet neutrofilov $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$), je vhodné prerušiť alebo ukončiť terapiu CellCeptom.

U pacientov, ktorí boli liečení CellCeptom v kombinácii s ďalšími imunosupresívami, sa objavili prípady čistej aplázie červených krviniek (PRCA). Mechanizmus PRCA spôsobenej mofetilmykofenolátom je neznámy. PRCA je možné odstrániť znížením dávkovania alebo prerušením užívania CellCeptu. Aby sa minimalizovalo riziko rejekcie štepu (pozri časť 4.8), zmeny v liečbe CellCeptom majú byť urobené len za predpokladu patričného dohľadu nad pacientom s transplantátom.

Pacienti dostávajúci CellCept majú byť poučení o potrebe bezodkladného hlásenia akýchkoľvek príznakov infekcie, neočakávaného objavenia sa modrín a krvácania, či akéhokoľvek iného prejavu zlyhania funkcie kostnej drene.

Pacienti majú byť upozornení, že počas terapie CellCeptom môže byť vakcinácia menej účinná a podávaníu živých oslabených vakcín sa majú vyhnúť (pozri časť 4.5). Vakcinácia chrípky je možná. Predpisujúci lekár sa má riadiť národnými pokynmi pre chrípkovú vakcináciu.

Gastrointestinálny trakt

Podávanie CellCeptu bolo spojené so zvýšeným výskytom nežiaducich účinkov zo strany gastrointestinálneho traktu, vrátane zriedkavých prípadov ulcerácie, krvácania a perforácie. Z toho dôvodu sa má opatrne podávať CellCept pacientom s aktívnymi závažnými ochoreniami gastrointestinálneho traktu.

CellCept je inhibítorom IMPDH (inozín monofosfát dehydrogenázy). Z tohto dôvodu sa teoreticky nemá podávať u pacientov so zriedkavou dedičnou deficienciou hypoxantín-guanín-fosforibozyl-transferázy (HGPRT) ako napríklad s Lesch-Nyhanovým a Kelley-Seegmillerovým syndrómom.

Interakcie

Opatrnosť je potrebná pri zmene kombinovanej liečby z režimov obsahujúcich imunosupresíva, ktoré interferujú s enterohepatálnou recirkuláciou MPA, napr. cyklosporín, na imunosupresíva bez tohto vplyvu, napr. takrolimus, sirolimus, belatacept, alebo pri opačnej zmene, pretože to môže viesť k zmenám v expozícii MPA. Liečivá z iných skupín, ktoré interferujú s enterohepatálnym obehom MPA (napr. cholestyramín, antibiotiká) sa majú používať opatrne z dôvodu ich potenciálu znižovať plazmatické hladiny a účinnosť CellCeptu (pozri tiež časť 4.5). Pri zmene liečby (napr. z cyklosporínu na takrolimus alebo opačne) je u pacientov s vysokým imunologickým rizikom (napr. riziko rejekcie, liečba antibiotikami, pridanie alebo vysadenie interagujúceho lieku) vhodné sledovať terapeutický účinok MPA, alebo sa má zabezpečiť adekvátne imunosupresívna liečba.

CellCept sa neodporúča podávať súčasne s azatioprínom, pretože uvedená kombinácia nebola preskúmaná.

Pomer riziko/prínos mofetilmykofenolátu v kombinácii so sirolimusom nebol stanovený (pozri taktiež časť 4.5).

Osobitné populácie

U starších pacientov v porovnaní s mladšími jedincami môže existovať zvýšené riziko nežiaducich udalostí, ako napr. niektorých druhov infekcií (vrátane cytomegalovírusového invazívneho ochorenia tkaniva) a možného gastrointestinálneho krvácania a pľúcneho edému (pozri časť 4.8).

Teratogénne účinky

Mykofenolát je silný ľudský teratogén. Po expozícii MMF počas gravidity boli hlásené spontánne potraty (výskyt 45 % až 49 %) a vrodené malformácie (odhadovaný výskyt 23 % až 27 %). CellCept je preto kontraindikovaný v tehotenstve, iba ak neexistuje vhodná alternatívna liečba na prevenciu rejekcie transplantátu. Pacientky vo fertilnom veku majú byť pred liečbou, počas liečby a po ukončení liečby CellCeptom upozornené na riziká a majú dodržiavať odporúčania uvedené v časti 4.6. (napr. metódy antikoncepcie, vyšetrenie tehotenstva). Lekári sa majú uistiť, že ženy užívajúce mykofenolát rozumejú rizikám poškodenia pre dieťa, nutnosti účinnej antikoncepcie a nutnosti okamžite informovať lekára v prípade novej gravidity.

Antikoncepcia (pozri časť 4.6)

Vzhľadom na robustné klinické údaje preukazujúce vysoké riziko potratu a vrodených malformácií, keď sa mofetilmykofenolát užíva v období gravidity, sa má vynaložiť maximálne úsilie, aby sa vyhládlo gravidite počas liečby. Z tohto dôvodu musia ženy vo fertilnom veku pred začiatkom liečby, počas liečby a šesť týždňov po ukončení liečby CellCeptom používať aspoň jednu spoľahlivú metódu antikoncepcie (pozri časť 4.3), pokiaľ nie je zvolená metóda sexuálnej abstinencie. Aby sa minimalizovala možnosť zlyhania antikoncepcie a neplánovanej gravidity, je lepšie súčasne používať dve vzájomne sa dopĺňajúce metódy antikoncepcie.

Odporúčanie týkajúce sa antikoncepcie u mužov, pozri časť 4.6.

Edukačné materiály

V rámci pomoci pacientom, aby sa zabránilo expozícii mykofenolátu na plod a na poskytnutie dodatočných dôležitých informácií o bezpečnosti, držiteľ rozhodnutia o registrácii poskytne poskytovateľom zdravotnej starostlivosti edukačné materiály. Edukačné materiály zdôraznia upozornenia o teratogenite mykofenolátu, poskytnú rady v oblasti antikoncepcie pred začatím liečby a poučia o potrebe vyšetrenia gravidity. Povinnosťou lekárov bude odovzdať úplné informácie o rizikách teratogenity a opatreniach na prevenciu gravidity ženám vo fertilnom veku a podľa potreby pacientom mužského pohlavia.

Dodatočné opatrenia

Pacienti v priebehu liečby a najmenej 6 týždňov po ukončení liečby mykofenolátom nesmú darovať krv. Muži nesmú v priebehu liečby a po dobu 90 dní od ukončenia liečby mykofenolátom darovať spermie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Aciklovir

Pri podávaní mofetilmykofenolátu s aciklovirom sa zistili vyššie plazmatické koncentrácie acikloviru v porovnaní s podávaním samotného acikloviru. Zmeny farmakokinetiky MPAG (fenolového glukuronidu MPA) (MPAG zvýšené o 8 %) boli minimálne a nie sú považované za klinicky významné. Keďže plazmatické koncentrácie MPAG, rovnako ako koncentrácie acikloviru sú zvýšené pri poruche funkcie obličiek, existuje u mofetilmykofenolátu a acikloviru alebo ich „prodrug“ foriem, napríklad valacikloviru, možnosť súťaženia na úrovni tubulárnej sekrécie a môže dôjsť k ďalšiemu zvýšeniu koncentrácie oboch liečiv.

Lieky interferujúce s enterohepatálnou recirkuláciou (napr. cholestyramín, cyklosporín A, antibiotiká)
Lieky interferujúce s enterohepatálnou recirkuláciou sa musia podávať opatrne, nakoľko môžu znižovať účinnosť CellCeptu.

Cholestyramín

U zdravých jedincov užívajúcich cholestyramín v dávke 4 g trikrát denne (TID) počas 4 dní sa po podaní jednorazovej perorálnej dávky 1,5 g mofetilmykofenolátu zistilo zníženie AUC MPA o 40 % (pozri časť 4.4 a časť 5.2). Je potrebná opatnosť pri súbežnom podávaní z dôvodu potenciálneho zníženia účinnosti CellCeptu.

Cyklosporín A

Mofetilmykofenolát nemá žiadny vplyv na farmakokinetiku cyklosporínu A (CsA). Naopak, ak sa súbežná liečba CsA ukončí, má sa očakávať zvýšenie AUC MPA približne o 30 %. CsA interferuje s enterohepatálnym obehom MPA, čo vedie k zníženiu expozície MPA o 30 - 50 % u pacientov po transplantácii obličiek liečených CellCeptom a CsA v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávajú sirolimus alebo belatacept a podobné dávky CellCeptu (pozri tiež časť 4.4). Naopak, zmeny expozície MPA sa majú očakávať, keď sa pacientom mení liečba z CsA na niektoré z imunosupresív, ktoré neinterferuje s enterohepatálnym obehom MPA.

Antibiotiká, ktoré eliminujú baktérie produkujúce β -glukuronidázu v črevách (napr. skupiny antibiotík ako aminoglykozidy, cefalosporíny, fluórchinolóny a penicilín) môžu interferovať s enterohepatálnou recirkuláciou MPAG/MPA, čo vedie k zníženiu systémovej expozície MPA. Informácie o nasledujúcich antibiotikách sú dostupné:

Ciprofloxacín alebo amoxicilín s kyselinou klavulánovou

Pokles (minimálnych) koncentrácií MPA o asi 50 % pred podaním ďalšej dávky sa zaznamenal u pacientov s transplantovanou obličkou v dňoch bezprostredne po začatí perorálneho podávania ciprofloxacínu alebo amoxicilínu s kyselinou klavulánovou. Pri neprerušenom užívaní antibiotík majú tieto účinky tendenciu slabnúť a po prerušení liečby antibiotikami miznú v priebehu niekoľkých dní. Zmena úrovne pred užívaním lieku nemusí presne reprezentovať zmeny v celkovej expozícii MPA. Preto zmena v dávkovaní CellCeptu nemusí byť potrebná vzhľadom na nedostatok klinických údajov ohľadom dysfunkcie štepu. Avšak je nutné dôsledné lekárske monitorovanie počas kombinovanej terapie a krátko po terapii antibiotikami.

Norfloxacin a metronidazol

U zdravých dobrovoľníkov sa nepozorovala žiadna významná interakcia, keď sa CellCept podával súbežne s norfloxacínom alebo s metronidazolom samostatne. Naproti tomu, kombinácia norfloxacínu a metronidazolu po jednorazovej dávke CellCeptu znížila expozíciu MPA približne o 30 %.

Trimetoprim/sulfametoxazol

Nebol pozorovaný žiadny vplyv na biologickú dostupnosť MPA.

Lieky, ktoré ovplyvňujú glukuronidáciu (napríklad isavukonazol, telmisartan)

Súbežné podávanie liekov, ktoré ovplyvňujú glukuronidáciu MPA, môže zmeniť expozíciu MPA. Pri podávaní týchto liekov súbežne s CellCeptom sa preto odporúča opatnosť.

Isavukonazol

Počas súbežného podávania isavukonazolu sa pozoroval nárast $AUC_{0-\infty}$ MPA o 35 %.

Telmisartan

Súbežné podávanie telmisartanu a CellCeptu viedlo k približne 30 % zníženiu koncentrácií MPA. Telmisartan mení elimináciu MPA zosilnením expresie PPAR gama (gama receptor aktivovaný proliferátorom peroxizómu), čo následne vedie k zosilneniu expresie a aktivity UGT1A9. Pri porovnaní výskytu prípadov odvrhnutia transplantátu, výskytu prípadov straty štepu alebo profilov nežiaducich udalostí medzi pacientmi liečenými CellCeptom, ktorí súbežne užívali telmisartan a tými, ktorí ho súbežne neužívali, sa nepozorovali žiadne klinické dôsledky farmakokinetických liekových interakcií (drug-drug interactions).

Ganciklovir

Z výsledkov štúdie založenej na jednodávkovom podávaní odporúčaných dávok perorálne podávaného mykofenolátu a i.v. podávaného ganciklovíru a známych účinkov poruchy funkcie obličiek na farmakokinetiku CellCeptu (pozri časť 4.2) a ganciklovíru sa očakáva, že súčasné podávanie týchto liekov (ktoré kompetujú v mechanizme renálnej tubulárnej sekrécie) bude viesť k zvýšeniu koncentrácií MPAG a ganciklovíru. Neočakáva sa významná zmena farmakokinetiky MPA a úprava dávky CellCeptu nie je požadovaná. U pacientov s poruchou funkcie obličiek, ktorým sa podáva súčasne CellCept a ganciklovír alebo jeho „prodrug“ formy, napr. valganciklovir, má byť dodržané odporúčané dávkovanie pre ganciklovír a pacienti majú byť starostlivo monitorovaní.

Perorálne kontraceptíva

Podávanie CellCeptu neovplyvnilo farmakokinetiku a farmakodynamiku perorálnych kontraceptív (pozri tiež časť 5.2).

Rifampicín

U pacientov, ktorí neužívajú tiež cyklosporín, viedlo súbežné podávanie CellCeptu a rifampicínu k zníženiu expozície MPA (AUC_{0-12h}) z 18 % na 70 %. Z tohto dôvodu sa odporúča monitorovať expozičné hladiny MPA a podľa toho upraviť dávky CellCeptu, aby sa zachovala klinická účinnosť, keď sa rifampicín podáva súbežne.

Sevelamér

Pozorovalo sa zníženie C_{max} MPA o 30 % a AUC_{0-12h} o 25 %, ale bez klinických následkov (t.j. rejeckie štepu), keď sa CellCept súbežne podával so sevelamérom. Avšak odporúča sa podávať CellCept aspoň hodinu pred alebo tri hodiny po užití sevelaméru, aby sa minimalizoval vplyv na absorpciu MPA. Okrem sevelaméru nie sú žiadne údaje o CellCepte s viazačmi fosfátov.

Takrolimus

U pacientov s hepatálnym transplantátom, u ktorých sa liečba začala CellCeptom a takrolimusom, AUC a C_{max} MPA, aktívneho metabolitu CellCeptu, neboli signifikantne ovplyvnené súbežným podaním s takrolimusom. Avšak došlo k zvýšeniu AUC takrolimusu približne o 20 % pri viacnásobnom podávaní CellCeptu (1,5 g BID) pacientom po transplantácii pečene užívajúcim takrolimus. Avšak u pacientov po renálnej transplantácii sa koncentrácia takrolimusu nemení podávaním CellCeptu (pozri tiež časť 4.4).

Živé vakcíny

Živé vakcíny sa nemajú podávať pacientom s oslabenou imunitnou odpoveďou. Protilátková odpoveď na iné vakcíny môže byť znížená (pozri tiež časť 4.4).

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Možné interakcie

Spoločné podanie probenecidu a mofetilmykofenolátu opiciam viedlo k trojnásobnému zvýšeniu plazmatickej hodnoty AUC MPAG. Z tohto dôvodu môžu iné liečivá vylučované renálnou tubulárnou sekréciou súťažiť s MPAG, čím môže dôjsť k zvýšeniu plazmatických koncentrácií MPAG alebo iných liečiv vylučovaných renálnou tubulárnou sekréciou.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Počas užívania mykofenolátu sa musí vyhnúť gravidite. Z tohto dôvodu musia ženy vo fertilnom veku pred začiatkom liečby, počas liečby a šesť týždňov po ukončení liečby CellCeptom používať aspoň jednu spoľahlivú metódu antikoncepcie (pozri časť 4.3), pokiaľ nie je zvolená metóda sexuálnej abstinencie. Je lepšie súčasne používať dve vzájomne sa dopĺňajúce metódy antikoncepcie.

Gravidita

CellCept je kontraindikovaný v priebehu gravidity, s výnimkou prípadu, ak nie je dostupná alternatívna liečba na prevenciu rejekcie transplantátu. Liečba nesmie začať bez preukázania negatívneho výsledku tehotenského testu, aby sa zabránilo náhodnému užívaniu v tehotenstve.

Pacientky v reprodukčnom veku majú byť na začiatku liečby upovedomené o zvýšenom riziku potratu a vrodených malformácií a poučené o prevencii a plánovaní gravidity.

Pred začiatkom liečby CellCeptom sa musia u pacientok vo fertílno veku potvrdiť dva negatívne výsledky tehotenských testov zo séra alebo z moču so senzitivitou minimálne 25 mIU/ml, aby sa zabránilo náhodnému vvstaveniu embrva mykofenolátu. Odporúča sa vykonať druhý test o 8 - 10 dní neskôr. V prípadoch transplantácií orgánov od zosnulých darcov, ak nie je možné vykonať 2 nezávislé testy v priebehu 8 - 10 dní pred začiatkom liečby (z dôvodu načasovania dostupnosti transplantovaného orgánu), tehotenský test musí byť vykonaný bezprostredne pred začiatkom liečby a následný test sa musí vykonať o 8 - 10 dní neskôr. Vyšetrenie gravidity má byť vykonané opakovane podľa klinickej potreby (napr. pri akomkoľvek vynechaní používania antikoncepcie). Výsledky všetkých tehotenských testov majú byť odkomunikované pacientkám. Pacientky sa majú poučiť o tom, aby v prípade gravidity okamžite vyhľadali svojho lekára.

Mykofenolát je silný ľudský teratogén so zvýšeným rizikom výskytu prípadov spontánnych potratov a vrodených malformácií v prípade expozície počas gravidity

- u pacientok po expozícii mofetilmykofenolátom bol hlásený 45 – 49 % výskyt spontánnych potratov v porovnaní s 12 – 33 % výskytom u pacientiek po transplantácii solídnych orgánov liečených imunosupresívami inými ako mofetilmykofenolát.
- v medicínskej literatúre sa uvádza 23-27 % výskyt malformácií u detí matiek vystavených pôsobeniu mofetilmykofenolátu počas gravidity (v porovnaní s 2 až 3 % výskytom u živonarodených detí berúc do úvahy celú populáciu a približne 4 až 5 % výskytom u pacientok po transplantácii solídneho orgánu liečených inými imunosupresívami ako mofetilmykofenolát).

Po uvedení na trh bol pozorované vrodené malformácie, vrátane viacpočetných malformácií u detí gravidných pacientok, ktoré používali CellCept v kombinácii s inými imunosupresívami. Najčastejšie boli hlásené nasledujúce malformácie:

- Abnormalita ucha (napr. abnormálne formované alebo nevyvinuté vnútorné ucho), artrézia vonkajšieho zvukovodu (stredné ucho);
- Malformácie tváre ako rásztep pery, rásztep podnebia, mikrognácia (menšia dolná čelusť) a orbitálny hypertelorizmus (nadmerná vzdialenosť očí);
- Malformácie oka (napr. kolobóm);
- Vrodené srdcové poruchy ako napríklad defekt predsieňového a komorového septa;
- Malformácie prstov (napr. polydaktýlia, syndaktýlia);
- Tracheozofageálne malformácie (napr. atrézia pažeráka);
- Malformácie nervového systému ako sú spina bifida;
- Abnormality obličiek.

Navyše sa objavili ojedinelé hlásenia nasledujúcich malformácií:

- Mikroftalmia;
- Vrodená cysta plexus chorioideus;
- Agenéza septum pellucidum;
- Agenéza čuchového nervu.

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Dojčenie

V štúdiách na potkanoch sa dokázalo, že mofetilmkykofenolát sa vylučuje do mlieka. Nie je známe, či sa toto liečivo vylučuje aj do materského mlieka. Vzhľadom na možnosť závažných nežiaducich účinkov mofetilmkykofenolátu na dojčené deti je CellCept kontraindikovaný u dojčiacich matiek (pozri časť 4.3).

Muži

Obmedzené množstvo klinických údajov nepoukazuje na zvýšené riziko malformácií alebo potratu po expozícii otca mofetilmkykofenolátu.

MPA je silný teratogén. Nie je známe, či je MPA prítomný v semene. Výpočty založené na údajoch získaných u zvierat ukazujú, že maximálne množstvo MPA, ktoré by mohlo byť prenesené na ženu, je také nízke, že by pravdepodobne nemalo žiadny účinok. V štúdiách na zvieratách sa preukázalo, že mykofenolát v koncentráciách, ktoré iba v malej miere prevyšovali tie, ktoré sa dosahujú pri terapeutickú expozícii u ľudí, je genotoxický, a preto sa nedá úplne vylúčiť riziko genotoxických účinkov na spermiové bunky.

Preto sa odporúčajú nasledujúce preventívne opatrenia: odporúča sa, aby sexuálne aktívni pacienti alebo ich partnerky používali spoľahlivú antikoncepciu počas liečby pacienta a aspoň 90 dní po ukončení liečby mofetilmkykofenolátom. Pacienti v reprodukčnom veku majú byť upozornení na možné riziká súvisiace so splodením dieťaťa a majú ich prediskutovať s kvalifikovaným zdravotníckym pracovníkom.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

CellCept má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

CellCept môže spôsobiť somnolenciu, zmätenosť, závrat, tremor alebo hypotenziu, a preto sa odporúča, aby boli pacienti pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov obozretní.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Odhaduje sa, že počas štyroch klinických skúšaní zameraných na prevenciu akútnej rejekcie orgánov dostávalo CellCept celkovo 1 268 pacientov. Deväťstodevät'desiatjeden (991) z nich bolo zahrnutých do troch štúdií s pacientmi po transplantácii obličky a 277 bolo zahrnutých do jednej štúdie s pacientmi po transplantácii pečene. V štúdií s pacientmi po transplantácii pečene a v dvoch štúdiách s pacientmi po transplantácii obličky bol komparátorom azatioprín, zatiaľ čo tretia štúdia s pacientmi po transplantácii obličky bola kontrolovaná placebom. Pacienti vo všetkých liečebných skupinách dostávali aj cyklosporín a kortikosteroidy. Typy nežiaducich reakcií na liek, ktoré boli hlásené v období po uvedení CellCeptu na trh, sú podobné ako tie, ktoré boli pozorované v kontrolovaných štúdiách s pacientmi po transplantácii obličiek alebo pečene.

Medzi najčastejšie a/alebo najzávažnejšie nežiaduce reakcie na liek, ktoré súviseli s podávaním CellCeptu v kombinácii s cyklosporínom a kortikosteroidmi, patrili hnačka, leukopénia, sepsa a vracanie. Okrem toho existujú dôkazy aj o zvýšenom výskyte niektorých druhov infekčných ochorení (pozri časť 4.4).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie na liek (adverse drug reactions, ADR), ktoré boli hlásené v klinických skúšaníach a po uvedení lieku na trh, sú uvedené v tabuľke 1 podľa triedy orgánových systémov (system organ class, SOC) MedDRA spolu s frekvenciami ich výskytu. Príslušná kategória frekvencie pre každú nežiaducu reakciu na liek je založená na nasledovnej konvencii: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) a veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$). Vzhľadom na to, že medzi pacientmi po transplantáciách rôznych orgánov, po ktorých je CellCept indikovaný, boli pozorované veľké rozdiely vo frekvencii niektorých ADR, frekvencia je prezentovaná osobitne pre pacientov po transplantácii obličky a pacientov po transplantácii pečene.

Tabuľka 1 Súhrn nežiaducich reakcií na liek vyskytujúcich sa u pacientov liečených CellCeptom v klinických skúšaníach a po uvedení lieku na trh

Nežiaduca reakcia na liek (MedDRA) Trieda orgánových systémov	Pacienti po transplantácii obličky n = 991	Pacienti po transplantácii pečene n = 277
	Frekvencia	Frekvencia
Infekcie a nákazy		
Bakteriálne infekcie	Veľmi časté	Veľmi časté
Hubové infekcie	Časté	Veľmi časté
Protozoálne infekcie	Menej časté	Menej časté
Vírusové infekcie	Veľmi časté	Veľmi časté
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)		
Benígny kožný nádor	Časté	Časté
Lymfóm	Menej časté	Menej časté
Lymfoproliferatívna porucha	Menej časté	Menej časté
Novotvar	Časté	Časté
Rakovina kože	Časté	Menej časté
Poruchy krvi a lymfatického systému		
Anémia	Veľmi časté	Veľmi časté
Čistá aplázia červených krviniek	Menej časté	Menej časté
Zlyhanie funkcie kostnej drene	Menej časté	Menej časté
Ekchymóza	Časté	Časté
Leukocytóza	Časté	Veľmi časté
Leukopénia	Veľmi časté	Veľmi časté
Pancytopenia	Časté	Časté
Pseudolymfóm	Menej časté	Menej časté
Trombocytopenia	Časté	Veľmi časté
Poruchy metabolizmu a výživy		
Acidóza	Časté	Časté
Hypercholesterolémia	Veľmi časté	Časté
Hyperglykémia	Časté	Veľmi časté
Hyperkaliémia	Časté	Veľmi časté
Hyperlipidémia	Časté	Časté
Hypokalcémia	Časté	Veľmi časté
Hypokaliémia	Časté	Veľmi časté

Nežiaduca reakcia na liek (MedDRA) Trieda orgánových systémov	Pacienti po transplantácii obličky n = 991	Pacienti po transplantácii pečene n = 277
Hypomagneziémia	Časté	Veľmi časté
Hypofosfatémia	Veľmi časté	Veľmi časté
Hyperurikémia	Časté	Časté
Dna	Časté	Časté
Znížená telesná hmotnosť	Časté	Časté
Psychické poruchy		
Stav zmätenosti	Časté	Veľmi časté
Depresia	Časté	Veľmi časté
Nespavosť	Časté	Veľmi časté
Nepokoj	Menej časté	Časté
Úzkosť	Časté	Veľmi časté
Poruchy myslenia	Menej časté	Časté
Poruchy nervového systému		
Závrat	Časté	Veľmi časté
Bolesť hlavy	Veľmi časté	Veľmi časté
Hypertónia	Časté	Časté
Parestézia	Časté	Veľmi časté
Somnolencia	Časté	Časté
Tremor	Časté	Veľmi časté
Kŕče	Časté	Časté
Dyzgeúzia	Menej časté	Menej časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		
Tachykardia	Časté	Veľmi časté
Poruchy ciev		
Hypertenzia	Veľmi časté	Veľmi časté
Hypotenzia	Časté	Veľmi časté
Lymfokéla	Menej časté	Menej časté
Žilová trombóza	Časté	Časté
Vazodilatácia	Časté	Časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		
Bronchiektázia	Menej časté	Menej časté
Kašeľ	Veľmi časté	Veľmi časté
Dyspnoe	Veľmi časté	Veľmi časté
Intersticiálna pľúcna choroba	Menej časté	Veľmi zriedkavé
Pleurálny výpotok	Časté	Veľmi časté
Pľúcna fibróza	Veľmi zriedkavé	Menej časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu		
Abdominálna distenzia	Časté	Veľmi časté
Bolesť brucha	Veľmi časté	Veľmi časté
Kolitída	Časté	Časté
Zápcha	Veľmi časté	Veľmi časté
Znížená chuť do jedla	Časté	Veľmi časté
Hnačka	Veľmi časté	Veľmi časté

Nežiaduca reakcia na liek (MedDRA) Trieda orgánových systémov	Pacienti po transplantácii obličky n = 991	Pacienti po transplantácii pečene n = 277
Dyspepsia	Veľmi časté	Veľmi časté
Ezofagitída	Časté	Časté
Eruktácia	Menej časté	Menej časté
Flatulencia	Časté	Veľmi časté
Gastritída	Časté	Časté
Gastrointestinálne krvácanie	Časté	Časté
Gastrointestinálny vred	Časté	Časté
Hyperplázia gingivy	Časté	Časté
Ileus	Časté	Časté
Vredy v ústach	Časté	Časté
Nauzea	Veľmi časté	Veľmi časté
Pankreatitída	Menej časté	Časté
Stomatitída	Časté	Časté
Vracanie	Veľmi časté	Veľmi časté
Poruchy imunitného systému		
Hypersenzitivita	Menej časté	Časté
Hypogamaglobulinémia	Menej časté	Veľmi zriedkavé
Poruchy pečene a žlčových ciest		
Zvýšená hladina alkalickej fosfatázy v krvi	Časté	Časté
Zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi	Časté	Menej časté
Zvýšené hladiny pečeňových enzýmov	Časté	Veľmi časté
Hepatitída	Časté	Veľmi časté
Hyperbilirubinémia	Časté	Veľmi časté
Žltáčka	Menej časté	Časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva		
Akné	Časté	Časté
Alopécia	Časté	Časté
Vyrážka	Časté	Veľmi časté
Hypertrofia kože	Časté	Časté
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		
Artralgia	Časté	Časté
Svalová slabosť	Časté	Časté
Poruchy obličiek a močových ciest		
Zvýšená hladina kreatinínu v krvi	Časté	Veľmi časté
Zvýšená hladina urey v krvi	Menej časté	Veľmi časté
Hematúria	Veľmi časté	Časté
Porucha funkcie obličiek	Časté	Veľmi časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		
Asténia	Veľmi časté	Veľmi časté
Triaška	Časté	Veľmi časté
Edém	Veľmi časté	Veľmi časté

Nežiaduca reakcia na liek (MedDRA) Trieda orgánových systémov	Pacienti po transplantácii obličky n = 991	Pacienti po transplantácii pečene n = 277
Hernia	Časté	Veľmi časté
Nevolnosť	Časté	Časté
Bolesť	Časté	Veľmi časté
Pyrexia	Veľmi časté	Veľmi časté

Poznámka: 991 pacientov po transplantácii obličky (2 g /3 g CellCeptu denne) a 277 pacientov po transplantácii pečene (2 g i.v./3 g perorálne podávaného CellCeptu denne) bolo liečených v štúdiách fázy III zameraných na prevenciu rejekcie.

Nežiaduce reakcie zapríčinené infúziou podávanou do periférnej žily boli flebitída a trombóza, ktoré boli jednotlivo pozorované u 4 % pacientov liečených CellCeptom 500 mg práškom na infúzy koncentrát.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Malignity

Pacienti liečení imunosupresívami vrátane kombinácie liekov zahŕňajúcej CellCept sú vystavení zvýšenému riziku vzniku lymfómov a iných nádorových ochorení, najmä kože (pozri časť 4.4). Údaje trojročného sledovania bezpečnosti u pacientov s obličkovým transplantátom neodhalili neočakávané zmeny vo výskyte nádorových ochorení v porovnaní s 1-ročnými údajmi. Pacienti s pečenným transplantátom boli sledovaní aspoň 1 rok, avšak menej ako 3 roky.

Infekcie

Všetci pacienti liečení imunosupresívami majú zvýšené riziko bakteriálnych, vírusových a hubových infekcií (niektoré z nich sa môžu skončiť fatálne) vrátane infekcií spôsobených oportunnými patogénmi a latentných reaktivovaných vírusových infekcií. Riziko sa zvyšuje s celkovou imunosupresívnou záťažou (pozri časť 4.4). Najzávažnejšie infekcie boli sepsa, peritonitída, meningitída, endokarditída, tuberkulóza a atypická mykobakteriálna infekcia. V kontrolovaných klinických štúdiách u pacientov sledovaných minimálne 1 rok po transplantácii obličky a pečene sa zistilo, že najčastejšími oportunnými infekciami u pacientov užívajúcich CellCept (2 g alebo 3 g denne) v kombinácii s inými imunosupresívami boli candida mucocutaneus, CMV virémia/syndróm a Herpes simplex. Percentuálny podiel pacientov s CMV virémiou/syndrómom bol 13,5 %. U pacientov liečených imunosupresívami vrátane CellCeptu boli hlásené prípady nefropatie súvisiacej s BK vírusom ako aj prípady progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie (PML) súvisiacej s JC vírusom.

Poruchy krvi a lymfatického systému

Cytopénie vrátane leukopénie, anémie, trombocytopénie a pancytopénie sú známymi rizikami súvisiacimi s mofetilmykofenolátom a môžu viesť alebo prispieť k výskytu infekcií a hemorágií (pozri časť 4.4). Hlásené boli agranulocytóza a neutropénia; preto sa odporúča pravidelné sledovanie pacientov užívajúcich CellCept (pozri časť 4.4). U pacientov liečených CellCeptom boli hlásené prípady aplastickej anémie a zlyhania funkcie kostnej drene, z ktorých niektoré boli fatálne. U pacientov liečených CellCeptom sa objavili prípady čistej aplázie červených krviniek (PRCA) (pozri časť 4.4).

U pacientov liečených CellCeptom sa objavili izolované prípady abnormálnej morfológie neutrofilov vrátane získanej Pelgerovej-Huetovej anomálie. Tieto zmeny nie sú spájané s poškodenou funkciou neutrofilov. Pri hematologickom vyšetrení môžu tieto zmeny naznačovať „posun doľava“ v zrelosti neutrofilov, čo môže byť chybné interpretované ako prejav infekcie u imunosuprimovaných pacientov akými sú pacienti, ktorí dostávajú CellCept.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Najzávažnejšími poruchami gastrointestinálneho traktu boli tvorba vredov a krvácanie, ktoré sú známymi rizikami súvisiacimi s mofetilmykofenolátom. Počas pivotných klinických skúšaní boli často hlásené vredy v ústach, vredy pažeráka, žalúdka, dvanástnika a čreva, často komplikované krvácaním, ako aj hemateméza, meléna a hemoragické formy gastritídy a kolitídy. Najčastejšími poruchami gastrointestinálneho traktu však boli hnačka, nauzea a vracanie. Endoskopické vyšetrenie vykonané u pacientov s hnačkou súvisiacou s CellCeptom odhalilo izolované prípady atrofie črevných klkov (pozri časť 4.4).

