

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

CellCept 250 mg kemény kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

250 mg mikofenolát-mofetil tartalmaz kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula (kapszula)

Hosszúkás, kék/barna kapszula, fekete „CellCept 250” felirattal a kapszula felső részén és „Roche” jelzéssel a kapszula alsó részén.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A CellCept ciklosporinnal és kortikoszteroidokkal kombinálva javallott transzplantátumok akut kilökődésének megelőzésére allogén vese-, szív- vagy májátültetésben részesült betegek számára.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést csak megfelelő képzéssel rendelkező transzplantációs szakorvos végezheti.

Adagolás

Alkalmazása veseátültetésben

Felnőttek

A kezelést az átültetés után 72 órán belül kell elkezdni. A szokásos adag veseátültetett betegek számára naponta kétszer 1 g (2 g-os napi adag).

2–18 éves gyermekek és serdülők

A mikofenolát-mofetil szokásos adagja naponta kétszer 600 mg/m² orálisan (legfeljebb 2 g-os napi adag). A kapszula csak azoknak a betegeknek írható fel, akiknek a testfelszíne legalább 1,25 m². Ha a beteg testfelszíne 1,25 – 1,5 m², a mikofenolát-mofetil kapszula adagja naponta kétszer 750 mg (1,5 g-os napi adag). Ha a beteg testfelszíne nagyobb, mint 1,5 m², a mikofenolát-mofetil kapszula adagja naponta kétszer 1 g (2 g-os napi adag). Minthogy egyes mellékhatások gyakrabban fordulnak elő ebben a korcsoportban (lásd 4.8 pont) mint a felnőtteknél, átmeneti adagcsökkentésre vagy a kezelés megszakítására lehet szükség. Ilyen esetekben a vonatkozó klinikai faktorokat figyelembe kell venni, beleértve a reakció súlyosságát is.

Gyermekek (2 éves korig)

Csak korlátozott biztonságossági és hatásossági adat áll rendelkezésre a 2 évesnél fiatalabb gyermekek esetén. Ezek alapján adagolási javaslat nem adható, ezért alkalmazása ebben a korcsoportban nem javasolt.

Alkalmazása szívátültetésben

Felnőttek

A kezelést az átültetés után 5 napon belül kell elkezdni. A szokásos adag szívátültetett betegek számára naponta kétszer 1,5 g (3 g-os napi adag).

Gyermekek és serdülők

Gyermek- és serdülőkorú szívátültetett betegekre vonatkozó adatok nem állnak rendelkezésre.

Alkalmazása májátültetésben

Felnőttek

A májtranszplantáció után 4 napig intravénás (iv.) CellCept-et kell adni, majd amint lehetséges, megkezdhető az orális CellCept-kezelés. A szokásos orális adag májtranszplantált betegek számára naponta kétszer 1,5 g (3 g-os napi adag).

Gyermekek és serdülők

Gyermek- és serdülőkorú májátültetett betegekre vonatkozó adatok nem állnak rendelkezésre.

Alkalmazás különleges betegcsoportok esetén

Idősek

Idős, veseátültetett betegeknek a szokásos adag naponta kétszer 1 g, máj- vagy szívátültetett idősek számára naponta kétszer 1,5 g.

Vesekárosodás

Súlyos krónikus vesekárosodásban szenvedő (glomerulusfiltrációs ráta <25 ml/min/1,73 m²) vesetranszplantált betegeknél kerülni kell a napi kétszer 1 g-nál nagyobb adagokat, kivéve a közvetlen poszttranszplantációs periódust. Ezeket a betegeket is gondos megfigyelés alatt kell tartani. A graft vese funkciójának műtét utáni késedelmes megindulása esetén az adagot nem szükséges módosítani (lásd 5.2 pont). Nincsenek adatok súlyos krónikus vesekárosodásban szenvedő szívátültetett vagy májátültetett betegekre vonatkozóan.

Súlyos májkárosodás

Nem szükséges az adagot módosítani súlyos parenchymás májbetegségben szenvedő, vesetranszplantált betegeknél. Nincsenek adatok súlyos parenchymás májbetegségben szenvedő, szívátültetett betegekre vonatkozóan.

Kezelés a kilökődési periódus alatt

A mikofenolsav (MPA) a mikofenolát-mofetil aktív metabolitja. Az átültetett vese kilökődése nem okozott olyan változást az MPA farmakokinetikájában, mely a CellCept-kezelés dóziscsökkentését vagy megszakítását indokolta volna. Az átültetett szív kilökődése esetén sem szükséges dózismódosítás. Nincsenek farmakokinetikai adatok a májtranszplantátum kilökődési periódusáról.

Gyermekek és serdülők

Nem állnak rendelkezésre adatok az első vagy a refrakter kilökődés kezelésére vonatkozóan transzplantáción átesett gyermekeknél és serdülőknél.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

Óvintézkedések a gyógyszer kezelése, illetve az adagolás során.

Mivel a mikofenolát-mofetilnek igazolt teratogén hatása van patkányok és nyulak esetében, a kapszulákat nem szabad felnyitni vagy összetörni, kerülni kell a kapszulában lévő por belélegzését illetve közvetlen érintkezését a bőrrel vagy a nyálkahártyával. Amennyiben ez megtörténik, alaposan le kell mosni szappannal és vízzel, a szemet pedig tiszta vízzel kell kiöblíteni.

4.3 Ellenjavallatok

- A CellCept nem adható mikofenolát-mofetillel, mikofenolsavval vagy a készítmény 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység esetén. A CellCept-kezelés során túlérzékenységi reakciókat figyeltek meg (lásd 4.8 pont).
- A CellCept nem alkalmazható olyan fogamzóképes nőknél, akik nem használnak igen hatékony fogamzásgátló módszert (lásd 4.6 pont).
- A terhesség alatti véletlen alkalmazás kizárása érdekében a CellCept-kezelést nem szabad elkezdni olyan fogamzóképes nőknél, akiknek nincs negatív terhességi teszt eredményük (lásd 4.6 pont).
- A CellCept nem alkalmazható terhesség alatt, kivéve ha más megfelelő, alternatív, a szervkilökődést megakadályozó kezelés nem áll rendelkezésre (lásd 4.6 pont).
- A CellCept nem adható szoptató anyáknak (lásd 4.6 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Daganatok

Az immunszuppresszív kombinációban alkalmazott gyógyszerek, így a CellCept is növeli a lymphomák és más rosszindulatú folyamatok kifejlődésének kockázatát, különösen a bőrön (lásd 4.8 pont). A kockázat az immunszuppresszió intenzitásával és időtartamával mutat összefüggést, nem pedig egy adott gyógyszerrel. A bőrrák fokozott kockázatának csökkentése érdekében a napfényt és az UV-sugárzást kerülni kell megfelelő ruházat viselésével és magas védőfaktorú krém használatával.

Fertőzések

Az immunszuppresszánsokkal, így CellCept-tel kezelt betegeknél nagyobb az opportunista fertőzések (bakteriális, gomba, vírus és protozoon), a halálos kimenetelű fertőzések és a szepszis kockázata (lásd 4.8 pont). Ezek közé tartoznak az olyan fertőzések, mint pl. a latens vírusos reaktiváció, pl. hepatitis B- vagy hepatitis C-reaktiváció és polyoma vírusok okozta fertőzések (BK vírussal összefüggő nephropathia, illetve JC-vírussal összefüggő progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML)). Immunszuppresszánsokkal kezelt, hepatitis B- vagy hepatitis C-vírust hordozó betegeknél reaktiváció okozta hepatitises eseteket jelentettek. Ezek a fertőzések gyakran egy erős, teljes immunszuppresszív terheléssel függenek össze, és súlyos vagy fatális állapotok kialakulásához vezethetnek, ezért a vesefunkció romlásáról vagy neurológiai tünetekről beszámoló, immunszupprimált betegek differenciáldiagnózisa során az orvosoknak gondolniuk kell erre. A mikofenolsavnak citosztatikus hatása van a B- és T-lymphocytákra, ezért a COVID-19-fertőzés esetén a betegség súlyosabb formája alakulhat ki, és fontolóra kell venni a megfelelő klinikai intézkedések megtételét.

Hypogammaglobulinaemiával összefüggő visszatérő fertőzéseket jelentettek CellCept-et más immunszuppresszánsokkal kombinációban szedő betegeknél. Néhány ilyen esetben CellCept-ről egy alternatív immunszuppresszánsra történő átállás a szérum IgG-szint normalizálódását eredményezte. A szérum immunoglobulinokat mérni kell azoknál a CellCept-kezelésben részesülő betegeknél, akiknél visszatérő fertőzések alakulnak ki. Tartós, klinikailag releváns hypogammaglobulinaemia esetén megfontolandó a megfelelő klinikai lépés, melynek során számításba kell venni a mikofenolsavnak a T- és B-lymphocytákra kifejtett citosztatikus hatását.

Beszámoltak bronchiectasiáról olyan felnőttek és gyermekek esetében, akiket CellCept és más immunszuppresszánsok kombinációjával kezeltek. Néhány ilyen esetben CellCept-ről egy másik immunszuppresszáns szerezte történő átállás a légúti tünetek javulását eredményezte. A bronchiectasia kockázata összefüggésben lehet a hypogammaglobulinaemiával vagy a tüdőre kifejtett közvetlen hatással. Intersticiális tüdőbetegség és tüdőfibrózis elszigetelt eseteit is jelentették, melyek közül néhány végzetes kimenetelű volt (lásd 4.8 pont). Kivizsgálás javasolt azoknál a betegeknél, akiknél olyan tartós, tüdőt érintő tünetek alakulnak ki, mint a köhögés és a dyspnoe.

Vérképzőszerv és immunrendszer

A CellCept-kezelésben részesülő betegeket neutropenia miatt ellenőrizni kell, melyet maga a CellCept-kezelés, az egyidejűleg alkalmazott egyéb gyógyszerek, vírusfertőzés, vagy ezen okok kombinációi is kiválthatnak. A CellCept-tel kezelt betegeknél ezért teljes vérképvizsgálatot kell végezni a kezelés első hónapjában hetente, a második és harmadik hónapban kétszer havonta, majd az első év végéig havonta. Ha neutropenia fejlődik ki (abszolút neutrofil szám $<1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$) megfontolandó a CellCept-kezelés megszakítása vagy abbahagyása is.

CellCept és más immunsuppresszánsok kombinációjával kezelt betegeknél tiszta vörösvértest aplasia eseteket jelentettek (pure red cell aplasia, PRCA). A mikofenolát-mofetil által kiváltott tiszta vörösvértest aplasia mechanizmusa nem ismert. A CellCept dózisának csökkentésekor vagy a CellCept-kezelés megszakításakor a tiszta vörösvértest aplasia rendeződhet. A graft-kilökődés veszélyének minimalizálása érdekében transzplantált betegeknél a CellCept-kezelés megváltoztatása csak megfelelő ellenőrzés mellett kezdhető meg (lásd 4.8 pont).

A CellCept-et kapó betegeket utasítani kell, hogy azonnal jelentsenek minden, fertőzésre utaló bizonyítékot, váratlanul kialakuló véraláfutást, vérzést vagy bármilyen, csontvelő-elégtelenségre utaló egyéb manifesztációt.

A betegeket figyelmeztetni kell, hogy a CellCept-kezelés ideje alatt végzett vakcináció, kevésbé hatásos lehet, valamint arra, hogy kerülni kell az élő gyengített kórokozókval történő vakcinációt (lásd 4.5 pont). Az influenza elleni vakcináció hasznos lehet. Az ezt rendelő orvosoknak követniük kell az influenza vakcinációval kapcsolatos helyi előírásokat.

Gyomor-, bélrendszer

A CellCept alkalmazásakor gyakrabban fordultak elő emésztőrendszeri mellékhatások, beleértve a ritkán előforduló fekélyképződést, vérzést és perforációt. A CellCept-et nagyon körültekintően kell adni aktív, súlyos, emésztőszervi betegségek fennállása esetén.

A CellCept IMPDH (inozin-monofoszfát-dehidrogenáz) gátló. Ezért olyan betegeknél nem adható, akik ritka, örökletes, hipoxantin-guanin-foszforibozil-transzferáz (HGPRT) hiányban szenvednek, pl. Lesch-Nyhan és Kelley-Seegmiller-szindrómában.

Interakciók

Elővigyázatosság szükséges, ha az MPA enterohepatikus körforgását befolyásoló immunsuppresszáns szereket tartalmazó protokollokról kombinált terápiára váltanak. Például ciklosporinról olyan, más gyógyszerekre történő átállás esetén, amelyek ettől a hatástól mentesek pl. takrolimuszra, sziirolimuszra, belataceptre, illetve fordított esetben is, mivel ez az MPA-expozíció változását eredményezheti. Az MPA enterohepatikus körforgását befolyásoló gyógyszereket (például: kolesztiramin, antibiotikumok), óvatosan kell alkalmazni, mert csökkenthetik a CellCept plazmaszintjét és hatásosságát (lásd még 4.5 pont). Indokolt lehet az MPA terápiás szintjének ellenőrzése kombinációs terápia váltásakor (pl. ciklosporinról takrolimuszra, illetve fordított esetben is), vagy a nagy immunológiai kockázatú betegek megfelelő immunsuppressziójának (pl. a kilökődés kockázata, antibiotikumokkal történő kezelés, kölcsönhatásba lépő gyógyszerek hozzáadásakor vagy megvonásakor) biztosítása érdekében.

A CellCept-et nem szabad azatioprinnel együtt adni, mert az együttladást még nem vizsgálták.

A mikofenolát-mofetil sziirolimusszal történő együttladása esetén az előny-kockázat arány nem bizonyított (lásd 4.5 pont).

Különleges betegcsoportok

Idősebb betegeknél nagyobb lehet a nemkívánatos események kockázata mint a fiatalabbaknál, mint például bizonyos fertőzések (beleértve a szövetinvaszív cytomegalovírus betegséget), esetleges gastrointestinalis vérzés és tüdőoedema (lásd 4.8 pont).

Teratogén hatás

A mikofenolát emberre erősen teratogén. Spontán abortuszt (arány 45-49% között) és veleszületett rendellenességeket (becsült arány 23-27% között) jelentettek terhesség alatti mikofenolát-mofetil-expozíció esetén. Ezért a CellCept terhesség alatt ellenjavallt, kivéve, ha más, megfelelő alternatív kezelés nem áll rendelkezésre, amely megakadályozza a szervkilökődést. A fogamzóképes nőbetegekkel tudatni kell a kockázatokat, és követniük kell a 4.6 pont szerinti ajánlásokat (pl. fogamzásgátlási módszerek, terhességi teszt) a CellCept-kezelés megkezdése előtt, a kezelés alatt és után. A kezelőorvosoknak gondoskodniuk kell arról, hogy a mikofenolátot alkalmazó nőbetegek megértsék a magzatkárosodás kockázatát, a hatékony fogamzásgátlás, valamint a terhesség esetleges előfordulása esetén a kezelőorvossal történő azonnali konzultáció szükségességét.

Fogamzásgátlás (lásd 4.6 pont)

Mivel a robusztus klinikai bizonyítékok azt mutatják, hogy a mikofenolát-mofetil terhes nőknél való alkalmazásakor az abortusz és a veleszületett rendellenességek kockázata magas, minden erőfeszítést meg kell tenni a kezelés során a terhesség elkerülése érdekében. Ezért a fogamzóképes korú nőknek legalább egy hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazni (lásd 4.3 pont), a CellCept terápia megkezdése előtt, a kezelés alatt és a terápia befejezése után 6 hétig, kivéve, ha az önmegtartóztatás a választott fogamzásgátló módszer (lásd 4.5 pont). Két, egymást kiegészítő fogamzásgátló módszer egyidejű alkalmazása javasolt a fogamzásgátlásból adódó esetleges hibák és a nemkívánt terhesség lehetőségének minimalizálására.

A férfiaknak szóló fogamzásgátlásra vonatkozó ajánlások a 4.6 pontban találhatóak.

Oktatóanyagok

Annak érdekében, hogy a beteget segítse a mikofenoláttal történő magzati expozíció elkerülésében, és további fontos biztonságossági információkat szolgáltatson, a Forgalomba hozatali engedély jogosultja az egészségügyi szakemberek részére oktatóanyagot biztosít. Az oktatóanyag megerősíti a mikofenolát teratogenitására vonatkozó figyelmeztetéseket, tanácsot nyújt a terápia megkezdése előtt a fogamzásgátlásra és útmutatást ad a terhességi teszt szükségességére vonatkozóan. A kezelőorvosnak a fogamzóképes korú nők és adott esetben a férfiak részére teljes körű beteg tájékoztatást kell adnia a teratogén kockázatra és a terhesség-megelőzési intézkedésekre vonatkozóan.

További óvintézkedések

A betegek nem adhatnak vért a kezelés alatt és legalább 6 hétig a mikofenolát-kezelés befejezése után. A férfiak nem adhatnak spermát a kezelés alatt illetve 90 napig a mikofenolát-kezelés befejezése után.

Nátriumtartalom

Ez a készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz kapszulánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Aciklovir

Magasabb aciklovir-plazmakoncentrációkat észleltek az aciklovir és a mikofenolát-mofetil együttadásakor, mint amikor az aciklovirt önmagában adták. Az MPAG (az MPA fenolos

glükuronidja) farmakokinetikájának változásai (az MPAG 8%-kal nőtt) minimálisak, és klinikailag nem voltak szignifikánsak. Vesekárosodás esetén mind az MPAG, mind az aciklovir plazmakoncentrációja emelkedett, ezért a mikofenolát-mofetil és az aciklovir vagy annak előanyagainál pl. valaciklovir, a tubuláris kiválasztódás során fennáll a kompetíció lehetősége, így mindkét szer koncentrációja tovább emelkedhet.

Antacidok és protonpumpagátlók

Antacidok, mint pl. magnézium- és alumínium-hidroxidok, valamint protonpumpagátlók, beleértve lanzoprazol és pantoprazol és CellCept együttadásakor az MPA expozíciójának csökkenését észlelték. Az átültetett szerv kilökődésének vagy graft elvesztésének arányában nem találtak szignifikáns különbséget, amikor összehasonlították a CellCept plusz protonpumpagátlókat vs. csak CellCept-et (protonpumpagátlókat nem) szedő betegeket. Ezen adatok alátámasztják ennek a feltevésnek az extrapolációját az összes antacidra, mivel CellCept és magnézium- és alumínium-hidroxid tartalmú antacidok együttadásakor az expozíció csökkenése számottevően kisebb, mint a CellCept és protonpumpagátlók együttadásakor.