Hypersenzitivita

Boli hlásené hypersenzitívne reakcie vrátane angioneurotického edému a anafylaktickej reakcie.

Stavy v gravidite, v šestonedelí a v perinatálnom období

U pacientok vystavených pôsobeniu mofetilmykofenolátu boli hlásené prípady spontánnych potratov, prevažne v prvom trimestri, pozri časť 4.6.

Vrodené poruchy

Po uvedení na trh boli u detí pacientov vystavených CellCeptom v kombinácii s inými imunosupresívami pozorované vrodené malformácie, pozri časť 4.6.

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

U pacientov liečených CellCeptom v kombinácii s inými imunosupresívami boli hlásené izolované prípady intersticiálnej pľúcnej choroby a pľúcnej fibrózy, niektoré boli fatálne. U detí a dospelých boli hlásené aj prípady bronchiektázií.

Poruchy imunitného systému

U pacientov liečených CellCeptom v kombinácii s inými imunosupresívami bola hlásená hypogamaglobulinémia.

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Počas pivotných klinických skúšaní bol veľmi často hlásený edém vrátane periférneho edému, edému tváre a skrotálneho edému. Veľmi často bola hlásená aj muskuloskeletálna bolesť, napríklad myalgia a bolesť šije a chrbta.

Osobitné populácie

Starší

U starších pacientov (≥ 65 rokov) môže vo všeobecnosti existovať zvýšené riziko výskytu nežiaducich reakcií spôsobených imunosupresiou. U starších pacientov užívajúcich CellCept v kombinácii s inými imunosupresívami môže existovať zvýšené riziko niektorých druhov infekcií (vrátane cytomegalovírusového invazívneho ochorenia tkaniva) a možného gastrointestinálneho krvácania a pľúcneho edému v porovnaní s mladšími jedincami.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Hlásenia o predávkovaní mofetilmykofenolátom sa získali z klinických štúdií a počas postmarketingových skúseností. V mnohých z týchto prípadov neboli hlásené žiadne nežiaduce udalosti. V tých prípadoch predávkovania, v ktorých boli hlásené nežiaduce udalosti, tieto udalosti spadajú do známeho bezpečnostného profilu lieku.

Očakáva sa, že predávkovanie mofetilmykofenolátom môže eventuálne viesť k nadmernému potlačeniu imunitného systému a k zvýšeniu vnímavosti pacienta voči infekčným ochoreniam

a k útlmu kostnej drene (pozri časť 4.4). Ak sa vyvinie neutropénia, má sa prerušiť podávanie CellCeptu alebo znížiť dávka (pozri časť 4.4).

Nie je predpoklad, že hemodialýza odstráni klinicky významné množstvo MPA alebo MPAG. Sekvestranty žľových kyselín, napr. cholestyramín, môžu odstraňovať MPA znížením enterohepatálnej recirkulácie liečiva (pozri časť 5.2).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresívne látky, ATC kód: L04AA06

Mechanizmus účinku

Mofetilmykofenolát je 2-morfolinoetyléster MPA. MPA je účinným, selektívnym, nekompetitívnym a reverzibilným inhibítorom inozínmonofosfátdehydrogenázy, ktorý inhibuje *de novo* syntézu guanozínových nukleotidov bez inkorporácie do DNA. Vzhľadom na to, že proliferácia T- a B-lymfocytov významne závisí od *de novo* syntézy purínov, zatiaľ čo iné bunkové typy môžu využívať náhradné metabolické dráhy, MPA má silnejšie cytostatické účinky na lymfocyty ako na iné bunkové typy.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribúcia

Po intravenóznom podaní sa mofetilmykofenolát rýchlo a úplne metabolizuje na aktívny metabolit MPA. Pri klinicky významných koncentráciách je väzba MPA na plazmatický albumín 97 %.

V dôsledku enterohepatálnej recirkulácie sa približne 6 – 12 hodín po podaní lieku pozorujú sekundárne zvýšenia plazmatickej koncentrácie MPA. Pri podaní lieku spoločne s cholestyramínom (4 g trikrát denne) dochádza približne ku 40 % zníženiu AUC MPA, čo poukazuje na významný stupeň enterohepatálnej recirkulácie lieku.

Biotransformácia

MPA sa metabolizuje najmä prostredníctvom glukuronyltransferázy (izoformy UGT1A9) na inaktívny fenolový glukuronid MPA (MPAG). V podmienkach *in vivo* sa MPAG konvertuje späť na voľnú (neviazanú) MPA prostredníctvom enterohepatálnej recirkulácie. Tvorí sa tiež menej významný acylglukuronid (AcMPAG). AcMPAG je farmakologicky účinný a existuje podozrenie, že je zodpovedný za niektoré vedľajšie účinky MMF (hnačka, leukopénia).

Eliminácia

Do moču sa vylučuje zanedbateľné množstvo liečiva vo forme MPA (< 1 % dávky). Po perorálnom podaní rádioaktívne značeného mofetilmykofenolátu je zachytnosť podanej dávky úplná, pričom 93 % podanej dávky sa zachytilo v moči a 6 % v stolici. Prevažná časť (približne 87 %) podanej dávky sa vylučuje do moču vo forme MPAG.

Pri bežných klinických koncentráciách MPA alebo MPAG nie sú eliminované hemodialýzou. Avšak pri vysokých koncentráciách MPAG v plazme (> 100 µg/ml) sú hemodialýzou eliminované malé množstvá MPAG.

Sekvestranty žľových kyselín, napr. cholestyramín, znižujú AUC MPA prostredníctvom interferencie s enterohepatálnou recirkuláciou liečiva (pozri časť 4.9).

Vylučovanie MPA závisí od niekoľkých transportérov. Do vylučovania MPA sú zapojené polypeptidy transportujúce organické anióny (organic anion-transporting polypeptides - OATP) a proteín 2, s ktorým sa spája mnohopočetná lieková rezistencia (multidrug resistance-associated protein 2 - MRP2); izoformy OATP, MRP2 a proteín zodpovedný za rezistenciu pri rakovine prsníka (breast cancer resistance protein - BCRP) sú transportéry spájané s biliárnou exkréciou glukuronidov. Proteín 1, ktorý sa spája s mnohopočetnou liekovou rezistenciou (MDR1), je tiež schopný

transportovať MPA, ale zdá sa, že jeho príspevok sa vzťahuje len na proces absorpcie. MPA a jej metabolity v obličkách silno interagujú s renálnymi transportérmi organických aniónov.

V bezprostrednom posttransplantačnom období (< 40 dní od transplantácie) sú priemerné hodnoty AUC MPA približne o 30 % nižšie a C_{max} približne o 40 % nižšie u pacientov po transplantácii obličiek, srdca a pečene v porovnaní s neskorým posttransplantačným obdobím (3 – 6 mesiacov od transplantácie).

Ekvivalent s perorálnymi liekovými formami

Hodnoty MPA AUC získané u pacientov v období bezprostredne po transplantácii obličky po intravenóznom podávaní CellCeptu 1 g dvakrát denne (BID) sú porovnateľné s hodnotami po perorálnom podaní CellCeptu 1 g BID. U pacientov po transplantácii pečene po intravenóznom podaní CellCeptu 1 g BID nasledované s perorálne podávaným CellCeptom 1,5 g BID boli hodnoty MPA AUC podobné ako u pacientov po transplantácii obličky, ktorým sa podával CellCept v dávke 1 g BID.

Osobitné populácie

Porucha funkcie obličiek

V štúdií s jednorazovým podaním lieku (6 jedincov/skupina) boli priemerné hodnoty plazmatickej AUC MPA u pacientov so závažnou chronickou poruchou funkcie obličiek (glomerulárna filtrácia < 25 ml/min/1,73 m²) o 28 – 75 % vyššie ako u normálnych zdravých jedincov alebo jedincov s miernejšou poruchou funkcie obličiek. Priemerná hodnota AUC MPAG bola po jednorazovom podaní lieku jedincom so závažnou poruchou funkcie obličiek 3 – 6 x vyššia ako u jedincov s miernou poruchou funkcie obličiek alebo u normálnych zdravých jedincov. Tento fakt zodpovedá známemu spôsobu vylučovania MPAG obličkami. Štúdie s opakovaným podávaním mofetilmykofenolátu sa nevykonali u pacientov so závažnou chronickou poruchou funkcie obličiek. Nie sú dostupné údaje o pacientoch po transplantácii pečene so závažnou chronickou poruchou funkcie obličiek.

Oneskorené obnovenie funkcie renálneho štetu

U pacientov s oneskoreným obnovením funkcie štetu po transplantácii obličiek bola priemerná hodnota AUC_{0-12 h} MPA porovnateľná s hodnotou u pacientov po transplantácii bez oneskoreného obnovenia funkcie štetu. Priemerná plazmatická hodnota AUC_{0-12 h} MPAG bola 2 – 3 x vyššia ako u pacientov po transplantácii bez oneskoreného obnovenia funkcie štetu. U pacientov s oneskoreným obnovením funkcie štetu obličky môže byť prechodné zvýšenie voľných frakcií a plazmatických koncentrácií MPA. Úprava dávky CellCeptu nie je nutná.

Porucha funkcie pečene

U dobrovoľníkov s alkoholickou cirhózou sa zistilo iba minimálne ovplyvnenie glukuronizačných procesov MPA v pečeni v dôsledku ochorenia parenchýmu pečene. Vplyv ochorenia pečene na tento proces pravdepodobne závisí od typu ochorenia. Avšak ochorenie pečene s prevahou postihnutia žlčových ciest, ako je napríklad primárna biliárna cirhóza, môže preukázať iný vplyv.

Starší

Farmakokinetika mofetilmykofenolátu a jeho metabolitov nebola zmenená u starších pacientov (≥ 65 rokov) v porovnaní s mladšími pacientmi, ktorí podstúpili transplantáciu.

Pacienti užívajúci perorálne kontraceptíva

Štúdia súčasného podávania CellCeptu (1 g dvakrát denne) a kombinovaných perorálnych kontraceptív obsahujúcich etinylestradiol (0,02 mg až 0,04 mg) a levonorgestrel (0,05 mg až 0,15 mg), desogestrel (0,15 mg) alebo gestodén (0,05 až 0,10 mg) vykonaná u 18 žien (ktoré nepodstúpili transplantáciu a neužívali iné imunosupresíva) počas 3 po sebe nasledujúcich menštruačných cyklov, neukázala žiadny klinicky relevantný vplyv CellCeptu na zabránenie ovulácie perorálnymi kontraceptívami. Sérové hladiny LH, FSH a progesterónu neboli signifikantne ovplyvnené. Podávanie CellCeptu neovplyvnilo farmakokinetiku perorálnych kontraceptív (pozri tiež časť 4.5).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V experimentálnych modeloch mofetilmykofenolát nevykazoval karcinogénne účinky. Podanie najvyššej dávky lieku zvieratám v rámci štúdií karcinogenity viedlo približne k 2- až 3-násobnej systémovej expozícii (AUC alebo C_{max}) pozorovanej u pacientov po transplantácii obličiek, ktorí dostávali liek v odporúčanom klinickom dávkovaní 2 g/deň.

Dva testy zamerané na genotoxicitu (*in vitro* skúšanie na myšacom lymfóme a *in vivo* mikronuleový test kostnej drene u myší) ukázali, že mofetilmykofenolát môže spôsobovať chromozómové aberácie. Tieto účinky môžu byť spojené s farmakodynamickým mechanizmom účinku, t.j. s inhibíciou syntézy nukleotidov v senzitivných bunkách. Ostatné *in vitro* testy na zisťovanie génových mutácií nepreukázali genotoxickú aktivitu.

Mofetilmykofenolát podávaný v perorálnych dávkach do 20 mg/kg/deň nemal žiadny vplyv na plodnosť samcov potkanov. Systémová expozícia po podaní tejto dávky predstavuje 2- až 3-násobok klinickej expozície pri odporúčanom klinickom dávkovaní 2 g/deň. V štúdiách zameraných na ovplyvnenie plodnosti a rozmnožovania u samičiek potkanov, perorálne dávky 4,5 mg/kg/deň spôsobovali vznik malformácií (vrátane anoftalmie, agnácie a hydrocefalu) u prvej generácie potomstva bez prítomnosti toxicity u matky. Systémová expozícia pri tejto dávke bola približne 0,5 - násobkom klinickej expozície pri odporúčanom klinickom dávkovaní 2 g/deň. Nezistil sa žiaden vplyv na plodnosť alebo parametre rozmnožovania u matiek alebo u nasledujúcej generácie.

V štúdiách na potkanoch a králikoch zameraných na teratogénnosť lieku boli opísané prípady resorpcie a malformácií plodu, ktoré sa vyskytli u potkanov po podaní dávky 6 mg/kg/deň (vrátane anoftalmie, agnácie a hydrocefalu) a u králikov po podaní dávky 90 mg/kg/deň (vrátane anomálií kardiovaskulárneho systému a obličiek ako je ektópia srdca, ektópia obličiek, diafragmatická a umbilikálna hernia), pričom u matky sa nezistili žiadne známky toxicity. Systémová expozícia pri tejto dávke je približne rovnaká alebo nižšia ako 0,5-násobok klinickej expozície pri odporúčanom klinickom dávkovaní 2 g/deň (pozri časť 4.6).

Najviac ovplyvnenými orgánmi v toxikologických štúdiách s mofetilmykofenolátom u potkanov, myší, psov a opíc boli hematopoetický a lymfatický systém. Tieto účinky sa prejavili pri systémovej expozícii, ktorá bola rovnaká alebo nižšia ako klinická expozícia pri odporúčanom dávkovaní 2 g/deň. U psov sa pozorovali nežiaduce účinky zo strany gastrointestinálneho traktu pri systémovej expozícii, ktorá bola rovnaká alebo nižšia ako klinická expozícia pri odporúčenej dávke. U opíc boli tiež po podaní najvyšších dávok (systémová expozícia rovnaká alebo vyššia ako klinická expozícia) pozorované nežiaduce účinky zo strany gastrointestinálneho traktu a obličiek prejavujúce sa dehydratáciou. Zdá sa, že neklinický profil toxicity mofetilmykofenolátu je v súlade s nežiaducimi účinkami pozorovanými v klinických štúdiách u ľudí. Tieto štúdie teraz poskytujú údaje o bezpečnosti lieku, ktoré predstavujú relevantnejšie údaje pre ľudskú populáciu (pozri časť 4.8).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

CellCept 500 mg prášok na infúzny koncentrát
polysorbát 80
kyselina citrónová
kyselina chlorovodíková
chlorid sodný.

6.2 Inkompatibility

CellCept 500 mg prášok na infúzny koncentrát sa nesmie miešať alebo súčasne podávať s inými intravenóznymi liekmi alebo infúznymi prídavkami cez rovnaký katéter.

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Prášok na infúzny koncentrát: 3 roky.

Rekonštituovaný roztok a infúzny roztok: Ak sa infúzny roztok nepripraví tesne pred podaním, má sa začať podanie infúzneho roztoku do 3 hodín od rekonštitúcie prášku a zriedenia lieku.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Prášok na infúzny koncentrát: Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Rekonštituovaný roztok a infúzny roztok: Uchovávajúte pri teplote 15 – 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

20 ml injekčné liekovky z číreho skla typu I so sivou zátkou z butylovej gumy a hliníkovým tesnením s plastovými vyklápacími uzávermi. CellCept 500 mg prášok na infúzny koncentrát je dostupný v baleniach obsahujúcich 4 injekčné liekovky.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Príprava infúzneho roztoku (6 mg/ml)

CellCept 500 mg prášok na infúzny koncentrát neobsahuje antibakteriálnu konzervačnú látku; z toho dôvodu sa musí liek rozpustiť a zriediť za aseptických podmienok.

CellCept 500 mg prášok na infúzny koncentrát sa pripravuje v dvoch krokoch: prvým krokom je rekonštitúcia prášku v 5 % glukóze na intravenóznou infúziu a druhým krokom je zriedenie koncentráту v 5 % glukóze na intravenóznou infúziu. V ďalšom texte je uvedený podrobný postup:

Krok 1

- a. Na prípravu každej 1 g dávky sa používajú dve injekčné liekovky CellCept 500 mg prášok na infúzny koncentrát. Obsah každej injekčnej liekovky rozpustíte pridaním 14 ml 5 % glukózy na intravenóznou infúziu.
- b. Injekčnou liekovkou jemne zatraste, aby sa liek rozpustil. Výsledný roztok má žltú farbu.
- c. Pred ďalším riedením skontrolujte výsledný roztok, či nemá inú farbu a či neobsahuje pevné častice. Ak spozorujete, že roztok obsahuje pevné častice alebo má inú farbu, injekčnú liekovku zlikvidujte.

Krok 2

- a. Ďalej zriedte obsah dvoch injekčných liekoviek s rekonštituovaným práškom (približne 2 x 15 ml) do 140 ml 5 % glukózy na intravenóznou infúziu. Výsledná koncentrácia roztoku je 6 mg/ml mofetilmykofenolátu.
- b. Skontrolujte infúzny roztok, či nemá inú farbu a či neobsahuje pevné častice. Ak spozorujete, že roztok obsahuje pevné častice alebo má inú farbu, injekčnú liekovku zlikvidujte.

Ak sa infúzny roztok nepripraví tesne pred podaním, musí sa začať podávanie infúzneho roztoku do 3 hodín od rozpustenia a zriedenia lieku. Roztoky uchovávajúte pri 15 – 30°C.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/96/005/005 CellCept (4 injekčné liekovky)

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 14. februára 1996
Dátum posledného predĺženia registrácie: 13. marca 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

CellCept 1 g/5 ml prášok na perorálnu suspenziu.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá fľaša obsahuje 35 g mofetilmykofenolátu v 110 g prášku na perorálnu suspenziu. 5 ml rekonštituovanej suspenzie obsahuje 1 g mofetilmykofenolátu.

Pomocná látka so známym účinkom

Menej ako 1 mmol (23 mg) sodíka v dávke.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na perorálnu suspenziu.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

CellCept 1 g/5 ml prášok na perorálnu suspenziu je indikovaný v kombinácii s cyklosporínom a kortikosteroidmi na prevenciu akútneho odvrhnutia transplantátu u pacientov po alogénnej transplantácii obličiek, srdca alebo pečene.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu CellCeptom má začať a vykonávať primerane kvalifikovaný odborník v oblasti transplantácie orgánov.

Dávkovanie

Použitie po transplantácii obličiek

Dospelí

CellCept 1 g/5 ml prášok na perorálnu suspenziu sa má podať v priebehu 72 hodín od transplantácie. Odporúčané dávkovanie u pacientov po transplantácii obličiek je 1 g dvakrát denne (2 g denná dávka), to znamená 5 ml perorálnej suspenzie dvakrát denne.

Pediatrická populácia vo veku od 2 do 18 rokov

Odporúčaná dávka CellCeptu 1 g/5 ml prášku na perorálnu suspenziu je 600 mg/m² a podáva sa dvakrát denne (do maximálnej dávky 2 g/10 ml perorálnej suspenzie denne). Keďže sa v porovnaní s dospelými pacientmi v tejto vekovej skupine vyskytovali niektoré nežiaduce účinky častejšie (pozri časť 4.8). Môže byť potrebné prechodné zníženie dávky alebo prerušenie liečby. Toto je potrebné vziať do úvahy ako závažné klinické faktory vrátane závažnosti reakcie.

Pediatrická populácia < 2 roky

Nie sú dostatočné údaje o bezpečnosti a účinnosti u detí mladších ako 2 roky. Tieto sú nedostačujúce na odporúčanie dávkovania, a preto použitie v tejto vekovej skupine sa neodporúča.

Použitie po transplantácii srdca

Dospelí

Perorálny CellCept sa má začať podávať v priebehu 5 dní od transplantácie. Odporúčané dávkovanie u pacientov po transplantácii srdca je 1,5 g dvakrát denne (3 g denná dávka).

Pediatrická populácia

K dispozícii nie sú žiadne údaje o použití lieku u detí po transplantácii srdca.

Použitie po transplantácii pečene

Dospelí

CellCept i.v. sa má podávať prvé 4 dni po transplantácii pečene, perorálne podávanie CellCeptu sa zahajuje hneď potom, ako to môže byť pacientom tolerované. Odporúčané perorálne dávkovanie u pacientov po transplantácii pečene je 1,5 g dvakrát denne (3 g denná dávka).

Pediatrická populácia

K dispozícii nie sú žiadne údaje o použití lieku u detí po transplantácii pečene.

Osobitné populácie

Starší

Odporúčané dávkovanie je 1 g dvakrát denne pacientom po transplantácii obličiek a 1,5 g dvakrát denne u starších pacientov po transplantácii srdca alebo pečene.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov po transplantácii obličiek so závažnou chronickou poruchou funkcie obličiek (glomerulárna filtrácia < 25 ml/min/1,73 m²) sa má vyhnúť podávaniu dávok vyšších ako 1 g dvakrát denne s výnimkou obdobia bezprostredne po transplantácii. Títo pacienti majú byť taktiež starostlivo sledovaní. U pacientov s oneskoreným obnovením funkcie transplantovaných obličiek nie sú v pooperačnom období potrebné žiadne úpravy dávkovania lieku (pozri časť 5.2). O pacientoch po transplantácii srdca alebo pečene so závažnou chronickou poruchou funkcie obličiek nie sú dostupné žiadne údaje.

Závažná porucha funkcie pečene

U pacientov po transplantácii obličiek so závažným ochorením parenchýmu pečene nie sú potrebné žiadne úpravy dávkovania lieku. O pacientoch po transplantácii srdca so závažným ochorením parenchýmu pečene nie sú dostupné žiadne údaje.

Terapia počas rejekčných stavov

MPA (kyselina mykofenolová) je aktívnym metabolitom mofetilmykofenolátu. Rejekcia obličkového štetu nespôsobuje zmeny vo farmakokinetike MPA; nevyžaduje si úpravu dávkovania alebo prerušenie podávania CellCeptu. Nie je dôvod na úpravu dávkovania CellCeptu po rejeckii srdcového štetu. Nie sú dostupné žiadne farmakokinetické údaje u pacientov po rejeckii pečňového štetu.

Pediatrická populácia

K dispozícii nie sú žiadne údaje týkajúce sa liečby prvej alebo refraktérnej rejeckie transplantátu u pediatrických pacientov.

Spôsob podávania

Perorálne podanie

Poznámka: Ak je to potrebné, CellCept 1 g/5 ml prášok na perorálnu suspenziu sa môže podávať pomocou nazogastrickej hadičky s minimálnou veľkosťou 8 "French" (vnútorný priemer je minimálne 1,7 mm).

Opatrenia pred zaobchádzaním alebo podaním lieku

Vzhľadom na dokázané teratogénne účinky mofetilmykofenolátu u potkanov a zajacov sa CellCept zabráňte vdýchnutiu alebo priamemu kontaktu prášku obsiahnutého v suspenzii CellCeptu s kožou alebo sliznicami. V prípade takého kontaktu, postihnuté miesto dôkladne umyte mydlom a vodou; ak sa liek dostane do očí, je potrebné si ich vypláchnuť pod tečúcou vodou.

Informácie o rekonštitúcii lieku pred použitím, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

- CellCept sa nesmie používať u pacientov so známou precitlivosťou na mofetilmykofenolát, na kyselinu mykofenolovú alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1. Boli pozorované hypersenzitívne reakcie na CellCept (pozri časť 4.8).
- CellCept nesmú používať ženy vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú vysoko účinné antikoncepčné metódy (pozri časť 4.6).
- Liečba CellCeptom nesmie začať u žien vo fertilnom veku bez potvrdeného výsledku tehotenského testu, ktorý by vylúčil náhodné používanie počas gravidity (pozri časť 4.6).
- CellCept sa nesmie používať v tehotenstve, iba ak neexistuje vhodná alternatívna liečba na prevenciu odvrhnutia transplantátu (pozri časť 4.6.).
- CellCept sa nesmie používať u žien, ktoré dojčia (pozri časť 4.6.).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Novotvary

U pacientov liečených imunosupresívami vrátane kombinácie liekov zahŕňajúcej CellCept existuje zvýšené riziko vzniku lymfómov a iných nádorových ochorení, najmä kože (pozri časť 4.8). Zdá sa, že uvedené riziko súvisí skôr s intenzitou a dĺžkou imunosupresie ako s použitím niektorého osobitného lieku. Na minimalizáciu rizika karcinómu kože sa vo všeobecnosti odporúča používať ochranné oblečenie na obmedzenie expozície slnečným lúčom a UV žiareniu a používať opaľovacie krémy s vysokým ochranným faktorom.

Infekcie

Pacienti liečení imunosupresívami, vrátane CellCeptu, majú zvýšené riziko oportúnnych infekcií (bakteriálnych, hubových, vírusových a protozoálnych), fatálnych infekcií a sepsy (pozri časť 4.8). Medzi tieto infekcie patria pôvodne latentné reaktivované vírusové infekcie, ako je napr. reaktivovaná vírusová hepatitída typu B alebo typu C a infekcie spôsobené polyomavírusmi (nefropatia súvisiaca s BK vírusom, progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML) súvisiaca s JC vírusom). U pacientov nosičov liečených imunosupresívami boli hlásené prípady hepatitídy typu B alebo hepatitídy typu C. Tieto infekcie sú často spojené s vysokou imunosupresívnou záťažou a môžu viesť k vážnym alebo fatálnym stavom, ktoré majú lekári zohľadniť v diferenciálnej diagnóze u imunosupresívnych pacientov so zhoršenou funkciou obličiek alebo neurologickými príznakmi.

U pacientov, ktorí užívali CellCept v kombinácii s inými imunosupresívami, boli hlásené prípady hypogamaglobulinémie súvisiacej s recidivujúcimi infekciami. V niektorých z týchto prípadov viedla zmena liečby z CellCeptu na alternatívne imunosupresívum k návratu hladín IgG v sére do referenčného rozpätia. U pacientov liečených CellCeptom, u ktorých vzniknú recidivujúce infekcie, sa majú merať hladiny imunoglobulínov v sére. V prípade pretrvávajúcej, klinicky významnej hypogamaglobulinémie sa má zvážiť vhodný klinický postup pri zohľadnení silných cytostatických účinkov, ktoré má kyselina mykofenolová na T- a B-lymfocyty.

U dospelých a detí, ktorí užívali CellCept v kombinácii s inými imunosupresívami, boli publikované hlásenia prípadov bronchiectázií. V niektorých z týchto prípadov viedla zmena liečby z CellCeptu na alternatívne imunosupresívum k zlepšeniu respiračných príznakov. Riziko bronchiectázií môže súvisieť s hypogamaglobulinémiou alebo s priamym účinkom MPA na pľúca. Hlásené boli aj izolované prípady intersticiálnej pľúcnej choroby a pľúcnej fibrózy, z ktorých niektoré skončili fatálne (pozri časť 4.8). Odporúča sa vyšetriť pacientov, u ktorých vzniknú pretrvávajúce pľúcne príznaky, ako napríklad kašeľ a dyspnoe.

Krv a imunitný systém

Pacienti liečení CellCeptom musia byť sledovaní z hľadiska možného vzniku neutropénie. Vznik neutropénie môže mať súvislosť so samotným CellCeptom, inými súčasne podávanými liekmi, vírusovými infekciami alebo kombináciou uvedených prípadov. U pacientov liečených CellCeptom sa musí vyšetrovať úplný krvný obraz týždenne počas prvého mesiaca, dvakrát mesačne počas druhého a tretieho mesiaca liečby a potom v mesačných intervaloch počas prvého roka liečby. Ak sa vyvinie neutropénia (absolútny počet neutrofilov $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$), je vhodné prerušiť alebo ukončiť terapiu CellCeptom.

U pacientov, ktorí boli liečení CellCeptom v kombinácii s ďalšími imunosupresívami, sa objavili prípady čistej aplázie červených krviniek (PRCA). Mechanizmus PRCA spôsobenej mofetilmykofenolátom je neznámy. PRCA je možné odstrániť znížením dávkovania alebo prerušením užívania CellCeptu. Aby sa minimalizovalo riziko rejekcie štepu (pozri časť 4.8), zmeny v liečbe CellCeptom majú byť urobené len za predpokladu patričného dohľadu nad pacientom s transplantátom.

Pacienti používajúci CellCept majú byť poučení o potrebe bezodkladného hlásenia akýchkoľvek príznakov infekcie, neočakávaného objavenia sa modrín a krvácania, či akéhokoľvek iného prejavu zlyhania funkcie kostnej drene.

Pacienti majú byť upozornení, že počas terapie CellCeptom môže byť vakcinácia menej účinná a podávanie živých oslabených vakcín sa majú vyhnúť (pozri časť 4.5). Vakcinácia chrípky je možná. Predpisujúci lekár sa má riadiť národnými pokynmi pre chrípkovú vakcináciu.

Gastrointestinálny trakt

Podávanie CellCeptu bolo spojené so zvýšeným výskytom nežiaducich účinkov zo strany gastrointestinálneho traktu, vrátane zriedkavých prípadov ulcerácie, krvácania a perforácie. Z toho dôvodu sa má opatrne podávať CellCept pacientom s aktívnymi závažnými ochoreniami gastrointestinálneho traktu.

CellCept je inhibítorom IMPDH (inozín monofosfát dehydrogenázy). Z toho dôvodu sa teoreticky nemá podávať u pacientov so zriedkavou dedičnou deficienciou hypoxantín-guanín-fosforibozyl-transferázy (HGPRT) ako napríklad s Lesch-Nyhanovým a Kelley-Seegmillerovým syndrómom.

Interakcie

Opatrnosť je potrebná pri zmene kombinovanej liečby z režimov obsahujúcich imunosupresíva, ktoré interferujú s enterohepatálnou recirkuláciou MPA, napr. cyklosporín, na imunosupresíva bez tohto vplyvu, napr. takrolimus, sirolimus, belatacept, alebo pri opačnej zmene, pretože to môže viesť k zmenám v expozícii MPA. Liečivá z iných skupín, ktoré interferujú s enterohepatálnym obehom MPA (napr. cholestyramín, antibiotiká) sa majú používať opatrne z dôvodu ich potenciálu znižovať plazmatické hladiny a účinnosť CellCeptu (pozri tiež časť 4.5). Pri zmene liečby (napr. z cyklosporínu na takrolimus alebo opačne) je u pacientov s vysokým imunologickým rizikom (napr. riziko rejekcie, liečba antibiotikami, pridanie alebo vysadenie interagujúceho lieku) vhodné sledovať terapeutický účinok MPA, alebo sa má zabezpečiť adekvátne imunosupresívna liečba.

CellCept sa neodporúča podávať súčasne s azatioprínom, pretože uvedená kombinácia nebola preskúmaná.

CellCept 1 g/5 ml prášok na perorálnu suspenziu obsahuje aspartám. Z toho dôvodu sa má CellCept 1 g/5 ml prášok na perorálnu suspenziu opatrne podávať pacientom s fenylketonúriou (pozri časť 6.1).

Pomer riziko/prínos mofetilmykofenolátu v kombinácii so sirolimusom nebol stanovený (pozri taktiež časť 4.5).

Tento liek obsahuje sorbitol. Pacienti so zriedkavými dedičnými poruchami intolerancie fruktózy nemajú užívať tento liek.

Osobitné populácie

U starších pacientov v porovnaní s mladšími jedincami môže existovať zvýšené riziko nežiaducich účinkov, ako napr. niektorých druhov infekcií (vrátane cytomegalovírusového invazívneho ochorenia tkaniva) a možného gastrointestinálneho krvácania a pľúcneho edému (pozri časť 4.8).

Teratogénne účinky

Mykofenolát je silný ľudský teratogén. Po expozícii MMF počas gravidity boli hlásené spontánne potraty (výskyt 45 % až 49 %) a vrodené malformácie (odhadovaný výskyt 23 % až 27 %). CellCept je preto kontraindikovaný v tehotenstve, iba ak neexistuje vhodná alternatívna liečba na prevenciu rejekcie transplantátu. Pacientky vo fertilnom veku majú byť pred liečbou, počas liečby a po ukončení liečby CellCeptom upozornené na riziká a majú dodržiavať odporúčania uvedené v časti 4.6. (napr. metódy antikoncepcie, vyšetrenie tehotenstva). Lekári sa majú uistiť, že ženy používajúce mykofenolát rozumejú rizikám poškodenia pre dieťa, nutnosti účinnej antikoncepcie a nutnosti okamžite informovať lekára v prípade novej gravidity.

Antikoncepcia (pozri časť 4.6)

Vzhľadom na robustné klinické údaje preukazujúce vysoké riziko potratu a vrodených malformácií, keď sa mofetilmykofenolát užíva v období gravidity, sa má vynaložiť maximálne úsilie, aby sa vyhlod gravidite počas liečby. Z tohto dôvodu musia ženy vo fertilnom veku pred začiatkom liečby, počas liečby a šesť týždňov po ukončení liečby CellCeptom používať aspoň jednu spoľahlivú metódu antikoncepcie (pozri časť 4.3), pokiaľ nie je zvolená metóda sexuálnej abstinencie. Aby sa minimalizovala možnosť zlyhania antikoncepcie a neplánovanej gravidity, je lepšie súčasne používať dve vzájomne sa dopĺňajúce metódy antikoncepcie.

Odporúčanie týkajúce sa antikoncepcie u mužov, pozri časť 4.6.

Edukačné materiály

V rámci pomoci pacientom, aby sa zabránilo expozícii mykofenolátu na plod a na poskytnutie dodatočných dôležitých informácií o bezpečnosti, držiteľ rozhodnutia o registrácii poskytne poskytovateľom zdravotnej starostlivosti edukačné materiály. Edukačné materiály zdôraznia upozornenia o teratogenite mykofenolátu, poskytnú rady v oblasti antikoncepcie pred začatím liečby a poučia o potrebe vyšetrenia gravidity. Povinnosťou lekárov bude odovzdať úplné informácie o rizikách teratogenity a opatreniach na prevenciu gravidity ženám vo fertilnom veku a podľa potreby pacientom mužského pohlavia.

Dodatočné opatrenia

Pacienti v priebehu liečby a najmenej 6 týždňov po ukončení liečby mykofenolátom nesmú darovať krv. Muži nesmú v priebehu liečby a po dobu 90 dní od ukončenia liečby mykofenolátom darovať spermie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Aciklovir

Pri podávaní mofetilmykofenolátu s aciklovirom sa zistili vyššie plazmatické koncentrácie acikloviru v porovnaní s podávaním samotného acikloviru. Zmeny farmakokinetiky MPAG (fenolového glukuronidu MPA) (MPAG zvýšené o 8 %) boli minimálne a nie sú považované za klinicky významné. Keďže plazmatické koncentrácie MPAG, rovnako ako koncentrácie acikloviru sú zvýšené pri poruche funkcie obličiek, existuje u mofetilmykofenolátu a acikloviru alebo ich „prodrug“ foriem, napríklad valacikloviru, možnosť súťaženia na úrovni tubulárnej sekrécie a môže dôjsť k ďalšiemu zvýšeniu koncentrácie oboch liečiv.

Antacidá a inhibítory protónovej pumpy (PPI)

Pri súčasnom podaní CellCeptu a antacid, ako je hydroxid hlinitý a horečnatý a PPI- vrátane lanzoprazolu a pantoprazolu, bolo pozorované zníženie hladiny kyseliny mykofenolovej (MPA). Porovnaním podielu rejeckíí transplantátu a podielu strát transplantátu u pacientov liečených CellCeptom a užívajúcich resp. neužívajúcich PPI, neboli pozorované významné zmeny. Tieto údaje podporujú extrapoláciu tohto nálezu na všetky antacidá, pretože zníženie hladiny, keď bol CellCept podávaný súčasne s hydroxidom hlinitým a horečnatým, je podstatne nižšie, ako v prípade súčasného podávania CellCeptu s PPI.

Lieky interferujúce s enterohepatálnou recirkuláciou (napr. cholestyramín, cyklosporín A, antibiotiká)

Lieky interferujúce s enterohepatálnou recirkuláciou sa musia podávať opatrne, nakoľko môžu znižovať účinnosť CellCeptu.

Cholestyramín

U zdravých jedincov užívajúcich cholestyramín v dávke 4 g trikrát denne (TID) počas 4 dní sa po podaní jednorazovej dávky 1,5 g mofetilmykofenolátu zistilo zníženie AUC MPA o 40 % (pozri časť 4.4 a časť 5.2). Je potrebná opatnosť pri súbežnom podávaní z dôvodu potenciálneho zníženia účinnosti CellCeptu.

Cyklosporín A

Mofetilmykofenolát nemá žiadny vplyv na farmakokinetiku cyklosporínu A (CsA). Naopak, ak sa súbežná liečba CsA ukončí, má sa očakávať zvýšenie AUC MPA približne o 30 %. CsA interferuje s enterohepatálnym obehom MPA, čo vedie k zníženiu expozície MPA o 30 - 50 % u pacientov po transplantácii obličiek liečených CellCeptom a CsA v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávajú sirolimus alebo belatacept a podobné dávky CellCeptu (pozri tiež časť 4.4). Naopak, zmeny expozície MPA sa majú očakávať, keď sa pacientom mení liečba z CsA na niektoré z imunosupresív, ktoré neinterferuje s enterohepatálnym obehom MPA.

Antibiotiká, ktoré eliminujú baktérie produkujúce β -glukuronidázu v črevách (napr. skupiny antibiotík ako aminoglykozidy, cefalosporíny, fluórchinolóny a penicilín) môžu interferovať s enterohepatálnou recirkuláciou MPAG/MPA, čo vedie k zníženiu systémovej expozície MPA. Informácie o nasledujúcich antibiotikách sú dostupné:

Ciprofloxacín alebo amoxicilín s kyselinou klavulánovou

Pokles (minimálnych) koncentrácií MPA o asi 50 % pred podaním ďalšej dávky sa zaznamenal u pacientov s transplantovanou obličkou v dňoch bezprostredne po začatí perorálneho podávania ciprofloxacínu alebo amoxicilínu s kyselinou klavulánovou. Pri neprerušenom užívaní antibiotík majú tieto účinky tendenciu slabnúť a po prerušení liečby antibiotikami miznú v priebehu niekoľkých dní. Zmena úrovne pred užívaním lieku nemusí presne reprezentovať zmeny v celkovej expozícii MPA. Preto zmena v dávkovaní CellCeptu nemusí byť potrebná vzhľadom na nedostatok klinických údajov ohľadom dysfunkcie štetu. Avšak je nutné dôsledné lekárske monitorovanie počas kombinovanej terapie a krátko po terapii antibiotikami.

Norfloxacin a metronidazol

U zdravých dobrovoľníkov sa nepozorovala žiadna významná interakcia, keď sa CellCept podával súbežne s norfloxacinom alebo s metronidazolom samostatne. Naproti tomu, kombinácia norfloxacinu a metronidazolu po jednorazovej dávke CellCeptu znížila expozíciu MPA približne o 30 %.

Trimetoprim/sulfametoxazol

Nebol pozorovaný žiadny vplyv na biologickú dostupnosť MPA.

Lieky, ktoré ovplyvňujú glukuronidáciu (napríklad isavukonazol, telmisartan)

Súbežné podávanie liekov, ktoré ovplyvňujú glukuronidáciu MPA, môže zmeniť expozíciu MPA. Pri podávaní týchto liekov súbežne so CellCeptom sa preto odporúča opatrnosť.

Isavukonazol

Počas súbežného podávania isavukonazolu sa pozoroval nárast $AUC_{0-\infty}$ MPA o 35 %.

Telmisartan

Súbežné podávanie telmisartanu a CellCeptu viedlo k približne 30 % zníženiu koncentrácií MPA. Telmisartan mení elimináciu MPA zosilnením expresie PPAR gama (gama receptor aktivovaný proliferátorom peroxizómu), čo následne vedie k zosilneniu expresie a aktivity UGT1A9.

Pri porovnaní výskytu prípadov odvrhnutia transplantátu, výskytu prípadov straty štepu alebo profilov nežiaducich udalostí medzi pacientmi liečenými CellCeptom, ktorí súbežne užívali telmisartan a tými, ktorí ho súbežne neužívali, sa nepozorovali žiadne klinické dôsledky farmakokinetických liekových interakcií (drug-drug interactions).

Ganciklovir

Z výsledkov štúdie založenej na jednodávkovom podávaní odporúčaných dávok perorálne podávaného mykofenolátu a i.v. podávaného ganciklovíru a známych účinkov poruchy funkcie obličiek na farmakokinetiku CellCeptu (pozri časť 4.2) a ganciklovíru sa očakáva, že súčasné podávanie týchto liekov (ktoré kompetitujú v mechanizme renálnej tubulárnej sekrécie) bude viesť k zvýšeniu koncentrácií MPAG a ganciklovíru. Neočakáva sa významná zmena farmakokinetiky MPA a úprava dávky CellCeptu nie je požadovaná. U pacientov s poruchou funkcie obličiek, ktorým sa podáva súčasne CellCept a ganciklovir alebo jeho „prodrug“ formy, napr. valganciklovir, má byť dodržané odporúčané dávkovanie pre ganciklovir a pacienti majú byť starostlivo monitorovaní.

Perorálne kontraceptíva

Podávanie CellCeptu neovplyvnilo farmakokinetiku a farmakodynamiku perorálnych kontraceptív (pozri tiež časť 5.2).

Rifampicín

U pacientov, ktorí neužívajú tiež cyklosporín, viedlo súbežné podávanie CellCeptu a rifampicínu k zníženiu expozície MPA (AUC_{0-12h}) z 18 % na 70 %. Z tohto dôvodu sa odporúča monitorovať expozičné hladiny MPA a podľa toho upraviť dávky CellCeptu, aby sa zachovala klinická účinnosť, keď sa rifampicín podáva súbežne.

Sevelamér

Pozorovalo sa zníženie C_{max} MPA o 30 % a (AUC_{0-12h}) o 25 %, bez klinických následkov (t.j. reekcie štepu), keď sa CellCept súbežne podával so sevelamérom. Avšak odporúča sa podávať CellCept aspoň hodinu pred alebo tri hodiny po užití sevelaméru, aby sa minimalizoval vplyv na absorpciu MPA. Okrem sevelaméru nie sú žiadne údaje o CellCepte s viazačmi fosfátov.

Takrolimus

U pacientov s hepatálnym transplantátom, u ktorých sa liečba začala CellCeptom a takrolimusom, AUC a C_{max} MPA, aktívneho metabolitu CellCeptu, neboli významne ovplyvnené súbežným podaním s takrolimusom. Avšak došlo k zvýšeniu AUC takrolimusu približne o 20 % pri viacnásobnom podávaní CellCeptu (1,5 g BID) pacientom po transplantácii pečene užívajúcim takrolimus. Avšak u pacientov po renálnej transplantácii sa koncentrácia takrolimusu nemení podávaním CellCeptu (pozri tiež časť 4.4).

Živé vakcíny

Živé vakcíny sa nemajú podávať pacientom s oslabenou imunitnou odpoveďou. Protilátková odpoveď na iné vakcíny môže byť znížená (pozri tiež časť 4.4).

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Možné interakcie

Spoločné podanie probenecidu a mofetilmykofenolátu opiciam viedlo k trojnásobnému zvýšeniu plazmatickej hodnoty AUC MPAG. Z toho dôvodu môžu iné liečivá vylučované renálnou tubulárnou sekréciou súťažiť s MPAG, čím môže dôjsť k zvýšeniu plazmatických koncentrácií MPAG alebo iných liečiv vylučovaných renálnou tubulárnou sekréciou.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Počas užívania mykofenolátu sa musí vyhnúť gravidite. Z tohto dôvodu musia ženy vo fertilnom veku pred začiatkom liečby, počas liečby a šesť týždňov po ukončení liečby CellCeptom používať aspoň jednu spoľahlivú metódu antikoncepcie (pozri časť 4.3), pokiaľ nie je zvolená metóda sexuálnej abstinencie. Je lepšie súčasne používať dve vzájomne sa dopĺňajúce metódy antikoncepcie.

Gravidita

CellCept je kontraindikovaný v priebehu gravidity, s výnimkou prípadu, ak nie je dostupná alternatívna liečba na prevenciu rejekcie transplantátu. Liečba nesmie začať bez preukázania negatívneho výsledku tehotenského testu, aby sa zabránilo náhodnému používaniu v tehotenstve.

Pacientky v reprodukčnom veku majú byť na začiatku liečby upovedomené o zvýšenom riziku potratu a vrodených malformácií a poučené o prevencii a plánovaní gravidity.

Pred začiatkom liečby CellCeptom sa musia u pacientok vo fertilnom veku potvrdiť dva negatívne výsledky tehotenských testov zo séra alebo z moču so senzitivitou minimálne 25 mIU/ml, aby sa zabránilo náhodnému vystaveniu embrya mykofenolátu. Odporúča sa vykonať druhý test o 8 - 10 dní neskôr. V prípadoch transplantácií orgánov od zosnulých darcov, ak nie je možné vykonať 2 nezávislé testy v priebehu 8-10 dní pred začiatkom liečby (z dôvodu načasovania dostupnosti transplantovaného orgánu), tehotenský test musí byť vykonaný bezprostredne pred začiatkom liečby a následný test sa musí vykonať o 8-10 dní neskôr. Vyšetrenie gravidity má byť vykonané opakovane podľa klinickej potreby (napr. pri akomkoľvek vynechaní používania antikoncepcie). Výsledky všetkých tehotenských testov majú byť odkomunikované pacientkám. Pacientky sa majú poučiť o tom, aby v prípade gravidity okamžite vyhľadali svojho lekára.

Mykofenolát je silný ľudský teratogén so zvýšeným rizikom výskytu prípadov spontánnych potratov a vrodených malformácií v prípade expozície počas gravidity

- Výskyt spontánnych potratov bol hlásený u 45 - 49 % tehotných pacientok po expozícii mofetilmykofenolátu, v porovnaní s 12 - 33 % výskytom u pacientok po transplantácii solídnych orgánov liečených imunosupresívami inými ako mofetilmykofenolát.
- Na základe hlásení z literatúry bol výskyt malformácií u 23 - 27 % živých pôrodov u žien vystavených pôsobeniu mofetilmykofenolátu počas gravidity (v porovnaní s výskytom 2 až 3 % živých pôrodov z celkovej populácie a približne s výskytom 4 až 5 % živých pôrodov po transplantácii solídneho orgánu liečených imunosupresívami inými ako mofetilmykofenolát).

Po uvedení na trh boli pozorované vrodené malformácie, vrátane viacpočetných malformácií, u detí gravidných pacientok, ktoré používali CellCept v kombinácii s inými imunosupresívami. Najčastejšie boli hlásené nasledujúce malformácie :

- Abnormalita ucha (napr. abnormálne formované alebo nevyvinuté vnútorné ucho), artrézia vonkajšieho zvukovodu (stredné ucho);
- Malformácie tváre ako rászťep pery, rászťep podnebia, mikrognácia (menšia dolná čelusť) a orbitálny hypertelorizmus (nadmerná vzdialenosť očí);
- Malformácie oka (napr. kolobóm);
- Vrodené srdcové poruchy ako napríklad defekt predsieňového a komorového septa;
- Malformácie prstov (napr. polydaktýlia, syndaktýlia);
- Tracheozofageálne malformácie (napr. atrézia pažeráka);
- Malformácie nervového systému ako sú spina bifida;
- Abnormality obličiek.

Navyše sa objavili ojedinelé hlásenia nasledujúcich malformácií:

- Mikroftalmia;
- Vrodená cysta plexus chorioideus
- Agenéza septum pellucidum
- Agenéza čuchového nervu.

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Dojčenie

V štúdiách na potkanoch sa dokázalo, že mofetilmykofenolát sa vylučuje do mlieka. Nie je známe, či sa toto liečivo vylučuje aj do materského mlieka. Vzhľadom na možnosť závažných nežiaducich účinkov mofetilmykofenolátu na dojčené deti je CellCept kontraindikovaný u dojčiacich matiek (pozri časť 4.3).

Muži

Obmedzené množstvo klinických údajov nepoukazuje na zvýšené riziko malformácií alebo potratu po expozícii otca mofetilmykofenolátu.

MPA je silný teratogén. Nie je známe, či je MPA prítomný v semene. Výpočty založené na údajoch získaných u zvierat ukazujú, že maximálne množstvo MPA, ktoré by mohlo byť prenesené na ženu, je také nízke, že by pravdepodobne nemalo žiadny účinok. V štúdiách na zvieratách sa preukázalo, že mykofenolát v koncentráciách, ktoré iba v malej miere prevyšovali tie, ktoré sa dosahujú pri terapeutickú expozícii u ľudí, je genotoxický, a preto sa nedá úplne vylúčiť riziko genotoxických účinkov na spermiové bunky.

Preto sa odporúčajú nasledujúce preventívne opatrenia: odporúča sa, aby sexuálne aktívni pacienti alebo ich partnerky používali spoľahlivú antikoncepciu počas liečby pacienta a aspoň 90 dní po ukončení liečby mofetilmykofenolátom. Pacienti v reprodukčnom veku majú byť upozornení na možné riziká súvisiace so splodením dieťaťa a majú ich prediskutovať s kvalifikovaným zdravotníckym pracovníkom.

4.7 Ovplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať so stroje

CellCept má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

CellCept môže spôsobiť somnolenciu, zmätenosť, závrat, tremor alebo hypotenziu, a preto sa odporúča, aby boli pacienti pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov obozretní.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Odhaduje sa, že počas piatich klinických skúšaní zameraných na prevenciu akútnej rejekcie orgánov dostávalo CellCept celkovo 1 557 pacientov. Deväťstodevät'desiatjeden (991) z nich bolo zahrnutých do troch štúdií s pacientmi po transplantácii obličky, 277 bolo zahrnutých do jednej štúdie s pacientmi po transplantácii pečene a 289 bolo zahrnutých do jednej štúdie s pacientmi po transplantácii srdca. V štúdií s pacientmi po transplantácii pečene, v štúdií s pacientmi po transplantácii srdca a v dvoch štúdiách s pacientmi po transplantácii obličky bol komparátorom azatioprín, zatiaľ čo tretia štúdia s pacientmi po transplantácii obličky bola kontrolovaná placebom. Pacienti vo všetkých liečebných skupinách dostávali aj cyklosporín a kortikosteroidy. Typy nežiaducich reakcií na liek, ktoré boli hlásené v období po uvedení CellCeptu na trh, sú podobné ako tie, ktoré boli pozorované v kontrolovaných štúdiách s pacientmi po transplantácii obličiek, srdca a pečene.

Medzi najčastejšie a/alebo najzávažnejšie nežiaduce reakcie na liek, ktoré súviseli s podávaním CellCeptu v kombinácii s cyklosporínom a kortikosteroidmi, patrili hnačka, leukopénia, sepsa a vracanie. Okrem toho existujú dôkazy aj o zvýšenom výskyte niektorých druhov infekčných ochorení (pozri časť 4.4).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie na liek (adverse drug reactions, ADR), ktoré boli hlásené v klinických skúšaníach a po uvedení lieku na trh, sú uvedené v tabuľke 1 podľa triedy orgánových systémov (system organ class, SOC) MedDRA spolu s frekvenciami ich výskytu. Príslušná kategória frekvencie pre každú nežiaducu reakciu na liek je založená na nasledovnej konvencii: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) a veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$). Vzhľadom na to, že medzi pacientmi po transplantáciách rôznych orgánov, po ktorých je CellCept indikovaný, boli pozorované veľké rozdiely vo frekvencii niektorých ADR, frekvencia je prezentovaná osobitne pre pacientov po transplantácii obličky, pacientov po transplantácii pečene a pacientov po transplantácii srdca.

Tabuľka 1 Súhrn nežiaducich reakcií na liek vyskytujúcich sa u pacientov liečených CellCeptom v klinických skúšaníach a po uvedení lieku na trh

Nežiaduca reakcia na liek (MedDRA) Trieda orgánových systémov	Pacienti po transplantácii obličky n = 991	Pacienti po transplantácii pečene n = 277	Pacienti po transplantácii srdca n = 289
	Frekvencia	Frekvencia	Frekvencia
Infekcie a nákazy			
Bakteriálne infekcie	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Hubové infekcie	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Protozoálne infekcie	Menej časté	Menej časté	Menej časté
Vírusové infekcie	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Benígne a malígne nádory, vrátane nespecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)			
Benígny kožný nádor	Časté	Časté	Časté
Lymfóm	Menej časté	Menej časté	Menej časté
Lymfoproliferatívna porucha	Menej časté	Menej časté	Menej časté
Novotvar	Časté	Časté	Časté
Rakovina kože	Časté	Menej časté	Časté
Poruchy krvi a lymfatického systému			
Anémia	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Čistá aplázia červených krviniek	Menej časté	Menej časté	Menej časté

Nežiaduca reakcia na liek (MedDRA) Trieda orgánových systémov	Pacienti po transplantácii obličky n = 991	Pacienti po transplantácii pečene n = 277	Pacienti po transplantácii srdca n = 289
Zlyhanie funkcie kostnej drene	Menej časté	Menej časté	Menej časté
Ekchymóza	Časté	Časté	Veľmi časté
Leukocytóza	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Leukopénia	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Pancytopenia	Časté	Časté	Menej časté
Pseudolymfóm	Menej časté	Menej časté	Časté
Trombocytopenia	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Poruchy metabolizmu a výživy			
Acidóza	Časté	Časté	Veľmi časté
Hypercholesterolémia	Veľmi časté	Časté	Veľmi časté
Hyperglykémia	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Hyperkaliémia	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Hyperlipidémia	Časté	Časté	Veľmi časté
Hypokalcémia	Časté	Veľmi časté	Časté
Hypokaliémia	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Hypomagneziémia	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Hypofosfatémia	Veľmi časté	Veľmi časté	Časté
Hyperurikémia	Časté	Časté	Veľmi časté
Dna	Časté	Časté	Veľmi časté
Znížená telesná hmotnosť	Časté	Časté	Časté
Psychické poruchy			
Stav zmätenosti	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Depresia	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Nespavosť	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Nepokoj	Menej časté	Časté	Veľmi časté
Úzkosť	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Poruchy myslenia	Menej časté	Časté	Časté
Poruchy nervového systému			
Závrat	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Bolesť hlavy	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Hypertónia	Časté	Časté	Veľmi časté
Parestézia	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Somnolencia	Časté	Časté	Veľmi časté
Tremor	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Kŕče	Časté	Časté	Časté
Dyzgeúzia	Menej časté	Menej časté	Časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			
Tachykardia	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Poruchy ciev			
Hypertenzia	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Hypotenzia	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Lymfokéla	Menej časté	Menej časté	Menej časté
Žilová trombóza	Časté	Časté	Časté

Nežiaduca reakcia na liek (MedDRA) Trieda orgánových systémov	Pacienti po transplantácii obličky n = 991	Pacienti po transplantácii pečene n = 277	Pacienti po transplantácii srdca n = 289
Vazodilatácia	Časté	Časté	Veľmi časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			
Bronchiektázia	Menej časté	Menej časté	Menej časté
Kašeľ	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Dyspnoe	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Intersticiálna pľúcna choroba	Menej časté	Veľmi zriedkavé	Veľmi zriedkavé
Pleurálny výpotok	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Pľúcna fibróza	Veľmi zriedkavé	Menej časté	Menej časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu			
Abdominálna distenzia	Časté	Veľmi časté	Časté
Bolesť brucha	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Kolitída	Časté	Časté	Časté
Zápcha	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Znížená chuť do jedla	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Hnačka	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Dyspepsia	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Ezofagitída	Časté	Časté	Časté
Eruktácia	Menej časté	Menej časté	Časté
Flatulencia	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Gastritída	Časté	Časté	Časté
Gastrointestinálne krvácanie	Časté	Časté	Časté
Gastrointestinálny vred	Časté	Časté	Časté
Hyperplázia gingivy	Časté	Časté	Časté
Ileus	Časté	Časté	Časté
Vredy v ústach	Časté	Časté	Časté
Nauzea	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Pankreatitída	Menej časté	Časté	Menej časté
Stomatitída	Časté	Časté	Časté
Vracanie	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Poruchy imunitného systému			
Hypersenzitivita	Menej časté	Časté	Časté
Hypogamaglobulinémia	Menej časté	Veľmi zriedkavé	Veľmi zriedkavé
Poruchy pečene a žlčových ciest			
Zvýšená hladina alkalickej fosfatázy v krvi	Časté	Časté	Časté
Zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi	Časté	Menej časté	Veľmi časté
Zvýšené hladiny pečeňových enzýmov	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Hepatitída	Časté	Veľmi časté	Menej časté
Hyperbilirubinémia	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Žltáčka	Menej časté	Časté	Časté

Nežiaduca reakcia na liek (MedDRA) Trieda orgánových systémov	Pacienti po transplantácii obličky n = 991	Pacienti po transplantácii pečene n = 277	Pacienti po transplantácii srdca n = 289
Poruchy kože a podkožného tkaniva			
Akné	Časté	Časté	Veľmi časté
Alopécia	Časté	Časté	Časté
Vyrážka	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Hypertrofia kože	Časté	Časté	Veľmi časté
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			
Artralgia	Časté	Časté	Veľmi časté
Svalová slabosť	Časté	Časté	Veľmi časté
Poruchy obličiek a močových ciest			
Zvýšená hladina kreatinínu v krvi	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Zvýšená hladina urey v krvi	Menej časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Hematúria	Veľmi časté	Časté	Časté
Porucha funkcie obličiek	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			
Asténia	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Triaška	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Edém	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Hernia	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Nevolnosť	Časté	Časté	Časté
Bolesť	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Pyrexia	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté

Poznámka: 991 pacientov po transplantácii obličky (2 g /3 g CellCeptu denne), 289 pacientov po transplantácii srdca (3 g CellCeptu denne) a 277 pacientov po transplantácii pečene (2 g i.v./3 g perorálne podávaného CellCeptu denne) bolo liečených v štúdiách fázy III zameraných na prevenciu rejekcie.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Malignity

Pacienti liečení imunosupresívami vrátane kombinácie liekov zahŕňajúcej CellCept sú vystavení zvýšenému riziku vzniku lymfómov a iných nádorových ochorení, najmä kože (pozri časť 4.4). Údaje trojročného sledovania bezpečnosti u pacientov s obličkovým a srdcovým transplantátom neodhalili neočakávané zmeny vo výskyte nádorových ochorení v porovnaní s 1-ročnými údajmi. Pacienti s pečenným transplantátom boli sledovaní aspoň 1 rok, avšak menej ako 3 roky.

Infekcie

Všetci pacienti liečení imunosupresívami majú zvýšené riziko bakteriálnych, vírusových a hubových infekcií (niektoré z nich sa môžu skončiť fatálne) vrátane infekcií spôsobených oportúnnymi patogénmi a latentných reaktivovaných vírusových infekcií. Riziko sa zvyšuje s celkovou imunosupresívnou záťažou (pozri časť 4.4). Najzávažnejšie infekcie boli sepsa, peritonitída, meningitída, endokarditída, tuberkulóza a atypická mykobakteriálna infekcia. V kontrolovaných klinických štúdiách u pacientov sledovaných minimálne 1 rok po transplantácii obličky, srdca a pečene sa zistilo, že najčastejšími oportúnnymi infekciami u pacientov užívajúcich CellCept (2 g alebo 3 g denne) v kombinácii s inými imunosupresívami boli candida mucocutaneus, CMV virémia/syndróm a Herpes simplex. Percentuálny podiel pacientov s CMV virémiou/syndrómom bol 13,5 %. U pacientov liečených imunosupresívami vrátane CellCeptu boli hlásené prípady nefropatie súvisiacej s BK vírusom ako aj prípady progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie (PML) súvisiacej s JC vírusom.

Poruchy krvi a lymfatického systému

Cytopenie vrátane leukopénie, anémie, trombocytopénie a pancytopenie sú známymi rizikami súvisiacimi s mofetilmykofenolátom a môžu viesť alebo prispieť k výskytu infekcií a hemorágií (pozri časť 4.4). Hlásené boli agranulocytóza a neutropénia; preto sa odporúča pravidelné sledovanie pacientov užívajúcich CellCept (pozri časť 4.4).

U pacientov liečených CellCeptom boli hlásené prípady aplastickej anémie a zlyhania funkcie kostnej drene, z ktorých niektoré boli fatálne.

U pacientov, ktorí užívajú CellCept sa objavili prípady čistej aplázie červených krviniek (PRCA) (pozri časť 4.4).

U pacientov liečených CellCeptom sa objavili izolované prípady abnormálnej morfológie neutrofilov, vrátane získanej Pelgerovej-Huetovej anomálie. Tieto zmeny nie sú spájané s poškodenou funkciou neutrofilov. Pri hematologickom vyšetrení môžu tieto zmeny naznačovať „posun doľava“ v zrelosti neutrofilov, čo môže byť chybné interpretované ako prejav infekcie u imunosuprimovaných pacientov akými sú pacienti, ktorí dostávajú CellCept.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Najzávažnejšími poruchami gastrointestinálneho traktu boli tvorba vredov a krvácanie, ktoré sú známymi rizikami súvisiacimi s mofetilmykofenolátom. Počas pivotných klinických skúšaní boli často hlásené vredy v ústach, vredy pažeráka, žalúdka, dvanástnika a čreva, často komplikované krvácaním, ako aj hemateméza, meléna a hemoragické formy gastritídy a kolitídy. Najčastejšími poruchami gastrointestinálneho traktu však boli hnačka, nauzea a vracanie. Endoskopické vyšetrenie vykonané u pacientov s hnačkou súvisiacou s CellCeptom odhalilo izolované prípady atrofie črevných klkov (pozri časť 4.4).

Hypersenzitivita

Boli hlásené hypersenzitívne reakcie vrátane angioneurotického edému a anafylaktickej reakcie.

Stavy v gravidite, v šestonedelí a v perinatálnom období

U pacientok vystavených pôsobeniu mofetilmykofenolátu boli hlásené prípady spontánnych potratov, prevažne v prvom trimestri, pozri časť 4.6.

Vrodené poruchy

Po uvedení na trh boli u detí pacientov vystavených CellCeptom v kombinácii s inými imunosupresívami pozorované vrodené malformácie pozri časť 4.6.

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

U pacientov liečených CellCeptom v kombinácii s inými imunosupresívami boli hlásené izolované prípady intersticiálnej pľúcnej choroby a pľúcnej fibrózy, niektoré boli fatálne. U detí a dospelých boli hlásené aj prípady bronchiectázií.

Poruchy imunitného systému

U pacientov, ktorí užívali CellCept v kombinácii s inými imunosupresívami, bola hlásená hypogamaglobulinémia.

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Počas pivotných klinických skúšaní bol veľmi často hlásený edém vrátane periférneho edému, edému tváre a skrotálneho edému. Veľmi často bola hlásená aj muskuloskeletálna bolesť, napríklad myalgia a bolesť šije a chrbta.

Osobitné populácie

Pediatrická populácia

Typ a frekvencia nežiaducich reakcií v klinickej štúdií, ktorej sa zúčastnilo 92 pediatrických pacientov vo veku od 2 do 18 rokov, kde bol mofetilmykofenolát podávaný perorálne v dávke 600 mg/m² dvakrát denne, boli všeobecne podobné účinkom pozorovaným u dospelých pacientov, ktorí dostávali 1 g CellCeptu dvakrát denne. V porovnaní s dospelými sa však nasledujúce s liečbou súvisiace nežiaduce účinky vyskytli častejšie u pediatrických pacientov, najmä u detí vo veku do 6 rokov: hnačka, sepsa, leukopénia, anémia a infekcia.

Starší

U starších pacientov (≥ 65 rokov) môže vo všeobecnosti existovať zvýšené riziko výskytu nežiaducich reakcií spôsobených imunosupresiou. U starších pacientov užívajúcich CellCept v kombinácii s inými imunosupresívami môže existovať zvýšené riziko niektorých druhov infekcií (vrátane cytomegalovírusového invazívneho ochorenia tkaniva) a možného gastrointestinálneho krvácania a pľúcneho edému v porovnaní s mladšími jedincami.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

Hlásenia o predávkovaní mofetilmykofenolátom sa získali z klinických štúdií a počas postmarketingových skúseností. V mnohých z týchto prípadov neboli hlásené žiadne nežiaduce udalosti. V tých prípadoch predávkovania, v ktorých boli hlásené nežiaduce udalosti, tieto udalosti spadajú do známeho bezpečnostného profilu lieku.

Očakáva sa, že predávkovanie mofetilmykofenolátom môže eventuálne viesť k nadmernému potlačeniu imunitného systému a k zvýšeniu vnímavosti pacienta voči infekčným ochoreniam a k útlmu kostnej drene (pozri časť 4.4). Ak sa vyvinie neutropénia, má sa prerušiť podávanie CellCeptu alebo znížiť dávka (pozri časť 4.4).