Az enterohepatikus körforgást befolyásoló gyógyszerek (pl: kolesztiramin, ciklosporin A, antibiotikumok)

Az enterohepatikus körforgást befolyásoló gyógyszerekkel körültekintően kell eljárni, mert a CellCept hatásosságát csökkenthetik.

Kolesztiramin

Normál, egészséges önkénteseknek napi háromszor 4 g kolesztiramint adva 4 napig, majd egyszeri 1,5 g mikofenolát-mofetil oralisan adva, az MPA AUC 40%-kal csökkent (lásd 4.4 pont és 5.2 pont). A két szer együttes adásakor körültekintően kell eljárni, mert a CellCept hatása csökkenhet.

Ciklosporin A

A ciklosporin A (CsA) farmakokinetikáját a mikofenolát-mofetil nem befolyásolja. Ezzel ellentétben, ha az együttadott CsA-kezelést abbahagyják az MPA AUC-szint kb. 30%-os növekedése várható. A CsA hatással van az MPA enterohepatikus körforgására. A CsA 30-50%-kal alacsonyabb MPA-expozíciót eredményez olyan vesetranszplantált betegeknél, akik a CellCept-et a CsA-val együtt kapják, összehasonlítva azokkal a betegekkal, akik szirolimuszt vagy belataceptet és azonos CellCept dózisokat kapnak (lásd 4.4 pont). Az MPA-expozíció változása abban az esetben is várható, ha a betegeket CsA-ról olyan immunszuppresszáns szerre állítják át, amely az MPA enterohepatikus körforgását nem befolyásolja.

A bélben a β -glükuronidázt termelő baktériumokat elimináló antibiotikumok (pl: aminoglikozid, cefalosporin, fluorokinolon és a penicillinek csoportjába tartozó antibiotikumok) befolyásolhatják az MPAG/MPA enterohepatikus körforgást, ami csökkent szisztémás MPA-expozícióhoz vezethet. Információ a következő antibiotikumokra vonatkozóan áll rendelkezésre:

Ciprofloxacin vagy amoxicillin plusz klavulánsav

Vesetranszplantált betegeknél rögtön az orális ciprofloxacin vagy amoxicillin plusz klavulánsav kombináció megkezdését követő napokban az adag beadása előtt mért (maradék) MPA-koncentrációk kb. 50%-os csökkenését jelentették. Ez a hatás a folyamatos antibiotikus kezelés során csökkenni kezdett, és az antibiotikum abbahagyását követően néhány napon belül megszűnt. Az adag beadása előtt mért szint változása nem fejezheti ki pontosan a teljes MPA-expozíció változásait. Ezért, ha nincs a graft diszfunkcióra utaló klinikai bizonyíték, akkor a CellCept adagjának megváltoztatása általában nem szükséges. Azonban szigorú klinikai ellenőrzést kell végezni a kombinációs kezelés alatt és röviddel az antibiotikus kezelést követően.

Norfloxacin és metronidazol

Egészséges önkénteseknél semmilyen jelentős kölcsönhatást nem figyeltek meg a CellCept és norfloxacin vagy a CellCept és metronidazol együttadásakor. Ugyanakkor norfloxacinnal és metronidazollal együtt adva az MPA-expozíció 30%-kal csökkent egyetlen adag CellCept adag beadása után.

Trimetoprim/szulfametoxazol

Megfigyelték, hogy nem volt hatásuk az MPA biohasznosulására.

A glükuronidációt befolyásoló gyógyszerek (pl: isavukonazol, telmizartán)

Az MPA glükuronidációját befolyásoló gyógyszerekkel történő egyidejű alkalmazás az MPA-expozíciót megváltoztathatja. Ezért elővigyázatosság ajánlott, ha ezeket a gyógyszereket és a CellCept-t egyidejűleg alkalmazzák.

Isavukonazol

Az MPA-expozíció ($AUC_{0-\infty}$) 35%-os növekedését figyelték meg, ha isavukonazzal egyidejűleg alkalmazták.

Telmizartán

Telmizartán és CellCept együttadása az MPA koncentrációjának körülbelül 30%-os csökkenését eredményezi. A telmizartán a PPAR gamma (peroxiszóma proliferátor-aktivált gamma-receptor) expresszójának erősítésével megváltoztatja az MPA eliminációját, amely egy fokozott uridin-difoszfát-glükuroniltranszferáz-izoform 1A9 (UGT1A9) expressziót és aktivitást eredményez. Összehasonlítva a transzplantátum kilökődési arányokat, a graftvesztés arányát vagy a nemkívánatos események profilját a CellCept és egyidejűleg telmizartán kezelésben részesülő betegek és a telmizartán nélkül CellCept-kezelésben részesülők között, a farmakokinetikai gyógyszer-gyógyszer interakciónak nem volt észlelhető klinikai következménye.

Ganciklovir

Az orális mikofenolat és iv. ganciklovir ajánlott dózisának egyszeri adagolása alapján várható, hogy a szerek együttes adása (kompetíció a renális tubuláris szekrécióért) az MPAG és a ganciklovir koncentráció növekedését eredményezi, ismerte a vesekárosodás hatását a CellCept (lásd 4.2 pont) és a ganciklovir farmakokinetikájára. Az MPA farmakokinetikájának jelentős változása nem várható, ezért a CellCept dózismódosítása nem szükséges. Vesekárosodás esetén, ha a mikofenolat-mofetil, a ganciklovirt vagy előanyagait, pl. a valganciklovirt együtt adják, figyelembe kell venni a ganciklovir adagolási útmutatását és a betegeket gondos megfigyelés alatt kell tartani.

Orális fogamzásgátlók

Az orális fogamzásgátlók farmakodinamikáját és farmakokinetikáját a CellCept együttes alkalmazása nem befolyásolta klinikailag releváns mértékben (lásd 5.2 pont).

Rifampicin

A ciklosporint nem szedő betegeknél a CellCept és rifampicin együttadása az MPA-expozíció (AUC_{0-12h}) 18%-kal azaz, 70%-ra történő csökkenését eredményezte. Ezért rifampicinnel történő együttadás esetén ajánlatos az MPA expozíciós-szinteket ellenőrizni és a CellCept dózisoskat megfelelően módosítani úgy, hogy a klinikai hatás fennmaradjon.

Szevelamer

Megfigyelték, hogy a CellCept és szevelamer együttadása 30%-kal csökkentette az MPA C_{max} - és 25%-kal az AUC_{0-12} -értékeket, klinikai következmények nélkül (pl. szervkilökődés). Ajánlott a CellCept-et legalább egy órával a szevelamer adása előtt, vagy három órával utána bevenni, hogy minimális legyen az MPA felszívódására gyakorolt hatása. A szevelamert kivéve, nincsenek adatok a CellCept foszfátkötőkkel történő együttadásáról.

Takrolimusz

Májtranszplantált betegeknél a CellCept- és takrolimusz-kezelés indításakor a CellCept aktív metabolitjának, az MPA-nak az AUC- vagy C_{max} -értékére a takrolimusz együttadása nem volt jelentős hatással. Azonban a takrolimusz AUC kb. 20%-kal emelkedett, mikor többszöri adag CellCept-et (naponta kétszer 1,5 g) adtak be takrolimuszt szedő májtranszplantált betegegeknek. Azonban veseátültetett betegeken a takrolimusz koncentrációját úgy tűnt a CellCept nem változtatta meg (lásd 4.4 pont).

Élő kórokozót tartalmazó vakcinák

Élő kórokozót tartalmazó vakcinákat nem szabad immunkárosodott betegegeknek beadni. A más vakcinákra adott antitestválaszok csökkenhetnek (lásd még 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

Lehetséges kölcsönhatások

A probenecid és mikofenolát-mofetil együttadása majmokban 3-szorosára emeli az MPAG AUC-jét, tehát az egyéb szerek, melyekről ismert, hogy renális tubuláris szekrécióval ürülnek, kiszoríthatják az MPAG-t, így az MPAG, vagy a tubuláris szekréción áteső egyéb gyógyszer plazmakoncentrációja emelkedhet.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

A mikofenolát szedése alatt a terhességet el kell kerülni. Ezért a fogamzóképes nőknek legalább egy megbízható fogamzásgátló módszert (lásd 4.3 pont) kell alkalmazniuk a CellCept-kezelés megkezdése előtt, a kezelés alatt és a kezelés befejezése után 6 hétig, kivéve ha az önmegtartóztatás a választott fogamzásgátló módszer. Célszerű két, egymást kiegészítő fogamzásgátló módszer egyidejű alkalmazása.

Terhesség

A CellCept terhesség alatt ellenjavallt, kivéve ha megfelelő alternatív kezelési módszer nem áll rendelkezésre, amely megakadályozza a szervkilökődést. A terhesség alatti véletlen alkalmazás kizárása érdekében a kezelést nem szabad elkezdeni olyan fogamzóképes nőknél, akiknek nincs negatív terhességi teszt eredményük.

A reprodukciós potenciállal rendelkező nőbetegekkel tudatni kell a kezelés megkezdésekor a vetélés és a veleszületett rendellenességek emelkedett kockázatát és tanácsot kell adni a terhességmegelőzésre és a terhesség tervezésére vonatkozóan.

A CellCept-terápia megkezdése előtt a fogamzóképes nőknek kettő, legalább 25 mIU/ml érzékenységgű negatív szérum vagy vizelet terhességi teszteredménnyel kell rendelkezniük, hogy kizárják az embrió véletlen mikofenolát-expozícióját. Javasolt, hogy a második teszt elvégzése, 8-10 nappal az első teszt elvégzése után történjen. Ha a transzplantátumok elhalálozott donoroktól származnak, és így a két terhességi teszt elvégzése nem lehetséges 8-10 nap különbséggel még a kezelés megkezdése előtt (a transzplantált szerv hozzáférhetőségének időzítése miatt), a terhességi tesztet a kezelés megkezdése előtt azonnal, a következő tesztet pedig 8-10 nappal később kell elvégezni. Amennyiben klinikailag indokolt (pl. nem megfelelő fogamzásgátlás esetén), a terhességi tesztet meg kell ismételni. Minden terhességi teszt eredményét meg kell beszélni a beteggel. A beteget figyelmeztetni kell arra, hogy ha a kezelés során terhesség következik be, azonnal forduljon kezelőorvosához.

A mikofenolát emberre erősen teratogén, a terhesség alatti expozíció a spontán vetélések és a veleszületett rendellenességek megnövekedett kockázatával jár.

- A mikofenolát-mofetil-expozíciónak kitett terhes nők 45-49%-ánál jelentettek spontán abortuszt, összehasonlítva a 12% és 33% közé eső értékkel, amelyet olyan szervátültetett betegeknek jelentettek, akiket nem mikofenolát-mofetillel, hanem más immunuszuppresszánsokkal kezeltek.
- Irodalmi adatok alapján az élveszületések 23-27%-ában fordult elő fejlődési rendellenesség olyan nők esetében, akik a terhesség alatt mikofenolát-mofetil-expozíciónak voltak kitéve (míg a fejlődési rendellenességek kockázata a teljes populációban az élveszületések körülbelül 2-3%-a, és szervátültetésen átesett, nem mikofenolát-mofetillel, hanem más immunuszuppresszánsokkal kezelt betegek esetében az élveszületések körülbelül 4-5 %-a).

A forgalombahozatalt követően veleszületett fejlődési rendellenességeket, beleértve több szervet egyszerre érintő fejlődési rendellenességeket figyeltek meg olyan betegek gyermekeinél, akik a terhesség alatt CellCept-kezelést kaptak más immunuszuppresszánsokkal kombinációban. A következő rendellenességeket jelentették a leggyakrabban:

- A fül rendellenességei (pl. kóros alakú vagy hiányzó külsőfül), külső hallójárat atresia (középfül).
- Arcfejlődési rendellenességek, mint például ajakhasadék, szájpadhasadék, micrognathia és távol ülő szemüregek.
- A szem rendellenességei (pl. coloboma).
- Veleszületett szívbetegségek, például pitvari és kamrai septum defectus.
- Az ujjak fejlődési rendellenességei (pl. polydactylia, syndactylia).
- Tracheo-oesophagealis fejlődési rendellenességek (pl. nyelőcső atresia).
- Az idegrendszer fejlődési rendellenességei, mint például spina bifida.
- Vesefejlődési rendellenességek.

Ezenkívül a következő fejlődési rendellenességek elszigetelt eseteit jelentették:

- Microphthalmia
- Veleszületett plexus chorioideus cysta
- Septum pellucidum agenesia
- Nervus olfactorius agenesia

Állatokon végzett vizsgálatok reprodukció toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont).

Szoptatás

Korlátozott adatok azt mutatják, hogy a mikofenolsav kiválasztódik a humán anyatejbe. Mivel a mikofenolsav súlyos mellékhatásokat okozhat a szoptatott csecsemőnél, a CellCept ellenjavallt szoptató anyáknak (lásd 4.3 pont).

Férfiak

A korlátozottan rendelkezésre álló klinikai bizonyítékok nem utalnak a fejlődési rendellenességek vagy a vetélés fokozott kockázatára az apa mikofenolát-mofetil expozícióját követően.

Az MPA erős teratogén. Nem ismert, hogy az MPA jelen van-e a spermában. Állatkísérletek adataiból végzett számítások alapján a nőkbe potenciálisan átvihető MPA maximális mennyisége olyan kevés, hogy nem valószínű, hogy hatása lenne. A mikofenolát állatkísérletekben genotoxikusnak bizonyult a humán terápiás expozíciót csak kismértékben meghaladó koncentrációknál, így a spermiumokra kifejtett genotoxikus hatás kockázata nem zárható ki teljesen.

Ezért a következő megelőző intézkedések ajánlottak. A szexuálisan aktív férfi betegeknek valamint női partnereiknek javasolt a megbízható fogamzásgátló módszer alkalmazása a férfi betegek kezelése alatt és a mikofenolát-mofetil kezelés befejezését követően még legalább 90 napig. Egy képzett egészségügyi szakembernek a reprodukció potenciállal rendelkező férfi betegeket tájékoztatnia kell, és meg kell beszélnie a gyermeknemzés lehetséges kockázatait.

Termékenység

A mikofenolát-mofetilnek nem volt hatása hím patkányok fertilitására, a legmagasabb, 20 mg/ttkg/nap adag beadása után sem. Az ezzel az adaggal elért szisztémás koncentráció 2-3-szorosa az ajánlott 2 g/nap klinikai adag beadása után mérhető koncentrációnak veseátültetett betegeknél, és 1,3-2-szerese az ajánlott 3 g/nap klinikai adag beadása után mérhető koncentrációnak szívátültetett betegeknél. Egy nőstény patkányokkal végzett fertilitási és reprodukciós vizsgálatban 4,5 mg/ttkg/nap orális dózisok fejlődési rendellenességet okoztak (anophtalmia, agnathia és hydrocephalus) az első utódgeneráción, anyai toxicitást azonban nem észleltek. A szisztémás koncentráció ennél a dózissnál az ajánlott 2 g/nap klinikai adaggal elért klinikai koncentráció kb. 0,5-szöröse volt veseátültetett, és az ajánlott 3 g/nap adaggal elért klinikai koncentráció kb. 0,3-szorosa volt szívátültetett betegeknél. Nem figyeltek meg hatást az anyák vagy a következő generáció fertilitására vagy reprodukzív paramétereire.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A CellCept mérsékelten befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek üzemeltetéséhez szükséges képességeket.

A CellCept aluszékonyságot, zavartságot, szédülést, remegést vagy alacsony vérnyomást okozhat, ezért a betegeknél azt tanácsolják, hogy gépjármű vezetése vagy gépek kezelése esetén óvatosan járjanak el.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A hasmenés (52,6%-ig), a leukopenia (45,8%-ig), a bakteriális infekció (39,9%-ig) és a hányás (39,1%-ig) voltak a leggyakoribb és/vagy súlyos mellékhatások, amelyek összefüggtek a CellCept ciklosporinnal és kortikoszteroidokkal történő kombinációs alkalmazásával. Az is bizonyított, hogy egyes fertőzések nagyobb gyakorisággal fordulnak elő (lásd 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A klinikai vizsgálatokból származó és a forgalomba hozatalt követően tapasztalt mellékhatások az 1. táblázatban találhatóak, a MedDRA szervrendszeri kategóriánként és gyakorisági kategóriák szerint csoportosítva. Az egyes mellékhatásokhoz tartozó gyakorisági kategória az alábbi konvenció alapján: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\ 000$). Mivel bizonyos mellékhatások gyakorisági kategóriáira vonatkozóan nagy különbségek figyelhetők meg a különböző transzplantációs indikációkban, így a vese-, a máj-, és a szívtranszplantáción átesett betegekre vonatkozó gyakorisági kategóriák külön feltüntetve szerepelnek.