Nie je predpoklad, že hemodialýza odstráni klinicky významné množstvo MPA alebo MPAG. Sekvestranty žľových kyselín, napr. cholestyramín, môžu odstraňovať MPA znižovaním enterohepatálnej recirkulácie liečiva (pozri časť 5.2).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresívne látky, ATC kód: L04AA06

Mechanizmus účinku

Mofetilmykofenolát je 2-morfolinoetyléster MPA. MPA je účinným, selektívnym, nekompetitívnym a reverzibilným inhibítorom inozínmonofosfátdehydrogenázy, ktorý inhibuje *de novo* syntézu guanozínových nukleotidov bez inkorporácie do DNA. Vzhľadom na to, že proliferácia T - a B - lymfocytov výrazne závisí od *de novo* syntézy purínov, zatiaľ čo iné bunkové typy môžu využívať náhradné metabolické dráhy, MPA má silnejšie cytostatické účinky na lymfocyty ako na iné bunkové typy.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní sa mofetilmykofenolát rýchlo a značne vstrebáva a podrobuje sa úplnému presystémovému metabolizmu na aktívny metabolit MPA. Imunosupresívna aktivita CellCeptu koreluje s koncentraciami MPA, čo sa dokázalo potlačením akútnej rejeckie po transplantácii obličiek. Priemerná biologická dostupnosť perorálneho mofetilmykofenolátu hodnotená na základe AUC MPA je 94 % v porovnaní s intravenózne podaným mofetilmykofenolátom. Príjem potravy nemal žiadny vplyv na stupeň absorpcie (AUC MPA) mofetilmykofenolátu, ak sa liek podával pacientom po transplantácii obličiek v dávke 1,5 g BID. Avšak hodnota C_{max} MPA sa v prítomnosti potravy znížila o 40 %. Po perorálnom podaní mofetilmykofenolátu nie sú plazmatické hladiny systémovo merateľné.

Distribúcia

V dôsledku enterohepatálnej recirkulácie sa približne 6 - 12 hodín po podaní lieku pozorujú sekundárne zvýšenia plazmatickej koncentrácie MPA. Pri podaní lieku spoločne s cholestyramínom (4 g TID) dochádza približne ku 40 % zníženiu AUC MPA, čo poukazuje na významný stupeň enterohepatálnej recirkulácie lieku.

Pri klinicky významných koncentráciách je väzba MPA na plazmatický albumín 97 %.

Biotransformácia

MPA sa metabolizuje najmä prostredníctvom glukuronyltransferázy (izofomy UGT1A9) na inaktívny fenolový glukuronid MPA (MPAG). V podmienkach *in vivo* sa MPAG konvertuje späť na voľnú (neviazanú) MPA prostredníctvom enterohepatálneho obehu. Tvorí sa tiež menej významný acylglukuronid (AcMPAG). AcMPAG je farmakologicky účinný a existuje podozrenie, že je zodpovedný za niektoré vedľajšie účinky MMF (hnačka, leukopénia).

Eliminácia

Do moču sa vylučuje zanedbateľné množstvo liečiva vo forme MPA (< 1 % dávky). Po perorálnom podaní rádioaktívne značeného mofetilmykofenolátu je záchytnosť podanej dávky úplná, pričom 93 % podanej dávky sa zachytilo v moči a 6 % v stolici. Prevažná časť (približne 87 %) podanej dávky sa vylučuje do moču vo forme MPAG.

Pri bežných klinických koncentráciách MPA a MPAG nie sú eliminované hemodialýzou. Avšak pri vysokých koncentráciách MPAG v plazme (> 100 µg/ml) sú hemodialýzou eliminované malé množstvá MPAG. Sekvestranty žľových kyselín, napr. cholestyramín, znižujú AUC MPA prostredníctvom interferencie s enterohepatálnym obehom liečiva (pozri časť 4.9).

Vylučovanie MPA závisí od niekoľkých transportérov. Do vylučovania MPA sú zapojené polypeptidy transportujúce organické anióny (organic anion-transporting polypeptides - OATP) a proteín 2, s ktorým sa spája mnohopočetná lieková rezistencia (multidrug resistance-associated protein 2 - MRP2); izofomy OATP, MRP2 a proteín zodpovedný za rezistenciu pri rakovine prsníka (breast cancer resistance protein - BCRP) sú transportéry spájané s biliárnou exkréciou glukuronidov. Proteín 1, ktorý sa spája s mnohopočetnou liekovou rezistenciou (MDR1), je tiež schopný transportovať MPA, ale zdá sa, že jeho príspevok sa vzťahuje len na proces absorpcie. MPA a jej metabolity v obličkách silno interagujú s renálnymi transportérmi organických aniónov.

V bezprostrednom posttransplantačnom období (< 40 dní od transplantácie) sú priemerné hodnoty MPA AUC približne o 30 % nižšie a C_{max} približne o 40 % nižšie u pacientov po transplantácii obličiek, srdca a pečene v porovnaní s neskorým posttransplantačným obdobím (3 – 6 mesiacov od transplantácie).

Osobitné populácie

Porucha funkcie obličiek

V štúdií s jednorazovým podaním lieku (6 jedincov/skupina) boli priemerné hodnoty plazmatickej AUC MPA u pacientov so závažnou chronickou poruchou funkciou obličiek (glomerulárna filtrácia < 25 ml/min/1,73 m²) o 28 – 75 % vyššie ako u normálnych zdravých jedincov alebo jedincov s miernejšou poruchou funkcie obličiek. Priemerná hodnota AUC MPAG bola po jednorazovom podaní lieku jedincom so závažnou poruchou funkcie obličiek 3 – 6 x vyššia ako u jedincov s miernou poruchou funkcie obličiek alebo u normálnych zdravých jedincov. Tento fakt zodpovedá známemu spôsobu vylučovania MPAG obličkami. Štúdie s opakovaným podávaním mofetilmykofenolátu sa nevykonali u pacientov so závažnou chronickou poruchou funkcie obličiek. Nie sú dostupné údaje o pacientoch po transplantácii srdca alebo pečene so závažnou chronickou poruchou funkcie obličiek.

Oneskorené obnovenie funkcie renálneho štetu

U pacientov s oneskoreným obnovením funkcie štetu po transplantácii obličiek bola priemerná hodnota AUC MPA (0 - 12 hod) porovnateľná s hodnotou u pacientov po transplantácii bez oneskoreného obnovenia funkcie štetu. Priemerná plazmatická hodnota AUC MPAG (0 - 12 hod) bola 2 – 3 x vyššia ako u pacientov po transplantácii bez oneskoreného obnovenia funkcie štetu. U pacientov s oneskoreným obnovením funkcie štetu obličky môže byť prechodné zvýšenie voľných frakcií a plazmatických koncentrácií MPA. Úprava dávky CellCeptu nie je nutná.

Porucha funkcie pečene

U dobrovoľníkov s alkoholickou cirhózou sa zistilo iba minimálne ovplyvnenie glukuronizačných procesov MPA v pečeni v dôsledku ochorenia parenchýmu pečene. Vplyv ochorenia na tento proces pravdepodobne závisí od typu ochorenia. Avšak ochorenie pečene s prevahou postihnutia žlčových ciest, ako je napríklad primárna biliárna cirhóza, môže preukázať iný vplyv.

Pediatrická polupácia

Farmakokinetické parametre boli hodnotené u 49 pediatrických pacientov po transplantácii obličiek (vo veku 2 až 18 rokov), ktorým bol perorálne podávaný mofetilmykofenolát v dávke 600 mg/m² dvakrát denne. Pri podaní tejto dávky boli dosiahnuté hodnoty MPA AUC podobné ako u dospelých pacientov po transplantácii obličiek, ktorí dostávali CellCept v dávke 1 g dvakrát denne v bezprostrednom a neskorom posttransplantačnom období. Hodnoty MPA AUC v rôznych vekových skupinách boli podobné v bezprostrednom a neskorom posttransplantačnom období.

Starší

Farmakokinetika mofetilmykofenolátu a jeho metabolitov nebola zmenená u starších pacientov (≥ 65 rokov) v porovnaní s mladšími pacientmi, ktorí podstúpili transplantáciu.

Pacienti užívajúci perorálne kontraceptíva

Štúdia súčasného podávania CellCeptu (1 g dvakrát denne) a kombinovaných perorálnych kontraceptív obsahujúcich etinylestradiol (0,02 mg až 0,04 mg) a levonorgestrel (0,05 mg až 0,15 mg), desogestrel (0,15 mg) alebo gestodén (0,05 až 0,10 mg) vykonaná u 18 žien (ktoré nepodstúpili transplantáciu a neužívali iné imunosupresíva) počas 3 po sebe nasledujúcich menštruačných cykloch, neukázala žiadny klinicky relevantný vplyv CellCeptu na zabránenie ovulácie perorálnymi kontraceptívami. Sérové hladiny LH, FSH a progesterónu neboli signifikantne ovplyvnené. Podávanie CellCeptu neovplyvnilo farmakokinetiku perorálnych kontraceptív (pozri tiež časť 4.5).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V experimentálnych modeloch mofetilmykofenolát nevykazoval karcinogénne účinky. Podanie najvyššej dávky lieku zvieratám v rámci štúdií karcinogenity viedlo približne k 2 – 3-násobnej systémovej expozícii (AUC alebo C_{max}) pozorovanej u pacientov po transplantácii obličiek, ktorí dostávali liek v odporúčanom klinickom dávkovaní 2 g/deň a k 1,3 – 2-násobnej systémovej expozícii (AUC alebo C_{max}) pozorovanej u pacientov po transplantácii srdca, ktorí dostávali liek v odporúčanom klinickom dávkovaní 3 g/deň.

Dva testy zamerané na genotoxicitu (*in vitro* skúšanie na myšacom lymfóme a *in vivo* mikronukleový test kostnej drene u myší) ukázali, že mofetilmykofenolát môže spôsobovať chromozómové aberácie. Tieto účinky môžu byť spojené s farmakodynamickým mechanizmom účinku, t.j. s inhibíciou syntézy nukleotidov v senzitívnych bunkách. Ostatné *in vitro* testy na zisťovanie génových mutácií nepreukázali genotoxickú aktivitu.

Mofetilmykofenolát podávaný v perorálnych dávkach do 20 mg/kg/deň nemal žiadny vplyv na plodnosť samcov potkanov. Systémová expozícia po podaní tejto dávky predstavuje 2 - 3-násobok klinickej expozície pri odporúčanom klinickom dávkovaní 2 g/deň u pacientov po transplantácii obličiek a 1,3 - 2-násobok klinickej expozície pri odporúčanom klinickom dávkovaní 3 g/deň u pacientov po transplantácii srdca. V štúdiách zameraných na ovplyvnenie plodnosti a rozmnožovania u samic potkanov, perorálne dávky 4,5 mg/kg/deň spôsobili vznik malformácií (vrátane anoftalmie, agnácie a hydrocefalu) u prvej generácie potomstva bez prítomnosti toxicity u matky. Systémová expozícia pri tejto dávke bola približne 0,5-násobkom klinickej expozície pri odporúčanom klinickom dávkovaní 2 g/deň u pacientov po transplantácii obličiek a približne 0,3-násobkom klinickej expozície pri odporúčanom klinickom dávkovaní 3 g/deň u pacientov po transplantácii srdca. Nezistil sa žiaden vplyv na plodnosť alebo parametre rozmnožovania u matiek alebo u nasledujúcej generácie.

V štúdiách na potkanoch a králikoch zameraných na teratogénnosť lieku boli opísané prípady resorpcie a malformácií plodu, ktoré sa vyskytli u potkanov po podaní dávky 6 mg/kg/deň (vrátane anoftalmie, agnácie a hydrocefalu) a u králikov po podaní dávky 90 mg/kg/deň (vrátane anomálií kardiovaskulárneho systému a obličiek ako je ektópia srdca, ektópia obličiek, diafragmatická a umbilikálna hernia), pričom u matky sa nezistili žiadne známky toxicity. Systémová expozícia pri tejto dávke je približne rovnaká alebo nižšia ako 0,5-násobok klinickej expozície pri odporúčanom klinickom dávkovaní 2 g/deň u pacientov po transplantácii obličiek a približne 0,3-násobok násobok klinickej expozície pri odporúčanom klinickom dávkovaní 3 g/deň u pacientov po transplantácii srdca (pozri časť 4.6).

Najviac ovplyvnenými orgánmi v toxikologických štúdiách s mofetilmykofenolátom u potkanov, myší, psov a opíc boli hematopoetický a lymfatický systém. Tieto účinky sa prejavili pri systémovej expozícii, ktorá bola rovnaká alebo nižšia ako klinická expozícia pri odporúčanom dávkovaní 2 g/deň u pacientov po transplantácii obličiek. U psov boli pozorované nežiaduce účinky zo strany gastrointestinálneho traktu pri systémovej expozícii, ktorá bola rovnaká alebo nižšia ako klinická expozícia pri odporúčenej dávke. U opíc boli tiež po podaní najvyšších dávok (systémová expozícia rovnaká alebo vyššia ako klinická expozícia) pozorované nežiaduce účinky zo strany gastrointestinálneho traktu a obličiek prejavujúce sa dehydratáciou. Zdá sa, že neklinický profil toxicity mofetilmykofenolátu je v súlade s nežiaducimi účinkami pozorovanými v klinických štúdiách u ľudí. Tieto štúdie teraz poskytujú údaje o bezpečnosti lieku, ktoré predstavujú relevantnejšie údaje pre ľudskú populáciu (pozri časť 4.8).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

CellCept 1 g/5 ml prášok na perorálnu suspenziu

sorbitol

koloidný bezvodý oxid kremičitý

citronan sodný

sójový lecitín

zmiešaná ovocná aróma

xantánová guma

aspartám* (E951)

metylparabén (E218)

bezvodá kyselina citrónová

* obsahuje fenylalanín ekvivalentný 2,78 mg/5 ml suspenzie.

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Čas použiteľnosti prášku na perorálnu suspenziu je 2 roky.

Čas použiteľnosti rekonštituovanej suspenzie je 2 mesiace.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Prášok na perorálnu suspenziu a rekonštituovaná suspenzia: Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Každá fľaša obsahuje 35 g mofetilmykofenolátu v 110 g prášku na perorálnu suspenziu. Po rekonštituovaní suspenzie je objem suspenzie 175 ml, čím sa vytvorí využiteľný objem 160 – 165 ml. 5 ml rekonštituovanej suspenzie obsahuje 1g mofetilmykofenolátu. Súčasťou balenia je nástavec na fľašu a 2 perorálne dávkovače.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Odporúča sa, aby CellCept 1 g/5 ml prášok na perorálnu suspenziu pred vydaním pacientovi rekonštituoval lekárnik. Pri rekonštitúcii a pri utieraní vonkajšieho povrchu fľaše / uzáveru a stola po rekonštitúcii sa odporúča používať jednorazové rukavice.

Príprava suspenzie

1. Uzavretou fľašou niekoľkokrát pretrepte, aby sa prášok uvoľnil.
2. V odmernom valci odmerajte 94 ml purifikovanej vody.
3. Do fľaše pridajte približne polovicu celkového množstva purifikovanej vody a uzavretú fľašu dobre pretrepávajte asi 1 minútu.
4. Pridajte zvyšok vody a uzavretú fľašu dobre pretrepávajte asi 1 minútu.
5. Odstráňte bezpečnostný uzáver na ochranu pred deťmi a na hrdlo fľaše pritlačte nástavec.
6. Fľašu dobre uzavrite bezpečnostným uzáverom na ochranu pred deťmi. To zabezpečí správne nasadenie nástavca na fľašu a funkciu bezpečnostného uzáveru na ochranu pred deťmi.
7. Na štítok fľaše napíšte dátum expirácie rekonštituovanej suspenzie. (Čas použiteľnosti rekonštituovanej suspenzie je dva mesiace.)

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 14. februára 1996

Dátum posledného predĺženia registrácie: 13. marca 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

CellCept 500 mg filmom obalené tablety.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 500 mg mofetilmykofenolátu.

Pomocná látka so známym účinkom

Menej ako 1 mmol (23 mg) sodíka v dávke.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalené tablety (tablety).

CellCept tablety: levanduľovo sfarbená tableta v tvare čiapočky s vyrytým nápisom „CellCept 500“ na jednej strane a „Roche“ na druhej.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

CellCept je indikovaný v kombinácii s cyklosporínom a kortikosteroidmi na prevenciu akútneho odvrhnutia transplantátu u pacientov po alogénnej transplantácii obličiek, srdca alebo pečene.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu CellCeptom má začať a vykonávať primerane kvalifikovaný odborník v oblasti transplantácie orgánov.

Dávkovanie

Použitie po transplantácii obličiek

Dospelí

Perorálna dávka CellCeptu sa má podať v priebehu 72 hodín od transplantácie. Odporúčané dávkovanie u pacientov po transplantácii obličiek je 1 g dvakrát denne (2 g denná dávka).

Pediatrická populácia vo veku od 2 do 18 rokov

Odporúčaná dávka mofetilmykofenolátu je 600 mg/m² podávaná perorálne dvakrát denne (do maximálnej dávky 2 g denne). CellCept tablety sa majú predpísať iba pacientom, ktorých povrch tela je väčší ako 1,5 m² v dávke 1 g dvakrát denne (2 g denná dávka). Keďže sa v porovnaní s dospelými pacientmi v tejto vekovej skupine vyskytovali niektoré nežiaduce účinky častejšie (pozri časť 4.8). Môže byť potrebné prechodné zníženie dávky alebo prerušenie liečby. Toto je potrebné vziať do úvahy ako závažné klinické faktory vrátane závažnosti reakcie.

Pediatrická populácia < 2 roky

Nie sú dostatočné údaje o bezpečnosti a účinnosti u detí mladších ako 2 roky. Tieto sú nedostačujúce na odporúčanie dávkovania, a preto použitie v tejto vekovej skupine sa neodporúča.

Použitie po transplantácii srdca

Dospelí

Perorálny CellCept sa má začať podávať v priebehu 5 dní od transplantácie. Odporúčané dávkovanie u pacientov po transplantácii srdca je 1,5 g dvakrát denne (3 g denná dávka).

Pediatrická populácia

K dispozícii nie sú žiadne údaje o použití lieku u detí po transplantácii srdca.

Použitie po transplantácii pečene

Dospelí

CellCept i.v. sa má podávať prvé 4 dni po transplantácii pečene, perorálne podávanie CellCeptu sa zahajuje hneď potom, ako to môže byť pacientom tolerované. Odporúčané perorálne dávkovanie u pacientov po transplantácii pečene je 1,5 g dvakrát denne (3 g denná dávka).

Pediatrická populácia

K dispozícii nie sú žiadne údaje o použití lieku u detí po transplantácii pečene.

Osobitné populácie

Starší

Odporúčané dávkovanie 1 g dvakrát denne pacientom po transplantácii obličiek a 1,5 g dvakrát denne u starších pacientov po transplantácii srdca alebo pečene.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov po transplantácii obličiek so závažnou chronickou poruchou funkcie obličiek (glomerulárna filtrácia $< 25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) sa má vyhnúť podávaniu dávok vyšších ako 1 g dvakrát denne s výnimkou obdobia bezprostredne po transplantácii. Títo pacienti majú byť taktiež starostlivo sledovaní. U pacientov s oneskoreným obnovením funkcie transplantovaných obličiek nie sú v pooperačnom období potrebné žiadne úpravy dávkovania lieku (pozri časť 5.2). O pacientoch po transplantácii srdca alebo pečene so závažnou chronickou poruchou funkcie obličiek nie sú dostupné žiadne údaje.

Závažná porucha funkcie pečene

U pacientov po transplantácii obličiek so závažným ochorením parenchýmu pečene nie sú potrebné žiadne úpravy dávkovania lieku. O pacientoch po transplantácii srdca so závažným chronickým ochorením parenchýmu pečene nie sú dostupné žiadne údaje.

Terapia počas rejekčných stavov

kyselina mykofenolová (MPA) je aktívnym metabolitom mofetilmykofenolátu. Rejekcia obličkového štetu nespôsobuje zmeny vo farmakokinetike MPA; nevyžaduje si úpravu dávkovania alebo prerušenie podávania CellCeptu. Nie je dôvod na úpravu dávkovania CellCeptu po rejekcii srdcového štetu. Nie sú dostupné žiadne farmakokinetické údaje u pacientov po rejekcii pečeneového štetu.

Pediatrická populácia

K dispozícii nie sú žiadne údaje týkajúce sa liečby prvej alebo refraktérnej rejeckie transplantátu u pediatrických pacientov.

Spôsob podávania

Perorálne podanie

Opatrenia pred zaobchádzaním alebo podaním lieku

Vzhľadom na dokázané teratogénne účinky mofetilmykofenolátu u potkanov a zajacov sa CellCept tablety nesmú drviť.

4.3 Kontraindikácie

- CellCept sa nesmie používať u pacientov so známou precitlivosťou na mofetilmykofenolát, na kyselinu mykofenolovú, alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1. Boli pozorované hypersenzitívne reakcie na CellCept (pozri časť 4.8).
- CellCept nesmú používať ženy vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú vysoko účinné antikoncepčné metódy (pozri časť 4.6).
- Liečba CellCeptom nesmie začať u žien vo fertilnom veku bez potvrdeného výsledku tehotenského testu, ktorý by vylúčil náhodné užívanie počas gravidity (pozri časť 4.6).
- CellCept sa nesmie používať v tehotenstve, iba ak neexistuje vhodná alternatívna liečba na prevenciu odvrhnutia transplantátu (pozri časť 4.6.).
- CellCept sa nesmie používať u žien, ktoré dojčia (pozri časť 4.6.)

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Novotvary

U pacientov liečených imunosupresívami vrátane kombinácie liekov zahŕňajúcej CellCept existuje zvýšené riziko vzniku lymfómov a iných nádorových ochorení, najmä kože (pozri časť 4.8). Zdá sa, že uvedené riziko súvisí skôr s intenzitou a dĺžkou imunosupresie ako s použitím niektorého osobitného lieku. Na minimalizáciu rizika karcinómu kože sa vo všeobecnosti odporúča používať ochranné oblečenie na obmedzenie expozície slnečným lúčom a UV žiareniu a používať opaľovacie krémy s vysokým ochranným faktorom.

Infekcie

Pacienti liečení imunosupresívami, vrátane CellCeptu, majú zvýšené riziko oportúnnych infekcií (bakteriálnych, hubových, vírusových a protozoálnych), fatálnych infekcií a sepsy (pozri časť 4.8). Medzi tieto infekcie patria pôvodne latentné reaktivované vírusové infekcie, ako je napr. reaktivovaná vírusová hepatitída typu B alebo typu C a infekcie spôsobené polyomavírusmi (nefropatia súvisiaca s BK vírusom, progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML) súvisiaca s JC vírusom). U pacientov nosičov liečených imunosupresívami boli hlásené prípady hepatitídy typu B alebo hepatitídy typu C. Tieto infekcie sú často spojené s vysokou imunosupresívnou záťažou a môžu viesť k vážnym alebo fatálnym stavom, ktoré majú lekári zohľadniť v diferenciálnej diagnóze u imunosupresívnych pacientov so zhoršenou funkciou obličiek alebo neurologickými príznakmi.

U pacientov, ktorí užívali CellCept v kombinácii s inými imunosupresívami, boli hlásené prípady hypogamaglobulinémie súvisiacej s recidivujúcimi infekciami. V niektorých z týchto prípadov viedla zmena liečby z CellCeptu na alternatívne imunosupresívum k návratu hladín IgG v sére do referenčného rozpätia. U pacientov liečených CellCeptom, u ktorých vzniknú recidivujúce infekcie, sa majú merať hladiny imunoglobulínov v sére. V prípade pretrvávajúcej, klinicky významnej hypogamaglobulinémie sa má zvážiť vhodný klinický postup pri zohľadnení silných cytostatických účinkov, ktoré má kyselina mykofenolová na T- a B-lymfocyty.

U dospelých a detí, ktorí užívali CellCept v kombinácii s inými imunosupresívami, boli publikované hlásenia prípadov bronchiectázií. V niektorých z týchto prípadov viedla zmena liečby z CellCeptu na alternatívne imunosupresívum k zlepšeniu respiračných príznakov. Riziko bronchiectázií môže súvisieť s hypogamaglobulinémiou alebo s priamym účinkom MPA na pľúca. Hlásené boli aj izolované prípady intersticiálnej pľúcnej choroby a pľúcnej fibrózy, z ktorých niektoré skončili fatálne (pozri časť 4.8). Odporúča sa vyšetriť pacientov, u ktorých vzniknú pretrvávajúce pľúcne príznaky, ako napríklad kašeľ a dyspnoe.

Krv a imunitný systém

Pacienti liečení CellCeptom musia byť sledovaní z hľadiska možného vzniku neutropénie. Vznik neutropénie môže mať súvislosť so samotným CellCeptom, inými súčasne podávanými liekmi, vírusovými infekciami alebo kombináciou uvedených prípadov. U pacientov liečených CellCeptom sa musí vyšetřovať úplný krvný obraz týždenne počas prvého mesiaca, dvakrát mesačne počas druhého a tretieho mesiaca liečby a potom v mesačných intervaloch počas prvého roka liečby. Ak sa vyvinie neutropénia (absolútny počet neutrofilov $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$), je vhodné prerušiť alebo ukončiť terapiu CellCeptom.

U pacientov, ktorí boli liečení CellCeptom v kombinácii s ďalšími imunosupresívami, sa objavili prípady čistej aplázie červených krviniek (PRCA). Mechanizmus PRCA spôsobenej mofetilmykofenolátom je neznámy. PRCA je možné odstrániť znížením dávkovania alebo prerušením užívania CellCeptu. Aby sa minimalizovalo riziko rejekcie štepu (pozri časť 4.8), zmeny v liečbe CellCeptom majú byť urobené len za predpokladu patričného dohľadu nad pacientom s transplantátom.

Pacienti užívajúci CellCept majú byť poučení o potrebe bezodkladného hlásenia akýchkoľvek príznakov infekcie, neočakávaného objavenia sa modrín a krvácania, či akéhokoľvek iného prejavu zlyhania funkcie kostnej drene.

Pacienti majú byť upozornení, že počas terapie CellCeptom môže byť vakcinácia menej účinná a podávanie živých oslabených vakcín sa majú vyhnúť (pozri časť 4.5). Vakcinácia chrípky je možná. Predpisujúci lekár sa má riadiť národnými pokynmi pre chrípkovú vakcináciu.

Gastrointestinálny trakt

Podávanie CellCeptu bolo spojené so zvýšeným výskytom nežiaducich účinkov zo strany gastrointestinálneho traktu, vrátane zriedkavých prípadov ulcerácie, krvácania a perforácie. Z toho dôvodu sa má opatrne podávať CellCept pacientom s aktívnymi závažnými ochoreniami gastrointestinálneho traktu.

CellCept je inhibítorom IMPDH (inozín monofosfát dehydrogenázy). Z toho dôvodu sa teoreticky nemá podávať u pacientov so zriedkavou dedičnou deficienciou hypoxantín-guanín-fosforibozyl-transferázy (HGPRT) ako napríklad s Lesch-Nyhanovým a Kelley-Seegmillerovým syndrómom.

Interakcie

Opatrnosť je potrebná pri zmene kombinovanej liečby z režimov obsahujúcich imunosupresíva, ktoré interferujú s enterohepatálnou recirkuláciou MPA, napr. cyklosporín, na imunosupresíva bez tohto vplyvu, napr. takrolimus, sirolimus, belatacept, alebo pri opačnej zmene, pretože to môže viesť k zmenám v účinnosti expozícii MPA. Liečivá z iných skupín, ktoré interferujú s enterohepatálnym obehom MPA (napr. cholestyramín, antibiotiká) sa majú používať opatrne z dôvodu ich potenciálu znižovať plazmatické hladiny a účinnosť CellCeptu (pozri tiež časť 4.5). Pri zmene liečby (napr. z cyklosporínu na takrolimus alebo opačne) je u pacientov s vysokým imunologickým rizikom (napr. riziko rejekcie, liečba antibiotikami, prídanie alebo vysadenie interagujúceho lieku) vhodné sledovať terapeutický účinok MPA, alebo sa má zabezpečiť adekvátna imunosupresívna liečba.

CellCept sa neodporúča podávať súčasne s azatioprínom, pretože uvedená kombinácia nebola preskúmaná.

Pomer riziko/prínos mofetilmykofenolátu v kombinácii so sirolimusom nebol stanovený (pozri taktiež časť 4.5).

Osobitné populácie

U starších pacientov v porovnaní s mladšími jedincami môže existovať zvýšené riziko nežiaducich udalostí, ako napr. niektorých druhov infekcií (vrátane cytomegalovírusového invazívneho ochorenia tkaniva) a možného gastrointestinálneho krvácania a pľúcneho edému (pozri časť 4.8).

Teratogénne účinky

Mykofenolát je silný ľudský teratogén. Po expozícii MMF počas gravidity boli hlásené spontánne potraty (výskyt 45 % až 49 %) a vrodené malformácie (odhadovaný výskyt 23 % až 27 %). CellCept je preto kontraindikovaný v tehotenstve, iba ak neexistuje vhodná alternatívna liečba na prevenciu rejekcie transplantátu. Pacientky vo fertilnom veku majú byť pred liečbou, počas liečby a po ukončení liečby CellCeptom upozornené na riziká a majú dodržiavať odporúčania uvedené v časti 4.6. (napr. metódy antikoncepcie, vyšetrenie tehotenstva). Lekári sa majú uistiť, že ženy užívajúce mykofenolát rozumejú rizikám poškodenia pre dieťa, nutnosti účinnej antikoncepcie a nutnosti okamžite informovať lekára v prípade novej gravidity.

Antikoncepcia (pozri časť 4.6)

Vzhľadom na robustné klinické údaje preukazujúce vysoké riziko potratu a vrodených malformácií, keď sa mofetilmykofenolát užíva v období gravidity, sa má vynaložiť maximálne úsilie, aby sa vyhlo gravidite počas liečby. Z tohto dôvodu musia ženy vo fertilnom veku pred začiatkom liečby, počas liečby a šesť týždňov po ukončení liečby CellCeptom používať aspoň jednu spoľahlivú metódu antikoncepcie (pozri časť 4.3), pokiaľ nie je zvolená metóda sexuálnej abstinencie. Aby sa minimalizovala možnosť zlyhania antikoncepcie a neplánovanej gravidity, je lepšie súčasne používať dve vzájomne sa dopĺňajúce metódy antikoncepcie.

Odporúčanie týkajúce sa antikoncepcie u mužov, pozri časť 4.6.

Edukačné materiály

V rámci pomoci pacientom, aby sa zabránilo expozícii mykofenolátu na plod a na poskytnutie dodatočných dôležitých informácií o bezpečnosti, držiteľ rozhodnutia o registrácii poskytne poskytovateľom zdravotnej starostlivosti edukačné materiály. Edukačné materiály zdôraznia upozornenia o teratogenite mykofenolátu, poskytnú rady v oblasti antikoncepcie pred začatím liečby a poučia o potrebe vyšetrenia gravidity. Povinnosťou lekárov bude odovzdať úplné informácie o rizikách teratogenity a opatreniach na prevenciu gravidity ženám vo fertilnom veku a podľa potreby pacientom mužského pohlavia.

Dodatočné opatrenia

Pacienti v priebehu liečby a najmenej 6 týždňov po ukončení liečby mykofenolátom nesmú darovať krv. Muži nesmú v priebehu liečby a po dobu 90 dní od ukončenia liečby mykofenolátom darovať spermie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Aciklovir

Pri podávaní mofetilmykofenolátu s aciklovirom sa zistili vyššie plazmatické koncentrácie acikloviru v porovnaní s podávaním samotného acikloviru. Zmeny farmakokinetiky MPAG (fenolového glukuronidu MPA) (MPAG zvýšené o 8 %) boli minimálne a nie sú považované za klinicky významné. Keďže plazmatické koncentrácie MPAG, rovnako ako koncentrácie acikloviru sú zvýšené pri poruche funkcie obličiek, existuje u mofetilmykofenolátu a acikloviru alebo ich „prodrug“ foriem, napríklad valacikloviru, možnosť súťaženia na úrovni tubulárnej sekrécie a môže dôjsť k ďalšiemu zvýšeniu koncentrácie oboch liečiv.

Antacidá a inhibítory protónovej pumpy (PPI)

Pri súčasnom podaní CellCeptu a antacid, ako je hydroxid hlinitý a horečnatý a PPI- vrátane lanzoprazolu a pantoprazolu, bolo pozorované zníženie hladiny kyseliny mykofenolovej (MPA). Porovnaním podielu rejekcií transplantátu a podielu strát transplantátu u pacientov liečených CellCeptom a užívajúcich resp. neužívajúcich PPI, neboli pozorované významné zmeny. Tieto údaje podporujú extrapoláciu tohto nálezu na všetky antacidá, pretože zníženie hladiny, keď bol CellCept podávaný súčasne s hydroxidom hlinitým a horečnatým, je podstatne nižšie, ako v prípade súčasného podávania CellCeptu s PPI.

Lieky interferujúce enterohepatálnou recirkuláciou (napr. cholestyramín, cyklosporín A, antibiotiká)

Lieky interferujúce s enterohepatálnou recirkuláciou sa musia podávať opatrne, nakoľko môžu znižovať účinnosť CellCeptu.

Cholestyramín

U zdravých jedincov užívajúcich cholestyramín v dávke 4 g trikrát denne (TID) počas 4 dní sa po podaní jednorazovej dávky 1,5 g mofetilmykofenolátu zistilo zníženie AUC MPA o 40 % (pozri časť 4.4). Je potrebná opatrnosť pri súbežnom podávaní z dôvodu potenciálneho zníženia účinnosti CellCeptu.

Cyklosporín A

Mofetilmykofenolát nemá žiadny vplyv na farmakokinetiku cyklosporínu A (CsA). Naopak, ak sa súbežná liečba CsA ukončí, má sa očakávať zvýšenie AUC MPA približne o 30 %. CsA interferuje s enterohepatálnym obehom MPA, čo vedie k zníženiu expozície MPA o 30 - 50 % u pacientov po transplantácii obličiek liečených CellCeptom a CsA v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávajú sirolimus alebo belatacept a podobné dávky CellCeptu (pozri tiež časť 4.4). Naopak, zmeny expozície MPA sa majú očakávať, keď sa pacientom mení liečba z CsA na niektoré z imunosupresív, ktoré neinterferuje s enterohepatálnym obehom MPA.

Antibiotiká, ktoré eliminujú baktérie produkujúce β -glukuronidázu v črevách (napr. skupiny antibiotík ako aminoglykozidy, cefalosporíny, fluórchinolóny a penicilín) môžu interferovať s enterohepatálnou recirkuláciou MPAG/MPA, čo vedie k zníženiu systémovej expozície MPA. Informácie o nasledujúcich antibiotikách sú dostupné:

Ciprofloxacín alebo amoxicilín s kyselinou klavulánovou

Pokles (minimálnych) koncentrácií MPA o asi 50 % pred podaním ďalšej dávky sa zaznamenal u pacientov s transplantovanou obličkou v dňoch bezprostredne po začatí perorálneho podávania ciprofloxacínu alebo amoxicilínu s kyselinou klavulánovou. Pri neprerušenom užívaní antibiotík majú tieto účinky tendenciu slabnúť a po prerušení liečby antibiotikami miznú v priebehu niekoľkých dní. Zmena úrovne pred užívaním lieku nemusí presne reprezentovať zmeny v celkovej expozícii MPA. Preto zmena v dávkovaní CellCeptu nemusí byť potrebná vzhľadom na nedostatok klinických údajov ohľadom dysfunkcie štepu. Avšak je nutné dôsledné lekárske monitorovanie počas kombinovanej terapie a krátko po terapii antibiotikami.

Norfloxacin a metronidazol

U zdravých dobrovoľníkov sa nepozorovala žiadna významná interakcia, keď sa CellCept podával súbežne s norfloxacínom alebo s metronidazolom samostatne. Naproti tomu, kombinácia norfloxacínu a metronidazolu po jednorazovej dávke CellCeptu znížila expozíciu MPA približne o 30 %.

Trimetoprim/sulfametoxazol

Nebol pozorovaný žiadny vplyv na biologickú dostupnosť MPA.

Lieky, ktoré ovplyvňujú glukuronidáciu (napríklad isavukonazol, telmisartan)

Súbežné podávanie liekov, ktoré ovplyvňujú glukuronidáciu MPA, môže zmeniť expozíciu MPA. Pri podávaní týchto liekov súbežne s CellCeptom sa preto odporúča opatrnosť.

Isavukonazol

Počas súbežného podávania isavukonazolu sa pozoroval nárast $AUC_{0-\infty}$ MPA o 35 %.

Telmisartan

Súbežné podávanie telmisartanu a CellCeptu viedlo k približne 30 % zníženiu koncentrácií MPA. Telmisartan mení elimináciu MPA zosilnením expresie PPAR gama (gama receptor aktivovaný proliferátorom peroxizómu), čo následne vedie k zosilneniu expresie a aktivity UGT1A9.

Pri porovnaní výskytu prípadov odvrhnutia transplantátu, výskytu prípadov straty štepu alebo profilov nežiaducich udalostí medzi pacientmi liečenými CellCeptom, ktorí súbežne užívali telmisartan a tými, ktorí ho súbežne neužívali, sa nepozorovali žiadne klinické dôsledky farmakokinetických liekových interakcií (drug-drug interactions).

Ganciklovir

Z výsledkov štúdie založenej na jednodávkovom podávaní odporúčaných dávok perorálne podávaného mykofenolátu a i.v. podávaného ganciklovíru a známym účinkom poruchy funkcie obličiek na farmakokinetiku CellCeptu (pozri časť 4.2) a ganciklovíru sa očakáva, že súčasné podávanie týchto liekov (ktoré kompetujú v mechanizme renálnej tubulárnej sekrécie) bude viesť k zvýšeniu koncentrácií MPAG a ganciklovíru. Neočakáva sa významná zmena farmakokinetiky MPA a úprava dávky CellCeptu nie je požadovaná. U pacientov s poruchou funkcie obličiek, ktorým sa podáva súčasne CellCept a ganciklovír alebo jeho „prodrug“ formy, napr. valganciklovir, má byť dodržané odporúčané dávkovanie pre ganciklovír a pacienti majú byť starostlivo monitorovaní.

Perorálne kontraceptíva

Podávanie CellCeptu neovplyvnilo farmakokinetiku a farmakodynamiku perorálnych kontraceptív (pozri tiež časť 5.2).

Rifampicín

U pacientov, ktorí neužívajú tiež cyklosporín, viedlo súbežné podávanie CellCeptu a rifampicínu k zníženiu expozície MPA (AUC_{0-12h}) z 18 % na 70 %. Z tohto dôvodu sa odporúča monitorovať expozičné hladiny MPA a podľa toho upraviť dávky CellCeptu, aby sa zachovala klinická účinnosť, keď sa rifampicín podáva súbežne.

Sevelamér

Pozorovalo sa zníženie C_{max} MPA o 30 % a AUC_{0-12h} o 25 %, bez klinických následkov (t.j. rejeckie štepu), keď sa CellCept súbežne podával so sevelamérom. Avšak odporúča sa podávať CellCept aspoň hodinu pred alebo tri hodiny po užití sevelaméru, aby sa minimalizoval vplyv na absorpciu MPA. Okrem sevelaméru nie sú žiadne údaje o CellCepte s viazačmi fosfátov.

Takrolimus

U pacientov s hepatálnym transplantátom, u ktorých sa liečba začala CellCeptom a takrolimusom, AUC a C_{max} MPA, aktívneho metabolitu CellCeptu, neboli signifikantne ovplyvnené súbežným podaním s takrolimusom. Avšak došlo k zvýšeniu AUC takrolimusu približne o 20 % pri viacnásobnom podávaní CellCeptu (1,5 g BID) pacientom po transplantácii pečene užívajúcim takrolimus. Avšak u pacientov po renálnej transplantácii sa koncentrácia takrolimusu nemení podávaním CellCeptu (pozri tiež časť 4.4).

Živé vakcíny

Živé vakcíny sa nemajú podávať pacientom s oslabenou imunitnou odpoveďou. Protilátková odpoveď na iné vakcíny môže byť znížená (pozri tiež časť 4.4).

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Možné interakcie

Spoločné podanie probenecidu a mofetilmykofenolátu opiciam viedlo k trojnásobnému zvýšeniu plazmatickej hodnoty AUC MPAG. Z toho dôvodu môžu iné liečivá vylučované renálnou tubulárnou sekréciou súťažiť s MPAG, čím môže dôjsť k zvýšeniu plazmatických koncentrácií MPAG alebo iných liečiv vylučovaných renálnou tubulárnou sekréciou.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Počas užívania mykofenolátu sa musí vyhnúť gravidite. Z tohto dôvodu musia ženy vo fertilnom veku pred začiatkom liečby, počas liečby a šesť týždňov po ukončení liečby CellCeptom používať aspoň jednu spoľahlivú metódu antikoncepcie (pozri časť 4.3), pokiaľ nie je zvolená metóda sexuálnej abstinencie. Je lepšie súčasne používať dve vzájomne sa dopĺňajúce metódy antikoncepcie.

Gravidita

CellCept je kontraindikovaný v priebehu gravidity, s výnimkou prípadu, ak nie je dostupná alternatívna liečba na prevenciu rejekcie transplantátu. Liečba nesmie začať bez preukázania negatívneho výsledku tehotenského testu, aby sa zabránilo náhodnému užívaniu v tehotenstve.

Pacientky v reprodukčnom veku majú byť na začiatku liečby upovedomené o zvýšenom riziku potratu a vrodených malformácií a poučené o prevencii a plánovaní gravidity.

Pred začiatkom liečby CellCeptom sa musia u pacientok vo fertilnom veku potvrdiť dva negatívne výsledky tehotenských testov zo séra alebo z moču so senzitivitou minimálne 25 mIU/ml, aby sa zabránilo náhodnému vystaveniu embrya mykofenolátu. Odporúča sa vykonať druhý test o 8 - 10 dní neskôr. V prípadoch transplantácií orgánov od zosnulých darcov, ak nie je možné vykonať 2 nezávislé testy v priebehu 8 - 10 dní pred začiatkom liečby (z dôvodu načasovania dostupnosti transplantovaného orgánu), tehotenský test musí byť vykonaný bezprostredne pred začiatkom liečby a následný test sa musí vykonať o 8 - 10 dní neskôr. Vyšetrenie gravidity má byť vykonané opakovane podľa klinickej potreby (napr. pri akomkoľvek vynechaní používania antikoncepcie). Výsledky všetkých tehotenských testov majú byť odkomunikované pacientkám. Pacientky sa majú poučiť o tom, aby v prípade gravidity okamžite vyhľadali svojho lekára.

Mykofenolát je silný ľudský teratogén so zvýšeným rizikom výskytu prípadov spontánnych potratov a vrodených malformácií v prípade expozície počas gravidity

- Výskyt spontánnych potratov bol hlásený u 45 - 49 % tehotných pacientok po expozícii mofetilmykofenolátu, v porovnaní s 12 - 33 % výskytom u pacientok po transplantácii solídnych orgánov liečených imunosupresívami inými ako mofetilmykofenolát.
- Na základe hlásení z literatúry bol výskyt malformácií u 23 - 27 % živých pôrodov u žien vystavených pôsobeniu mofetilmykofenolátu počas gravidity (v porovnaní s výskytom 2 až 3 % živých pôrodov z celkovej populácie a približne s výskytom 4 až 5 % živých pôrodov po transplantácii solídneho orgánu liečených imunosupresívami inými ako mofetilmykofenolát).

Po uvedení na trh boli pozorované vrodené malformácie, vrátane viacpočetných malformácií, u detí tehotných pacientok, ktoré užívali CellCept v kombinácii s inými imunosupresívami. Najčastejšie boli hlásené nasledujúce malformácie.

- Abnormalita ucha (napr. abnormálne formované alebo nevyvinuté vnútorné ucho), artrézia vonkajšieho zvukovodu (stredné ucho);
- Malformácie tváre ako rászťep pery, rászťep podnebia, mikrognácia (menšia dolná čelusť) a orbitálny hypertelorizmus (nadmerná vzdialenosť očí);
- Malformácie oka (napr. kolobóm);
- Vrodené srdcové poruchy ako napríklad defekt predsieňového a komorového septa;
- Malformácie prstov (napr. polydaktýlia, syndaktýlia);
- Tracheozofageálne malformácie (napr. atrézia pažeráka);
- Malformácie nervového systému ako sú spina bifida;
- Abnormality obličiek.

Navyše sa objavili ojedinelé hlásenia nasledujúcich malformácií:

- Mikroftalmia;
- Vrodená cysta plexus chorioideus;
- Agenéza septum pellucidum;
- Agenéza čuchového nervu.

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Dojčenie

V štúdiách na potkanoch sa dokázalo, že mofetilmykofenolát sa vylučuje do mlieka. Nie je známe, či sa toto liečivo vylučuje aj do materského mlieka. Vzhľadom na možnosť závažných nežiaducich účinkov mofetilmykofenolátu na dojčené deti je CellCept kontraindikovaný u dojčiacich matiek (pozri časť 4.3).

Muži

Obmedzené množstvo klinických údajov nepoukazuje na zvýšené riziko malformácií alebo potratu po expozícii otca mofetilmykofenolátu.

MPA je silný teratogén. Nie je známe, či je MPA prítomný v semene. Výpočty založené na údajoch získaných u zvierat ukazujú, že maximálne množstvo MPA, ktoré by mohlo byť prenesené na ženu, je také nízke, že by pravdepodobne nemalo žiadny účinok. V štúdiách na zvieratách sa preukázalo, že mykofenolát v koncentráciách, ktoré iba v malej miere prevyšovali tie, ktoré sa dosahujú pri terapeutickú expozícii u ľudí, je genotoxický, a preto sa nedá úplne vylúčiť riziko genotoxických účinkov na spermiové bunky.

Preto sa odporúčajú nasledujúce preventívne opatrenia: odporúča sa, aby sexuálne aktívni pacienti alebo ich partnerky používali spoľahlivú antikoncepciu počas liečby pacienta a aspoň 90 dní po ukončení liečby mofetilmykofenolátom. Pacienti v reprodukčnom veku majú byť upozornení na možné riziká súvisiace so splodením dieťaťa a majú ich prediskutovať s kvalifikovaným zdravotníckym pracovníkom.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

CellCept má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

CellCept môže spôsobiť somnolenciu, zmätenosť, závrat, tremor alebo hypotenziu, a preto sa odporúča, aby boli pacienti pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov obozretní.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Odhaduje sa, že počas piatich klinických skúšaní zameraných na prevenciu akútnej rejekcie orgánov dostávalo CellCept celkovo 1 557 pacientov. Deväťstodevät'desiatjeden (991) z nich bolo zahrnutých do troch štúdií s pacientmi po transplantácii obličky, 277 bolo zahrnutých do jednej štúdie s pacientmi po transplantácii pečene a 289 bolo zahrnutých do jednej štúdie s pacientmi po transplantácii srdca. V štúdií s pacientmi po transplantácii pečene, v štúdií s pacientmi po transplantácii srdca a v dvoch štúdiách s pacientmi po transplantácii obličky bol komparátorom azatioprín, zatiaľ čo tretia štúdia s pacientmi po transplantácii obličky bola kontrolovaná placebom. Pacienti vo všetkých liečebných skupinách dostávali aj cyklosporín a kortikosteroidy. Typy nežiaducich reakcií na liek, ktoré boli hlásené v období po uvedení CellCeptu na trh, sú podobné ako tie, ktoré boli pozorované v kontrolovaných štúdiách s pacientmi po transplantácii obličiek, srdca a pečene.

Medzi najčastejšie a/alebo najzávažnejšie nežiaduce reakcie na liek, ktoré súviseli s podávaním CellCeptu v kombinácii s cyklosporínom a kortikosteroidmi, patrili hnačka, leukopénia, sepsa a vracanie. Okrem toho existujú dôkazy aj o zvýšenom výskyte niektorých druhov infekčných ochorení (pozri časť 4.4).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie na liek (adverse drug reactions, ADR), ktoré boli hlásené v klinických skúšaníach a po uvedení lieku na trh, sú uvedené v tabuľke 1 podľa triedy orgánových systémov (system organ class, SOC) MedDRA spolu s frekvenciami ich výskytu. Príslušná kategória frekvencie pre každú nežiaducu reakciu na liek je založená na nasledovnej konvencii: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) a veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$). Vzhľadom na to, že medzi pacientmi po transplantáciách rôznych orgánov, po ktorých je CellCept indikovaný, boli pozorované veľké rozdiely vo frekvencii niektorých ADR, frekvencia je prezentovaná osobitne pre pacientov po transplantácii obličky, pacientov po transplantácii pečene a pacientov po transplantácii srdca.

Tabuľka 1 Súhrn nežiaducich reakcií na liek vyskytujúcich sa u pacientov liečených CellCeptom v klinických skúšaníach a po uvedení lieku na trh

Nežiaduca reakcia na liek (MedDRA) Trieda orgánových systémov	Pacienti po transplantácii obličky n = 991	Pacienti po transplantácii pečene n = 277	Pacienti po transplantácii srdca n = 289
	Frekvencia	Frekvencia	Frekvencia
Infekcie a nákazy			
Bakteriálne infekcie	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Hubové infekcie	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Protozoálne infekcie	Menej časté	Menej časté	Menej časté
Vírusové infekcie	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Benígne a malígne nádory, vrátane nespecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)			
Benígny kožný nádor	Časté	Časté	Časté
Lymfóm	Menej časté	Menej časté	Menej časté
Lymfoproliferatívna porucha	Menej časté	Menej časté	Menej časté
Novotvar	Časté	Časté	Časté
Rakovina kože	Časté	Menej časté	Časté
Poruchy krvi a lymfatického systému			
Anémia	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Čistá aplázia červených krviniek	Menej časté	Menej časté	Menej časté
Zlyhanie funkcie kostnej drene	Menej časté	Menej časté	Menej časté
Ekchymóza	Časté	Časté	Veľmi časté
Leukocytóza	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Leukopénia	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Pancytopenia	Časté	Časté	Menej časté
Pseudolymfóm	Menej časté	Menej časté	Časté
Trombocytopenia	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Poruchy metabolizmu a výživy			
Acidóza	Časté	Časté	Veľmi časté
Hypercholesterolémia	Veľmi časté	Časté	Veľmi časté
Hyperglykémia	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Hyperkaliémia	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Hyperlipidémia	Časté	Časté	Veľmi časté
Hypokaliémia	Časté	Veľmi časté	Časté
Hypokaliémia	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté

Nežiaduca reakcia na liek (MedDRA) Trieda orgánových systémov	Pacienti po transplantácii obličky n = 991	Pacienti po transplantácii pečene n = 277	Pacienti po transplantácii srdca n = 289
Hypomagneziémia	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Hypofosfatémia	Veľmi časté	Veľmi časté	Časté
Hyperurikémia	Časté	Časté	Veľmi časté
Dna	Časté	Časté	Veľmi časté
Znížená telesná hmotnosť	Časté	Časté	Časté
Psychické poruchy			
Stav zmätenosti	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Depresia	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Nespavosť	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Nepokoj	Menej časté	Časté	Veľmi časté
Úzkosť	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Poruchy myslenia	Menej časté	Časté	Časté
Poruchy nervového systému			
Závrat	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Bolesť hlavy	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Hypertónia	Časté	Časté	Veľmi časté
Parestézia	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Somnolencia	Časté	Časté	Veľmi časté
Tremor	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Kŕče	Časté	Časté	Časté
Dyzgeúzia	Menej časté	Menej časté	Časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			
Tachykardia	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Poruchy ciev			
Hypertenzia	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Hypotenzia	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Lymfokéla	Menej časté	Menej časté	Menej časté
Žilová trombóza	Časté	Časté	Časté
Vazodilatácia	Časté	Časté	Veľmi časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			
Bronchiectázia	Menej časté	Menej časté	Menej časté
Kašeľ	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Dyspnoe	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Intersticiálna pľúcna choroba	Menej časté	Veľmi zriedkavé	Veľmi zriedkavé
Pleurálny výpotok	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Pľúcna fibróza	Veľmi zriedkavé	Menej časté	Menej časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu			
Abdominálna distenzia	Časté	Veľmi časté	Časté
Bolesť brucha	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Kolitída	Časté	Časté	Časté
Zápcha	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Znížená chuť do jedla	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Hnačka	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté

Nežiaduca reakcia na liek (MedDRA) Trieda orgánových systémov	Pacienti po transplantácii obličky n = 991	Pacienti po transplantácii pečene n = 277	Pacienti po transplantácii srdca n = 289
Dyspepsia	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Ezofagitída	Časté	Časté	Časté
Eruktácia	Menej časté	Menej časté	Časté
Flatulencia	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Gastritída	Časté	Časté	Časté
Gastrointestinálne krvácanie	Časté	Časté	Časté
Gastrointestinálny vred	Časté	Časté	Časté
Hyperplázia gingivy	Časté	Časté	Časté
Ileus	Časté	Časté	Časté
Vredy v ústach	Časté	Časté	Časté
Nauzea	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Pankreatitída	Menej časté	Časté	Menej časté
Stomatitída	Časté	Časté	Časté
Vracanie	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Poruchy imunitného systému			
Hypersenzitivita	Menej časté	Časté	Časté
Hypogamaglobulinémia	Menej časté	Veľmi zriedkavé	Veľmi zriedkavé
Poruchy pečene a žlčových ciest			
Zvýšená hladina alkalickej fosfatázy v krvi	Časté	Časté	Časté
Zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi	Časté	Menej časté	Veľmi časté
Zvýšené hladiny pečeňových enzýmov	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Hepatitída	Časté	Veľmi časté	Menej časté
Hyperbilirubinémia	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Žltacka	Menej časté	Časté	Časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva			
Akné	Časté	Časté	Veľmi časté
Alopécia	Časté	Časté	Časté
Vyrážka	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Hypertrofia kože	Časté	Časté	Veľmi časté
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			
Artralgia	Časté	Časté	Veľmi časté
Svalová slabosť	Časté	Časté	Veľmi časté
Poruchy obličiek a močových ciest			
Zvýšená hladina kreatinínu v krvi	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Zvýšená hladina urey v krvi	Menej časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Hematúria	Veľmi časté	Časté	Časté
Porucha funkcie obličiek	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			
Asténia	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Triaška	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté

Nežiaduca reakcia na liek (MedDRA) Trieda orgánových systémov	Pacienti po transplantácii obličky n = 991	Pacienti po transplantácii pečene n = 277	Pacienti po transplantácii srdca n = 289
Edém	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Hernia	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Nevolnosť	Časté	Časté	Časté
Bolesť	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Pyrexia	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté

Poznámka: 991 pacientov po transplantácii obličky (2 g /3 g CellCeptu denne), 289 pacientov po transplantácii srdca (3 g CellCeptu denne) a 277 pacientov po transplantácii pečene (2 g i.v./3 g perorálne podávaného CellCeptu denne) bolo liečených v štúdiách fázy III zameraných na prevenciu rejekcie.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Malignity

Pacienti liečení imunosupresívami vrátane kombinácie liekov zahŕňajúcej CellCept sú vystavení zvýšenému riziku vzniku lymfómov a iných nádorových ochorení, najmä kože (pozri časť 4.4). Údaje trojročného sledovania bezpečnosti u pacientov s obličkovým a srdcovým transplantátom neodhalili neočakávané zmeny vo výskyte nádorových ochorení v porovnaní s 1-ročnými údajmi. Pacienti s pečenným transplantátom boli sledovaní aspoň 1 rok, avšak menej ako 3 roky.

Infekcie

Všetci pacienti liečení imunosupresívami majú zvýšené riziko bakteriálnych, vírusových a hubových infekcií (niektoré z nich sa môžu skončiť fatálne) vrátane infekcií spôsobených oportunnými patogénmi a latentných reaktivovaných vírusových infekcií. Riziko sa zvyšuje s celkovou imunosupresívnou záťažou (pozri časť 4.4). Najzávažnejšie infekcie boli sepsa, peritonitída, meningitída, endokarditída, tuberkulóza a atypická mykobakteriálna infekcia. V kontrolovaných klinických štúdiách u pacientov sledovaných minimálne 1 rok po transplantácii obličky, srdca a pečene sa zistilo, že najčastejšími oportunnými infekciami u pacientov užívajúcich CellCept (2 g alebo 3 g denne) v kombinácii s inými imunosupresívami boli candida mucocutaneus, CMV virémia/syndróm a Herpes simplex. Percentuálny podiel pacientov s CMV virémiou/syndrómom bol 13,5 %. U pacientov liečených imunosupresívami vrátane CellCeptu boli hlásené prípady nefropatie súvisiacej s BK vírusom ako aj prípady progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie (PML) súvisiacej s JC vírusom.

Poruchy krvi a lymfatického systému

Cytopénie vrátane leukopénie, anémie, trombocytopénie a pancytopénie sú známymi rizikami súvisiacimi s mofetilmykofenolátom a môžu viesť alebo prispieť k výskytu infekcií a hemorágií (pozri časť 4.4). Hlásené boli agranulocytóza a neutropénia; preto sa odporúča pravidelné sledovanie pacientov užívajúcich CellCept (pozri časť 4.4). U pacientov liečených CellCeptom boli hlásené prípady aplastickej anémie a zlyhania funkcie kostnej drene, z ktorých niektoré boli fatálne. U pacientov liečených CellCeptom sa objavili prípady čistej aplázie červených krviniek (PRCA) (pozri časť 4.4).

U pacientov liečených CellCeptom sa objavili izolované prípady abnormálnej morfológie neutrofilov, vrátane získanej Pelgerovej-Huetovej anomálie. Tieto zmeny nie sú spájané s poškodenou funkciou neutrofilov. Pri hematologickom vyšetrení môžu tieto zmeny naznačovať „posun doľava“ v zrelosti neutrofilov, čo môže byť chybné interpretované ako prejav infekcie u imunosuprimovaných pacientov akými sú pacienti, ktorí dostávajú CellCept.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Najzávažnejšími poruchami gastrointestinálneho traktu boli tvorba vredov a krvácanie, ktoré sú známymi rizikami súvisiacimi s mofetilmykofenolátom. Počas pivotných klinických skúšaní boli často hlásené vredy v ústach, vredy pažeráka, žalúdka, dvanástnika a čreva, často komplikované krvácaním, ako aj hemateméza, meléna a hemoragické formy gastritídy a kolitídy. Najčastejšími poruchami gastrointestinálneho traktu však boli hnačka, nauzea a vracanie. Endoskopické vyšetrenie vykonané u pacientov s hnačkou súvisiacou s CellCeptom odhalilo izolované prípady atrofie črevných klkov (pozri časť 4.4).

Hypersenzitivita

Boli hlásené hypersenzitívne reakcie vrátane angioneurotického edému a anafylaktickej reakcie.

Stavy v gravidite, v šestonedelí a v perinatálnom období

U pacientok vystavených pôsobeniu mofetilmykofenolátu boli hlásené prípady spontánnych potratov, prevažne v prvom trimestri, pozri časť 4.6.

Vrodené poruchy

Po uvedení na trh boli u detí pacientov vystavených CellCeptom v kombinácii s inými imunosupresívami pozorované vrodené malformácie pozri časť 4.6.

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

U pacientov liečených CellCeptom v kombinácii s inými imunosupresívami boli hlásené izolované prípady intersticiálnej pľúcnej choroby a pľúcnej fibrózy, niektoré boli fatálne. U detí a dospelých boli hlásené aj prípady bronchiektázií.

Poruchy imunitného systému

U pacientov liečených CellCeptom v kombinácii s inými imunosupresívami bola hlásená hypogamaglobulinémia.

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Počas pivotných klinických skúšaní bol veľmi často hlásený edém vrátane periférneho edému, edému tváre a skrotálneho edému. Veľmi často bola hlásená aj muskuloskeletálna bolesť, napríklad myalgia a bolesť šije a chrbta.

Osobitné populácie

Pediatrická populácia

Typ a frekvencia nežiaducich reakcií v klinickej štúdií, ktorej sa zúčastnilo 92 pediatrických pacientov vo veku od 2 do 18 rokov, kde bol mofetilmykofenolát podávaný perorálne v dávke 600 mg/m² dvakrát denne, boli všeobecne podobné účinkom pozorovaným u dospelých pacientov, ktorí dostávali 1 g CellCeptom dvakrát denne. V porovnaní s dospelými sa však nasledujúce s liečbou súvisiace nežiaduce účinky vyskytli častejšie u pediatrických pacientov, najmä u detí vo veku do 6 rokov: hnačka, sepsa, leukopénia, anémia a infekcia.

Starší

U starších pacientov (≥ 65 rokov) môže vo všeobecnosti existovať zvýšené riziko výskytu nežiaducich reakcií spôsobených imunosupresiou. U starších pacientov užívajúcich CellCeptom v kombinácii s inými imunosupresívami môže existovať zvýšené riziko niektorých druhov infekcií (vrátane cytomegalovírusového invazívneho ochorenia tkaniva) a možného gastrointestinálneho krvácania a pľúcneho edému v porovnaní s mladšími jedincami.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Hlásenia o predávkovaní mofetilmykofenolátom sa získali z klinických štúdií a počas postmarketingových skúseností. V mnohých z týchto prípadov neboli hlásené žiadne nežiaduce udalosti. V tých prípadoch predávkovania, v ktorých boli hlásené nežiaduce udalosti, tieto udalosti spadajú do známeho bezpečnostného profilu lieku.

Očakáva sa, že predávkovanie mofetilmykofenolátom môže eventuálne viesť k nadmernému potlačeniu imunitného systému a k zvýšeniu vnímavosti pacienta voči infekčným ochoreniam a k útlmu kostnej drene (pozri časť 4.4). Ak sa vyvinie neutropénia, má sa prerušiť podávanie CellCeptu alebo znížiť dávka (pozri časť 4.4).

Nie je predpoklad, že hemodialýza odstráni klinicky významné množstvo MPA alebo MPAG. Sekvestranty žľových kyselín, napr. cholestyramín, môžu odstraňovať MPA znižovaním enterohepatálnej recirkulácie liečiva (pozri časť 5.2).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresívne látky, ATC kód: L04AA06

Mechanizmus účinku

Mofetilmykofenolát je 2-morfolinoetyléster MPA. MPA je účinným, selektívnym, nekompetitívnym a reverzibilným inhibítorom inozínmonofosfátdehydrogenázy, ktorý inhibuje *de novo* syntézu guanozínových nukleotidov bez inkorporácie do DNA. Vzhľadom na to, že proliferácia T- a B-lymfocytov významne závisí od *de novo* syntézy purínov, zatiaľ čo iné bunkové typy môžu využívať náhradné metabolické dráhy, MPA má silnejšie cytostatické účinky na lymfocyty ako na iné bunkové typy.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní sa mofetilmykofenolát rýchlo a značne vstrebáva a podrobuje sa úplnému presystémovému metabolizmu na aktívny metabolit MPA. Imunosupresívna aktivita CellCeptu koreluje s koncentraciami MPA, čo sa dokázalo potlačením akútnej rejeckie po transplantácii obličiek. Priemerná biologická dostupnosť perorálneho mofetilmykofenolátu hodnotená na základe AUC MPA je 94 % v porovnaní s intravenózne podaným mofetilmykofenolátom. Príjem potravy nemal žiadny vplyv na stupeň absorpcie (AUC MPA) mofetilmykofenolátu, ak sa liek podával pacientom po transplantácii obličiek v dávke 1,5 g BID. Avšak hodnota C_{max} MPA sa v prítomnosti potravy znížila o 40 %. Po perorálnom podaní mofetilmykofenolátu nie sú plazmatické hladiny systémovo merateľné.

Distribúcia

V dôsledku enterohepatálnej recirkulácie sa približne 6 - 12 hodín po podaní lieku pozorujú sekundárne zvýšenia plazmatickej koncentrácie MPA. Pri podaní lieku spoločne s cholestyramínom (4 g TID) dochádza približne ku 40 % zníženiu AUC MPA, čo poukazuje na významný stupeň enterohepatálnej recirkulácie lieku.

Pri klinicky významných koncentráciách je väzba MPA na plazmatický albumín 97 %.

Biotransformácia

MPA sa metabolizuje najmä prostredníctvom glukuronyltransferázy (izoformy UGT1A9) na inaktívny fenolový glukuronid MPA (MPAG). V podmienkach *in vivo* sa MPAG konvertuje späť na voľnú (neviazanú) MPA prostredníctvom enterohepatálnej recirkulácie. Tvorí sa tiež menej významný acylglukuronid (AcMPAG). AcMPAG je farmakologicky účinný a existuje podozrenie, že je zodpovedný za niektoré vedľajšie účinky MMF (hnačka, leukopénia).

Eliminácia

Do moču sa vylučuje zanedbateľné množstvo liečiva vo forme MPA (< 1 % dávky). Po perorálnom podaní rádioaktívne značeného mofetilmykofenolátu je zachytnosť podanej dávky úplná, pričom 93 % podanej dávky sa zachytilo v moči a 6 % v stolici. Prevažná časť (približne 87 %) podanej dávky sa vylučuje do moču vo forme MPAG.