1. táblázat: Mellékhatások

Mellékhatás (MedDRA) Szervrendszeri kategória	Vesetranszplantáció	Májtranszplantáció	Szívtranszplantáció
	Gyakorisági kategória	Gyakorisági kategória	Gyakorisági kategória
Fertőző betegségek és parazitafertőzések			
Bakteriális fertőzés	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Gombás fertőzés	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Protozoon fertőzés	Nem gyakori	Nem gyakori	Nem gyakori
Vírusfertőzés	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)			
Jóindulatú bőrdaganat	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Lymphoma	Nem gyakori	Nem gyakori	Nem gyakori
Lymphoproliferatív rendellenességek	Nem gyakori	Nem gyakori	Nem gyakori
Daganat	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Bőrrák	Gyakori	Nem gyakori	Gyakori
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek			
Anaemia	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Tiszta vörösvérsejt aplasia	Nem gyakori	Nem gyakori	Nem gyakori
Csontvelő-elégtelenség	Nem gyakori	Nem gyakori	Nem gyakori
Ecchymosis	Gyakori	Gyakori	Nagyon gyakori
Leukocytosis	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Leukopenia	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Pancytopenia	Gyakori	Gyakori	Nem gyakori
Pseudolymphoma	Nem gyakori	Nem gyakori	Gyakori
Thrombocytopenia	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek			
Acidózis	Gyakori	Gyakori	Nagyon gyakori
Hypercholesterinemia	Nagyon gyakori	Gyakori	Nagyon gyakori
Hyperglykaemia	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Hyperkalemia	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Hyperlipidaemia	Gyakori	Gyakori	Nagyon gyakori
Hypocalcaemia	Gyakori	Nagyon gyakori	Gyakori
Hypokalemia	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Hypomagnesiaemia	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Hypophosphataemia	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Gyakori
Hyperuricaemia	Gyakori	Gyakori	Nagyon gyakori
Köszvény	Gyakori	Gyakori	Nagyon gyakori
Testsúlycsökkenés	Gyakori	Gyakori	Gyakori

Mellékhatás (MedDRA) Szervrendszeri kategória	Vesetranszplantáció	Májtranszplantáció	Szívtranszplantáció
Pszichiátriai kórképek			
Zavartság	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Depresszió	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Insomnia	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Nyugtalanság	Nem gyakori	Gyakori	Nagyon gyakori
Szorongás	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Abnormális gondolatok	Nem gyakori	Gyakori	Gyakori
Idegrendszeri betegségek és tünetek			
Szédülés	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Fejfájás	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Hypertonia	Gyakori	Gyakori	Nagyon gyakori
Paraesthesia	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Somnolentia	Gyakori	Gyakori	Nagyon gyakori
Tremor	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Convulsio	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Dysgeusia	Nem gyakori	Nem gyakori	Gyakori
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek			
Tachycardia	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Érbetegségek és tünetek			
Hypertensio	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Hypotensio	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Lymphocele	Nem gyakori	Nem gyakori	Nem gyakori
Vénás trombózis	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Vazodilatáció	Gyakori	Gyakori	Nagyon gyakori
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek			
Bronchiectasia	Nem gyakori	Nem gyakori	Nem gyakori
Köhögés	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Dyspnoea	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Interstitialis tüdőbetegség	Nem gyakori	Nagyon ritka	Nagyon ritka
Pleuralis folyadékgyülem	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Tüdőfibrozis	Nagyon ritka	Nem gyakori	Nem gyakori

Mellékhatás (MedDRA) Szervrendszeri kategória	Vesetranszplantáció	Májtranszplantáció	Szívtranszplantáció
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek			
Hasi puffadás	Gyakori	Nagyon gyakori	Gyakori
Hasi fájdalom	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Colitis	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Székrekedés	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Csökkent étvágy	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Diarrhoea	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Dyspepsia	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Esophagitis	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Eructatio	Nem gyakori	Nem gyakori	Gyakori
Flatulencia	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Gastritis	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Gastrointestinalis haemorrhagia	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Gastrointestinalis fekély	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Gingiva hyperplasia	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Ileus	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Szájnyálkahártya-fekély	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Nausea	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Pancreatitis	Nem gyakori	Gyakori	Nem gyakori
Stomatitis	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Hányás	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Immunrendszeri betegségek és tünetek			
Túlérzékenység	Nem gyakori	Gyakori	Gyakori
Hypogammaglobulinemia	Nem gyakori	Nagyon ritka	Nagyon ritka
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek			
Emelkedett alkalikus foszfatáz-szint a vérben	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Emelkedett laktát- dehidrogenáz-szint a vérben	Gyakori	Nem gyakori	Nagyon gyakori
Emelkedett májenzim- szint	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Hepatitis	Gyakori	Nagyon gyakori	Nem gyakori
Hyperbilirubinaemia	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Sárgaság	Nem gyakori	Gyakori	Gyakori
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei			
Acne	Gyakori	Gyakori	Nagyon gyakori
Alopecia	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Bőrkiütés	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Bőr-hypertrophia	Gyakori	Gyakori	Nagyon gyakori

Mellékhatás (MedDRA) Szervrendszeri kategória	Vesetranszplantáció	Májtranszplantáció	Szívtranszplantáció
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei			
Arthralgia	Gyakori	Gyakori	Nagyon gyakori
Izomgyengeség	Gyakori	Gyakori	Nagyon gyakori
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek			
Emelkedett kreatinin-szint a vérben	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Emelkedett húgysavszint a vérben	Nem gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Haematuria	Nagyon gyakori	Gyakori	Gyakori
Vesekárosodás	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók			
Asthenia	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Hidegrázás	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Oedema	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Hernia	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Roszz közérzet	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Fájdalom	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Láz	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
De novo purinszintézis-gátlókkal összefüggő akut gyulladáso szindróma	Nem gyakori	Nem gyakori	Nem gyakori

Kiválasztott mellékhatások leírása

Roszzindulatú folyamatok

Az immunszuppresszív kombinációban alkalmazott gyógyszerek, így a CellCept is növeli a lymphomák és más rosszindulatú folyamatok kifejlődésének kockázatát, különösen a bőrön (lásd 4.4 pont). A hároméves biztonságossági adatok vese- és szívátültetett betegeken nem mutattak váratlan változásokat a malignus folyamatok incidenciájában az 1 éves adatokhoz hasonlítva. A májátültetett betegek követési periódusa legalább 1 év, de kevesebb mint 3 év volt.

Fertőzések

Minden immunszuppresszív kezelésben részesülő beteg fokozottan veszélyeztetett a bakteriális, virális és fungális fertőzések szempontjából (amelyek némelyike végzetes kimenetelű is lehet), beleértve azokat, amelyeket opportunisták és látens virális reaktiváció okoz. A kockázat a teljes immunszuppresszív terheléssel növekszik (lásd 4.4 pont). A legsúlyosabb fertőzések a sepsis, a peritonitis, a meningitis, az endocarditis, a tuberculosis és az atípusos mikobaktérium fertőzés volt. Kontrollos klinikai vizsgálatokban a leggyakrabban előforduló opportunisták fertőzések a CellCept (2 g vagy 3 g naponta) és más immunszuppresszív szerek kombinált alkalmazásakor, vese-, szív-, és májátültetett betegeknél, legalább 1 éves követés alatt: mucocutan candidiasis, CMV-viraemia/szindróma és herpes simplex fertőzés. A CMV-viraemia/szindróma a betegek 13,5%-ánál fordult elő. Polyomavírussal (BK vírussal) összefüggő nepropathia és JC-vírussal összefüggő progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML) eseteit is jelentették immunszuppresszív (beleértve CellCept) kezelésben részesülő betegeknél.

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

A cytopeniák, beleértve a leukopeniát, anaemiát, thrombocytopeniát, pancytopeniát, a mikofenolát-mofetillel összefüggő kockázatként ismertek, amelyek haemorrhagiák és fertőzések kialakulását okozhatják, illetve hozzájárulhatnak azok kialakulásához (lásd 4.4 pont). Agranulocytosist és neutropeniát jelentettek, ezért a CellCept-kezelésben részesülő betegek rendszeres monitorozása javasolt (lásd 4.4 pont). Aplasticus anaemiát és csontvelő-elégtelenséget jelentettek CellCept-kezelésben részesülő betegeknél, amelyek közül egyes esetek halálos kimenetelűek voltak.

Tiszta vörösvértest aplasia (pure red cell aplasia, PRCA) eseteket jelentettek CellCept-tel kezelt betegeknél (lásd 4.4 pont).

Rendellenes neutrophil morfológia izolált eseteit, beleértve szerzett Pelger-Huet-szindrómát figyeltek meg CellCept-tel kezelt betegeknél. Ezek az elváltozások nem társulnak károsodott neutrophil működéssel. A hematológiai vizsgálatok során ezek a változások „balra tolt” neutrophil érettségre emlékeztethetnek, amit az immunsuppresszált betegeknél, csakúgy, mint azoknál, akik CellCept-et kapnak, tévesen fertőzés jeleként értelmezhetnek.

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

A legsúlyosabb gastrointestinalis rendellenességek az ulceratio és a haemorrhagia volt, amelyek a mikofenolát-mofetillel összefüggő kockázatként ismertek. Száj-, nyelőcső-, gyomor-, nyombél-, és intestinalis fekélyeket, amelyek gyakran haemorrhagiával súlyosbodtak, illetve haematemesis, melaenát és gastritis haemorrhagias formáit, valamint colitist is gyakran jelentettek a pivotális klinikai vizsgálatok során. A leggyakrabban jelentett gastrointestinalis rendellenességek a hasmenés, a hányinger és a hányás volt. A CellCept-kezeléssel összefüggő hasmenésben szenvedő betegeknél végzett endoszkópos vizsgálat bélboholy-atrophia izolált eseteit tárta fel (lásd 4.4 pont).

Túlérzékenység

Beszámoltak túlérzékenységi reakciókról, ideértve az angioneurotikus ödémát és az anafilaxiás reakciót is.

Terhesség, gyermekágy és perinatális állapotok

Spontán abortusz eseteit jelentették, főleg az első trimeszterben mikofenolát-mofetil-expozíciónak kitett betegeknél, lásd 4.6 pont.

Veleszületett fejlődési rendellenességek

Veleszületett fejlődési rendellenességeket figyeltek meg a forgalomba hozatalt követően olyan betegek gyermekeinél, akik CellCept-et más immunsuppresszánsokkal kombinációban kaptak, lásd 4.6 pont.

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

CellCept-tel és más immunsuppresszánsokkal kombinációban kezelt betegeknél interstitialis tüdőbetegség és tüdőfibrosis elszigetelt eseteit jelentették, amelyek közül néhány végzetes kimenetelű volt. Beszámoltak bronchiectasiáról is gyermekeknél és felnőtteknél.

Immunrendszeri betegségek és tünetek

Hypogammaglobulinaemiát jelentettek CellCept-et más immunsuppresszánsokkal kombinációban kapó betegeknél.

Általános tünetek és az alkalmazás helyén fellépő reakciók

A pivotális vizsgálatok során nagyon gyakran jelentettek oedemát, beleértve a perifériás-, arc- és scrotalis oedemát. Nagyon gyakran jelentettek musculoskeletalis fájdalmat is, mint például a myalgia, a nyak-, és a hátfájdalom.

A mikofenolát-mofetil és a mikofenolsav kapcsán beszámoltak de novo purinszintézis-gátlókkal összefüggő akut gyulladós szindrómáról, amely a forgalomba hozatalt követő paradox proinflammatorikus reakcióként következett be; ebben az állapotban láz, ízületi fájdalom, ízületi

gyulladás, izomfájdalom és a gyulladásos markerek szintjének emelkedése jelentkezett. Szakirodalmi esettanulmányokban gyors javulásról számoltak be a gyógyszer abbahagyása után.

Különleges betegcsoportok

Gyermekek és serdülők

Egy klinikai vizsgálatban, melyben 92 gyermek- és serdülőkorú (2-18 éves) beteg vett részt, akik 600 mg/m² mikofenolát-mofetil kaptak orálisan naponta kétszer, a mellékhatások típusa és gyakorisága hasonló volt a naponta kétszer 1 g CellCept-et kapó felnőtteken tapasztaltakhoz. A kezeléssel kapcsolatba hozható alábbi mellékhatások a felnőttekkel összehasonlítva, a pediátriai betegeken, különösen a 6 éves kor alatti gyermekeken voltak gyakoribbak: hasmenés, sepsis, leukopenia, anaemia és fertőzés.

Idősek

Az idősebbek esetében (≥65 év) általában nagyobb a mellékhatások veszélye az immunszuppresszió miatt. A CellCept-et az immunszuppresszív kombináció részeként kapó idősebb betegeknél bizonyos fertőzéseknek (ezen belül a szövetinvaszív CMV-betegségnek is) nagyobb lehet a kockázata, és valószínűleg a gastrointestinalis vérzés és tüdőödéma kockázata is nagyobb, mint fiatalabb betegeken.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A mikofenolát-mofetil túlادagolásáról szóló adatok a klinikai vizsgálatokból és a forgalomba hozatal követő időszakból származnak. Ezen esetek többségében nem jelentettek mellékhatást. Azokban a túlادagolási esetekben, amelyekben mellékhatást észleltek, az események a gyógyszer ismert biztonságossági profilján belül maradtak.

Várható, hogy a mikofenolát-mofetil túlادagolása az immunrendszer túlzott szuppressziójához, a fertőzések iránti érzékenység növekedéséhez és csontvelő szuppresszióhoz vezet (lásd 4.4 pont). Ha neutropenia fejlődik ki, a CellCept adagolását fel kell függeszteni, vagy a dózist csökkenteni kell (lásd 4.4 pont).

Klinikailag jelentős mennyiségű MPA vagy MPAG nem távolítható el hemodialízissel. Epesav szekvesztránok, mint pl. a kolesztiramin, a gyógyszer enterohepatikus körforgásának csökkentésével eltávolíthatják az MPA-t (lásd 5.2 pont).

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Immunszuppresszív anyagok, ATC kód: L04AA06

Hatásmechanizmus

A mikofenolát-mofetil az MPA 2-morfolinoetil észtere. Az MPA az IMPDH szelektív, nem kompetitív, reverzibilis gátlója, ezért gátolja a guanozin nukleotid szintézis *de novo* útját anélkül, hogy beépülne a DNS-be. Minthogy a T-, és B-lymphocyták proliferációja döntően a purinok *de novo* szintézisétől függ, más sejttípusok fel tudják használni a kisegítő utakat is, így az MPA-nak erősebb a citosztatikus hatása a lymphocytákon mint más sejteken.

Az IMPDH gátlásán és a lymphocyták ebből eredő deprivációján kívül az MPA a lymphocyták metabolikus programozásáért felelős sejtes ellenőrző pontokat is befolyásolja. Humán CD4+ T-sejtek felhasználásával kimutatták, hogy az MPA a lymphocyták transzkripciók aktivitását a proliferatív állapotból az anyagcsere és a túlélés szempontjából fontos katabolikus folyamatok felé tolja el, ami a T-sejtek anerg állapotához vezet, amelynek következtében a sejtek nem reagálnak a specifikus antigénjükre.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Oralis adás után a mikofenolát-mofetil gyorsan és nagymértékben felszívódik és preszisztémás metabolizmus során aktív metabolittá, MPA-vá alakul. Mint azt az akut kilökődés gátlása bizonyítja vesetranszplantáció után, a CellCept immunsuppresszív hatása az MPA koncentrációtól függ. Az orális mikofenolát-mofetil átlagos biohasznosulása az MPA AUC alapján az iv. adott mikofenolát-mofetilének 94%-a volt. Étél nem befolyásolta a felszívódás mértékét (MPA AUC), amikor naponta kétszer 1,5 g-ot adtak veseátültetett betegeknek. Az MPA C_{max} viszont 40%-kal csökkent étel jelenlétében. A mikofenolát-mofetil orális adás után nem mérhető szisztémásan a plazmában.

Eloszlás

Az enterohepatikus körforgás miatt a plazma-MPA koncentráció másodlagos emelkedése figyelhető meg 6 - 12 órával a beadás után. Ha kolesztiraminnal (4 g naponta háromszor) együtt adják, az MPA AUC 40%-kal csökken, ami nagyfokú enterohepatikus körforgásra utal.

Az MPA a klinikailag releváns koncentrációkban 97%-ban kötődik a plazma albuminhoz.

A transzplantáció utáni korai periódusban (<40 nappal a transzplantáció után) a vese-, szív- és májátültetett betegek MPA AUC-értékei kb. 30%-kal és C_{max} -értékei kb. 40%-kal alacsonyabbak voltak, mint a transzplantáció utáni késői periódusban (3 - 6 hónappal a transzplantáció után).

Biotranszformáció

Az MPA-t lényegében a glukuronil transzferáz (UGT1A9 izoform) metabolizálja az MPA inaktív fenolos glukuronidjává (MPAG). *In vivo* az MPAG visszaalakul szabad MPA-vá az enterohepatikus körforgáson keresztül. Egy kis mennyiségű acilglukuronid (AcMPAG) is keletkezik. Az AcMPAG farmakológiailag aktív, és valószínűleg felelős a mikofenolát-mofetil (MMF) néhány mellékhatásáért (hasmenés, leukopenia).

Elimináció

Elhanyagolható mennyiség ürül MPA formájában (a beadott adag <1%-a) a vizelettel. Oralisan adott, radioaktívan jelölt mikofenolát-mofetil esetén a beadott adag teljesen visszanyerhető volt; 93% a vizeletből és 6% a székletből. A beadott adag túlnyomó része (kb. 87%) MPAG formájában ürül a vizelettel.

Klinikailag tapasztalt koncentrációk esetén az MPA és az MPAG nem távolíthatók el hemodialízissel. Magas MPAG plazmakoncentrációknál azonban (>100 µg/ml) kis mennyiségű MPAG eltávolítható. Az enterohepatikus körforgásra ható gyógyszerek, az epesavkötő gyógyszerek, mint például a kolesztiramin az MPA AUC-jét csökkentik (lásd 4.9 pont).

Az MPA diszpozíciója több transzportertől függ. Az MPA diszpozíciójában organikus anion transzporter polipeptidek (OATP) és a multidrug-rezisztencia-asszociált protein 2 (MRP2) vesznek részt. Az OATP izoformok, az MRP2 és az emlő carcinoma rezisztencia fehérje (BCRP) a glukuronidok biliáris exkréciójához kapcsolódó transzporterek. A multidrug-rezisztencia protein 1 (MDR1) szintén képes az MPA-t transzportálni, de az abszorpció folyamatban való részvétele korlátozottnak tűnik. A vesében az MPA és metabolitjai potens módon kölcsönhatásba lépnek a vese organikus anion transzportereivel.

Az enterohepatikus recirkuláció akadályozza az MPA diszpozíciós paramétereinek pontos meghatározását; csak látszólagos értékek adhatók meg. Egészséges önkénteseknél és autoimmun betegségben szenvedő betegeknél 10,6 l/óra, illetve 8,27 l/óra közelítő clearance értékeket és 17 órás felezési időt figyeltek meg. Transzplantált betegeknél az átlagos clearance értékek magasabbak (11,9-34,9 l/óra) és az átlagos felezési idő értékek rövidebbek (5-11 óra) voltak, kevés különbséggel a vese-, máj- és szívtranszplantált betegek között. Az egyes betegeknél ezek az eliminációs paraméterek az egyéb immunsuppresszánsokkal való együttes kezelés típusától, a transzplantáció után eltelt időtől, a plazma albumin koncentrációjától és a vesefunkciótól függően változnak. Ezek a tényezők magyarázzák, hogy miért csökken az expozíció, ha a CellCept-et ciklosporinnal együtt adják (lásd 4.5 pont), és hogy a plazmakoncentrációk miért hajlamosak idővel növekedni a közvetlenül a transzplantáció után megfigyeltekhez képest.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

Egy egyszeri adagolású klinikai vizsgálatban (6 személy/csoport) a súlyos, krónikus vesekárosodásban szenvedő betegeken (glomerulus filtrációs ráta <25 ml/min/1,73 m²) az átlagos plazma MPA AUC 28 - 75%-kal magasabb volt a normális egészséges, vagy enyhe vesekárosodásban szenvedő egyének átlagánál. Az átlagos, egy dózis után mért MPAG AUC 3 - 6-szor magasabb volt a súlyos vesekárosodásban szenvedőkön, mint enyhe vesekárosodásban szenvedő vagy normális egészséges egyének; ami arra utal, hogy az MPAG a vesén keresztül ürül. Többször beadott mikofenolát-mofetil adagokat súlyos krónikus vesekárosodásban szenvedő betegeken nem vizsgáltak. Nincsenek adatok súlyos krónikus vesekárosodásban szenvedő szívátültetett vagy májátültetett betegekre vonatkozóan.

Késleltetett funkciójú vesetranszplantátum

Késleltetett funkciójú vesetranszplantátummal rendelkező betegeken transzplantáció után az átlagos MPA AUC_{0-12 óra} hasonló volt a nem késleltetett funkciójú transzplantátumot kapott betegekéhez. Az átlagos plazma MPAG AUC_{0-12 óra} 2 - 3-szor nagyobb volt, mint transzplantáció utáni nem késleltetett szervfunkciójú betegeken. Késleltetett funkciójú transzplantált vesével rendelkező betegeken átmenetileg emelkedhet a plazma MPA szabad frakciója és koncentrációja. A CellCept adagjának módosítása nem feltétlenül szükséges.

Májkárosodás

Alkoholos cirrhotikus önkénteseken a májban az MPA-glukuronidot képző folyamatot a máj parenchymás betegsége gyakorlatilag nem befolyásolta. A májbetegség hatása ezekre a folyamatokra valószínűleg a kérdéses betegségtől függ. Az elsősorban epekárosodással járó májbetegség, mint pl. a primer biliaris cirrhosis, eltérő hatást mutathat.

Gyermekek és serdülők

A farmakokinetikai paramétereket 49 pediátriai (2-18 év közötti) veseátültetett betegen vizsgálták 600 mg/m² mikofenolát-mofetilt adva orálisan, naponta kétszer. Ezzel az adaggal a felnőtt veseátültetett betegekéhez hasonló MPA AUC volt elérhető, ezek a felnőtt betegek naponta kétszer 1 g CellCept-et kaptak a korai és késői poszttranszplantációs periódusban. Az MPA AUC értékek hasonlóak voltak a korai és késői poszttranszplantációs periódusban.

Idősek

Úgy találták, hogy a mikofenolát-mofetil és metabolitjainak farmakokinetikája nem változik meg transzplantált geriátriai (≥ 65 év) betegeknél, összehasonlítva fiatalabb transzplantált betegek adataival.

Oralis fogamzásgátlásban részesülő betegek

CellCept-et (naponta kétszer 1 g), etinilösztradiolt (0,02 mg - 0,04 mg), levonorgesztrelt (0,05 - 0,20 mg); dezogesztrelt (0,15 mg) vagy gesztodent (0,05 mg - 0,10 mg) tartalmazó, kombinált orális fogamzásgátló kezelést adtak 18 nem-transzplantált nőnek (nem szedtek más immunsuppresszív szert) 3 egymást követő menstruációs ciklusban. A CellCept nem gyakorolt klinikailag értékelhető hatást az orális fogamzásgátlók ovulációgátló hatására. Az LH, FSH és

progeszteron szérumszintek nem változtak meg szignifikánsan. Az orális fogamzásgátlók farmakokinetikáját a CellCept együttadása klinikailag releváns mértékben nem befolyásolta (lásd még a 4.5 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Kísérleti modelleken a mikofenolát-mofetilnek nem volt tumorképző hatása. Az állatokkal végzett karcinogenitás vizsgálatokban a legmagasabb vizsgált dózis olyan szisztémás koncentrációt eredményezett (AUC vagy C_{max}), mely kb. 2 - 3-szorosa volt a veseátültetett betegekben megfigyeltnek, az ajánlott 2 g/nap klinikai adag beadása után; és 1,3 - 2-szerese volt a szívátültetett betegekben észleltnek, az ajánlott 3 g/nap klinikai adag beadása után.

Két genotoxicitási vizsgálatban (*in vitro* egér lymphoma vizsgálat és *in vivo* egér csontvelő micronucleus teszt) kiderült, hogy a mikofenolát-mofetil kromoszómaaberrációt okozhat. Ez a hatás kapcsolatos lehet a farmakodinamikai hatásmóddal, azaz a nukleotidszintézis gátlásával arra érzékeny sejtekben. Az egyéb *in vitro* tesztek, melyekkel génmutáció mutatható ki, nem igazoltak genotoxikus hatást.

Patkányokkal és nyulakkal végzett teratológiai vizsgálatokban magzatreszorpció és fejlődési rendellenesség fordult elő 6 mg/ttkg/nap adagnál a patkányoknál (anophthalmia, agnathia, hydrocephalus) és 90 mg/ttkg/nap adagnál a nyulaknál (cardiovascularis és renális eltérések, pl. ectopia cordis, ectopiás vesék, diaphragma és köldöksérv), anyai toxicitás jelei nélkül. A szisztémás koncentráció ezeken a szinteken kb. azonos vagy kevesebb mint a klinikai koncentráció 0,5-szöröse, az ajánlott 2 g/nap klinikai adag beadása után veseátültetett betegekben; és kb. 0,3-szorosa az ajánlott 3 g/nap klinikai adag beadásával elért szintnek szívátültetett betegekben (lásd 4.6 pont).

A patkányokkal, egerekkel, kutyákkal és majmokkal végzett toxikológiai vizsgálatokban a mikofenolát-mofetil elsősorban a vérképző és nyirokrendszert befolyásolta. Ezek a hatások olyan plazmaszinteken jelentkeztek, melyek megegyeznek, vagy kisebbek, mint a klinikai plazmaszint a vesetranszplantáció esetén ajánlott 2 g/nap dózis beadása után. Gastrointestinalis hatásokat figyeltek meg kutyán, olyan plazmaszintekkel, melyek megegyeztek vagy kisebbek voltak, mint az ajánlott adagolás után mérhető klinikai plazmaszint. Dehidrációnak megfelelő gastrointestinalis és renális hatásokat is megfigyeltek majmon a legmagasabb dózisszinten (a szisztémás szintek egyenlőek vagy magasabbak mint a klinikai szintek). Úgy látszik, hogy a mikofenolát-mofetil nem-klinikai toxicitási jellemzői megfelelnek a humán klinikai vizsgálatokban megfigyelt mellékhatásoknak, tehát így relevánsabb biztonsági adatok állnak rendelkezésre a betegpopulációra vonatkozathatóan (lásd 4.8 pont).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

CellCept kapszula:

hidegduzzadó kukoricakeményítő

kroszkarmellóz-nátrium

povidon (K-90)

magnézium-sztearát

Kapszulahéj:

zselatin
indigókármin (E132)
sárga vas-oxid (E172)
vörös vas-oxid (E172)
titán-dioxid (E171)
fekete vas-oxid (E172)
nátrium-hidroxid
sellak.

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó. A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

PVC/aluminium buborékcsoomagolás

CellCept 250 mg kapszula: 1 dobozban 100 kapszula található (10-es buborékcsoomagolásban)
1 dobozban 300 kapszula található (10-es buborékcsoomagolásban)
a gyűjtőcsomagolásban 300 (3 db 100 db kapszulát tartalmazó doboz)
kapszula található.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/96/005/001 CellCept (100 kapszula)
EU/1/96/005/003 CellCept (300 kapszula)
EU/1/96/005/007 CellCept (300 (3×100) kapszula gyűjtőcsomagolás)

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 1996. február 14.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2006. március 13.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

CellCept 500 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

500 mg mikofenolát-mofetil tartalmaz (hidroklorid formájában) injekciós üvegenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

Fehér vagy törtfehér színű por.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A CellCept 500 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz ciklosporinnal és kortikoszteroidokkal kombinálva javallott transzplantátumok akut kilökődésének megelőzésére allogén vese- vagy májátültetésben részesült betegeken.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A CellCept-kezelést csak megfelelő képzéssel rendelkező transzplantációs szakorvos végezheti.

FIGYELEM: A CELLCEPT IV. INFÚZIÓS OLDATOT NEM SZABAD GYORS VAGY BOLUS INJEKCIÓBAN BEADNI!

Adagolás

A CellCept 500 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz, alternatív adagolási lehetőséget jelent az orális (kapszula, tableta és por belsőleges szuszpenzióhoz) formákhoz képest, és 14 napig terjedő időtartamon belül alkalmazható. Az első CellCept 500 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz adagot a transzplantáció után 24 órán belül be kell adni.

Veseátültetés

A szokásos adag veseátültetett betegek számára naponta kétszer 1 g (2 g-os napi adag).

Májátültetés

A szokásos adag májátültetett betegek számára naponta kétszer 1 g (2 g-os napi adag). A májátültetés után 4 napig a CellCept-et intravénásan (iv.) kell adni, majd amint lehet el kell kezdeni az orális kezelést. A szokásos orális CellCept adag májátültetett betegek számára naponta kétszer 1,5 g (3 g-os napi adag).

Alkalmazás különleges betegcsoportok esetén

Gyermekek és serdülők

Nincs elegendő biztonságossági és hatásossági adat a CellCept infúziós oldat gyermekeknél és serdülőknél történő alkalmazásáról. Vesetranszplantált gyermekekre és serdülőkre vonatkozó farmakokinetikai adatok CellCept infúziós oldattal nem állnak rendelkezésre. Májtranszplantált gyermekekre és serdülőkre vonatkozó farmakokinetikai adatok nem állnak rendelkezésre.

Idősek

A szokásos adag naponta kétszer 1 g, vese- vagy májátültetett idős betegek számára.

Vesekárosodás

Súlyos krónikus vesekárosodásban szenvedő (glomerulusfiltrációs ráta <25 ml/min/1,73 m²) vesetranszplantált betegeknél kerülni kell a napi kétszer 1 g-nál nagyobb adagokat, kivéve a közvetlen poszttranszplantációs periódust. Ezeket a betegeket is gondos megfigyelés alatt kell tartani. A graft vesefunkciójának műtét utáni késedelmes megindulása esetén az adagot nem szükséges módosítani (lásd 5.2 pont). Nincsenek adatok súlyos krónikus vesekárosodásban szenvedő májátültetett betegekre vonatkozóan.

Súlyos májkárosodás

Nem szükséges dózismódosítás súlyos parenchymás májbetegségben szenvedő vesetranszplantált betegeknél.

Kezelés a kilökődési periódus alatt

A mikofenolsav (MPA) a mikofenolat-mofetil aktív metabolitja. Az átültetett vese kilökődése nem okozott olyan változást az MPA farmakokinetikájában, mely a CellCept-kezelés dóziscsökkentését vagy megszakítását indokolta volna. Nincsenek farmakokinetikai adatok a májtranszplantátum kilökődési periódusáról.

Gyermekek és serdülők

Nem állnak rendelkezésre adatok az első vagy a refrakter kilökődés kezelésére vonatkozóan transzplantáción átesett gyermekeknél és serdülőknél.

Az alkalmazás módja

Az elkészített 6 mg/ml koncentrációjú CellCept 500 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz infúziós oldatot lassú iv. infúzióban kell beadni 2 óra alatt a perifériás vagy a centrális vénába (lásd 6.6 pont).

Óvintézkedések a gyógyszer kezelése illetve az adagolás során.

Mivel a mikofenolat-mofetilnek igazolt teratogén hatása van patkányok és nyulak esetében, kerülni kell, hogy a CellCept 500 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz készítmény száraz porként vagy elkészített oldatként a bőrrel vagy nyálkahártyával közvetlenül érintkezzen. Amennyiben ez megtörténik, alaposan le kell mosni szappannal és vízzel, a szemet pedig tiszta vízzel kell kiöblíteni.

A gyógyszer alkalmazás előtti elkészítésére és feloldására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

- A CellCept nem adható mikofenolat-mofetillel, mikofenolsavval vagy a készítmény 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység esetén. A CellCept-kezelés során túlérzékenységi reakciókat figyeltek meg (lásd 4.8 pont). Poliszorbát 80 iránt érzékeny betegeknek a CellCept 500 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz készítmény ellenjavallt.
- A CellCept nem alkalmazható olyan fogamzóképes nőknél, akik nem használnak igen hatékony fogamzásgátló módszert (lásd 4.6 pont).

- A terhesség alatti véletlen alkalmazás kizárása érdekében a CellCept-kezelést nem szabad elkezdni olyan fogamzóképes nőknél, akiknek nincs negatív terhességi teszt eredményük (lásd 4.6 pont).
- A CellCept nem alkalmazható terhesség alatt, kivéve ha más megfelelő, alternatív, a szervkilökődést megakadályozó kezelés nem áll rendelkezésre (lásd 4.6 pont).
- A CellCept nem adható szoptató anyáknak (lásd 4.6 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Daganatok

Az immunszuppresszív kombinációban alkalmazott gyógyszerek, így a CellCept is növeli a lymphomák és más rosszindulatú folyamatok kifejlődésének kockázatát, különösen a bőrön (lásd 4.8 pont). A kockázat az immunszuppresszió intenzitásával és időtartamával mutat összefüggést, nem pedig egy adott gyógyszerrel. A bőrrák fokozott kockázatának csökkentése érdekében a napfényt és az UV-sugárzást kerülni kell megfelelő ruházat viselésével és magas védőfaktorú krém használatával.

Fertőzések

Az immunszuppresszánsokkal, így CellCept-tel kezelt betegeknél nagyobb az opportunista fertőzések (bakteriális, gomba, vírus és protozoon), a halálos kimenetelű fertőzések és a szepszis kockázata (lásd 4.8 pont). Ezek közé tartoznak az olyan fertőzések mint pl. a latens vírusos reaktiváció, pl. hepatitis B- vagy hepatitis C-reaktiváció és polyoma vírusok okozta fertőzések (BK vírussal összefüggő nephropathia, illetve JC-vírussal összefüggő progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML)). Immunszuppresszánsokkal kezelt, hepatitis B- vagy hepatitis C-vírust hordozó betegeknél reaktiváció okozta hepatitises eseteket jelentettek. Ezek a fertőzések gyakran egy erős, teljes immunszuppresszív terheléssel függnek össze, és súlyos vagy fatális állapotok kialakulásához vezethetnek, ezért a vesefunkció romlásáról vagy neurológiai tünetekről beszámoló, immunszupprimált betegek differenciáldiagnózisa során az orvosoknak gondolniuk kell erre. A mikofenolsavnak citosztatikus hatása van a B- és T-lymphocytákra, ezért a COVID-19-fertőzés esetén a betegség súlyosabb formája alakulhat ki, és fontolóra kell venni a megfelelő klinikai intézkedések megtételét.

Hypogammaglobulinaemiával összefüggő visszatérő fertőzéseket jelentettek CellCept-et más immunszuppresszánsokkal kombinációban szedő betegeknél. Néhány ilyen esetben CellCept-ről egy alternatív immunszuppresszánsra történő átállás a szérum IgG-szint normalizálódását eredményezte. A szérum immunglobulinokat mérni kell azoknál a CellCept-kezelésben részesülő betegeknél, akiknél visszatérő fertőzések alakulnak ki. Tartós, klinikailag releváns hypogammaglobulinaemia esetén megfontolandó a megfelelő klinikai lépés, melynek során számításba kell venni a mikofenolsavnak a T- és B-lymphocytákra kifejtett citosztatikus hatását.

Beszámoltak bronchiectasiáról olyan felnőttek és gyermekek esetében, akiket CellCept és más immunszuppresszánsok kombinációjával kezeltek. Néhány ilyen esetben CellCept-ről egy másik immunszuppresszáns szerezte történő átállás a légúti tünetek javulását eredményezte. A bronchiectasia kockázata összefüggésben lehet a hypogammaglobulinaemiával vagy a tüdőre kifejtett közvetlen hatással. Intersticiális tüdőbetegség és tüdőfibrózis elszigetelt eseteit is jelentették, melyek közül néhány végzetes kimenetelű volt (lásd 4.8 pont). Kivizsgálás javasolt azoknál a betegeknél, akiknél olyan tartós, tüdőt érintő tünetek alakulnak ki, mint a köhögés és a dyspnoe.

Vérképzőszerv és immunrendszer

A CellCept-kezelésben részesülő betegeket neutropenia miatt ellenőrizni kell, melyet maga a CellCept-kezelés, az egyidejűleg alkalmazott egyéb gyógyszerek, vírusfertőzés vagy ezen okok kombinációi is kiválthatnak. A CellCept-tel kezelt betegeken ezért teljes vérképvizsgálatot kell végezni, a kezelés első hónapjában hetente, a második és harmadik hónapban kétszer havonta, majd az első év végéig havonta. Ha neutropenia fejlődik ki (abszolút neutrofil szám $<1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$) megfontolandó a CellCept-kezelés megszakítása vagy abbahagyása is.

CellCept és más immunszuppresszánsok kombinációjával kezelt betegeknél tiszta vörösvértest aplasia eseteket jelentettek (pure red cell aplasia, PRCA). A mikofenolát-mofetil által kiváltott tiszta vörösvértest aplasia mechanizmusa nem ismert. A CellCept dózisának csökkentésekor vagy a CellCept-kezelés megszakításakor a tiszta vörösvértest aplasia rendeződhet. A graft-kilöködés veszélyének minimalizálása érdekében transzplantált betegeknél a CellCept-kezelés megváltoztatása csak megfelelő ellenőrzés mellett kezdhető meg (lásd 4.8 pont).