Pri bežných klinických koncentráciách MPA a MPAG nie sú eliminované hemodialýzou. Avšak pri vysokých koncentráciách MPAG v plazme (> 100 µg/ml) sú hemodialýzou eliminované malé množstvá MPAG. Sekvestranty žľových kyselín, napr. cholestyramín, znižujú AUC MPA prostredníctvom interferencie s enterohepatálnou recirkuláciou liečiva (pozri časť 4.9). Vylučovanie MPA závisí od niekoľkých transportérov. Do vylučovania MPA sú zapojené polypeptidy transportujúce organické anióny (organic anion-transporting polypeptides - OATP) a proteín 2, s ktorým sa spája mnohopočetná lieková rezistencia (multidrug resistance-associated protein 2 - MRP2); izoformy OATP, MRP2 a proteín zodpovedný za rezistenciu pri rakovine prsníka (breast cancer resistance protein - BCRP) sú transportéry spájané s biliárnou exkréciou glukuronidov. Proteín 1, ktorý sa spája s mnohopočetnou liekovou rezistenciou (MDR1), je tiež schopný transportovať MPA, ale zdá sa, že jeho príspevok sa vzťahuje len na proces absorpcie. MPA a jej metabolity v obličkách silno interagujú s renálnymi transportérmi organických aniónov.

V bezprostrednom posttransplantačnom období (< 40 dní od transplantácie) sú priemerné hodnoty AUC MPA približne o 30 % nižšie a C_{max} približne o 40 % nižšie u pacientov po transplantácii obličiek, srdca a pečene v porovnaní s neskorým posttransplantačným obdobím (3 – 6 mesiacov od transplantácie).

Osobitné populácie

Porucha funkcie obličiek

V štúdií s jednorazovým podaním lieku (6 jedincov/skupina) boli priemerné hodnoty plazmatickej AUC MPA u pacientov so závažnou chronickou poruchou funkcie obličiek (glomerulárna filtrácia < 25 ml/min/1,73 m²) o 28 – 75 % vyššie ako u normálnych zdravých jedincov alebo jedincov s miernejšou poruchou funkcie obličiek. Priemerná hodnota AUC MPAG bola po jednorazovom podaní lieku jedincom so závažnou poruchou funkcie obličiek 3 – 6 x vyššia ako u jedincov s miernou poruchou funkcie obličiek alebo u normálnych zdravých jedincov. Tento fakt zodpovedá známemu spôsobu vylučovania MPAG obličkami. Štúdie s opakovaným podávaním mofetilmykofenolátu sa nevykonali u pacientov so závažnou chronickou poruchou funkcie obličiek. Nie sú dostupné údaje o pacientoch po transplantácii srdca alebo pečene so závažnou chronickou poruchou funkcie pečene.

Oneskorené obnovenie funkcie renálneho štetu

U pacientov s oneskoreným obnovením funkcie štetu po transplantácii obličiek bola priemerná hodnota AUC_{0-12 h} MPA porovnateľná s hodnotou u pacientov po transplantácii bez oneskoreného obnovenia funkcie štetu. Priemerná plazmatická hodnota AUC_{0-12 h} MPAG bola 2 – 3 x vyššia ako u pacientov po transplantácii bez oneskoreného obnovenia funkcie štetu. U pacientov s oneskoreným obnovením funkcie štetu obličky môže byť prechodné zvýšenie voľných frakcií a plazmatických koncentrácií MPA. Úprava dávky CellCeptu nie je nutná.

Porucha funkcie pečene

U dobrovoľníkov s alkoholickou cirhózou sa zistilo iba minimálne ovplyvnenie glukuronizačných procesov MPA v pečeni v dôsledku ochorenia parenchýmu pečene. Vplyv ochorenia pečene na tento proces pravdepodobne závisí od typu ochorenia. Avšak ochorenie pečene s prevahou postihnutia žľových ciest, ako je napríklad primárna biliárna cirhóza, môže preukázať iný vplyv.

Pediatrická populácia

Farmakokinetické parametre boli hodnotené u 49 pediatrických pacientov po transplantácii obličiek (vo veku 2 až 18 rokov), ktorým bol perorálne podávaný mofetilmykofenolát v dávke 600 mg/m² dvakrát denne. Pri podaní tejto dávky boli dosiahnuté hodnoty MPA AUC podobné ako u dospelých pacientov po transplantácii obličiek, ktorí dostávali CellCept v dávke 1 g dvakrát denne v bezprostrednom a neskorom posttransplantačnom období. Hodnoty AUC MPA v rôznych vekových skupinách boli podobné v bezprostrednom a neskorom posttransplantačnom období.

Starší

Farmakokinetika mofetilmykofenolátu a jeho metabolitov nebola zmenená u starších pacientov (≥ 65 rokov) v porovnaní s mladšími pacientmi, ktorí podstúpili transplantáciu.

Pacienti užívajúci perorálne kontraceptíva

Štúdiá súčasného podávania CellCeptu (1 g dvakrát denne) a kombinovaných perorálnych kontraceptív obsahujúcich etinylestradiol (0,02 mg až 0,04 mg) a levonorgestrel (0,05 mg až 0,15 mg), desogestrel (0,15 mg) alebo gestodén (0,05 až 0,10 mg) vykonaná u 18 žien (ktoré nepodstúpili transplantáciu a neužívali iné imunosupresíva) počas 3 po sebe nasledujúcich menštruačných cyklov, neukázala žiadny klinicky relevantný vplyv CellCeptu na zabránenie ovulácie perorálnymi kontraceptívami. Sérové hladiny LH, FSH a progesterónu neboli signifikantne ovplyvnené. Podávanie CellCeptu neovplyvnilo farmakokinetiku perorálnych kontraceptív (pozri tiež časť 4.5).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V experimentálnych modeloch mofetilmykofenolát nevykazoval karcinogénne účinky. Podanie najvyššej dávky lieku zvieratám v rámci štúdií karcinogenity viedlo približne k 2- až 3-násobnej systémovej expozícii (AUC alebo C_{max}) pozorovanej u pacientov po transplantácii obličiek, ktorí dostávali liek v odporúčanom klinickom dávkovaní 2 g/deň a k 1,3- až 2-násobnej systémovej expozícii (AUC alebo C_{max}) pozorovanej u pacientov po transplantácii srdca, ktorí dostávali liek v odporúčanom klinickom dávkovaní 3 g/deň.

Dva testy zamerané na genotoxicitu (*in vitro* skúšanie na myšacom lymfóme a *in vivo* mikronukleový test kostnej drene u myší) ukázali, že mofetilmykofenolát môže spôsobovať chromozómové aberácie. Tieto účinky môžu byť spojené s farmakodynamickým mechanizmom účinku, t.j. s inhibíciou syntézy nukleotidov v senzitivných bunkách. Ostatné *in vitro* testy na zisťovanie genových mutácií nepreukázali genotoxickú aktivitu.

Mofetilmykofenolát podávaný v perorálnych dávkach do 20 mg/kg/deň nemal žiadny vplyv na plodnosť samcov potkanov. Systémová expozícia po podaní tejto dávky predstavuje 2- až 3-násobok klinickej expozície pri odporúčanom klinickom dávkovaní 2 g/deň u pacientov po transplantácii obličiek a 1,3- až 2-násobok klinickej expozície pri odporúčanom klinickom dávkovaní 3 g/deň u pacientov po transplantácii srdca. V štúdiách zameraných na ovplyvnenie plodnosti a rozmnožovania u samičiek potkanov, perorálne dávky 4,5 mg/kg/deň spôsobovali vznik malformácií (vrátane anoftalmie, agnácie a hydrocefalu) u prvej generácie potomstva bez prítomnosti toxicity u matky. Systémová expozícia pri tejto dávke bola približne 0,5-násobkom klinickej expozície pri odporúčanom klinickom dávkovaní 2 g/deň u pacientov po transplantácii obličiek a približne 0,3-násobkom klinickej expozície pri odporúčanom klinickom dávkovaní 3 g/deň u pacientov po transplantácii srdca. Nezistil sa žiaden vplyv na plodnosť alebo parametre rozmnožovania u matiek alebo u nasledujúcej generácie.

V štúdiách na potkanoch a králikoch zameraných na teratogénnosť lieku boli opísané prípady resorpcie a malformácií plodu, ktoré sa vyskytli u potkanov po podaní dávky 6 mg/kg/deň (vrátane anoftalmie, agnácie a hydrocefalu) a u králikov po podaní dávky 90 mg/kg/deň (vrátane anomálií kardiovaskulárneho systému a obličiek ako je ektópia srdca, ektópia obličiek, diafragmatická a umbilikálna hernia), pričom u matky sa nezistili žiadne známky toxicity. Systémová expozícia pri tejto dávke je približne rovnaká alebo nižšia ako 0,5-násobok klinickej expozície pri odporúčanom klinickom dávkovaní 2 g/deň u pacientov po transplantácii obličiek a približne 0,3-násobok klinickej expozície pri odporúčanom klinickom dávkovaní 3 g/deň u pacientov po transplantácii srdca (pozri časť 4.6).

Najviac ovplyvnenými orgánmi v toxikologických štúdiách s mofetilmykofenolátom u potkanov, myší, psov a opíc boli hematopoetický a lymfatický systém. Tieto účinky sa prejavili pri systémovej expozícii, ktorá bola rovnaká alebo nižšia ako klinická expozícia pri odporúčanom dávkovaní 2 g/deň u pacientov po transplantácii obličiek. U psov boli pozorované nežiaduce účinky zo strany gastrointestinálneho traktu pri systémovej expozícii, ktorá bola rovnaká alebo nižšia ako klinická expozícia pri odporúčenej dávke. U opíc boli tiež po podaní najvyšších dávok (systémová expozícia rovnaká alebo vyššia ako klinická expozícia) pozorované nežiaduce účinky zo strany gastrointestinálneho traktu a obličiek prejavujúce sa dehydratáciou. Zdá sa, že neklinický profil toxicity mofetilmykofenolátu je v súlade s nežiaducimi účinkami pozorovanými v klinických štúdiách u ľudí. Tieto štúdie teraz poskytujú údaje o bezpečnosti lieku, ktoré predstavujú relevantnejšie údaje pre ľudskú populáciu (pozri časť 4.8).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

CellCept tablety

mikrokryštalická celulóza
povidón (K-90)
sodná soľ kroskarmelózy
stearan horečnatý

Obal tablety

hypromelóza
hyprolóza
oxid titaničitý (E171)
makrogol 400
hlinitý lak indigokarmínu (E132)
červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C. Uchovávajúte blister vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistrové pretlačovacie pásy z PVC/hliníkovej fólie.

CellCept 500 mg filmom obalené tablety: 1 balenie obsahuje 50 tabliet (v blistrovom balení po 10 tabliet)
multibalenie obsahujúce 150 (3 balenia po 50) tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/96/005/002 CellCept (50 tabliet)
EU/1/96/005/004 CellCept (multibalenie 150 (3x50) tabliet)

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 14. februára 1996
Dátum posledného predĺženia registrácie: 13. marca 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

- CellCept 500 mg prášok na infúzny koncentrát
- CellCept 1 g/5 ml prášok na perorálnu suspenziu:

Roche Pharma AG, Emil-Barrel-Str. 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Nemecko.

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

- CellCept 250 mg kapsuly
- CellCept 500 mg filmom obalené tablety

Roche Pharma AG, Emil-Barrel-Str. 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Nemecko.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- Plán riadenia rizík (RMP)

Neaplikovateľné.

- Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizíka

Držiteľ rozhodnutia o registrácii (MAH) musí mať národnou autoritou odsúhlasený obsah a formát edukačného programu a následný dotazník o tehotenstve, vrátane prostriedkov komunikácie, spôsobu distribúcie a akékoľvek iné aspekty programu. Cieľom edukačného programu je zabezpečiť, aby si zdravotnícki pracovníci aj pacienti boli vedomí teratogenity a mutagenity, potreby vyšetrenia gravidity pred začiatkom liečby CellCeptom, požiadaviek na používanie antikoncepcie pre pacientov aj pacientky a poučiť ich o tom, čo robiť v prípade gravidity v priebehu liečby CellCeptom.

MAH musí zabezpečiť, že v každom členskom štáte, kde je CellCept dostupný na trhu, všetci zdravotnícki pracovníci a pacienti, u ktorých je predpoklad predpisania, vydania a používania lieku, obdržia nasledovný edukačný balík:

- Edukačný materiál pre lekára
- Informačný balík pre pacienta

Edukačný materiál pre zdravotníckeho pracovníka má obsahovať:

- Súhrn charakteristických vlastností lieku
- Príručku pre zdravotníckych pracovníkov

Informačný balík pre pacienta má obsahovať:

- Písomnú informáciu pre pacienta
- Príručku pre pacienta

Edukačné materiály majú obsahovať nasledovné kľúčové zložky:

Majú sa vydať samostatné príručky pre zdravotníckych pracovníkov a pre pacientov. Text pre pacientov má byť adekvátne rozdelený na text pre mužov a pre ženy. Príručky majú zahŕňať nasledovné časti:

- Úvodná časť každej príručky bude čitateľa informovať, že účelom príručky je informovať o nutnosti zabrániť expozícii plodu a minimalizovanie rizika vrodených malformácií a potratu, ktoré sú spojené s mofetilmykofenolátom. Vysvetlí tiež, že napriek tomu, že táto príručka je veľmi dôležitá, neposkytuje úplné informácie o mofetilmykofenoláte, a že SPC (zdravotnícki pracovníci) a informácia pre pacienta (pacienti), ktoré sú dodávané súčasne s liekom, musia byť tiež starostlivo prečítané.
- Základné informácie o teratogenite a mutagenite mofetilmykofenolátu u ľudí. Táto časť poskytne dôležité základné informácie týkajúce sa teratogenity a mutagenity mofetilmykofenolátu. Poskytne detaily o povahe a rozsahu rizika, v súlade s informáciami uvedenými v SPC. Informácie poskytnuté v tejto časti umožnia správne porozumenie rizika a vysvetlia nutnosť opatrení na zabránenie otehotneniu. Príručka tiež uvedie, že pacienti nesmú poskytnúť liek žiadnej inej osobe.
- Poradenstvo pre pacientov: Táto časť zdôrazní dôležitosť dôkladného, informatívneho a neustáleho dialógu medzi pacientom a zdravotníckym pracovníkom v oblasti rizika gravidity spojeného s mofetilmykofenolátom a náležitej stratégie na minimalizáciu rizika, vrátane alternatívneho výberu liečby, ak to bude vhodné. Potreba plánovania tehotenstva bude zdôraznená.
- Nevyhnutnosť zabrániť expozícii plodu: Požiadavky na antikoncepciu u pacientov vo fertilnom veku pred liečbou, počas a po liečbe mofetilmykofenolátom. Požiadavky na antikoncepciu u sexuálne aktívnych pacientov - mužov (vrátane pacientov po vazektómii) a pacientok vo fertilnom veku budú vysvetlené. Zreteľne sa uvedie nutnosť antikoncepcie pred liečbou, počas a po liečbe mofetilmykofenolátom, vrátane detailov trvania obdobia po ukončení liečby, počas ktorého bude nutné antikoncepciu používať.

Okrem toho má text, ktorý sa vzťahuje na ženy, vysvetliť požiadavky na vyšetrenie tehotenstva pred a počas liečby mofetilmykofenolátom; vrátane odporúčania na dve vyšetrenia gravidity s negatívnym výsledkom pred začatím liečby a dôležitosť správneho naplánovania týchto vyšetrení. Rovnako bude vysvetlená potreba následného vyšetrenia gravidity počas liečby.

- Odporúčanie, že pacienti nesmú darovať krv v priebehu liečby a po dobu najmenej 6 týždňov po ukončení liečby mykofenolátom. Navyše, muži nesmú darovať spermie v priebehu liečby alebo 90 dní od ukončenia liečby mykofenolátom.
- Odporúčanie na opatrenie v prípade otehotnenia alebo podozrenia na otehotnenie v priebehu liečby mofetilmykofenolátom alebo krátko po jej ukončení. Pacienti budú informovaní o tom, že nesmú ukončiť liečbu mofetilmykofenolátom, ale budú musieť okamžite kontaktovať lekára. Vysvetlí sa, že na základe zhodnotenia individuálneho pomeru prínosu a rizika, na základe rozhovoru ošetrojúceho lekára a pacienta, bude posúdený a riešený každý individuálny prípad.

Okrem toho bude národnou autoritou odsúhlasený text tehotenského dotazníka, vrátane uvedenia detailov expozície počas tehotenstva, s uvedením dátumu a dávky, trvania liečby pred a počas tehotenstva; súbežne užívané lieky; známe teratogénne riziko a úplné detaily vrodených malformácií.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUEKA

1. NÁZOV LIEKU

CellCept 250 mg kapsuly
mofetilmykofenolát

2. LIEČIVO

Každá kapsula obsahuje 250 mg mofetilmykofenolátu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

100 tvrdých kapsúl
300 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa
Na vnútorné použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

S kapsulami zaobchádzajte opatrne
Neotvárajte alebo nedrvtvte kapsuly a nevdychujte prášok z vnútra kapsúl a zabráňte jeho styku s pokožkou

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/96/005/001 100 tvrdých kapsúl
EU/1/96/005/003 300 tvrdých kapsúl

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

celcept 250 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUEKA MULTIBALENIA (VRÁTANE BLUE BOXU)

1. NÁZOV LIEKU

CellCept 250 mg kapsuly
mofetilmykofenolát

2. LIEČIVO

Každá kapsula obsahuje 250 mg mofetilmykofenolátu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Multibalenie: 300 (3 balenia po 100) tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa
Na vnútorné použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

S kapsulami zaobchádzajte opatrne
Neotvárajte alebo nedrvtvte kapsuly a nevdychujte prášok z vnútra kapsúl a zabráňte jeho styku s pokožkou

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/96/005/007

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

cellcept 250 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

VNÚTORNÁ ŠKATUĽKA MULTIBALENIA (BEZ BLUE BOXU)

1. NÁZOV LIEKU

CellCept 250 mg kapsuly
mofetilmykofenolát

2. LIEČIVO

Každá kapsula obsahuje 250 mg mofetilmykofenolátu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

100 tvrdých kapsúl. Jednotlivé časti multibalenia sa nemôžu predávať samostatne.

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa
Na vnútorné použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

S kapsulami zaobchádzajte opatrne
Neotvárajte alebo nedrvtvte kapsuly a nevdychujte prášok z vnútra kapsúl a zabráňte jeho styku s pokožkou

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/96/005/007

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

cellcept 250 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH
ALEBO STRIPOCH**

BLISTROVÁ FÓLIA

1. NÁZOV LIEKU

CellCept 250 mg kapsuly
mofetilmykofenolát

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Roche Registration GmbH

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUEKA

1. NÁZOV LIEKU

CellCept 500 mg prášok na infúzny koncentrát
mofetilmkofenolát

2. LIEČIVO

Každá injekčná liekovka obsahuje 500 mg mofetilmkofenolátu vo forme hydrochloridu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Tiež obsahuje polysorbát 80, kyselinu citrónovú, kyselinu chlorovodíkovú a chlorid sodný.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

4 injekčné liekovky

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa
Len na intravenózne použitie
Pred použitím rozpustite a zried'te

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

Chráňte pokožku pred priamym kontaktom s infúznym roztokom

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Čas použiteľnosti po zriedení: 3 hodiny

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/96/005/005

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
OZNAČENIE INJEKČNEJ LIEKOVKY**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

CellCept 500 mg prášok na infúzny koncentrát
mofetilmykofenolát

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Len na intravenózne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH
JEDNOTKÁCH**

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

CellCept 1 g/5 ml prášok na perorálnu suspenziu
mofetilmykofenolát

2. LIEČIVO

1 fľaša obsahuje 35 mg mofetilmykofenolátu v 110 g prášku na perorálnu suspenziu.
5 ml zriedenej suspenzie obsahuje 1 g mofetilmykofenolátu.
Použiteľný objem zriedenej suspenzie je 160-165 ml

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Tiež obsahuje aspartám (E951) a metylparabén (E218).

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na perorálnu suspenziu
1 fľaša, 1 nástavec na fľašu a 2 perorálne dávkovače

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa
Na vnútorné použitie po príprave

Pred použitím fľašu pretrepať

Odporúča sa, aby suspenziu pred vydaním pacientovi pripravil lekárnik

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajújte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

Nevdychujte prášok pred pripravením suspenzie a zabráňte jeho styku s pokožkou
Zabráňte styku zriedenej suspenzie s pokožkou

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Čas použiteľnosti po zriedení: 2 mesiace

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/96/005/006

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

cellcept 1 g/5 ml

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

ŠTÍTOK NA FĽAŠI

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

CellCept 1 g/5 ml prášok na perorálnu suspenziu
mofetilmykofenolát

2. LIEČIVO

1 fľaša obsahuje 35 mg mofetilmykofenolátu v 110 g prášku na perorálnu suspenziu.
5 ml zriedenej suspenzie obsahuje 1 g mofetilmykofenolátu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Tiež obsahuje aspartám (E951) a metylparabén (E218).

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na perorálnu suspenziu

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa
Na vnútorné použitie po príprave

Pred použitím fľašu pretrepať

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

Nevdychujte prášok pred zriedením suspenzie a zabráňte jeho styku s pokožkou
Zabráňte styku zriedenej suspenzie s pokožkou

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Čas použiteľnosti po zriedení: 2 mesiace

Použiteľné do

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/96/005/006

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUEKA

1. NÁZOV LIEKU

CellCept 500 mg filmom obalené tablety
mofetilmykofenolát

2. LIEČIVO

Každá tableta obsahuje 500 mg mofetilmykofenolátu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

50 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa
Na vnútorné použitie
Tablety nedrvtvte

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

S tabletami zaobchádzajte opatrne

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C
Blister uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/96/005/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

cellcept 500 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUEKA MULTIBALENIA (VRÁTANE BLUE BOXU)

1. NÁZOV LIEKU

CellCept 500 mg filmom obalené tablety
mofetilmykofenolát

2. LIEČIVO

Každá tableta obsahuje 500 mg mofetilmykofenolátu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Multibalenie: 150 (3 balenia po 50) filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa
Na vnútorné použitie
Tablety nedrvtvte

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

S tabletami zaobchádzajte opatrne

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C
Blister uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/96/005/004

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

cellcept 500 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VNÚTORNÁ ŠKATUĽKA MULTIBALENIA (BEZ BLUE BOXU)

1. NÁZOV LIEKU

CellCept 500 mg filmom obalené tablety
mofetilmykofenolát

2. LIEČIVO

Každá tableta obsahuje 500 mg mofetilmykofenolátu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

50 filmom obalených tabliet. Jednotlivé časti multibalenia sa nemôžu predávať samostatne.

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa
Na vnútorné použitie
Tablety nedrvt

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

S tabletami zaobchádzajte opatrne

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C
Blister uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/96/005/004

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

cellcept 500 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH
ALEBO STRIPOCH**

BLISTROVÁ FÓLIA

1. NÁZOV LIEKU

CellCept 500 mg tablety
mofetilmykofenolát

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Roche Registration GmbH

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

CellCept 250 mg kapsuly mofetilmykofenolát

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je CellCept a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete CellCept
3. Ako užívať CellCept
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať CellCept
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je CellCept a na čo sa používa

Úplný názov vášho lieku je CellCept 250 mg kapsuly.

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa používa skrátený názov CellCept.

CellCept obsahuje mofetilmykofenolát.

- Patrí do skupiny liekov nazývaných „imunosupresíva“.

CellCept sa užíva na prevenciu odvrhnutia transplantovaného orgánu vašim organizmom:

- Obličky, srdca alebo pečene.

CellCept sa má užívať spolu s inými liekmi:

- Cyklosporínom a kortikosteroidmi.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete CellCept

UPOZORNENIE

Mykofenolát spôsobuje vrodené vývojové chyby alebo smrť plodu. Ak ste žena, ktorá môže otehotnieť, musíte si pred začatím liečby urobiť tehotenský test, ktorý musí byť negatívny a zároveň musíte dodržiavať pokyny vášho lekára týkajúce sa antikoncepcie.

Váš lekár vás bude informovať a poskytne vám písomnú informáciu, týkajúcu sa predovšetkým účinkov mykofenolátu na nenarodené deti. Pozorne si prečítajte informácie a riadte sa pokynmi. Ak týmto pokynom úplne nerozumiete, prosím, požiadajte svojho lekára o opätovné vysvetlenie skôr, ako začnete užívať mykofenolát. Prečítajte si tiež ďalšie informácie v tomto bode pod nadpismi „Upozornenia a opatrenia“ a „Tehotenstvo a dojenie“.

Neužívajte CellCept:

- ak ste alergický (precitlivený) na mofetilmykofenolát, kyselinu mykofenolovú alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak ste žena, ktorá môže otehotnieť a nemali ste pred prvým predpísaním lieku negatívny tehotenský test, pretože mykofenolát spôsobuje vrodené vývojové chyby alebo smrť plodu,
- ak ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť alebo si myslíte, že by ste mohli byť tehotná,
- ak nepoužívate účinnú antikoncepciu (pozri Tehotenstvo, antikoncepcia a dojčenie),
- ak dojdete.

Neužívajte tento liek, ak sa vás týka ktorýkoľvek z vyššie uvedených bodov. Ak si nie ste istý, pred užitím CellCeptu sa poraďte so svojim lekárom alebo lekárnikom.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete liečbu CellCeptom, obráťte sa na svojho lekára:

- ak máte príznaky infekcie, ako je horúčka alebo bolesť hrdla
- ak máte akékoľvek neočakávané modriny alebo krvácanie
- ak ste mali v minulosti problém s tráviacim systémom ako je žalúdočný vred
- ak plánujete otehotnieť alebo ak otehotníte, keď vy alebo váš partner užívate CellCept

Ak sa vás týka ktorýkoľvek z vyššie uvedených bodov (alebo si nie ste istý), pred začatím liečby CellCeptom sa ihneď poraďte so svojim lekárom.

Vplyv slnečného žiarenia

CellCept znižuje obranyschopnosť vášho tela. Následkom toho je zvýšené riziko rakoviny kože.

Obmedzte množstvo slnečného svetla a UV žiarenia, ktorému sa vystavujete. A to:

- nosením ochranného oblečenia, ktoré pokrýva aj vašu hlavu, krk, ramená a nohy
- používaním opaľovacích krémov s vysokým ochranným faktorom.

Iné lieky a CellCept

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Patria medzi ne aj lieky dostupné bez lekárskeho predpisu, ako sú rastlinné prípravky. Je to preto, že CellCept môže ovplyvňovať spôsob účinku niektorých iných liekov. Takisto iné lieky môžu ovplyvňovať spôsob účinku CellCeptu.

Pred začatím liečby CellCeptom povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, predovšetkým ak užívate ktorýkoľvek z nasledujúcich liekov:

- azatioprín alebo iné lieky, ktoré potláčajú váš imunitný systém – podávané po transplantácii
- cholestyramín – používaný na liečbu vysokej hladiny cholesterolu
- rifampicín – antibiotikum používané na prevenciu a liečbu infekcií, ako je tuberkulóza (TBC)
- antacidá alebo inhibítory protónovej pumpy – používané na problémy, ako je porucha trávenia, vyvolané kyselinou vo vašom žalúdku
- viazače fosfátov – používané osobami s chronickým zlyhaním obličiek na zníženie množstva fosfátov, ktoré sa vstrebávajú do krvi
- antibiotiká – používané na liečbu bakteriálnych infekcií
- isavukonazol – používaný na liečbu plesňových infekcií
- telmisartan – používaný na liečbu vysokého krvného tlaku.

Vakcíny

Ak počas užívania CellCeptu musíte ísť na očkovanie (živou vakcínou), porozprávajte sa najprv so svojim lekárom alebo lekárnikom. Váš lekár vám poradí, ktoré vakcíny môžete dostať.

V priebehu liečby CellCeptom a najmenej 6 týždňov po ukončení liečby nesmiete darovať krv. Muži nesmú v priebehu liečby CellCeptom a po dobu najmenej 90 dní od ukončenia liečby darovať spermie.

CellCept a jedlo a nápoje

Užívanie jedla a nápojov nemá vplyv na liečbu CellCeptom.

Tehotenstvo, antikoncepcia a dojčenie

Antikoncepcia u žien, ktoré užívajú CellCept

Ak ste žena, ktorá môže otehotnieť, musíte používať účinnú metódu antikoncepcie. A to:

- pred začiatkom liečby CellCeptom
- počas celej liečby CellCeptom
- po dobu 6 týždňov po ukončení užívania CellCeptu.

Porozprávajte sa so svojim lekárom o najvhodnejšom spôsobe antikoncepcie pre vás. Bude to závisieť od vašej individuálnej situácie. Je lepšie používať dve metódy antikoncepcie, pretože to zníži riziko neplánovaného tehotenstva. **Kontaktujte svojho lekára ihneď, ak je to možné, alebo ak si myslíte, že zlyhala antikoncepcia alebo ste si zabudli zobrať antikoncepčnú tabletu.**

Ste ženou, ktorá nemôže otehotnieť, ak pre vás platí niektorý z nasledujúcich bodov:

- ste po menopauze, tzn. máte aspoň 50 rokov a vaša posledná menštruácia bola viac než pred rokom (ak ste prestali mať menštruáciu v dôsledku liečby rakoviny, ešte stále je možnosť, že by ste mohli otehotnieť)
- boli vám chirurgicky odstránené vajíčkovody a oba vaječníky (bilaterálna salpingo-ooforektómia)
- vaša maternica (uterus) bola chirurgicky odstránená (hysterektómia)
- vaše vaječníky už nepracujú (predčasné zlyhanie vaječníkov, ktoré bolo potvrdené špecialistom – gynekológom)
- narodili ste sa s niektorým z nasledujúcich zriedkavých ochorení, ktoré znemožňujú otehotnenie: genotyp XY, Turnerov syndróm alebo agéza maternice
- ste dieťa alebo dospievajúca mladá žena, ktorá ešte nemala menštruáciu.

Antikoncepcia u mužov užívajúcich CellCept

Dostupné údaje nepoukazujú na zvýšené riziko malformácií (poruchy vývinu plodu) alebo potratu, ak otec užíva mykofenolát. Riziko sa však nedá úplne vylúčiť. Ako preventívne opatrenie sa odporúča, aby ste vy alebo vaša partnerka používali spoľahlivú antikoncepciu počas liečby a 90 dní po ukončení užívania CellCeptu.

Ak plánujete mať dieťa, váš lekár sa s vami porozpráva o možných rizikách a alternatívnej liečbe.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná, alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek. Váš lekár sa s vami porozpráva o rizikách v prípade tehotnosti a iných možnostiach liečby na prevenciu odmietnutia transplantovaného orgánu, ak:

- plánujete otehotnieť
- ste nedostali menštruáciu alebo máte nezvyčajné menštruačné krvácanie alebo predpokladáte, že ste tehotná
- ste mali pohlavný styk bez použitia účinnej antikoncepcie.

Ak otehotníte počas liečby mykofenolátom, musíte ihneď informovať vášho lekára. Pokračujte však v užívaní CellCeptu, pokiaľ nenavštívite lekára.

Tehotenstvo

Mykofenolát spôsobuje veľmi časté potraty (50 %) a závažné vrodené poruchy (23 - 27 %) u nenarodeného dieťa. Prípady, ktoré boli hlásené, zahŕňali napríklad anomálie uší, očí, tváre (rázštep pery/podnebia), anomálie vývoja prstov, srdca, pažeráka (trubica, ktorá spája hrdlo so žalúdkom), obličiek a nervového systému (napr. spina bifida = čo je stav, keď nedôjde k správne mu vývoju kostí chrbtice). Vaše dieťa môže trpieť jedným alebo viacerými týmito poškodeniami.

Ak ste žena, ktorá môže otehotnieť, musíte si pred začatím liečby urobiť tehotenský test, ktorý musí byť negatívny a zároveň musíte dodržiavať pokyny vášho lekára týkajúce sa antikoncepcie. Pred začatím liečby môže váš lekár vyžadovať viac ako len jeden test, aby sa uistil, že nie ste tehotná.

Dojčenie

Ak dojčíte, neužívajte CellCept. Je to preto, že malé množstvá lieku môžu prestupovať do materského mlieka.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

CellCept má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať nástroje alebo stroje.