A CellCept-et kapó betegeket utasítani kell, hogy azonnal jelentsenek minden, fertőzésre utaló bizonyítékot, váratlanul kialakuló véraláfutást, vérzést vagy bármilyen, csontvelő-elégtelenségre utaló egyéb manifesztációt.

A betegeket figyelmeztetni kell, hogy a CellCept-kezelés ideje alatt végzett vakcináció kevésbé hatásos lehet, valamint arra, hogy kerülni kell az élő, gyengített kórokozókval történő vakcinációt (lásd 4.5 pont). Az influenza elleni vakcináció hasznos lehet. Az ezt rendelő orvosoknak követniük kell az influenza vakcinációval kapcsolatos helyi előírásokat.

Gyomor-bélrendszer

A CellCept alkalmazásakor gyakrabban fordultak elő emésztőrendszeri mellékhatások, beleértve a ritkán előforduló fekélyképződést, vérzést és perforációt. A CellCept-et nagyon körültekintően kell adni aktív, súlyos, emésztőszervi betegségek fennállása esetén.

A CellCept IMPDH (inozin-monofoszfát-dehidrogenáz) gátló. Ezért olyan betegeknél nem adható, akik ritka, örökletes, hipoxantin-guanin-foszforibozil-transzferáz (HGPRT) hiányban szenvednek, pl. Lesch-Nyhan és Kelley-Seegmiller-szindrómában.

Interakciók

Elővigyázatosság szükséges, ha az MPA enterohepatikus körforgását befolyásoló immunszuppresszáns szereket tartalmazó protokollokról kombinált terápiára váltanak. Például ciklosporinról olyan, más gyógyszerekre történő átállás esetén, amelyek ettől a hatástól mentesek pl. takrolimuszra, szirolimuszra, belataceptre, illetve fordított esetben is, mivel ez az MPA-expozíció változását eredményezheti. Az MPA enterohepatikus körforgását befolyásoló gyógyszereket (például: kolesztiramin, antibiotikumok), óvatosan kell alkalmazni, mert csökkenthetik a CellCept plazmaszintjét és hatásosságát (lásd még 4.5 pont). Bizonyos fokú enterohepatikus recirkuláció várható a CellCept intravénás adása után. Indokolt lehet az MPA terápiás szintjének ellenőrzése kombinációs terápia váltásakor (pl. ciklosporinról takrolimuszra, illetve fordított esetben is), vagy a magas immunológiai kockázatú betegek megfelelő immunszuppressziójának (pl. a kilöködés kockázata, antibiotikumokkal történő kezelés, kölcsönhatásba lépő gyógyszerek hozzáadásakor vagy megvonásakor) biztosítása érdekében.

A CellCept-et nem szabad azatioprinnel együtt adni, mert az együttlátást még nem vizsgálták.

A mikofenolát-mofetil szirolimusszal történő együttlátása esetén az előny/kockázat arány nem bizonyított (lásd 4.5 pont).

Különleges betegcsoportok

Idősebb betegeknél nagyobb lehet a nemkívánatos események kockázata mint a fiatalabbaknál, mint például bizonyos fertőzések (beleértve a szövetinvaszív cytomegalovírus betegséget), esetleges gastrointestinalis vérzés és tüdőoedema (lásd 4.8 pont).

Teratogén hatás

A mikofenolát emberre erősen teratogén. Spontán abortuszt (arány 45-49% között) és veleszületett rendellenességeket (becsült arány 23-27% között) jelentettek terhesség alatti mikofenolát-mofetil expozíció esetén. Ezért a CellCept terhesség alatt ellenjavallt, kivéve, ha más, megfelelő alternatív kezelés nem áll rendelkezésre, amely megakadályozza a szervkilökődést. A fogamzóképes

nőbetegekkel tudatni kell a kockázatokat, és követniük kell a 4.6 pont szerinti ajánlásokat (pl. fogamzásgátlási módszerek, terhességi teszt) a CellCept-kezelés megkezdése előtt, a kezelés alatt és után. A kezelőorvosoknak gondoskodniuk kell arról, hogy a mikofenolátot alkalmazó nőbetegek megértsék a magzatkárosodás kockázatát, a hatékony fogamzásgátlás, valamint a terhesség esetleges előfordulása esetén a kezelőorvossal történő azonnali konzultáció szükségességét.

Fogamzásgátlás (lásd 4.6 pont)

Mivel a robusztus klinikai bizonyítékok azt mutatják, hogy a mikofenolát-mofetil terhes nőknél való alkalmazásakor az abortusz és a veleszületett rendellenességek kockázata magas, minden erőfeszítést meg kell tenni a kezelés során a terhesség elkerülése érdekében. Ezért a fogamzóképes korú nőknek legalább egy hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazni (lásd 4.3 pont), a CellCept terápia megkezdése előtt, a kezelés alatt és a terápia befejezése után 6 hétig, kivéve, ha az önmegtartóztatás a választott fogamzásgátló módszer (lásd 4.5 pont). Két, egymást kiegészítő fogamzásgátló módszer egyidejű alkalmazása javasolt a fogamzásgátlásból adódó esetleges hibák és a nemkívánt terhesség lehetőségének minimalizálására.

A férfiaknak szóló fogamzásgátlásra vonatkozó ajánlások a 4.6 pontban találhatóak.

Oktatóanyagok

Annak érdekében, hogy a beteget segítse a mikofenoláttal történő magzati expozíció elkerülésében, és további fontos biztonságossági információkat szolgáltatson, a Forgalomba hozatali engedély jogosultja az egészségügyi szakemberek részére oktatóanyagot biztosít. Az oktatóanyag megerősíti a mikofenolát teratogenitására vonatkozó figyelmeztetéseket, tanácsot nyújt a terápia megkezdése előtt a fogamzásgátlásra és útmutatást ad a terhességi teszt szükségességére vonatkozóan. A kezelőorvosnak a fogamzóképes korú nők és adott esetben a férfiak részére teljes körű betegtájékoztatót kell adnia a teratogén kockázatra és a terhesség-megelőzési intézkedésekre vonatkozóan.

További óvintézkedések

A betegek nem adhatnak vért a kezelés alatt és legalább 6 hétig a mikofenolát-kezelés befejezése után. A férfiak nem adhatnak spermát a kezelés alatt illetve 90 napig a a mikofenolát-kezelés befejezése után.

Nátriumtartalom

Ez a készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Aciklovir

Magasabb aciklovir plazmakoncentrációkat észleltek az aciklovir és a mikofenolát-mofetil együttadásakor, mint amikor az aciklovirt önmagában adták. Az MPAG (az MPA fenolos glükuronidja) farmakokinetikájának változásai (az MPAG 8%-kal nőtt) minimálisak, és klinikailag nem voltak szignifikánsak. Vesekárosodás esetén mind az MPAG, mind az aciklovir plazmakoncentrációja emelkedett, ezért a mikofenolát-mofetil és az aciklovir vagy annak előanyagainál pl. valaciklovir, a tubuláris kiválasztódás során fennáll a kompetíció lehetősége, így mindkét szer koncentrációja tovább emelkedhet.

Az enterohepatikus körforgást befolyásoló gyógyszerek (pl: kolesztiramin, ciklosporin A, antibiotikumok)

Az enterohepatikus körforgást befolyásoló gyógyszerekkel körültekintően kell eljárni, mert a CellCept hatásosságát csökkenthetik.

Kolesztiramín

Normál, egészséges önkénteseknek napi háromszor 4 g kolesztiramint adva 4 napig, majd egyszeri 1,5 g mikofenolát-mofetil oralisan adva, az MPA AUC 40%-kal csökkent (lásd 4.4 pont és 5.2 pont). A két szer együttes adásakor körültekintően kell eljárni, mert a CellCept hatása csökkenhet.

Ciklosporin A

A ciklosporin A (CsA) farmakokinetikáját a mikofenolát-mofetil nem befolyásolja. Ezzel ellentétben, ha az együttadott CsA-kezelést abbahagyják az MPA AUC-szint kb. 30%-os növekedése várható. A CsA hatással van az MPA enterohepatikus körforgására. A CsA 30-50%-kal alacsonyabb MPA expozíciót eredményez olyan vesetranszplantált betegeknél, akik a CellCept-et a CsA-val együtt kapják, összehasonlítva azokkal a betegekkal, akik szírolimuszt vagy belataceptet és azonos CellCept dózisokat kapnak (lásd 4.4 pont). Az MPA-expozíció változása abban az esetben is várható, ha a beteget CsA-ról olyan immunuszpresszáns szerre állítják át, amely az MPA enterohepatikus körforgását nem befolyásolja.

A bélben a β -glükuronidázt termelő baktériumokat elimináló antibiotikumok (pl: aminoglikozid, cefalosporin, fluorokinolon és a penicillinek csoportjába tartozó antibiotikumok) befolyásolhatják az MPAG/MPA enterohepatikus körforgást, ami csökkent szisztémás MPA-expozícióhoz vezethet. Információ a következő antibiotikumokra vonatkozóan áll rendelkezésre:

Ciprofloxacin vagy amoxicillin plusz klavulánsav

Vesetranszplantált betegeknél rögtön az orális ciprofloxacin vagy amoxicillin plusz klavulánsav kombináció megkezdését követő napokban az adag beadása előtt mért (maradék) MPA-koncentrációk kb. 50%-os csökkenését jelentették. Ez a hatás a folyamatos antibiotikus kezelés során csökkenni kezdett, és az antibiotikum abbahagyását követően néhány napon belül megszűnt. Az adag beadása előtt mért szint változása nem fejezheti ki pontosan a teljes MPA-expozíció változásait. Ezért, ha nincs a graft diszfunkcióra utaló klinikai bizonyíték, akkor a CellCept adagjának megváltoztatása általában nem szükséges. Azonban szigorú klinikai ellenőrzést kell végezni a kombinációs kezelés alatt és röviddel az antibiotikus kezelést követően.

Norfloxacin és metronidazol

Egészséges önkénteseknél semmilyen jelentős kölcsönhatást nem figyeltek meg a CellCept és norfloxacin vagy a CellCept és metronidazol együttadásakor. Ugyanakkor norfloxacinnal és metronidazzal együtt adva az MPA-expozíció 30%-kal csökkent egyetlen adag CellCept adag beadása után.

Trimetoprim/szulfametoxazol

Megfigyelték, hogy nem volt hatásuk az MPA biohasznosulására.

A glükuronidációt befolyásoló gyógyszerek (pl: isavukonazol, telmizartán)

Az MPA glükuronidációját befolyásoló gyógyszerekkel történő egyidejű alkalmazás az MPA-expozíciót megváltoztathatja. Ezért elővigyázatosság ajánlott, ha ezeket a gyógyszereket és a CellCept-t egyidejűleg alkalmazzák.

Isavukonazol

Az MPA expozíciója ($AUC_{0-\infty}$) 35%-os növekedését figyelték meg, ha isavukonazzal egyidejűleg alkalmazzák.

Telmizartán

Telmizartán és CellCept együttadása az MPA koncentrációjának körülbelül 30%-os csökkenését eredményezi. A telmizartán a PPAR gamma (peroxiszóma proliferátor-aktivált gamma-receptor) expresszójának erősítésével megváltoztatja az MPA eliminációját, amely egy fokozott uridin-difoszfát-glükuroniltranszferáz-izoform 1A9 (UGT1A9) expressziót és aktivitást eredményez. Összehasonlítva a transzplantátum kilökődési arányokat, a graftvesztés arányát vagy a nemkívánatos események profilját a CellCept és egyidejűleg telmizartán kezelésben részesülő betegek és a

telmizartán nélkül CellCept-kezelésben részesülők között, a farmakokinetikai gyógyszer-gyógyszer interakciónak nem volt észlelhető klinikai következménye.

Ganciklovir

Az orális mikofenolát és iv. ganciklovir ajánlott dózisének egyszeri adagolása alapján várható, hogy a szerek együttes adása (kompetíció a renális tubuláris szekrécióért) MPAG és ganciklovir koncentráció növekedését eredményezi, ismervé a vesekárosodás hatását a CellCept (lásd 4.2 pont) és a ganciklovir farmakokinetikájára. Az MPA farmakokinetikájának jelentős változása nem várható, ezért a CellCept dózismódosítása nem szükséges. Vesekárosodás esetén, ha a mikofenolát-mofetilt, a ganciklovirt vagy előanyagait, pl. a valganciklovirt, együtt adják, figyelembe kell venni a ganciklovir adagolási útmutatását és a betegeket gondos megfigyelés alatt kell tartani.

Oralis fogamzásgátlók

Az orális fogamzásgátlók farmakodinamikáját és farmakokinetikáját a CellCept együttdadása klinikailag releváns mértékben nem befolyásolta (lásd 5.2 pont).

Rifampicin

A ciklosporint nem szedő betegeknél a CellCept és rifampicin együttdadása az MPA-expozíció (AUC_{0-12h}) 18%-kal azaz, 70%-ra történő csökkenését eredményezte. Ezért rifampicinnel történő együttdadás esetén ajánlatos az MPA expozíciós-szinteket ellenőrizni és a CellCept dózisokat megfelelően módosítani úgy, hogy a klinikai hatás fennmaradjon.

Szevelamer

Megfigyelték, hogy a CellCept és szevelamer együttdadása 30%-kal csökkentette az MPA C_{max} - és 25%-kal az AUC_{0-12} -értékeket, klinikai következmények nélkül (pl. szervkilökődés). Ajánlott a CellCept-et legalább egy órával a szevelamer adása előtt, vagy három órával utána bevenni, hogy minimális legyen az MPA felszívódására gyakorolt hatása. A szevelamert kivéve, nincsenek adatok a CellCept foszfátkötőkkel történő együttdadásáról.

Takrolimusz

Májtranszplantált betegeknél a CellCept- és takrolimusz-kezelés indításakor a CellCept aktív metabolitjának, az MPA-nak az AUC- vagy C_{max} -értékére a takrolimusz együttdadása nem volt jelentős hatással. Azonban a takrolimusz AUC kb. 20%-kal emelkedett, mikor többszöri adag CellCept-et (naponta kétszer 1,5 g) adtak be takrolimuszt szedő májtranszplantált betegeknél. Azonban veseátültetett betegeken a takrolimusz koncentrációját úgy tűnt a CellCept nem változtatta meg (lásd 4.4 pont).

Élő kórokozót tartalmazó vakcinák

Élő kórokozót tartalmazó vakcinákat nem szabad immunkárosodott betegeknél beadni. A más vakcinákra adott antitestválaszok csökkenhetnek (lásd még 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

Lehetséges kölcsönhatások

A probenecid és mikofenolát-mofetil együttdadása majmokban 3-szorosára emeli az MPAG AUC-jét, tehát az egyéb szerek, melyekről ismert, hogy renális tubuláris szekrécióval ürülnek, kiszoríthatják az MPAG-t, így az MPAG, vagy a tubuláris szekréción áteső egyéb gyógyszer plazmakoncentrációja emelkedhet.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

A mikofenolát szedése alatt a terhességet el kell kerülni. Ezért a fogamzóképes nőknek legalább egy megbízható fogamzásgátló módszert (lásd 4.3 pont) kell alkalmazniuk a CellCept-kezelés megkezdése előtt, a kezelés alatt és a kezelés befejezése után 6 hétig, kivéve ha az önmegtartóztatás a választott fogamzásgátló módszer. Célszerű két, egymást kiegészítő fogamzásgátló módszer egyidejű alkalmazása.

Terhesség

A CellCept terhesség alatt ellenjavallt, kivéve ha megfelelő alternatív kezelési módszer nem áll rendelkezésre, amely megakadályozza a szervkilökődést. A terhesség alatti véletlen alkalmazás kizárása érdekében a kezelést nem szabad elkezdeni olyan fogamzóképes nőknél, akiknek nincs negatív terhességi teszt eredményük.

A reprodukciós potenciállal rendelkező nőbetegekkel tudatni kell a kezelés megkezdésekor a vetélés és a veleszületett rendellenességek emelkedett kockázatát és tanácsot kell adni a terhességmegelőzésre és a terhesség tervezésére vonatkozóan.

A CellCept terápia megkezdése előtt a fogamzóképes nőknek kettő, legalább 25 mIU/ml érzékenységgű negatív szérum vagy vizelet terhességi teszteredménnyel kell rendelkezniük, hogy kizárják az embrió véletlen mikofenolát-expozícióját. Javasolt, hogy a második teszt elvégzése, 8-10 nappal az első teszt elvégzése után történjen. Ha a transzplantátumok elhalálozott donoroktól származnak, és így a két terhességi teszt elvégzése nem lehetséges 8-10 nap különbséggel még a kezelés megkezdése előtt (a transzplantált szerv hozzáférhetőségének időzítése miatt), a terhességi tesztet a kezelés megkezdése előtt azonnal, a következő tesztet pedig 8-10 nappal később kell elvégezni. Amennyiben klinikailag indokolt (pl: nem megfelelő fogamzásgátlás esetén), a terhességi tesztet meg kell ismételni. Minden terhességi teszt eredményét meg kell beszélni a beteggel. A beteget figyelmeztetni kell arra, hogy ha a kezelés során terhesség következik be, azonnal forduljon kezelőorvosához.

A mikofenolát emberre erősen teratogén, a terhesség alatti expozíció a spontán vetélések és a veleszületett rendellenességek megnövekedett kockázatával jár.

- A mikofenolát-mofetil-expozíciónak kitett terhes nők 45-49%-ánál jelentettek spontán abortuszt, összehasonlítva a 12% és 33% közé eső értékkel, amelyet olyan szervátültetett betegeknek jelentettek, akiket nem mikofenolát-mofetillel, hanem más immunosuppresszánsokkal kezeltek.
- Irodalmi adatok alapján az élveszületések 23-27%-ában fordult elő fejlődési rendellenesség olyan nők esetében, akik a terhesség alatt mikofenolát-mofetil-expozíciónak voltak kitéve (míg a fejlődési rendellenességek kockázata a teljes populációban az élveszületések körülbelül 2-3%-a, és szervátültetésen átesett, nem mikofenolát-mofetillel, hanem más immunosuppresszánsokkal kezelt betegek esetében az élveszületések körülbelül 4-5 %-a).

A forgalombahozatalt követően veleszületett fejlődési rendellenességeket, beleértve több szervet egyszerre érintő fejlődési rendellenességeket figyeltek meg olyan betegek gyermekeinél, akik a terhesség alatt CellCept-kezelést kaptak más immunosuppresszánsokkal kombinációban. A következő rendellenességeket jelentették a leggyakrabban:

- A fül rendellenességei (pl. kóros alakú vagy hiányzó külsőfül), külső hallójárat atresia (középfül).
- Arcfejlődési rendellenességek, mint például ajakhasadék, szájpadhasadék, micrognathia és távol ülő szemüreg.
- A szem rendellenességei (pl. coloboma).
- Veleszületett szívbetegségek, például pitvari és kamrai septum defectus.
- Az ujjak fejlődési rendellenességei (pl. polydactylia, syndactylia).
- Tracheo-oesophagealis fejlődési rendellenességek (pl. nyelőcső atresia).
- Az idegrendszer fejlődési rendellenességei, mint például spina bifida.

- Vesefejlődési rendellenességek.

Ezenkívül a következő fejlődési rendellenességek elszigetelt eseteit jelentették:

- Microphthalmia
- Veleszületett plexus chorioideus cysta
- Septum pellucidum agenesia
- Nervus olfactorius agenesia

Állatokon végzett vizsgálatok reprodukció toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont).

Szoptatás

Korlátozott adatok azt mutatják, hogy a mikofenolsav kiválasztódik a humán anyatejbe. Mivel a mikofenolsav súlyos mellékhatásokat okozhat a szoptatott csecsemőnél, a CellCept ellenjavallt szoptató anyáknak (lásd 4.3 pont).

Férfiak

A korlátozottan rendelkezésre álló klinikai bizonyítékok nem utalnak a fejlődési rendellenességek vagy a vetélés fokozott kockázatára az apa mikofenolát-mofetil expozícióját követően.

Az MPA erős teratogén. Nem ismert, hogy az MPA jelen van-e a spermában. Állatkísérletek adataiból végzett számítások alapján a nőkbe potenciálisan átvihető MPA maximális mennyisége olyan kevés, hogy nem valószínű, hogy hatása lenne. A mikofenolát állatkísérletekben genotoxikusnak bizonyult a humán terápiás expozíciót csak kismértékben meghaladó koncentrációknál, így a spermiumokra kifejtett genotoxikus hatás kockázata nem zárható ki teljesen.

Ezért a következő megelőző intézkedések ajánlottak. A szexuálisan aktív férfi betegeknek valamint női partnereiknek javasolt a megbízható fogamzásgátló módszer alkalmazása a férfi betegek kezelése alatt és a mikofenolát-mofetil kezelés befejezését követően még legalább 90 napig. Egy képzett egészségügyi szakembernek a reprodukció potenciállal rendelkező férfi betegeket tájékoztatnia kell, és meg kell beszélnie a gyermeknemzés lehetséges kockázatait.

Termékenység

A mikofenolát-mofetilnek nem volt hatása hím patkányok fertilitására, a legmagasabb, 20 mg/ttkg/nap adag beadása után sem. Az ezzel az adaggal elért szisztémás koncentráció 2 - 3-szorosa az ajánlott 2 g/nap klinikai adag beadása után mérhető koncentrációnak. Egy nőstény patkányokkal végzett fertilitási és reprodukció vizsgálatban 4,5 mg/ttkg/nap orális dózisok fejlődési rendellenességet okoztak (anophthalmia, agnathia és hydrocephalus) az első utódgeneráción, anyai toxicitást azonban nem észleltek. A szisztémás koncentráció ennél a dózisonál az ajánlott 2 g/nap klinikai adaggal elért klinikai koncentráció kb. 0,5-szöröse volt. Nem figyeltek meg hatást az anyák vagy a következő generáció fertilitására vagy reprodukció paramétereire.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A CellCept mérsékelten befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek üzemeltetéséhez szükséges képességeket.

A CellCept aluszékonyságot, zavartságot, szédülést, remegést vagy alacsony vérnyomást okozhat, ezért a betegeknek azt tanácsolják, hogy gépjármű vezetésére vagy gépek kezelése esetén óvatosan járjanak el.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A hasmenés (52,6%-ig), a leukopenia (45,8%-ig), a bakteriális infekció (39,9%-ig) és a hányás (39,1%-ig) voltak a leggyakoribb és/vagy súlyos mellékhatások, amelyek összefüggtek a CellCept ciklosporinnal és kortikoszteroidokkal történő kombinációs alkalmazásával. Az is bizonyított, hogy egyes fertőzések nagyobb gyakorisággal fordulnak elő (lásd 4.4. pont).

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A klinikai vizsgálatokból származó és a forgalomba hozatalt követően tapasztalt mellékhatások az 1. táblázatban találhatóak, a MedDRA szervrendszeri kategóriáinként és gyakorisági kategóriák szerint csoportosítva. Az egyes mellékhatásokhoz tartozó gyakorisági kategória az alábbi konvención alapul: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\ 000$). Mivel bizonyos mellékhatások gyakorisági kategóriáira vonatkozóan nagy különbségek figyelhetők meg a különböző transzplantációs indikációkban, így a vese- és a májtranszplantáción átesett betegekre vonatkozó gyakorisági kategóriák külön feltüntetve szerepelnek.

1.táblázat: Mellékhatások

Mellékhatás (MedDRA)	Vesetranszplantáció	Májtranszplantáció
Szervrendszeri kategória	Gyakorisági kategória	Gyakorisági kategória
Fertőző betegségek és parazitafertőzések		
Bakteriális fertőzés	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Gombás fertőzés	Gyakori	Nagyon gyakori
Protozoon fertőzés	Nem gyakori	Nem gyakori
Vírusfertőzés	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)		
Jóindulatú bőrdaganat	Gyakori	Gyakori
Lymphoma	Nem gyakori	Nem gyakori
Lymphoproliferatív rendellenességek	Nem gyakori	Nem gyakori
Daganat	Gyakori	Gyakori
Bőrrák	Gyakori	Nem gyakori
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		
Anaemia	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Tiszta vörösvérsejt aplasia	Nem gyakori	Nem gyakori
Csontvelő-elégtelenség	Nem gyakori	Nem gyakori
Ecchymosis	Gyakori	Gyakori
Leukocytosis	Gyakori	Nagyon gyakori
Leukopenia	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Pancytopenia	Gyakori	Gyakori
Pseudolymphoma	Nem gyakori	Nem gyakori
Thrombocytopenia	Gyakori	Nagyon gyakori

Mellékhatás (MedDRA)	Vesetranszplantáció	Májtranszplantáció
Szervrendszeri kategória		
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		
Acidózis	Gyakori	Gyakori
Hypercholesterolemia	Nagyon gyakori	Gyakori
Hyperglykaemia	Gyakori	Nagyon gyakori
Hyperkalemia	Gyakori	Nagyon gyakori
Hyperlipidaemia	Gyakori	Gyakori
Hypocalcaemia	Gyakori	Nagyon gyakori
Hypokalemia	Gyakori	Nagyon gyakori
Hypomagnesaemia	Gyakori	Nagyon gyakori
Hypophosphataemia	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Hyperuricaemia	Gyakori	Gyakori
Köszvény	Gyakori	Gyakori
Testsúlycsökkenés	Gyakori	Gyakori
Pszichiátriai kórképek		
Zavartság	Gyakori	Nagyon gyakori
Depresszió	Gyakori	Nagyon gyakori
Insomnia	Gyakori	Nagyon gyakori
Nyugtalanosság	Nem gyakori	Gyakori
Szorongás	Gyakori	Nagyon gyakori
Abnormális gondolatok	Nem gyakori	Gyakori
Idegrendszeri betegségek és tünetek		
Szédülés	Gyakori	Nagyon gyakori
Fejfájás	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Hypertonia	Gyakori	Gyakori
Paraesthesia	Gyakori	Nagyon gyakori
Somnolentia	Gyakori	Gyakori
Tremor	Gyakori	Nagyon gyakori
Convulsio	Gyakori	Gyakori
Dysgeusia	Nem gyakori	Nem gyakori
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		
Tachycardia	Gyakori	Nagyon gyakori
Érbetegségek és tünetek		
Hypertensio	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Hypotensio	Gyakori	Nagyon gyakori
Lymphocele	Nem gyakori	Nem gyakori
Vénás trombózis	Gyakori	Gyakori
Vazodilatáció	Gyakori	Gyakori

Mellékhatás (MedDRA)	Vesetranszplantáció	Májtranszplantáció
Szervrendszeri kategória		
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		
Bronchiectasia	Nem gyakori	Nem gyakori
Köhögés	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Dyspnoea	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Interstitialis tüdőbetegség	Nem gyakori	Nagyon ritka
Pleurális folyadékgyülem	Gyakori	Nagyon gyakori
Tüdőfibrózis	Nagyon ritka	Nem gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		
Hasi puffadás	Gyakori	Nagyon gyakori
Hasi fájdalom	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Colitis	Gyakori	Gyakori
Székrekedés	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Csökkent étvágy	Gyakori	Nagyon gyakori
Diarrhoea	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Dyspepsia	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Esophagitis	Gyakori	Gyakori
Eructatio	Nem gyakori	Nem gyakori
Flatulencia	Gyakori	Nagyon gyakori
Gastritis	Gyakori	Gyakori
Gastrointestinalis haemorrhagia	Gyakori	Gyakori
Gastrointestinalis fekély	Gyakori	Gyakori
Gingiva hyperplasia	Gyakori	Gyakori
Ileus	Gyakori	Gyakori
Szájnyálkahártya fekély	Gyakori	Gyakori
Nausea	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Pancreatitis	Nem gyakori	Gyakori
Stomatitis	Gyakori	Gyakori
Hányás	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Immunrendszeri betegségek és tünetek		
Túlérzékenység	Nem gyakori	Gyakori
Hypogammaglobulinemia	Nem gyakori	Nagyon ritka
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek		
Emelkedett alkalikus foszfatáz-szint a vérben	Gyakori	Gyakori
Emelkedett laktát-dehidrogenáz-szint a vérben	Gyakori	Nem gyakori
Emelkedett májenzim-szint	Gyakori	Nagyon gyakori
Hepatitis	Gyakori	Nagyon gyakori
Hyperbilirubinaemia	Gyakori	Nagyon gyakori
Sárgaság	Nem gyakori	Gyakori

Mellékhatás (MedDRA)	Vesetranszplantáció	Májtranszplantáció
Szervrendszeri kategória		
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei		
Acne	Gyakori	Gyakori
Alopecia	Gyakori	Gyakori
Bőrkiütés	Gyakori	Nagyon gyakori
Bőr-hypertrophia	Gyakori	Gyakori
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		
Arthralgia	Gyakori	Gyakori
Izomgyengeség	Gyakori	Gyakori
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		
Emelkedett kreatinin-szint a vérben	Gyakori	Nagyon gyakori
Emelkedett húgysavszint a vérben	Nem gyakori	Nagyon gyakori
Haematuria	Nagyon gyakori	Gyakori
Vesekárosodás	Gyakori	Nagyon gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		
Asthenia	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Hidegrázás	Gyakori	Nagyon gyakori
Oedema	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Hernia	Gyakori	Nagyon gyakori
Rossz közérzet	Gyakori	Gyakori
Fájdalom	Gyakori	Nagyon gyakori
Pyrexia	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
De novo purinszintézis-gátlókkal összefüggő akut gyulladásos szindróma	Nem gyakori	Nem gyakori

A perifériás vénás infúzióhoz társítható mellékhatások a phlebitis és a thrombosis voltak, mindkettőt a CellCept 500 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrációjához készítménnyel történő kezelésben részesülő betegek 4%-ánál figyelték meg.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Rosszindulatú folyamatok

Az immunosuppresszív kombinációban alkalmazott gyógyszerek, így a CellCept is növeli a lymphomák és más rosszindulatú folyamatok kifejlődésének kockázatát, különösen a bőrön (lásd 4.4 pont). A hároméves biztonságossági adatok veseátültetett betegeken nem mutattak váratlan változásokat a malignus folyamatok incidenciájában az 1 éves adatokhoz hasonlítva. A májátültetett betegek követési periódusa legalább 1 év, de kevesebb mint 3 év volt.

Fertőzések

Minden immunosuppresszív kezelésben részesülő beteg fokozottan veszélyeztetett a bakteriális, virális és gombás fertőzések szempontjából (amelyek némelyike végzetes kimenetelű is lehet), beleértve azokat, amelyeket oportunisták ágensek és látens virális reaktiváció okoznak. A kockázat a teljes immunosuppresszív terheléssel emelkedik (lásd 4.4 pont). A legsúlyosabb fertőzések a sepsis, a peritonitis, a meningitis, az endocarditis, a tuberculosis és az atípusos mikobaktérium fertőzés voltak. Kontrollos klinikai vizsgálatokban a leggyakrabban előforduló oportunisták fertőzések a CellCept (2 g vagy 3 g naponta) és más immunosuppresszív szerek kombinált alkalmazásakor, vese- és májátültetett betegeknél, legalább 1 éves követés alatt: mucocutan candidiasis, CMV-viraemia/szindróma és herpes

simplex fertőzés. A CMV-viraemia/szindróma a betegek 13,5%-ánál fordult elő. Polyomavirussal (BK-vírussal) összefüggő neprothia és JC-vírussal összefüggő progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML) eseteit is jelentették immunszuppresszív (beleértve CellCept) kezelésben részesülő betegeknél.

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

A cytopeniák, beleértve a leukopeniát, anaemiát, thrombocytopeniát, pancytopeniát, a mikofenolát-mofetillel összefüggő kockázatként ismertek, amelyek haemorrhagiák és fertőzések kialakulását okozhatják, illetve hozzájárulhatnak azok kialakulásához (lásd 4.4 pont). Agranulocytosist és neutropeniát jelentettek, ezért a CellCept-kezelésben részesülő betegek rendszeres monitorozása javasolt (lásd 4.4 pont). Aplasticus anaemiát és csontvelő-elégtelenséget jelentettek CellCept-kezelésben részesülő betegeknél, amelyek közül egyes esetek halálos kimenetelűek voltak.

Tiszta vörösvértest aplasia (pure red cell aplasia, PRCA) eseteket jelentettek CellCept-tel kezelt betegeknél (lásd 4.4 pont).

Rendellenes neutrophil morfológia izolált eseteit, beleértve szerzett Pelger-Huet-szindrómát figyeltek meg CellCept-tel kezelt betegeknél. Ezek az elváltozások nem társulnak károsodott neutrophil működéssel. A hematológiai vizsgálatok során ezek a változások „balra tolt” neutrophil érettségre emlékeztethetnek, amit az immunszuppresszált betegeknél, csakúgy mint azoknál, akik CellCept-et kapnak, tévesen fertőzés jeleként értelmezhetnek.

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

A legsúlyosabb gastrointestinalis rendellenességek az ulceratio és a haemorrhagia volt, amelyek a mikofenolát-mofetillel összefüggő kockázatként ismertek. Száj-, nyelőcső-, gyomor-, nyombél-, és intestinalis fekélyeket, amelyek gyakran haemorrhagiával súlyosbodtak, illetve haematemesist, melaenat és gastritis haemorrhagias formáit, valamint colitist is gyakran jelentettek a pivotális klinikai vizsgálatok során. A leggyakrabban jelentett gastrointestinalis rendellenességek a hasmenés, a hányinger és a hányás volt. A CellCept-kezeléssel összefüggő hasmenésben szenvedő betegeknél végzett endoszkópos vizsgálat bélboholy-atrophia izolált eseteit tárta fel (lásd 4.4 pont).

Túlérzékenység

Beszámoltak túlérzékenységi reakciókról, ideértve az angioneurotikus ödémát és az anafilaxiás reakciót is.

Terhesség, gyermekágy és perinatális állapotok

Spontán abortusz eseteket jelentettek, főleg az első trimeszterben mikofenolát-mofetil-expozíciónak kitett betegek esetében, lásd 4.6 pont.

Veleszületett fejlődési rendellenességek

Veleszületett fejlődési rendellenességeket figyeltek meg a forgalomba hozatalt követően olyan betegek gyermekeinél, akik CellCept-et más immunszuppresszánsokkal kombinációban kaptak, lásd 4.6 pont.

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

CellCept-tel és más immunszuppresszánsokkal kombinációban kezelt betegeknél interstitialis tüdőbetegség és tüdőfibrosis elszigetelt eseteit jelentették, amelyek közül néhány végzetes kimenetelű volt. Beszámoltak bronchiectasiáról is gyermekeknél és felnőtteknél.

Immunrendszeri betegségek és tünetek

Hypogammaglobulinaemiát jelentettek CellCept-et más immunszuppresszánsokkal kombinációban kapó betegeknél.

Általános tünetek és az alkalmazás helyén fellépő reakciók

A pivotális vizsgálatok során nagyon gyakran jelentettek oedemát, beleértve a perifériás-, arc- és scrotalis oedemát. Nagyon gyakran jelentettek musculoskeletális fájdalmat is, mint például a myalgia, a nyak-, és a hátfájdalom.

A mikofenolát-mofetil és a mikofenolsav kapcsán beszámoltak de novo purinszintézis-gátlókkal összefüggő akut gyulladós szindrómáról, amely a forgalomba hozatalt követő paradox proinflammatorikus reakcióként következett be; ebben az állapotban láz, ízületi fájdalom, ízületi gyulladás, izomfájdalom és a gyulladós markerek szintjének emelkedése jelentkezett. Szakirodalmi esettanulmányokban gyors javulásról számoltak be a gyógyszer abbahagyása után.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Az idősebbek (≥ 65 év) esetében általában nagyobb a mellékhatások veszélye az immunszuppresszió miatt. A CellCept-et az immunszuppresszív kombináció részeként kapó idősebb betegeknél bizonyos fertőzéseknek (ezen belül a szövetinvaszív CMV-betegségnek is) nagyobb lehet a kockázata, és valószínűleg a gastrointestinalis vérzés és tüdőödéma kockázata is nagyobb, mint fiatalabb betegeken.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A mikofenolát-mofetil túladagolásáról szóló adatok a klinikai vizsgálatokból és a forgalomba hozatalt követő időszakból származnak. Ezen esetek többségében nem jelentettek mellékhatást. Azokban a túladagolási esetekben, amelyekben mellékhatást észleltek, az események a gyógyszer ismert biztonságossági profilján belül maradtak.