Ak pocítujete ospalosť, otupenosť alebo zmätenosť, poraďte sa so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou a neved'te vozidlá ani neobsluhujte nástroje alebo stroje, pokým sa nebudete cítiť lepšie.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej kapsule, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať CellCept

Vždy užívajte CellCept presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Akú dávku treba užívať

Množstvo, ktoré máte užívať, závisí od typu transplantátu, ktorý máte. Zvyčajné dávky sú uvedené nižšie. Liečba bude pokračovať tak dlho, ako to bude potrebné na zabránenie odmietnutia vášho transplantovaného orgánu.

Transplantácia obličiek

Dospelí

- Prvá dávka lieku sa podáva v priebehu 3 dní po transplantácii.
- Denná dávka je 8 kapsúl (2 g liečiva), ktoré sa užívajú v 2 oddelených dávkach.
- Užite 4 kapsuly ráno a potom 4 kapsuly večer.

Deti (od 2 do 18 rokov)

- Podávaná dávka sa mení v závislosti od veľkosti dieťaťa.
- Váš lekár rozhodne o najvhodnejšej dávke v závislosti od výšky a hmotnosti dieťaťa (plochy povrchu tela - meranej v štvorcových metroch alebo „m²“). Odporúčaná dávka je 600 mg/m² dvakrát denne.

Transplantácia srdca

Dospelí

- Prvá dávka lieku sa podáva v priebehu 5 dní po transplantácii.
- Denná dávka je 12 kapsúl (3 g liečiva), ktoré sa užívajú v 2 oddelených dávkach.
- Užite 6 kapsúl ráno a potom 6 kapsúl večer.

Deti

- Nie sú dostupné žiadne údaje o použití CellCeptu u detí po transplantácii srdca.

Transplantácia pečene

Dospelí

- Prvá dávka CellCeptu na vnútorné užitie vám bude podaná najmenej 4 dni po transplantácii a keď budete schopný prehltať lieky.
- Denná dávka je 12 kapsúl (3 g liečiva), ktoré sa užívajú v 2 oddelených dávkach.
- Užite 6 kapsúl ráno a potom 6 kapsúl večer.

Deti

- Nie sú dostupné žiadne údaje o použití CellCeptu u detí po transplantácii pečene.

Užívanie lieku

Kapsuly prehltajte celé a zapite pohárom vody

- Kapsuly nelámate alebo nedrvíte
- Neužívajte kapsuly, ktoré boli zlomením otvorené alebo rozštiepené.

Dávajte pozor, aby sa prášok z vnútra poškodenej kapsuly nedostal do očí alebo úst.

- Ak k tomu dôjde, vypláchnite si ich veľkým množstvom čistej vody.

Dávajte pozor, aby sa prášok z vnútra poškodenej kapsuly nedostal na vašu kožu.

- Ak k tomu dôjde, miesto si dôkladne umyte mydlom a vodou.

Ak užijete viac CellCeptu, ako máte

Ak užijete viac CellCeptu, ako máte, poraďte sa so svojím lekárom alebo okamžite navštívte nemocnicu. Urobte tak aj v prípade, že niekto iný náhodne užije váš liek. Balenie lieku si vezmite so sebou.

Ak zabudnete užiť CellCept

V prípade, že zabudnete užiť svoj liek, užite ho akonáhle si naň spomeniete. Potom pokračujte v jeho užívaní v zvyčajných intervaloch. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať CellCept

Neprestaňte užívať CellCept, až kým vám ho lekár nevysadí. Ak ukončíte vašu liečbu, môže sa zvýšiť možnosť odvrhnutia vášho transplantovaného orgánu.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich závažných vedľajších účinkov, okamžite sa porozprávajte s lekárom – možno budete potrebovať okamžitú liečbu:

- máte príznaky infekcie, ako je horúčka alebo bolesť hrdla
- máte akékoľvek neočakávané modriny alebo krvácanie
- máte vyrážku, opuch tváre, pier, jazyka alebo hrdla, s ťažkosťami pri dýchaní – možno máte závažnú alergickú reakciu na liek (ako je anafylaxia, angioedém).

Zvyčajné problémy

Medzi najčastejšie problémy patrí hnačka, menej bielych alebo červených krviniek v krvi, infekcia a vracanie. Váš lekár vám bude pravidelne robiť krvné testy kvôli kontrole zmien:

- počtu krviniek alebo prejavov infekcií.

Deti sú viac ako dospelí náchylné na niektoré vedľajšie účinky. Medzi ne patrí hnačka, infekcie, menej bielych a menej červených krviniek v krvi.

Boj proti infekciám

CellCept znižuje obranyschopnosť vášho organizmu. Je to kvôli prevencii odvrhnutia transplantátu. V dôsledku toho váš organizmus nebude tak úspešný v boji proti infekciám. To znamená, že môžete mať častejší výskyt infekčných ochorení ako obvyčajne. Medzi ne patria infekcie mozgu, kože, ústnej dutiny, žalúdka a čreva, pľúc a močového traktu.

Rakovina lymfatických uzlín a kože

Medzi pacientmi užívajúcimi tento typ lieku (imunosupresívum) sa môže vyskytnúť veľmi malý počet pacientov, u ktorých sa rozvinie rakovina lymfatických tkanív a kože.

Celkové vedľajšie účinky

Môžu sa u vás objaviť celkové vedľajšie účinky ovplyvňujúce telo ako celok. Medzi ne patria závažné alergické reakcie (ako anafylaxia, angioedém), horúčka, pocit veľkej únavy, problémy so spánkom, bolesti (napríklad žalúdka, hrudníka, kĺbov alebo svalov), bolesť hlavy, symptómy podobné chrípke a opuch.

Z iných vedľajších účinkov sa môžu vyskytovať nasledovné:

Kožné problémy, ako sú:

- akné, opar na perách, pásový opar, vypadávanie vlasov, vyrážka, svrbenie.

Problémy s močovým traktom, ako sú:

- krv v moči.

Problémy s tráviacim systémom a ústami, ako sú:

- opuch ďasien a vriedky v ústnej dutine
- zápal pankreasu, hrubého čreva alebo žalúdka
- žalúdočno-črevné poruchy vrátane krvácania
- porucha pečene
- hnačka, zápcha, nevoľnosť, porucha trávenia, strata chuti do jedla, plynatosť.

Problémy s nervovým systémom, ako sú:

- pocit závratu, ospalosti alebo otupenosti
- tras, svalové kŕče, kŕče
- pocit úzkosti alebo depresie, zmeny nálady alebo myslenia.

Problémy so srdcom a krvnými cievami, ako sú:

- zmeny krvného tlaku, zrýchlený tlkot srdca a rozšírenie krvných ciev.

Problémy s pľúcami, ako sú:

- zápal pľúc, zápal priedušiek
- plytké dýchanie, kašeľ, ktoré môžu byť spôsobené bronchiektáziami (stav, pri ktorom sú priedušky nezvyčajne rozšírené) alebo pľúcnou fibrózou (zjazvenie pľúcneho tkaniva). Ak u vás vznikne pretrvávajúci kašeľ alebo dýchavičnosť, poraďte sa so svojím lekárom.
- tekutina v pľúcach alebo v hrudi
- problémy s prínosovými dutinami.

Ďalšie problémy, ako sú:

- zníženie hmotnosti, dna, vysoká hladina cukru v krvi, krvácanie, podliatina.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárničku. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v **Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Cellcept

- Tento liek uchovávajú mimo dohľadu a dosahu detí.
- Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli po (EXP).
- Uchovávajú pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.
- Uchovávajú vo vonkajšom obale na ochranu pred vlhkosťou.
- Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo CellCept obsahuje

- Liečivo je mofetilmifykofanolát.
- Ďalšie zložky sú:
 - CellCept kapsuly: predželatínovaný kukuričný škrob, sodná soľ kroskarmelózy, povidón (K-90), stearan horečnatý
 - Obal kapsuly: želatína, indigokarmín (E132), žltý oxid železitý (E172), červený oxid železitý (E172), oxid titaničitý (E171), čierny oxid železitý (E172), hydroxid draselný, šelak.

Ako vyzerá CellCept a obsah balenia

- CellCept kapsuly sú oválneho tvaru s jedným koncom modrým a druhým hnedým. Na viečku kapsuly majú čierny nápis „CellCept 250“ a na tele kapsuly čierny nápis „Roche“.
- Sú dostupné v škatuli po 100 alebo 300 kapsúl (obidve v blistrovom balení po 10) alebo ako multibalenie obsahujúce 300 kapsúl (3 balenia po 100).

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca zodpovedný za uvoľnenie šarže

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

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

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 4722 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 7 039831

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>

Písomná informácia pre používateľa

CellCept 500 mg prášok na infúzny koncentrát mofetilmykofenolát

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je CellCept a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete CellCept
3. Ako používať CellCept
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať CellCept
6. Obsah balenia a ďalšie informácie
7. Príprava lieku

1. Čo je CellCept a na čo sa používa

Úplný názov vášho lieku je CellCept 500 mg prášok na infúzny koncentrát.

- V tejto písomnej informácii pre používateľa sa používa skrátený názov CellCept.

CellCept obsahuje mofetilmykofenolát.

- Patrí do skupiny liekov nazývaných „imunosupresíva“.

CellCept sa používa na prevenciu odvrhnutia transplantovaného orgánu vašim organizmom.

- Obličky alebo pečene.

CellCept sa má používať spolu s inými liekmi:

- Cyklosporínom a kortikosteroidmi.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú CellCept

UPOZORNENIE

Mykofenolát spôsobuje vrodené vývojové chyby alebo smrť plodu. Ak ste žena, ktorá môže otehotnieť, musíte si pred začatím liečby urobiť tehotenský test, ktorý musí byť negatívny a zároveň musíte dodržiavať pokyny vášho lekára týkajúce sa antikoncepcie.

Váš lekár vás bude informovať a poskytne vám písomnú informáciu, týkajúcu sa predovšetkým účinkov mykofenolátu na nenarodené deti. Pozorne si prečítajte informácie a riadte sa pokynmi. Ak týmto pokynom úplne nerozumiете, prosím, požiadajte svojho lekára o opätovné vysvetlenie, skôr ako začnete užívať mykofenolát. Prečítajte si tiež ďalšie informácie v tomto bode pod nadpismi „Upozornenia a opatrenia“ a „Tehotenstvo a dojčenie“.

CellCept vám nesmie byť podaný:

- ak ste alergický (precitlivý) na mofetilmykofenolát, kyselinu mykofenolovú, polysorbát 80 alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak ste žena, ktorá môže otehotnieť a nemali ste pred prvým predpísaním lieku negatívny tehotenský test, pretože mykofenolát spôsobuje vrodené vývojové chyby alebo smrť plodu,
- ak ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť alebo si myslíte, že by ste mohli byť tehotná,
- ak nepoužívate účinnú antikoncepciu (pozri Tehotenstvo, antikoncepcia a dojčenie),
- ak dojčíte.

Tento liek vám nesmie byť podaný, ak sa vás týka ktorýkoľvek z vyššie uvedených bodov. Ak si nie ste istý, pred aplikáciou CellCeptu sa poraďte so svojim lekárom alebo zdravotnou sestrou.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete liečbu CellCeptom, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru:

- ak máte príznaky infekcie, ako je horúčka alebo bolesť hrdla
- ak máte akékoľvek neočakávané modriny alebo krvácanie
- ak ste mali v minulosti problém s tráviacim systémom ako je žalúdočný vred
- ak plánujete otehotnieť alebo ak otehotníte, keď vy alebo váš partner používate CellCept

Ak sa vás týka ktorýkoľvek z vyššie uvedených bodov (alebo si nie ste istý), pred začatím liečby CellCeptom sa ihneď poraďte so svojim lekárom alebo zdravotnou sestrou.

Vplyv slnečného žiarenia

CellCept znižuje obranyschopnosť vášho tela. Následkom toho je zvýšené riziko rakoviny kože.

Obmedzte množstvo slnečného svetla a UV žiarenia, ktorému sa vystavujete. A to:

- nosením ochranného oblečenia, ktoré pokrýva aj vašu hlavu, krk, ramená a nohy
- používaním opaľovacích krémov s vysokým ochranným faktorom.

Iné lieky a CellCept

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestře. Patria medzi ne aj lieky dostupné bez lekárskeho predpisu, ako sú rastlinné prípravky. Je to preto, že CellCept môže ovplyvňovať spôsob účinku niektorých iných liekov. Takisto iné lieky môžu ovplyvňovať spôsob účinku CellCeptu.

Pred začatím liečby CellCeptom povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestře, predovšetkým ak užívate ktorýkoľvek z nasledujúcich liekov:

- zatioprín alebo iné lieky, ktoré potláčajú váš imunitný systém – podávaný po transplantácii
- cholestyramín – používaný na liečbu vysokého cholesterolu
- rifampicín – antibiotikum používané na prevenciu a liečbu infekcií, ako je tuberkulóza (TBC)
- viazače fosfátov – používané osobami s chronickým zlyhaním obličiek na zníženie množstva fosfátov, ktoré sa vstrebávajú do krvi
- antibiotiká – používané na liečbu bakteriálnych infekcií
- isavukonazol – používaný na liečbu plesňových infekcií
- telmisartan – používaný na liečbu vysokého krvného tlaku.

Vakcíny

Ak počas podávania CellCeptu musíte ísť na očkovanie (živou vakcínou), porozprávajte sa najprv so svojim lekárom alebo lekárnikom. Váš lekár vám poradí, ktoré vakcíny môžete dostať.

V priebehu liečby CellCeptom a najmenej 6 týždňov po ukončení liečby nesmiete darovať krv. Muži nesmú v priebehu liečby CellCeptom a po dobu najmenej 90 dní od ukončenia liečby darovať spermie.

Tehotenstvo, antikoncepcia a dojčenie

Antikoncepcia u žien, ktoré užívajú CellCept

Ak ste žena, ktorá môže otehotnieť, musíte používať účinnú metódu antikoncepcie. A to:

- pred začiatkom liečby CellCeptom
- počas celej vašej liečby CellCeptom

- po dobu 6 týždňov po ukončení používania CellCeptu.

Porozprávajte sa so svojím lekárom o najvhodnejšom spôsobe antikoncepcie pre vás. Bude to závisieť od vašej individuálnej situácie. Je lepšie používať dve metódy antikoncepcie, pretože to zníži riziko neplánovaného tehotenstva. Kontaktujte svojho lekára ihneď, ak je to možné, alebo ak si myslíte, že zlyhala antikoncepcia alebo ste si zabudli zobrať antikoncepčnú tabletu.

Ste ženou, ktorá nemôže otehotnieť, ak pre vás platí niektorý z nasledujúcich bodov:

- ste po menopauze, tzn. máte aspoň 50 rokov a vaša posledná menštruácia bola viac než pred rokom (ak ste prestali mať menštruáciu v dôsledku liečby rakoviny, ešte stále je možnosť, že by ste mohli otehotnieť)
- boli vám chirurgicky odstránené vajíčkovody a oba vaječníky (bilaterálna salpingo-ooforektómia)
- vaša maternica (uterus) bola chirurgicky odstránená (hysterektómia)
- vaše vaječníky už nepracujú (predčasné zlyhanie vaječníkov, ktoré bolo potvrdené špecialistom – gynekológom)
- narodili ste sa s niektorým z nasledujúcich zriedkavých ochorení, ktoré znemožňujú otehotnenie: genotyp XY, Turnerov syndróm alebo agenéza maternice
- ste dieťa alebo dospievajúca mladá žena, ktorá ešte nemala menštruáciu.

Antikoncepcia u mužov užívajúcich CellCept

Dostupné údaje nepoukazujú na zvýšené riziko malformácií (poruchy vývinu plodu) alebo potratu, ak otec užíva mykofenolát. Riziko sa však nedá úplne vylúčiť. Ako preventívne opatrenie sa odporúča, aby ste vy alebo vaša partnerka používali spoľahlivú antikoncepciu počas liečby a 90 dní po ukončení užívania CellCeptu.

Ak plánujete mať dieťa, váš lekár sa s vami porozpráva o možných rizikách a alternatívnej liečbe.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná, alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete používať tento liek. Váš lekár sa s vami porozpráva o rizikách v prípade tehotnosti a iných možnostiach liečby na prevenciu odmietnutia transplantovaného orgánu, ak:

- plánujete otehotnieť
- ste nedostali menštruáciu alebo máte nezvyčajné menštruačné krvácanie alebo predpokladáte, že ste tehotná
- ste mali pohlavný styk bez použitia účinnej antikoncepcie.

Ak otehotníte počas liečby mykofenolátom, musíte ihneď informovať vášho lekára. Pokračujte však v používaní CellCeptu, pokiaľ nenavštívite lekára.

Tehotenstvo

Mykofenolát spôsobuje veľmi časté potraty (50 %) a závažné vrodené poruchy (23 - 27 %) u nenarodeného dieťa. Prípady, ktoré boli hlásené, zahŕňali napríklad anomálie uší, očí, tváre (rázštep pery/podnebia), anomálie vývoja prstov, srdca, pažeráka (trubica, ktorá spája hrdlo so žalúdkom), obličiek a nervového systému (napr. spina bifida = čo je stav, keď nedôjde k správne mu vývoju kostí chrbtice). Vaše dieťa môže trpieť jedným alebo viacerými týmito poškodeniami.

Ak ste žena, ktorá môže otehotnieť, musíte si pred začatím liečby urobiť tehotenský test, ktorý musí byť negatívny a zároveň musíte dodržiavať pokyny vášho lekára týkajúce sa antikoncepcie. Pred začatím liečby môže váš lekár vyžadovať viac ako len jeden test, aby sa uistil, že nie ste tehotná.

Dojčenie

Ak dojčíte, nesmie vám byť podaný CellCept. Je to preto, že malé množstvá lieku môžu prestupovať do materského mlieka.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

CellCept má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať nástroje alebo stroje. Ak pociťujete ospalosť, otupenosť alebo zmätenosť, poraďte sa so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou a nevedzte vozidlá ani neobsluhujte nástroje alebo stroje, pokým sa nebudete cítiť lepšie.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako používať CellCept

CellCept zvyčajne podáva lekár alebo zdravotná sestra v nemocnici. Podáva sa pomalou kvapkovou infúziou do žily.

Akú dávku treba používať

Množstvo, ktoré máte používať, závisí od typu transplantátu, ktorý máte. Zvyčajné dávky sú uvedené nižšie. Liečba bude pokračovať tak dlho, ako to bude potrebné na zabránenie odmietnutia vášho transplantovaného orgánu.

Transplantácia obličiek

Dospelí

- Prvá dávka lieku sa podáva v priebehu 24 hodín po transplantácii.
- Denná dávka je 2 g lieku, ktoré sa podávajú v 2 oddelených dávkach.
- Liek bude podaný 1 g ráno a potom 1 g večer.

Transplantácia pečene

Dospelí

- Prvá dávka sa podáva čo najskôr po transplantácii.
- Liek budete dostávať minimálne 4 dni.
- Denná dávka je 2 g lieku, ktoré sa podávajú v 2 oddelených dávkach.
- Liek bude podaný 1 g ráno a potom 1 g večer.
- Keď ste schopný prehĺtať, budete dostávať tento liek cez ústa.

Príprava lieku

Liek je dostupný vo forme prášku. Pred použitím je potrebné zmiešať ho s glukózou. Váš lekár alebo zdravotná sestra vám liek pripraví a podá. Budú postupovať podľa pokynov uvedených v časti 7 „Príprava lieku“.

Ak vám podajú viac CellCeptu ako majú

Ak si myslíte, že ste dostali príliš veľa lieku, poraďte sa ihneď so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou.

Ak bola vynechaná dávka CellCeptu

Pri vynechaní dávky CellCeptu vám ju podajú čo najskôr. Vaša liečba bude potom pokračovať v zvyčajných intervaloch.

Ak prestanete užívať CellCept

Neprestaňte používať CellCept, až kým vám ho lekár nevysadí. Ak ukončíte vašu liečbu, môže sa zvýšiť možnosť odvrhnutia vášho transplantovaného orgánu.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich závažných vedľajších účinkov, okamžite sa porozprávajte s lekárom alebo zdravotnou sestrou – možno budete potrebovať okamžitú liečbu:

- máte znaky infekcie, ako je horúčka alebo bolesť hrdla
- máte akékoľvek neočakávané modriny alebo krvácanie
- máte vyrážku, opuch tváre, pier, jazyka alebo hrdla s ťažkosťami pri dýchaní – možno máte závažnú alergickú reakciu na liek (ako je anafylaxia, angioedém).

Zvyčajné problémy

Medzi najčastejšie problémy patrí hnačka, menej bielych alebo červených krviniek v krvi, infekcia a vracanie. Váš lekár vám bude pravidelne vykonávať krvné testy kvôli kontrole zmien:

- počtu krviniek alebo prejavov infekcií.

Boj proti infekciám

CellCept znižuje obranyschopnosť vášho organizmu. Je to kvôli prevencii odvrhnutia transplantátu. V dôsledku toho váš organizmus nebude tak úspešný v boji proti infekciám. To znamená, že môžete mať častejší výskyt infekčných ochorení ako obvyčajne. Medzi ne patria infekcie mozgu, kože, ústnej dutiny, žalúdka a čreva, pľúc a močového traktu.

Rakovina lymfatických uzlín a kože

Medzi pacientmi užívajúcimi tento typ lieku (imunosupresíva) sa môže vyskytnúť veľmi malý počet pacientov, u ktorých sa rozvinie rakovina lymfatických tkanív a kože.

Celkové vedľajšie účinky

Môžu sa u vás objaviť celkové vedľajšie účinky ovplyvňujúce telo ako celok. Medzi ne patria závažné alergické reakcie (ako anafylaxia, angioedém), horúčka, pocit veľkej únavy, problémy so spánkom, bolesti (napríklad žalúdka, hrudníka, kĺbov alebo svalov), bolesť hlavy, symptómy podobné chrípke a opuch.

Z iných vedľajších účinkov sa môžu vyskytovať nasledovné:

Kožné problémy, ako sú:

- akné, opar na perách, pásový opar, vypadávanie vlasov, vyrážka, svrbenie.

Problémy s močovým traktom, ako sú:

- krv v moči.

Problémy s tráviacim systémom a ústami, ako sú:

- opuch ďasien a vriedky v ústnej dutine
- zápal pankreasu, hrubého čreva alebo žalúdka
- žalúdočno-črevné poruchy vrátane krvácania
- porucha pečene
- hnačka, zápcha, nevoľnosť, porucha trávenia, strata chuti do jedla, plynatosť.

Problémy s nervovým systémom, ako sú:

- pocit ospalosti alebo otupenosti
- tras, svalové kŕče, kŕče
- pocit úzkosti alebo depresie, zmeny nálady alebo myslenia.

Problémy so srdcom a krvnými cievami ako sú:

- zmeny krvného tlaku, zrýchlený tlkot srdca a krvné zrazeniny
- bolesť, sčervenanie a opuch krvných ciev v mieste infúzie.

Problémy s pľúcami ako je:

- zápal pľúc, zápal priedušiek
- plytké dýchanie, kašeľ, ktoré môžu byť spôsobené bronchiectáziami (stav, pri ktorom sú priedušky nezvyčajne rozšírené) alebo pľúcnou fibrózou (zjazvenie pľúcneho tkaniva). Ak u vás vznikne pretrvávajúci kašeľ alebo dýchavičnosť, poraďte sa so svojim lekárom.
- tekutina v pľúcach alebo v hrudi
- problémy s prínosovými dutinami.

Ďalšie problémy ako je:

- zníženie hmotnosti, dna, vysoká hladina cukru v krvi, krvácanie, podliatina.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii.

Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať CellCept

- Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a štítku injekčnej liekovky po (EXP).
- Prášok na infúzny koncentrát: uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.
- Rekonštituovaný roztok alebo zriedený roztok: uchovávajte v rozmedzí 15 °C a 30 °C.
- Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo CellCept obsahuje

- Liečivo je mofetilmykofanolát.
- Ďalšie zložky sú: polysorbát 80, kyselina citrónová, kyselina chlorovodíková, chlorid sodný.

Ako vyzerá CellCept a obsah balenia

- CellCept je dostupný v 20 ml injekčnej liekovke z číreho skla typu I so sivou zátkou z butylovej gumy a hliníkovým tesnením s plastovým vyklápacím uzáverom.
- Je dostupný v baleniach po 4 injekčných liekovkách.

7. Príprava lieku

Spôsob a cesta podania

CellCept 500 mg prášok na infúzny koncentrát neobsahuje antibakteriálnu konzervačnú látku; z toho dôvodu sa musí liek rozpustiť a zriediť za aseptických podmienok.

Obsah každej injekčnej liekovky CellCeptu 500 mg prášok na infúzny koncentrát sa musí rozpustiť v 14 ml 5 % roztoku glukózy intravenózne infúzie. Intravenózne infúzie sa potom zriedi 5 % infúznym roztokom glukózy na výslednú koncentráciu 6 mg/ml. To znamená, že na prípravu 1 g dávky mofetilmykofenolátu sa musí ďalej zriediť obsah 2 nariedených injekčných liekoviek (približne 2 x 15 ml) do 140 ml 5 % roztoku glukózy intravenózne infúzie. Ak sa infúzny roztok nepripraví tesne pred podaním, musí sa začať podávanie infúzneho roztoku do 3 hodín od rozpustenia a zriedenia lieku.

Dávajte pozor, aby sa pripravený liek nedostal do vašich očí.

- Ak k tomu dôjde, vypláchnite si oči veľkým množstvom čistej vody.

Dávajte pozor, aby sa pripravený liek nedostal na vašu kožu

- Ak k tomu dôjde, dôkladne si umyte toto miesto mydlom a vodou.

CellCept 500 mg prášok na infúzny koncentrát sa podáva formou intravenózneho infúzie. Rýchlosť infúzie sa má nastaviť tak, aby dĺžka podávania bola 2 hodiny.

Intravenózneho roztoku CellCeptu sa nikdy nesmie podať formou rýchlej alebo bolusovej intravenózneho injekcie.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca zodpovedný za uvoľnenie šarže

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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 4722 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 7 039831

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky

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

Písomná informácia pre používateľa

CellCept 1 g/5 ml prášok na perorálnu suspenziu mofetilmykofenolát

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je CellCept a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete CellCept
3. Ako užívať CellCept
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať CellCept
6. Obsah balenia a ďalšie informácie
7. Príprava lieku

1. Čo je CellCept a na čo sa používa

Úplný názov vášho lieku je CellCept 1 g/5 ml prášok na perorálnu suspenziu.

- V tejto písomnej informácii pre používateľa sa používa skrátený názov CellCept.

CellCept obsahuje mofetilmykofenolát.

- Patrí do skupiny liekov nazývaných „imunosupresíva“.

CellCept sa používa na prevenciu odvrhnutia transplantovaného orgánu vašim organizmom.

- Obličky, srdca alebo pečene.

CellCept sa má používať v kombinácii s inými liekmi:

- Cyklosporínom a kortikosteroidmi.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete CellCept

UPOZORNENIE

Mykofenolát spôsobuje vrodené vývojové chyby alebo smrť plodu. Ak ste žena, ktorá môže otehotnieť, musíte si pred začatím liečby urobiť tehotenský test, ktorý musí byť negatívny a zároveň musíte dodržiavať pokyny vášho lekára týkajúce sa antikoncepcie.

Váš lekár vás bude informovať a poskytne vám písomnú informáciu, týkajúcu sa predovšetkým účinkov mykofenolátu na nenarodené deti. Pozorne si prečítajte informácie a riadte sa pokynmi.

Ak týmto pokynom úplne nerozumiете, prosím, požiadajte svojho lekára o opätovné vysvetlenie, skôr ako začnete užívať mykofenolát. Prečítajte si tiež ďalšie informácie v tomto bode pod nadpismi „Upozornenia a opatrenia“ a „Tehotenstvo a dojčenie“.

Neužívajte CellCept:

- ak ste alergický (precitlivený) na mofetilmykofenolát, kyselinu mykofenolovú alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak ste žena, ktorá môže otehotnieť a nemali ste pred prvým predpísaním lieku negatívny tehotenský test, pretože mykofenolát spôsobuje vrodené vývojové chyby alebo smrť plodu,
- ak ste tehotná ak plánujete otehotnieť alebo si myslíte, že by ste mohli byť tehotná,
- ak nepoužívate účinnú antikoncepciu (pozri Tehotenstvo, antikoncepcia a dojčenie),
- ak dojčíte.

Neužívajte tento liek, ak sa vás týka ktorýkoľvek z vyššie uvedených bodov. Ak si nie ste istý, pred užitím CellCeptu sa poraďte so svojim lekárom alebo lekárnikom.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete liečbu CellCeptom, obráťte sa na svojho lekára:

- ak máte príznaky infekcie, ako je horúčka alebo bolesť hrdla
- ak máte akékoľvek neočakávané modriny a/alebo krvácanie
- ak ste mali v minulosti problém s tráviacim systémom ako je žalúdočný vred
- ak máte zriedkavý problém s metabolizmom nazývaný „fenylylketonúria“, ktorý sa vyskytuje v rodinách
- ak plánujete otehotnieť alebo ak otehotníte, keď vy alebo váš partner užívate CellCept.

Ak sa vás týka ktorýkoľvek z vyššie uvedených bodov (alebo si nie ste istý), pred začatím liečby CellCeptom sa ihneď poraďte so svojim lekárom alebo zdravotnou sestrou.

Vplyv slnečného žiarenia

CellCept znižuje obranyschopnosť vášho tela. Následkom toho je zvýšené riziko rakoviny kože.

Obmedzte množstvo slnečného svetla a UV žiarenia, ktorému sa vystavujete. A to:

- nosením ochranného oblečenia, ktoré pokrýva aj vašu hlavu, krk, ramená a nohy
- používaním opaľovacích krémov s vysokým ochranným faktorom.

Iné lieky a CellCept

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Patria medzi ne aj lieky dostupné bez lekárskeho predpisu, ako sú rastlinné prípravky. Je to preto, že CellCept môže ovplyvňovať spôsob účinku niektorých iných liekov. Takisto iné lieky môžu ovplyvňovať spôsob účinku CellCeptu.

Pred začatím liečby CellCeptom povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, predovšetkým ak užívate ktorýkoľvek z nasledujúcich liekov:

- azatioprín alebo iné lieky, ktoré potláčajú váš imunitný systém – podávané po transplantácii
- cholestyramín – používaný na liečbu vysokej hladiny cholesterolu
- rifampicín – antibiotikum používané na prevenciu a liečbu infekcií, ako je tuberkulóza (TBC)
- antacidá alebo inhibítory protónovej pumpy – používané na problémy, ako je porucha trávenia, vyvolané kyselinou vo vašom žalúdku
- viazače fosfátov – používané osobami s chronickým zlyhaním obličiek na zníženie množstva fosfátov, ktoré sa vstrebávajú do krvi
- antibiotiká – používané na liečbu bakteriálnych infekcií
- isavukonazol – používaný na liečbu plesňových infekcií
- telmisartan – používaný na liečbu vysokého krvného tlaku.

Vakcíny

Ak počas užívania CellCeptu musíte ísť na očkovanie (živou vakcínou), porozprávajte sa najprv so svojim lekárom alebo lekárnikom. Váš lekár vám poradí, ktoré vakcíny môžete dostať.

V priebehu liečby CellCeptom a najmenej 6 týždňov po ukončení liečby nesmiete darovať krv. Muži nesmú v priebehu liečby CellCeptom a po dobu najmenej 90 dní od ukončenia liečby darovať spermie.

CellCept a jedlo a nápoje

Užívanie jedla a nápojov nemá vplyv na liečbu CellCeptom.

Tehotenstvo, antikoncepcia a dojčenie

Antikoncepcia u žien, ktoré užívajú CellCept

Ak ste žena, ktorá môže otehotnieť, musíte používať účinnú metódu antikoncepcie. A to:

- pred začiatkom liečby CellCeptom
- počas celej vašej liečby CellCeptom
- po dobu 6 týždňov po ukončení užívania CellCeptu.

Porozprávajte sa so svojim lekárom o najvhodnejšom spôsobe antikoncepcie pre vás. Bude to závisieť od vašej individuálnej situácie. Je lepšie používať dve metódy antikoncepcie, pretože to zníži riziko neplánovaného tehotenstva. Kontaktujte svojho lekára ihneď, ak je to možné, alebo ak si myslíte, že zlyhala antikoncepcia alebo ste si zabudli zobrať antikoncepčnú tabletu.