Várható, hogy a mikofenolát-mofetil túladagolása az immunrendszer túlzott szuppressziójához, a fertőzések iránti érzékenység növekedéséhez és csontvelő szuppresszióhoz vezet (lásd 4.4 pont). Ha neutropenia fejlődik ki, a CellCept adagolását fel kell függeszteni, vagy a dózist csökkenteni kell (lásd 4.4 pont).

Klinikailag jelentős mennyiségű MPA vagy MPAG nem távolítható el hemodialízissel. Epesav szekvesztránok, mint pl. a kolesztiramin, a gyógyszer enterohepatikus körforgásának csökkentésével eltávolíthatják az MPA-t (lásd 5.2 pont).

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Immunszuppresszív anyagok, ATC kód: L04A A06

Hatásmechanizmus

A mikofenolát-mofetil az MPA 2-morfolinoetil észtere. Az MPA az IMPDH szelektív, nem-kompetitív, reverzibilis gátlója, ezért gátolja a guanozin nukleotid szintézis *de novo* útját anélkül, hogy beépülne a DNS-be. Minthogy a T-, és B-lymphocyták proliferációja döntően a purinok *de novo* szintézisétől függ, más sejttípusok fel tudják használni a kisegítő utakat is, így az MPA-nak erősebb a citosztatikus hatása a lymphocytákon mint más sejteken.

Az IMPDH gátlásán és a lymphocyták ebből eredő deprivációján kívül az MPA a lymphocyták metabolikus programozásáért felelős sejtes ellenőrző pontokat is befolyásolja. Humán CD4+ T-sejtek felhasználásával kimutatták, hogy az MPA a lymphocyták transzkripciók aktivitását a proliferatív állapotból az anyagcsere és a túlélés szempontjából fontos katabolikus folyamatok felé tolja el, ami a T-sejtek anerg állapotához vezet, amelynek következtében a sejtek nem reagálnak a specifikus antigénjükre.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Eloszlás

Intravénás beadás után a mikofenolát-mofetil gyorsan és teljes egészében aktív metabolittá, MPA-vá alakul. Az anyavegyület, a mikofenolát-mofetil szisztémásan mérhető az intravénás infúzió alatt. Az MPA a klinikailag releváns koncentrációkban 97%-ban kötődik a plazma albuminhoz.

Az enterohepatikus körforgás miatt a plazma-MPA koncentráció másodlagos emelkedése figyelhető meg 6 - 12 órával a beadás után. Ha kolesztiraminnal (4 g naponta háromszor) együtt adják, az MPA AUC 40%-kal csökken, ami nagyfokú enterohepatikus körforgásra utal.

A transzplantáció utáni korai periódusban (<40 nappal a transzplantáció után) a vese-, szív- és májátültetett betegek MPA AUC-értékei kb. 30%-kal és C_{max} -értékei kb. 40%-kal alacsonyabbak voltak, mint a transzplantáció utáni késői periódusban (3 - 6 hónappal a transzplantáció után).

Biotranszformáció

Az MPA-t lényegében a glukuronil transzferáz (UGT1A9 izoform) metabolizálja az MPA inaktív fenolos glukuronidjává (MPAG). *In vivo* az MPAG visszaalakul szabad MPA-vá az enterohepatikus körforgáson keresztül. Egy kis mennyiségű acilglukuronid (AcMPAG) is keletkezik. Az AcMPAG farmakológiailag aktív, és valószínűleg felelős a mikofenolát-mofetil (MMF) néhány mellékhatásáért (hasmenés, leukopenia).

Elimináció

Elhanyagolható mennyiség ürül MPA formájában (a beadott adag <1%-a) a vizelettel. Oralisán adott, radioaktívan jelölt mikofenolát-mofetil esetén a beadott adag teljesen visszanyerhető volt; 93% a vizeletből és 6% a székletből. A beadott adag túlnyomó része (kb. 87%) MPAG formájában ürül a vizelettel.

Klinikailag tapasztalt koncentrációk esetén az MPA és az MPAG nem távolíthatók el hemodialízissel. Magas MPAG plazmakoncentrációknál azonban (>100 µg/ml) kis mennyiségű MPAG eltávolítható. Az enterohepatikus körforgásra ható gyógyszerek, az epesavkötő gyógyszerek, mint például a kolesztiramin az MPA AUC-jét csökkentik (lásd 4.9 pont).

Az MPA diszpozíciója több transzportertől függ. Az MPA diszpozíciójában organikus anion transzporter polipeptidek (OATP) és a multidrug-rezisztencia-asszociált protein 2 (MRP2) vesznek részt. Az OATP izoformok, az MRP2 és az emlő carcinoma rezisztencia fehérje (BCRP) a glukuronidok biliáris exkréciójához kapcsolódó transzporterek. A multidrug-rezisztencia protein 1 (MDR1) szintén képes az MPA-t transzportálni, de az abszorpció folyamatban való részvétele korlátozottan tűnik. A vesében az MPA és metabolitjai potens módon kölcsönhatásba lépnek a vese organikus anion transzportereivel.

Az enterohepatikus recirkuláció akadályozza az MPA diszpozíciós paramétereinek pontos meghatározását; csak látszólagos értékek adhatók meg. Egészséges önkénteseknél és autoimmun betegségben szenvedő betegeknél 10,6 l/óra, illetve 8,27 l/óra közelítő clearance értékeket és 17 órás felezési időt figyeltek meg. Transzplantált betegeknél az átlagos clearance értékek magasabbak (11,9-34,9 l/óra) és az átlagos felezési idő értékek rövidebbek (5-11 óra) voltak, kevés különbséggel a vese-, máj- és szívtranszplantált betegek között. Az egyes betegeknél ezek az eliminációs paraméterek az egyéb immunsuppresszánsokkal való együttes kezelés típusától, a transzplantáció után eltelt időtől, a plazma albumin koncentrációjától és a vesefunkciótól függően változnak. Ezek a tényezők magyarázzák, hogy miért csökken az expozíció, ha a CellCept-et ciklosporinnal együtt adják (lásd 4.5 pont), és hogy a plazmakoncentrációk miért hajlamosak idővel növekedni a közvetlenül a transzplantáció után megfigyeltekhez képest.

Egyenértékűség az orális gyógyszerformákkal

A veseátültetett betegeknek naponta kétszer adott 1 g iv. CellCept után észlelt MPA AUC értékei a korai poszttranszplantációs fázisban hasonlóak voltak a naponta kétszer 1 g orálisan adott CellCept-tel kapott értékekhez. Májátültetett betegeken naponta kétszer 1 g iv. CellCept majd naponta kétszer 1,5 g orális CellCept adása olyan MPA AUC értékeket eredményezett, mint a veseátültetett betegeken a naponta kétszer 1 g CellCept.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

Egy egyszeri adagolású klinikai vizsgálatban (6 személy/csoport) a súlyos, krónikus vesekárosodásban szenvedő betegeken (glomerulus filtrációs ráta <25 ml/min/1,73 m²) az átlagos plazma MPA AUC 28 - 75%-kal magasabb volt a normális egészséges, vagy enyhe vesekárosodásban szenvedő egyének átlagánál. Az átlagos, egy dózis után mért MPAG AUC 3 - 6-szor magasabb volt a súlyos vesekárosodásban szenvedőkön, mint enyhe vesekárosodásban szenvedő vagy normális egészséges egyének; ami arra utal, hogy az MPAG a vesén keresztül ürül. Többször beadott mikofenolát-mofetil adagokat súlyos krónikus vesekárosodásban szenvedő betegeken nem vizsgáltak. Nincsenek adatok súlyos krónikus vesekárosodásban szenvedő májátültetett betegekre vonatkozóan.

Késleltetett funkciójú vesetranszplantátum

Késleltetett funkciójú vesetranszplantátummal rendelkező betegeken transzplantáció után az átlagos MPA AUC_{0-12 óra} hasonló volt a nem késleltetett funkciójú transzplantátumot kapott betegekéhez. Az átlagos plazma MPAG AUC_{0-12 óra} 2 - 3-szor nagyobb volt, mint transzplantáció utáni nem késleltetett szervfunkciójú betegeken. Késleltetett funkciójú transzplantált vesével rendelkező betegeken átmenetileg emelkedhet a plazma MPA szabad frakciója és koncentrációja. A CellCept adagjának módosítása nem feltétlenül szükséges.

Májkárosodás

Alkoholos cirrhotikus önkénteseken a májban az MPA-glukuronidot képző folyamatot a máj parenchymás betegsége gyakorlatilag nem befolyásolta. A májbetegség hatása ezekre a folyamatokra valószínűleg a kérdéses betegségtől függ. Az elsősorban epekárosodással járó májbetegségnek, mint pl. a primer biliaris cirrhosis, eltérő hatást mutathat.

Idősek

Úgy találták, hogy a mikofenolát-mofetil és metabolitjainak farmakokinetikája nem változik meg transzplantált geriátriai (≥ 65 év) betegeknél, összehasonlítva fiatalabb transzplantált betegek adataival.

Orális fogamzásgátlásban részesülő betegek

CellCept-et (1 g naponta kétszer), etinilösztradiolt (0,02 mg - 0,04 mg), levonorgesztrelt (0,05 - 0,20 mg); dezogesztrelt (0,15 mg) vagy gesztodent (0,05 mg - 0,10 mg) tartalmazó, kombinált orális fogamzásgátló kezelést adtak 18 nem-transzplantált nőnek (nem szedtek más immunszuppresszív szert) 3 egymást követő menstruációs ciklusban. A CellCept nem gyakorolt klinikailag értékelhető hatást az orális fogamzásgátlók ovulációgátló hatására. Az LH, FSH és progeszteron szérumszintek nem változtak meg szignifikánsan. Az orális fogamzásgátlók farmakokinetikáját a CellCept együttadása klinikailag releváns mértékben nem befolyásolta (lásd még a 4.5 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Kísérleti modelleken a mikofenolát-mofetilnek nem volt tumorképző hatása. Az állatokkal végzett karcinogenitás vizsgálatokban a legmagasabb vizsgált dózis olyan szisztémás koncentrációt eredményezett (AUC vagy C_{max}), mely kb. 2 - 3-szorosa volt a veseátültetett betegeken megfigyeltnek, az ajánlott 2 g/nap klinikai adag beadása után.

Két genotoxicitási vizsgálatban (*in vitro* egér lymphoma vizsgálat és *in vivo* egér csontvelő micronucleus teszt) kiderült, hogy a mikofenolát-mofetil kromoszómaaberrációt okozhat. Ez a hatás kapcsolatos lehet a farmakodinamikai hatásmóddal, azaz a nukleotid szintézis gátlásával arra érzékeny sejtekben. Az egyéb *in vitro* tesztek, melyekkel génmutáció mutatható ki, nem igazoltak genotoxikus hatást.

Patkányokkal és nyulakkal végzett teratológiai vizsgálatokban magzatreszorpció és fejlődési rendellenesség fordult elő 6 mg/ttkg/nap adagnál a patkányoknál (anophtalmia, agnathia, hydrocephalus) és 90 mg/ttkg/nap adagnál a nyulaknál (cardiovascularis és renális eltérések, pl. ectopia cordis, ectopiás vesék, diaphragma és köldöksérv), anyai toxicitás jelei nélkül. A szisztémás koncentráció ezeken a szinteken kb. azonos vagy kevesebb mint a klinikai koncentráció 0,5-szöröse, az ajánlott 2 g/nap klinikai adag beadása után (lásd 4.6 pont).

A patkányokkal, egerekkel, kutyákkal és majmokkal végzett toxikológiai vizsgálatokban a mikofenolát-mofetil elsősorban a vérképző és nyirokrendszert befolyásolta. Ezek a hatások olyan plazmaszinteken jelentkeztek, melyek megegyeznek, vagy kisebbek, mint a klinikai plazmaszint az ajánlott 2 g/nap dózis beadása után. Gastrointestinalis hatásokat figyeltek meg kutyán, olyan plazmaszintekkel, melyek megegyeztek vagy kisebbek voltak, mint az ajánlott adagolás után mérhető klinikai plazmaszint. Dehidrációnak megfelelő gastrointestinalis és renális hatásokat is megfigyeltek majmon a legmagasabb dózisszinten (a szisztémás szintek egyenlőek vagy magasabbak mint a klinikai szintek). Úgy látszik, hogy a mikofenolát-mofetil nem-klinikai toxicitási jellemzői megfelelnek a humán klinikai vizsgálatokban megfigyelt mellékhatásoknak, tehát így relevánsabb biztonsági adatok állnak rendelkezésre a betegpopulációra vonatkozathatóan (lásd 4.8 pont).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

CellCept 500 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
Poliszorbát 80
citromsav
sósav
nátrium-klorid.

6.2 Inkompatibilitások

A CellCept 500 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz nem keverhető vagy nem adható be más, intravénás gyógyszerrel vagy infúziós keverékkel együtt.

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz: 3 év.

Az elkészített koncentrátum és a kész infúziós oldat: Ha az infúziós oldatot nem közvetlenül az alkalmazás előtt készítik el, az infúziós oldat beadását a koncentrátum és a hígítás elkészítésétől számított 3 órán belül el kell kezdeni.

6.4 Különleges tárolási előírások

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz: Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

Az elkészített koncentrátum és a kész infúziós oldat: 15 - 30 °C között tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Szürke butil gumidugóval és alumínium kupakkal valamint műanyag letéphető sapkával ellátott 20 ml-es I. típusú átlátszó fehér injekciós üvegek. A CellCept 500 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz 4 injekciós üveget tartalmazó kiszerelésben kerül forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az infúziós oldat elkészítése (6 mg/ml):

A CellCept 500 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz nem tartalmaz antibakteriális tartósító anyagot, ezért a koncentrátum elkészítése és hígítása aseptikus körülmények között történjen.

A CellCept 500 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz infúziós oldatot két lépésben kell elkészíteni: az első lépés a koncentrátum elkészítése 5%-os intravénás glükóz infúzióval, a második lépés a hígítás ugyancsak 5%-os intravénás glükóz infúzióval. A részletes leírás alább következik:

1. lépés

- a. Két injekciós üveg CellCept 500 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz használandó minden egyes 1 g-os adag elkészítéséhez. Az egyes injekciós üvegek tartalmához 14 ml 5%-os intravénás glükóz infúziót kell adni.
- b. Az injekciós üveget oldódásig enyhén rázogatni kell, így enyhén sárgás színű koncentrátum keletkezik.
- c. A további hígítás előtt a koncentrátumot meg kell vizsgálni, hogy nincsenek-e benne részecskék, vagy nem színeződött-e el. Ha részecskék vagy elszíneződés észlelhető, a koncentrátum nem használható fel.

2. lépés

- a. A két koncentrátumot tartalmazó üveg tartalmát (kb. 2 x 15 ml) 140 ml 5%-os intravénás glükóz infúzióhoz kell adni. A végső infúziós oldat 6 mg mikofenolát-mofetil tartalmaz milliliterenként (6 mg/ml).
- b. Az infúziós oldatot is ellenőrizni kell, hogy nincsenek-e benne részecskék vagy elszíneződés. Ha részecskék vagy elszíneződés észlelhető, az infúziós oldat nem használható fel.

Ha az infúziós oldatot nem közvetlenül a beadás előtt készítik el, akkor az infúziót az összeállítást és a gyógyszer hígítását követően 3 órán belül be kell adni. Az elkészített infúziós oldat 15 -30 °C között tárolandó.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/96/005/005 CellCept (4 injekciós üveg)

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 1996. február 14.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2006. március 13.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

CellCept 1 g/5 ml por belsőleges szuszpenzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Egy üveg 110 g por belsőleges szuszpenzióhoz 35 g mikofenolát-mofetil-t tartalmaz. Az elkészített szuszpenzió 5 ml-e 1 g mikofenolát-mofetil-t tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por belsőleges szuszpenzióhoz

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A CellCept 1 g/5 ml por belsőleges szuszpenzióhoz ciklosporinnal és kortikoszteroidokkal kombinálva javallott transzplantátumok akut kilökődésének megelőzésére allogén vese-, szív- vagy májátültetésben részesült betegeken.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést csak megfelelő képzéssel rendelkező transzplantációs szakorvos végezheti.

Adagolás

Alkalmazása veseátültetésben

Felnőttek

Az 1 g/5 ml por belsőleges szuszpenzióhoz készítménnyel történő kezelést az átültetés után 72 órán belül kell elkezdni. A szokásos adag veseátültetett betegek számára naponta kétszer 1 g (2 g napi adag) azaz naponta kétszer 5 ml belsőleges szuszpenzió.

2 - 18 éves gyermekek és serdülők

A mikofenolát-mofetil 1 g/5 ml por belsőleges szuszpenzióhoz szokásos adagja naponta kétszer 600 mg/m² orálisan, (legfeljebb 2 g/10 ml belsőleges szuszpenzió naponta). Míthogy egyes mellékhatások gyakrabban fordulnak elő ebben a korcsoportban (lásd 4.8 pont) mint a felnőtteknél, átmeneti adagcsökkentésre vagy a kezelés megszakítására lehet szükség; ilyen esetekben a vonatkozó klinikai faktorokat figyelembe kell venni, beleértve a reakció súlyosságát is.

Gyermekek (2 éves korig)

Csak korlátozott biztonságossági és hatásossági adat áll rendelkezésre a 2 évesnél fiatalabb gyermekek esetén. Ezek alapján adagolási javaslat nem adható, ezért alkalmazása ebben a korcsoportban nem javasolt.

Alkalmazása szívátültetésben

Felnőttek

A kezelést az átültetés után 5 napon belül kell elkezdni. A szokásos adag szívátültetett betegek számára naponta kétszer 1,5 g (3 g-os napi adag).

Gyermekek és serdülők

Gyermek- és serdülőkorú szívátültetett betegekre vonatkozó adatok nem állnak rendelkezésre.