Ste ženou, ktorá nemôže otehotnieť, ak pre vás platí niektorý z nasledujúcich bodov:

- ste po menopauze, tzn. máte aspoň 50 rokov a vaša posledná menštruácia bola viac než pred rokom (ak ste prestali mať menštruáciu v dôsledku liečby rakoviny, ešte stále je možnosť, že by ste mohli otehotnieť)
- boli vám chirurgicky odstránené vajíčkovody a oba vaječníky (bilaterálna salpingo-ooforektómia)
- vaša maternica (uterus) bola chirurgicky odstránená (hysterektómia)
- vaše vaječníky už nepracujú (predčasné zlyhanie vaječníkov, ktoré bolo potvrdené špecialistom – gynekológom)
- narodili ste sa s niektorým z nasledujúcich zriedkavých ochorení, ktoré znemožňujú otehotnenie: genotyp XY, Turnerov syndróm alebo agéza maternice
- ste dieťa alebo dospievajúca mladá žena, ktorá ešte nemala menštruáciu.

Antikoncepcia u mužov užívajúcich CellCept

Dostupné údaje nepoukazujú na zvýšené riziko malformácií (poruchy vývinu plodu) alebo potratu, ak otec užíva mykofenolát. Riziko sa však nedá úplne vylúčiť. Ako preventívne opatrenie sa odporúča, aby ste vy alebo vaša partnerka používali spoľahlivú antikoncepciu počas liečby a 90 dní po ukončení užívania CellCeptu.

Ak plánujete mať dieťa, váš lekár sa s vami porozpráva o možných rizikách a alternatívnej liečbe.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná, alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek. Váš lekár sa s vami porozpráva o rizikách v prípade tehotnosti a iných možnostiach liečby na prevenciu odmietnutia transplantovaného orgánu ak:

- plánujete otehotnieť
- ste nedostali menštruáciu alebo máte nezvyčajné menštruačné krvácanie alebo predpokladáte, že ste tehotná
- ste mali pohlavný styk bez použitia účinnej antikoncepcie.

Ak otehotníte počas liečby mykofenolátom, musíte ihneď informovať vášho lekára. Pokračujte však v užívaní CellCeptu, pokiaľ nenavštívite lekára.

Tehotenstvo

Mykofenolát spôsobuje veľmi časté potraty (50 %) a závažné vrodené poruchy (23-27 %) u nenarodeného dieťa. Prípady, ktoré boli hlásené, zahŕňali napríklad anomálie uší, očí, tváre (rázštep pery/podnebia), anomálie vývoja prstov, srdca, pažeráka (trubica, ktorá spája hrdlo so žalúdkom), obličiek a nervového systému (napr. spina bifida = čo je stav, keď nedôjde k správne mu vývoju kostí chrbtice). Vaše dieťa môže trpieť jedným alebo viacerými týmito poškodeniami.

Ak ste žena, ktorá môže otehotnieť, musíte si pred začatím liečby urobiť tehotenský test, ktorý musí byť negatívny a zároveň musíte dodržiavať pokyny vášho lekára týkajúce sa antikoncepcie. Pred začatím liečby môže váš lekár vyžadovať viac ako len jeden test, aby sa uistil, že nie ste tehotná.

Dojčenie

Ak dojčíte, neužívajte CellCept. Je to preto, že malé množstvá lieku môžu prestupovať do materského mlieka.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

CellCept má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať nástroje alebo stroje. Ak pocítujete ospalosť, otupenosť alebo zmätenosť, poraďte sa so svojim lekárom alebo zdravotnou sestrou a nevedzte vozidlá ani neobsluhujte nástroje alebo stroje, pokiaľ sa nebudete cítiť lepšie.

Dôležité informácie o niektorých zložkách CellCeptu

- CellCept obsahuje aspartám. Ak máte zriedkavý problém s metabolizmom nazývaný „fenyktonúria“, skôr ako začnete užívať tento liek, porozprávajte sa so svojim lekárom.
- CellCept obsahuje sorbitol (typ cukru). Ak vám váš lekár povedal, že neznášate alebo nie ste schopní stráviť niektoré cukry, povedzte to lekárovi predtým ako začnete užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať CellCept

Vždy užívajte CellCept presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Akú dávku treba užívať

Množstvo, ktoré máte užívať, závisí od typu transplantátu, ktorý máte. Zvyčajné dávky sú uvedené nižšie. Liečba bude pokračovať tak dlho, ako to bude potrebné na zabránenie odmietnutia vášho transplantovaného orgánu.

Transplantácia obličiek

Dospelí

- Prvá dávka sa podáva v priebehu 3 dní po transplantácii.
- Denná dávka je 10 ml suspenzie (2 g lieku), ktorá sa užíva v 2 oddelených dávkach.
- Užite 5 ml suspenzie ráno a potom 5 ml suspenzie večer.

Deti (od 2 do 18 rokov)

- Podávaná dávka sa mení v závislosti od veľkosti dieťaťa.
- Váš lekár rozhodne o najvhodnejšej dávke v závislosti od výšky a hmotnosti dieťaťa (plochy povrchu tela - meranej v štvorcových metroch alebo „m²“). Odporúčaná dávka je 600 mg/m², ktorá sa užíva dvakrát denne.

Transplantácia srdca

Dospelí

- Prvá dávka lieku sa podáva v priebehu 5 dní po transplantácii.
- Denná dávka je 15 ml suspenzie (3 g lieku), ktorá sa užíva v 2 oddelených dávkach.
- Užite 7,5 ml suspenzie ráno a potom 7,5 ml suspenzie večer.

Deti

- Nie sú dostupné žiadne údaje o použití CellCeptu u detí po transplantácii srdca.

Transplantácia pečene

Dospelí

- Prvá dávka perorálneho CellCeptu vám bude podaná najmenej 4 dni po transplantácii a keď budete schopný prehltať lieky.
- Denná dávka je 15 ml suspenzie (3 g lieku), ktorá sa užíva v 2 oddelených dávkach.

- Užite 7,5 ml suspenzie ráno a potom 7,5 ml suspenzie večer.

Deti

- Nie sú dostupné žiadne údaje o použití CellCeptu u detí po transplantácii pečene.

Príprava lieku

Liek je dostupný vo forme prášku. Pred použitím sa musí zmiešať s čistenou vodou. Váš lekárnik vám zvyčajne liek pripraví. Ak si ho potrebujete pripraviť svojpomocne, pozrite si časť 7 „Príprava lieku“.

Užívanie lieku

Na odmeranie dávky musíte používať dávkovač a nástavec na fľašku, ktoré sú dodávané s liekom.

Pokúste sa nevdychovať suchý prášok. Taktiež skúste zabrániť styku prášku s kožou, vnútrom úst alebo nosa.

Dávajte pozor, aby sa pripravený liek nedostal do vašich očí.

- Ak k tomu dôjde, vypláchnite si ich veľkým množstvom čistej vody.

Dávajte pozor, aby sa pripravený liek nedostal na vašu kožu.

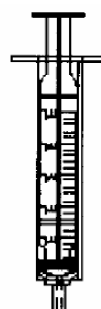
- Ak k tomu dôjde, miesto si dôkladne umyte mydlom a vodou.

Bezpečnostný uzáver fľašky na ochranu pred deťmi



Nástavec na fľašku

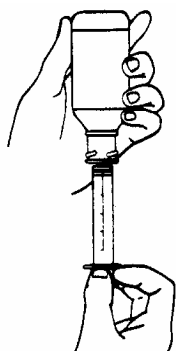
Dávkovač



← **Piest**

← **Špička**

1. Pred každým použitím pretrepte uzavretou fľašou asi 5 sekúnd.
2. Odstráňte bezpečnostný uzáver na ochranu pred deťmi.
3. Vezmite dávkovač a úplne zatlačte piest až ku špičke dávkovača.
4. Potom zasuňte špičku dávkovača pevne do otvoru na nástavci fľaše.
5. Celú zostavu otočte spodnou stranou nahor (fľašu a dávkovač – pozri obrázok nižšie).



6. Piest pomaly vyťahujte.

- Vyťahujte ho, až kým do dávkovača nenasajete požadované množstvo lieku.

7. Celú zostavu otočte naspäť správnym spôsobom.
- Držte telo dávkovača a opatrne vytiahnite dávkovač z nástavca fľaše. Nástavec fľaše má zostať vo fľaši.
Koniec dávkovača vložte priamo do vašich úst a liek prehltnite.
 - Pri prehĺtaní liek nemiešajte so žiadnou tekutinou. Fľašu po každom použití uzavrite bezpečnostným uzáverom na ochranu pred deťmi.
 - Ihneď po podaní - dávkovač rozoberte na jednotlivé časti a umyte ich pod tečúcou vodou. Nechajte ich vysušiť na vzduchu pred opätovným použitím. Na čistenie nepoužívajte utierky obsahujúce rozpúšťadla. Na osušenie nepoužívajte utierky ani papierové obrúsky.

Ak užijete viac CellCeptu, ako máte

Ak užijete viac CellCeptu, ako máte, poraďte sa so svojím lekárom alebo okamžite navštívte nemocnicu. Urobte tak aj v prípade, že niekto iný omylom užil váš liek. Balenie lieku si vezmite so sebou.

Ak zabudnete užiť CellCept

Ak ste zabudli užiť váš liek, užite ho ihneď ako si spomeniete. Potom pokračujte v užívaní vo zvyčajnom čase. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať CellCept

Neprerušujte liečbu CellCeptom bez odporúčania vášho lekára. Ak ukončíte vašu liečbu, môže sa zvýšiť možnosť odvrhnutia vášho transplantovaného orgánu.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich závažných vedľajších účinkov, okamžite sa porozprávajte s lekárom – možno budete potrebovať okamžitú liečbu:

- máte znaky infekcie, ako je horúčka alebo bolesť hrdla
- máte akékoľvek neočakávané modriny alebo krvácanie
- máte vyrážku, opuch tváre, pier, jazyka alebo hrdla, s ťažkosťami pri dýchaní – možno máte závažnú alergickú reakciu na liek (ako je anafylaxia, angioedém).

Zvyčajné problémy

Medzi najčastejšie problémy patrí hnačka, menej bielych alebo červených krviniek v krvi, infekcia a vracanie. Váš lekár vám bude pravidelne vykonávať krvné testy kvôli kontrole zmien:

- počtu krviniek alebo prejavov infekcií.

Deti sú viac ako dospelí náchylné na niektoré vedľajšie účinky. Medzi ne patrí hnačka, infekcie, menej bielych a menej červených krviniek v krvi.

Boj proti infekciám

CellCept znižuje obranyschopnosť vášho organizmu kvôli prevencii odvrhnutia transplantátu.

V dôsledku toho váš organizmus nebude tak úspešný v boji proti infekciám. To znamená, že môžete mať častejší výskyt infekčných ochorení ako obvyčajne. Medzi ne patria infekcie mozgu, kože, ústnej dutiny, žalúdka a čreva, pľúc a močového traktu.

Rakovina lymfatických uzlín a kože

Medzi pacientmi užívajúcimi tento typ lieku (imunosupresíva) sa môže vyskytnúť veľmi malý počet pacientov, u ktorých sa rozvinie rakovina lymfatických tkanív a kože.

Celkové vedľajšie účinky

Môžu sa u vás objaviť celkové vedľajšie účinky ovplyvňujúce telo ako celok. Medzi ne patria závažné alergické reakcie (ako anafylaxia, angioedém), horúčka, pocit veľkej únavy, problémy so spánkom, bolesti (napríklad žalúdka, hrudníka, kĺbov alebo svalov), bolesť hlavy, symptómy podobné chrípke a opuch.

Z iných vedľajších účinkov sa môžu vyskytovať nasledovné:

Kožné problémy ako sú:

- akné, opar na perách, pásový opar, vypadávanie vlasov, vyrážka, svrbenie.

Problémy s močovým traktom ako sú:

- krv v moči.

Problémy s tráviacim systémom a ústami ako sú:

- opuch ďasien a vriedky v ústnej dutine
- zápal pankreasu, hrubého čreva alebo žalúdka
- žalúdočno-črevné poruchy vrátane krvácania,
- porucha pečene
- hnačka, zápcha, nevoľnosť, poruchy trávenia, strata chuti do jedla, plynatosť.

Problémy s nervovým systémom ako sú:

- pocit závratu, ospalosti alebo otupenosti
- tras, svalové kŕče, kŕče
- pocit úzkosti alebo depresie, zmeny nálady alebo myslenia.

Problémy so srdcom a krvnými cievami ako sú:

- zmeny krvného tlaku, zrýchlený tlkot srdca a rozšírenie krvných ciev.

Problémy s pľúcami ako sú:

- zápal pľúc, zápal priedušiek
- plytké dýchanie, kašeľ, ktoré môžu byť spôsobené bronchiektáziami (stav, pri ktorom sú priedušky nezvyčajne rozšírené) alebo pľúcnou fibrózou (zjazvenie pľúcneho tkaniva). Ak u vás vznikne pretrvávajúci kašeľ alebo dýchavičnosť, poraďte sa so svojim lekárom.
- tekutina v pľúcach alebo v hrudi
- problémy s prínosovými dutinami.

Ďalšie problémy ako sú:

- zníženie hmotnosti, dna, vysoká hladina cukru v krvi, krvácanie, podliatina.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať CellCept

- Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a na štítku fľaše po (EXP).
- Čas použiteľnosti zriedenej suspenzie je 2 mesiace. Suspenziu nepoužívajte po tomto dátume expirácie.
- Prášok na perorálnu suspenziu: Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.
- Zriedenú suspenziu: Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

- Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo CellCept obsahuje

- Liečivo je mofetilmykofenolát.
 - Ďalšie zložky sú: sorbitol, koloidný bezvodý oxid kremičitý, citronan sodný, sójový lecitín, zmiešaná ovocná aróma, xantánová guma, aspartám* (E951), metylparabén (E218), bezvodá kyselina citrónová
- * obsahuje fenylalanín ekvivalentný 2,78 mg/5 ml suspenzie.

Ako vyzerá CellCept a obsah balenia

- Každá fľaša s obsahom 110 g prášku na perorálnu suspenziu obsahuje 35 g mofetilmykofenolátu. Zriediť s 94 ml purifikovanej vody. Po zriedení je objem suspenzie 175 ml, čím sa vytvorí využiteľný objem 160 – 165 ml. 5 ml zriedenej suspenzie obsahuje 1g mofetilmykofenolátu.
- Súčasťou balenia je nástavec na fľašu a 2 perorálne dávkovače.

7. Príprava lieku

Váš lekárnik vám zvyčajne liek pripraví. Ak si ho potrebujete pripraviť svojpomocne, postupujte podľa nasledujúcich krokov.

Pokúste sa nevdychovať suchý prášok. Taktiež skúste zabrániť styku prášku s kožou, vnútrom úst alebo nosa.

Dávajte pozor, aby sa pripravený liek nedostal do vašich očí.
Ak k tomu dôjde, vypláchnite si ich veľkým množstvom čistej vody.

Dávajte pozor, aby sa pripravený liek nedostal na vašu kožu.
Ak k tomu dôjde, miesto si dôkladne umyte mydlom a vodou.

1. Spodnou časťou uzavretej fľaše niekoľkokrát pretrepte, aby sa prášok uvoľnil.
2. V odmernom valci odmerajte 94 ml purifikovanej vody.
3. Do fľaše pridajte približne polovicu celkového množstva purifikovanej vody.
 - Uzavretú fľašu dôkladne pretrepávajte približne 1 minútu.
4. Pridajte zvyšok vody.
 - Uzavretú fľašu dôkladne pretrepávajte približne ďalšiu minútu.
5. Odstráňte bezpečnostný uzáver na ochranu pred deťmi a na hrdlo fľaše pritlačte nástavec.
6. Potom fľašu dobre uzavrite bezpečnostným uzáverom na ochranu pred deťmi.
 - To zabezpečí správne nasadenie nástavca na fľašu a bezpečnostného uzáveru na ochranu pred deťmi.
7. Na štítok fľaše napíšte dátum expirácie pripraveného lieku.
 - Pripravený liek sa môže používať 2 mesiace.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca zodpovedný za uvoľnenie šarže

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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 4722 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 7 039831

United Kingdom

Roche Products Ltd.

Tel: +44 (0) 1707 366000

Τάτο písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky

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

Písomná informácia pre používateľa

CellCept 500 mg filmom obalené tablety mofetilmykofenolát

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je CellCept a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete CellCept
3. Ako užívať CellCept
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať CellCept
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je CellCept a na čo sa používa

Úplný názov vášho lieku je CellCept 500 mg filmom obalené tablety.

- V tejto písomnej informácii pre používateľa sa používa skrátený názov CellCept.

CellCept obsahuje mofetilmykofenolát.

- Patrí do skupiny liekov nazývaných „imunosupresíva“.

CellCept sa užíva na prevenciu odvrhnutia transplantovaného orgánu vašim organizmom:

- Obličky, srdca alebo pečene.

CellCept sa má užívať spolu s inými liekmi:

- Cyklosporínom a kortikosteroidmi.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete CellCept

UPOZORNENIE

Mykofenolát spôsobuje vrodené vývojové chyby alebo smrť plodu. Ak ste žena, ktorá môže otehotnieť, musíte si pred začatím liečby urobiť tehotenský test, ktorý musí byť negatívny a zároveň musíte dodržiavať pokyny vášho lekára týkajúce sa antikoncepcie.

Váš lekár vás bude informovať a poskytne vám písomnú informáciu, týkajúcu sa predovšetkým účinkov mykofenolátu na nenarodené deti. Pozorne si prečítajte informácie a riadte sa pokynmi.

Ak týmto pokynom úplne nerozumiete, prosím, požiadajte svojho lekára o opätovné vysvetlenie, skôr ako začnete užívať mykofenolát. Prečítajte si tiež ďalšie informácie v tomto bode pod nadpismi „Upozornenia a opatrenia“ a „Tehotenstvo a dojčenie“.

Neužívajte CellCept:

- ak ste alergický (precitlivový) na mofetilmykofenolát, kyselinu mykofenolovú alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6)
- ak ste žena, ktorá môže otehotnieť a nemali ste pred prvým predpísaním lieku negatívny tehotenský test, pretože mykofenolát spôsobuje vrodené vývojové chyby alebo smrť plodu,
- ak ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť alebo si myslíte, že by ste mohli byť tehotná,
- ak nepoužívate účinnú antikoncepciu (pozri Tehotenstvo, antikoncepcia a dojčenie),
- ak dojčíte.

Neužívajte tento liek, ak sa vás týka ktorýkoľvek z vyššie uvedených bodov. Ak si nie ste istý, pred užitím CellCeptu sa poraďte so svojim lekárom alebo lekárnikom.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete liečbu CellCeptom, obráťte sa na svojho lekára:

- ak máte príznaky infekcie, ako je horúčka alebo bolesť hrdla
- ak máte akékoľvek neočakávané modriny alebo krvácanie
- ak ste mali v minulosti problém s tráviacim systémom ako je žalúdočný vred
- ak plánujete otehotnieť alebo ak otehotníete, keď vy alebo váš partner užívate CellCept

Ak sa vás týka ktorýkoľvek z vyššie uvedených bodov (alebo si nie ste istý), pred začatím liečby CellCeptom sa ihneď poraďte so svojim lekárom.

Vplyv slnečného žiarenia

CellCept znižuje obranyschopnosť vášho tela. Následkom toho je zvýšené riziko rakoviny kože. Obmedzte množstvo slnečného svetla a UV žiarenia, ktorému sa vystavujete. A to:

- nosením ochranného oblečenia, ktoré pokrýva aj vašu hlavu, krk, ramená
- používaním opaľovacích krémov s vysokým ochranným faktorom.

Iné lieky a CellCept

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Patria medzi ne aj lieky dostupné bez lekárskeho predpisu, ako sú rastlinné prípravky. Je to preto, že CellCept môže ovplyvňovať spôsob účinku niektorých iných liekov. Takisto iné lieky môžu ovplyvňovať spôsob účinku CellCeptu.

Pred začatím liečby CellCeptom povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, predovšetkým ak užívate ktorýkoľvek z nasledujúcich liekov:

- azatioprín alebo iné lieky, ktoré potláčajú váš imunitný systém – podávané po transplantácii
- cholestyramín – používaný na liečbu vysokej hladiny cholesterolu
- rifampicín – antibiotikum používané na prevenciu a liečbu infekcií, ako je tuberkulóza (TBC)
- antacidá alebo inhibítory protónovej pumpy – používané na problémy, ako je porucha trávenia, vyvolané kyselinou vo vašom žalúdku
- viazače fosfátov – používané osobami s chronickým zlyhaním obličiek na zníženie množstva fosfátov, ktoré sa vstrebávajú do krvi
- antibiotiká – používané na liečbu bakteriálnych infekcií
- isavukonazol – používaný na liečbu plesňových infekcií
- telmisartan – používaný na liečbu vysokého krvného tlaku.

Vakcíny

Ak počas užívania CellCeptu musíte ísť na očkovanie (živou vakcínou), porozprávajte sa najprv so svojim lekárom alebo lekárnikom. Váš lekár vám poradí, ktoré vakcíny môžete dostať.

V priebehu liečby CellCeptom a najmenej 6 týždňov po ukončení liečby nesmiete darovať krv. Muži nesmú v priebehu liečby CellCeptom a po dobu najmenej 90 dní od ukončenia liečby darovať spermie.

CellCept a jedlo a nápoje

Užívanie jedla a nápojov nemá vplyv na liečbu CellCeptom.

Tehotenstvo, antikoncepcia a dojčenie

Antikoncepcia u žien, ktoré užívajú CellCept

Ak ste žena, ktorá môže otehotnieť, musíte používať účinnú metódu antikoncepcie. A to:

- pred začiatkom liečby CellCeptom
- počas celej vašej liečby CellCeptom
- po dobu 6 týždňov po ukončení užívania CellCeptu.

Porozprávajte sa so svojim lekárom o najvhodnejšom spôsobe antikoncepcie pre vás. Bude to závisieť od vašej individuálnej situácie. Je lepšie používať dve metódy antikoncepcie, pretože to zníži riziko neplánovaného tehotenstva. Kontaktujte svojho lekára ihneď, ak je to možné, alebo ak si myslíte, že zlyhala antikoncepcia alebo ste si zabudli zobrať antikoncepčnú tabletu.

Ste ženou, ktorá nemôže otehotnieť, ak pre vás platí niektorý z nasledujúcich bodov:

- ste po menopauze, tzn. máte aspoň 50 rokov a vaša posledná menštruácia bola viac než pred rokom (ak ste prestali mať menštruáciu v dôsledku liečby rakoviny, ešte stále je možnosť, že by ste mohli otehotnieť)
- boli vám chirurgicky odstránené vajíčkovody a oba vaječníky (bilaterálna salpingo-ooforektómia)
- vaša maternica (uterus) bola chirurgicky odstránená (hysterektómia)
- vaše vaječníky už nepracujú (predčasné zlyhanie vaječníkov, ktoré bolo potvrdené špecialistom – gynekológom)
- narodili ste sa s niektorým z nasledujúcich zriedkavých ochorení, ktoré znemožňujú otehotnenie: genotyp XY, Turnerov syndróm alebo agéza maternice
- ste dieťa alebo dospievajúca mladá žena, ktorá ešte nemala menštruáciu.

Antikoncepcia u mužov užívajúcich CellCept

Dostupné údaje nepoukazujú na zvýšené riziko malformácií (poruchy vývinu plodu) alebo potratu, ak otec užíva mykofenolát. Riziko sa však nedá úplne vylúčiť. Ako preventívne opatrenie sa odporúča, aby ste vy alebo vaša partnerka používali spoľahlivú antikoncepciu počas liečby a 90 dní po ukončení užívania CellCeptu.

Ak plánujete mať dieťa, váš lekár sa s vami porozpráva o možných rizikách a alternatívnej liečbe.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná, alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek. Váš lekár sa s vami porozpráva o rizikách v prípade tehotnosti a iných možnostiach liečby na prevenciu odmietnutia transplantovaného orgánu, ak:

- plánujete otehotnieť
- ste nedostali menštruáciu alebo máte nezvyčajné menštruačné krvácanie alebo predpokladáte, že ste tehotná
- ste mali pohlavný styk bez použitia účinnej antikoncepcie.

Ak otehotníte počas liečby mykofenolátom, musíte ihneď informovať vášho lekára. Pokračujte však v užívaní CellCeptu, pokiaľ nenavštívite lekára.

Tehotenstvo

Mykofenolát spôsobuje veľmi časté potraty (50 %) a závažné vrodené poruchy (23-27 %) u nenarodeného dieťa. Prípady, ktoré boli hlásené, zahŕňali napríklad anomálie uší, očí, tváre (rázštep pery/podnebia), anomálie vývoja prstov, srdca, pažeráka (trubica, ktorá spája hrdlo so žalúdkom), obličiek a nervového systému (napr. spina bifida = čo je stav, keď nedôjde k správne mu vývoju kostí chrbtice). Vaše dieťa môže trpieť jedným alebo viacerými týmito poškodeniami.

Ak ste žena, ktorá môže otehotnieť, musíte si pred začatím liečby urobiť tehotenský test, ktorý musí byť negatívny a zároveň musíte dodržiavať pokyny vášho lekára týkajúce sa antikoncepcie. Pred začatím liečby môže váš lekár vyžadovať viac ako len jeden test, aby sa uistil, že nie ste tehotná.

Dojčenie

Ak dojčíte, neužívajte CellCept. Je to preto, že malé množstvá lieku môžu prestupovať do materského mlieka.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

CellCept má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať nástroje alebo stroje.

Ak pocítujete ospalosť, otupenosť alebo zmätenosť, poraďte sa so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou a neved'te vozidlá ani neobsluhujte nástroje alebo stroje, pokým sa nebudete cítiť lepšie.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať CellCept

Vždy užívajte CellCept presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Akú dávku treba užívať

Množstvo, ktoré máte užívať, závisí od typu transplantátu, ktorý máte. Zvyčajné dávky sú uvedené nižšie. Liečba bude pokračovať tak dlho, ako to bude potrebné na zabránenie odmietnutia Vášho transplantovaného orgánu.

Transplantácia obličiek

Dospelí

- Prvá dávka lieku sa podáva v priebehu 3 dní po transplantácii
- Denná dávka je 4 tablety (2 g liečiva), ktoré sa užívajú v 2 oddelených dávkach.
- Užijete 2 tablety ráno a potom 2 tablety večer.

Deti (od 2 do 18 rokov)

- Veľkosť dávky sa mení v závislosti od veľkosti dieťaťa.
- Váš lekár rozhodne o najvhodnejšej dávke podľa výšky a hmotnosti dieťaťa a veľkosti povrchu tela - meranej v štvorcových metroch alebo „m²“. Odporúčaná dávka je 600 mg/m² dvakrát denne.

Transplantácia srdca

Dospelí

- Prvá dávka lieku sa podáva v priebehu 5 dní po transplantácii.
- Denná dávka je 6 tabliet (3 g liečiva), ktoré sa užívajú v 2 oddelených dávkach.
- Užite 3 tablety ráno a potom 3 tablety večer.

Deti

- Nie sú dostupné žiadne údaje o použití CellCeptu u detí po transplantácii srdca dostupné.

Transplantácia pečene

Dospelí

- Prvá dávka CellCeptu na vnútorné použitie vám bude podaná v priebehu 4 dní po transplantácii a keď budete schopný prehĺtať lieky.
- Denná dávka je 6 tabliet (3 g liečiva), ktoré sa užívajú v 2 oddelených dávkach.
- Užite 3 tablety ráno a potom 3 tablety večer.

Deti

- Údaje o použití CellCeptu u detí po transplantácii pečene nie sú dostupné.

Užívanie lieku

- Tablety prehltajte celé, zapite pohárom vody
- Tablety nelámate alebo nedrvtite

Ak užijete viac CellCeptu, ako máte

Ak užijete viac CellCeptu, ako máte, poraďte sa so svojím lekárom alebo okamžite navštívte nemocnicu. Urobte tak aj v prípade, že niekto iný náhodne užije váš liek. Balenie lieku si vezmite so sebou.

Ak zabudnete užiť CellCept

V prípade, že zabudnete užiť svoj liek, užite ho akonáhle si naň spomeniete. Potom pokračujte v jeho užívaní v zvyčajných intervaloch. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať CellCept:

Neprestaňte užívať CellCept, až kým vám ho lekár nevysadí. Ak ukončíte vašu liečbu, môže sa zvýšiť možnosť odvrhnutia vášho transplantovaného orgánu.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj CellCept môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich závažných vedľajších účinkov, okamžite sa poroďte s lekárom – možno budete potrebovať okamžitú liečbu:

- máte znaky infekcie, ako je horúčka alebo bolesť hrdla
- máte akékoľvek neočakávané modriny alebo krvácanie
- máte vyrážku, opuch tváre, pier, jazyka alebo hrdla, s ťažkosťami pri dýchaní – možno máte závažnú alergickú reakciu na liek (ako je anafylaxia, angioedém).

Zvyčajné problémy

Medzi najčastejšie problémy patrí hnačka, menej bielych alebo červených krviniek v krvi, infekcia a vracanie. Váš lekár vám bude pravidelne vykonávať krvné testy kvôli kontrole zmien:

- počtu krviniek alebo prejavov infekcií.

Deti sú viac ako dospelí náchylné na niektoré vedľajšie účinky. Medzi ne patrí hnačka, infekcie, menej bielych a menej červených krviniek v krvi.

Boj proti infekciám

CellCept znižuje obranyschopnosť vášho organizmu. Je to kvôli prevencii odvrhnutia transplantátu. V dôsledku toho Váš organizmus nebude tak úspešný v boji proti infekciám. To znamená, že môžete mať častejší výskyt infekčných ochorení ako obvyčajne. Medzi ne patria infekcie mozgu, kože, ústnej dutiny, žalúdka a čreva, pľúc a močového traktu.

Rakovina lymfatických uzlín a kože

Medzi pacientmi užívajúcimi tento typ lieku (imunosupresíva) sa môže vyskytnúť veľmi malý počet pacientov, u ktorých sa rozvinie rakovina lymfatických tkanív a kože.

Celkové vedľajšie účinky

Môžu sa u vás objaviť celkové vedľajšie účinky ovplyvňujúce telo ako celok. Medzi ne patria závažné alergické reakcie (ako anafylaxia, angioedém), horúčka, pocit veľkej únavy, problémy so spánkom, bolesti (napríklad žalúdka, hrudníka, kĺbov alebo svalov), bolesť hlavy, symptómy podobné chrípke a opuch.

Z iných vedľajších účinkov sa môžu vyskytovať nasledovné:

Kožné problémy ako sú:

- akné, opar na perách, pásový opar, vypadávanie vlasov, vyrážka, svrbenie.

Problémy s močovým traktom ako sú:

- krv v moči.

Problémy s tráviacim systémom a ústami ako sú:

- opuch ďasien a vriedky v ústnej dutine
- zápal pankreasu, hrubého čreva alebo žalúdka
- žalúdočno-črevné poruchy vrátane krvácania
- porucha pečene
- hnačka, zápcha, nevoľnosť, porucha trávenia, strata chuti do jedla, plynatosť.

Problémy s nervovým systémom ako sú:

- pocit závratu, ospalosti alebo otupenosti
- tras, svalové kŕče, kŕče
- pocit úzkosti alebo depresie, zmeny nálady alebo myslenia.

Problémy so srdcom a krvnými cievami ako sú:

- zmeny krvného tlaku, zrýchlený tlkot srdca a rozšírenie krvných ciev.

Problémy s pľúcami ako sú:

- zápal pľúc, zápal priedušiek
- plytké dýchanie, kašeľ, ktoré môžu byť spôsobené bronchiektáziami (stav, pri ktorom sú priedušky nezvyčajne rozšírené) alebo pľúcnou fibrózou (zjazvenie pľúcneho tkaniva). Ak u vás vznikne pretrvávajúci kašeľ alebo dýchavičnosť, poraďte sa so svojim lekárom.
- tekutina v pľúcach alebo v hrudi
- problémy s prínosovými dutinami.

Ďalšie problémy ako sú:

- zníženie hmotnosti, dna, vysoká hladina cukru v krvi, krvácanie, podliatina.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať CellCept

- Tento liek uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli po (EXP).
- Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.
- Uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.
- Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo CellCept filmom obalená tableta obsahuje

- Liečivo je mofetilmykofenolát.

- Ďalšie zložky sú:
 - CellCept tablety: mikrokryštalická celulóza, povidón (K-90), sodná soľ kroskarmelózy, stearan horečnatý
 - Obal tablety: hypromelóza, hyprolóza, oxid titaničitý (E171), makrogol 400, hlinitý lak indigokarmínu (E132), červený oxid železitý (E172)

Ako vyzerá CellCept a obsah balenia

- CellCept tablety: levanduľovo sfarbená tableta v tvare čiapočky s vyrytým nápisom „CellCept 500“ na jednej strane a „Roche“ na druhej.
- Sú dostupné v škatuli po 50 (blistrové balenie po 10) alebo multibalení obsahujúcom 150 (3 balenia po 50).

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca zodpovedný za uvoľnenie šarže

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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 4722 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 7 039831

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky

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