Alkalmazása májátültetésben

Felnőttek

A májtranszplantáció után 4 napig intravénás (iv.) CellCept-et kell adni, majd amint lehetséges, megkezdhető az orális CellCept-kezelés. A szokásos orális adag májtranszplantált betegek számára naponta kétszer 1,5 g (3 g-os napi adag).

Gyermekek és serdülők

Gyermek- és serdülőkorú májátültetett betegekre vonatkozó adatok nem állnak rendelkezésre.

Alkalmazás különleges betegcsoportok esetén

Idősek

Idős veseátültetett betegek számára a szokásos adag naponta kétszer 1 g, máj- vagy szívátültetett idős betegek számára naponta kétszer 1,5 g.

Vesekárosodás

Súlyos krónikus vesekárosodásban szenvedő (glomerulus filtrációs ráta <25 ml/min/1,73 m²) vesetranszplantált betegéknél kerülni kell a napi kétszer 1 g-nál nagyobb adagokat, kivéve a közvetlen poszttranszplantációs periódust. Ezeket a betegeket is gondos megfigyelés alatt kell tartani. A graft vesefunkciójának műtét utáni késedelmes megindulása esetén az adagot nem szükséges módosítani (lásd 5.2 pont). Nincsenek adatok súlyos krónikus vesekárosodásban szenvedő szívátültetett vagy májátültetett betegek vonatkozásán.

Súlyos májkárosodás

Nem szükséges az adagot módosítani súlyos parenchymás májbetegségben szenvedő vesetranszplantált betegéknél. Nincsenek adatok súlyos parenchymás májbetegségben szenvedő szívátültetett betegek vonatkozásán.

Kezelés a kilökődési periódus alatt

A mikofenolsav (MPA) a mikofenolát-mofetil aktív metabolitja. Az átültetett vese kilökődése nem okozott olyan változást az MPA farmakokinetikájában, mely a CellCept-kezelés dóziscsökkentését vagy megszakítását indokolta volna. Az átültetett szív kilökődése esetén sem szükséges dózismódosítás. Nincsenek farmakokinetikai adatok a májtranszplantátum kilökődési periódusáról.

Gyermekek és serdülők

Nem állnak rendelkezésre adatok az első vagy a refrakter kilökődés kezelésére vonatkozóan gyermekeknél és serdülőknél.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

Megjegyzés: Ha szükséges, a CellCept 1 g/5 ml por belsőleges szuszpenzióhoz adható (min. 1,7 mm belső átmérőjű) min. 8 F méretű nasogastrikus szondán keresztül is.

Óvintézkedések a gyógyszer kezelése, illetve az adagolás során.

Mivel a mikofenolát-mofetilnek igazolt teratogén hatása van patkányok és nyulak esetében, ezért kerülni kell a száraz por belélegzését illetve a száraz por valamint az elkészített szuszpenzió közvetlen érintkezését a bőrrel vagy a nyálkahártyával. Amennyiben ez megtörténik, alaposan le kell mosni szappannal és vízzel, a szemet pedig tiszta vízzel kell kiöblíteni.

A gyógyszerkészítmény alkalmazás előtti elkészítésére vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

- A CellCept nem adható mikofenolát-mofetillel, mikofenolsavval vagy a készítmény 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység esetén. A CellCept-kezelés során túlérzékenységi reakciókat figyeltek meg (lásd 4.8 pont).
- A CellCept nem alkalmazható olyan fogamzóképes nőknél, akik nem használnak igen hatékony fogamzásgátló módszert (lásd 4.6 pont).
- A terhesség alatti véletlen alkalmazás kizárása érdekében a CellCept-kezelést nem szabad elkezdni olyan fogamzóképes nőknél, akiknek nincs negatív terhességi teszt eredményük (lásd 4.6 pont).
- A CellCept nem alkalmazható terhesség alatt, kivéve ha más megfelelő, alternatív, a szervkilökődést megakadályozó kezelés nem áll rendelkezésre (lásd 4.6 pont).
- A CellCept nem adható szoptató anyáknak (lásd 4.6 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Daganatok

Az immunszuppresszív kombinációban alkalmazott gyógyszerek, így a CellCept is növeli a lymphomák és más rosszindulatú folyamatok kifejlődésének kockázatát, különösen a bőrön (lásd 4.8 pont). A kockázat az immunszuppresszió intenzitásával és időtartamával mutat összefüggést, nem pedig egy adott gyógyszerrel. A bőrrák fokozott kockázatának csökkentése érdekében a napfényt és az UV-sugárzást kerülni kell megfelelő ruházat viselésével és magas védőfaktorú krém használatával.

Fertőzések

Az immunszuppresszánsokkal, így CellCept-tel kezelt betegeknél nagyobb az opportunist fertőzések (bakteriális, gomba, vírus és protozoon), a halálos kimenetelű fertőzések és a szepszis kockázata (lásd 4.8 pont). Ezek közé tartoznak az olyan fertőzések, mint pl. a latens vírusos reaktiváció, pl. hepatitis B-vagy hepatitis C-reaktiváció és polyoma vírusok okozta fertőzések (BK vírussal összefüggő nephropathia, illetve JC-vírussal összefüggő progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML)). Immunszuppresszánsokkal kezelt, hepatitis B- vagy hepatitis C-vírust hordozó betegeknél reaktiváció okozta hepatitises eseteket jelentettek. Ezek a fertőzések gyakran egy erős, teljes immunszuppresszív terheléssel függnek össze, és súlyos vagy fatális állapotok kialakulásához vezethetnek, ezért a vesefunkció romlásáról vagy neurológiai tünetekről beszámoló, immunszupprimált betegek differenciáldiagnózisa során az orvosoknak gondolniuk kell erre. A mikofenolsavnak citosztatikus hatása van a B- és T-lymphocytákra, ezért a COVID-19-fertőzés esetén a betegség súlyosabb formája alakulhat ki, és fontolóra kell venni a megfelelő klinikai intézkedések megtételét.

Hypogammaglobulinaemiával összefüggő visszatérő fertőzéseket jelentettek CellCept-et más immunszuppresszánsokkal kombinációban szedő betegeknél. Néhány ilyen esetben CellCept-ről egy alternatív immunszuppresszánsra történő átállás a szérum IgG-szint normalizálódását eredményezte. A szérum immunglobulinokat mérni kell azoknál a CellCept-kezelésben részesülő betegeknél, akiknél visszatérő fertőzések alakulnak ki. Tartós, klinikailag releváns hypogammaglobulinaemia esetén megfontolandó a megfelelő klinikai lépés, melynek során számításba kell venni a mikofenolsavnak a T- és B-lymphocytákra kifejtett citosztatikus hatását.

Beszámoltak bronchiectasiáról olyan felnőttek és gyermekek esetében, akiket CellCept és más immunszuppresszánsok kombinációjával kezeltek. Néhány ilyen esetben CellCept-ről egy másik immunszuppresszáns szerezte történő átállás a légúti tünetek javulását eredményezte. A bronchiectasia kockázata összefüggésben lehet a hypogammaglobulinaemiával vagy a tüdőre kifejtett közvetlen hatással. Intersticiális tüdőbetegség és tüdőfibrózis elszigetelt eseteit is jelentették, melyek közül néhány végzetes kimenetelű volt (lásd 4.8 pont). Kivizsgálás javasolt azoknál a betegeknél, akiknél olyan tartós, tüdőt érintő tünetek alakulnak ki, mint a köhögés és a dyspnoe.

Vérképzőszerv és immunrendszer

A CellCept-kezelésben részesülő betegeket neutropenia miatt ellenőrizni kell, melyet maga a CellCept-kezelés, az egyidejűleg alkalmazott egyéb gyógyszerek, vírusfertőzés vagy ezen okok kombinációi is kiválthatnak. A CellCept-tel kezelt betegeken ezért teljes vérképvizsgálatot kell végezni a kezelés első hónapjában hetente, a második és harmadik hónapban kétszer havonta, majd az első év végéig havonta. Ha neutropenia fejlődik ki (abszolút neutrofil szám $<1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$) megfontolandó a CellCept-kezelés megszakítása vagy abbahagyása is.

CellCept és más immunszuppresszánsok kombinációjával kezelt betegeknél tiszta vörösvértest aplasia eseteket jelentettek (pure red cell aplasia, PRCA). A mikofenolát-mofetil által kiváltott tiszta vörösvértest aplasia mechanizmusa nem ismert. A CellCept dózisának csökkentésekor vagy a CellCept-kezelés megszakításakor a tiszta vörösvértest aplasia rendeződhet. A graft-kilökődés veszélyének minimalizálása érdekében transzplantált betegeknél a CellCept-kezelés megváltoztatása csak megfelelő ellenőrzés mellett kezdhető meg (lásd 4.8 pont).

A CellCept-et kapó betegeket utasítani kell, hogy azonnal jelentsenek minden, fertőzésre utaló bizonyítékot, váratlanul kialakuló véraláfutást, vérzést vagy bármilyen, csontvelő-elégtelenségre utaló egyéb manifesztációt.

A betegeket figyelmeztetni kell, hogy a CellCept-kezelés ideje alatt végzett vakcináció kevésbé hatásos lehet, valamint arra, hogy kerülni kell az élő gyengített kórokozókval történő vakcinációt (lásd 4.5 pont). Az influenza elleni vakcináció hasznos lehet. Az ezt rendelő orvosoknak követniük kell az influenza vakcinációval kapcsolatos helyi előírásokat.

Gyomor-,bélrendszer

A CellCept alkalmazásakor gyakrabban fordultak elő emésztőrendszeri mellékhatások beleértve a ritkán előforduló fekélyképződést, vérzést és perforációt. A CellCept-et nagyon körültekintően kell adni aktív, súlyos, emésztőszervi betegségek fennállása esetén.

A CellCept IMPDH (inozin-monofoszfát-dehidrogenáz) gátló. Ezért olyan betegeknél nem adható, akik ritka, örökletes, hipoxantin-guanin-foszforibozil-transzferáz (HGPRT) hiányban szenvednek, pl. Lesch-Nyhan és Kelley-Seegmiller-szindrómában.

Interakciók

Elővigyázatosság szükséges, ha az MPA enterohepatikus körforgását befolyásoló immunszuppresszáns szereket tartalmazó protokollokról kombinált terápiára váltanak. Például ciklosporinról olyan, más gyógyszerekre történő átállás esetén, amelyek ettől a hatástól mentesek pl. takrolimuszra, szirolimuszra, belataceptre, illetve fordított esetben is, mivel ez az MPA-expozíció változását eredményezheti. Az MPA enterohepatikus körforgását befolyásoló gyógyszereket (például: kolesztiramin, antibiotikumok) óvatosan kell alkalmazni, mert csökkenthetik a CellCept plazmaszintjét és hatásosságát (lásd még 4.5 pont). Indokolt lehet az MPA terápiás szintjének ellenőrzése kombinációs terápia váltásakor (pl. ciklosporinról takrolimuszra, illetve fordított esetben is), vagy a magas immunológiai kockázatú betegek megfelelő immunszuppressziójának (pl. a kilökődés kockázata, antibiotikumokkal történő kezelés, kölcsönhatásba lépő gyógyszerek hozzáadásakor vagy megvonásakor) biztosítása érdekében.

A CellCept-et nem szabad azatioprinnel együtt adni, mert az együttadást még nem vizsgálták

A CellCept 1 g/5 ml por belsőleges szuszpenzióhoz aszpartámot tartalmaz. Ezért gondos odafigyelés szükséges, ha a CellCept 1 g/5 ml por belsőleges szuszpenzióhoz készítményt phenylketonuriában szenvedő betegeknél alkalmazzák (lásd 6.1 pont).

A mikofenolát-mofetil szirolimusszal történő együttadása esetén az előny/kockázat arány nem bizonyított (lásd 4.5 pont).

A gyógyszer szorbitot tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes fruktóz intoleranciában a készítmény nem szedhető.

Különleges betegcsoportok

Idősebb betegeknél nagyobb lehet a nemkívánatos események kockázata mint a fiatalabbaknál, mint például bizonyos fertőzések (beleértve a szövetinvaszív cytomegalovírus betegséget), esetleges gastrointestinalis vérzés és tüdőoedema (lásd 4.8 pont).

Teratogén hatás

A mikofenolát emberre erősen teratogén. Spontán abortuszt (arány 45-49% között) és veleszületett rendellenességeket (becsült arány 23-27% között) jelentettek terhesség alatti mikofenolát-mofetil expozíció esetén. Ezért a CellCept terhesség alatt ellenjavallt, kivéve, ha más, megfelelő alternatív kezelés nem áll rendelkezésre, amely megakadályozza a szervkilökődést. A fogamzóképes nőbetegekkel tudatni kell a kockázatokat, és követniük kell a 4.6 pont szerinti ajánlásokat (pl. fogamzásgátlási módszerek, terhességi teszt) a CellCept-kezelés megkezdése előtt, a kezelés alatt és után. A kezelőorvosoknak gondoskodniuk kell arról, hogy a mikofenolátot alkalmazó nőbetegek megértsék a magzatkárosodás kockázatát, a hatékony fogamzásgátlás, valamint a terhesség esetleges előfordulása esetén a kezelőorvossal történő azonnali konzultáció szükségességét.

Fogamzásgátlás (lásd 4.6 pont)

Mivel a robusztus klinikai bizonyítékok azt mutatják, hogy a mikofenolát-mofetil terhes nőknél való alkalmazásakor az abortusz és a veleszületett rendellenességek kockázata magas, minden erőfeszítést meg kell tenni a kezelés során a terhesség elkerülése érdekében. Ezért a fogamzóképes korú nőknek legalább egy hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazni (lásd 4.3 pont), a CellCept terápia megkezdése előtt, a kezelés alatt és a terápia befejezése után 6 hétig, kivéve, ha az önmegtartóztatás a választott fogamzásgátló módszer (lásd 4.5 pont). Két, egymást kiegészítő fogamzásgátló módszer egyidejű alkalmazása javasolt a fogamzásgátlásból adódó esetleges hibák és a nemkívánt terhesség lehetőségének minimalizálására.

A férfiaknak szóló fogamzásgátlásra vonatkozó ajánlások a 4.6 pontban találhatóak.

Oktatóanyagok

Annak érdekében, hogy a beteget segítse a mikofenoláttal történő magzati expozíció elkerülésében, és további fontos biztonságossági információkat szolgáltatson, a Forgalomba hozatali engedély jogosultja az egészségügyi szakemberek részére oktatóanyagot biztosít. Az oktatóanyag megerősíti a mikofenolát teratogenitására vonatkozó figyelmeztetéseket, tanácsot nyújt a terápia megkezdése előtt a fogamzásgátlásra és útmutatást ad a terhességi teszt szükségességére vonatkozóan. A kezelőorvosnak a fogamzóképes korú nők és adott esetben a férfiak részére teljes körű beteg tájékoztatást kell adnia a teratogén kockázatra és a terhesség-megelőzési intézkedésekre vonatkozóan.

További óvintézkedések

A betegek nem adhatnak vért a kezelés alatt és legalább 6 hétig a mikofenolát-kezelés befejezése után. A férfiak nem adhatnak spermát a kezelés alatt illetve 90 napig a mikofenolát-kezelés befejezése után.

Nátriumtartalom

Ez a készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Aciklovir

Magasabb aciklovir plazmakoncentrációkat észleltek az aciklovir és a mikofenolát-mofetil együttadásakor, mint amikor az aciklovirt önmagában adták. Az MPAG (az MPA fenolos glükuronidja) farmakokinetikájának változásai (az MPAG 8%-kal nőtt) minimálisak, és klinikailag nem voltak szignifikánsak. Vesekárosodás esetén mind az MPAG, mind az aciklovir plazmakoncentrációja emelkedett, ezért a mikofenolát-mofetil és az aciklovir vagy annak előanyagainál pl. valaciklovir a tubuláris kiválasztódás során fennáll a kompetíció lehetősége, így mindkét szer koncentrációja tovább emelkedhet.

Antacidok és protonpumpagátlók

Antacidok, mint pl. magnézium- és alumínium-hidroxidok, valamint protonpumpagátlók, beleértve lanzoprazol és pantoprazol és CellCept együttadásakor az MPA expozíciójának csökkenését észlelték. Az átültetett szerv kilökődésének vagy graft elvesztésének arányában nem találtak szignifikáns különbséget, amikor összehasonlították a CellCept plusz protonpumpagátlókat vs. csak CellCept-et (protonpumpagátlókat nem) szedő betegeket. Ezen adatok alátámasztják ennek a feltevésnek az extrapolációját az összes antacida, mivel CellCept és magnézium- és alumínium-hidroxid tartalmú antacidok együttadásakor az expozíció csökkenése számottevően kisebb, mint a CellCept és protonpumpagátlók együttadásakor.

Az enterohepatikus körforgást befolyásoló gyógyszerek (pl: kolesztiramin, ciklosporin A, antibiotikumok)

Az enterohepatikus körforgást befolyásoló gyógyszerekkel körültekintően kell eljárni, mert a CellCept hatásosságát csökkenthetik.

Kolesztiramin

Normál, egészséges önkénteseknek napi háromszor 4 g kolesztiramint adva 4 napig, majd egyszeri 1,5 g mikofenolát-mofetilt orálisan adva, az MPA AUC 40%-kal csökkent (lásd 4.4 pont és 5.2 pont). A két szer együttes adásakor körültekintően kell eljárni, mert a CellCept hatása csökkenhet.

Ciklosporin A

A ciklosporin A (CsA) farmakokinetikáját a mikofenolát-mofetil nem befolyásolja. Ezzel ellentétben, ha az együttadott CsA-kezelést abbahagyják az MPA AUC-szint kb. 30%-os növekedése várható. A CsA hatással van az MPA enterohepatikus körforgására. A CsA 30-50%-kal alacsonyabb MPA-expozíciót eredményez olyan vesetranszplantált betegeknél, akik a CellCept-et a CsA-val együtt kapják, összehasonlítva azokkal a betegekkkel, akik szirolimuszt vagy belataceptet és azonos CellCept dózisokat kapnak (lásd 4.4 pont). Az MPA-expozíció változása abban az esetben is várható, ha a betegeket CsA-ról olyan immunszuppresszáns szerre állítják át, amely az MPA enterohepatikus körforgását nem befolyásolja.

A bélben a β -glükuronidázt termelő baktériumokat elimináló antibiotikumok (pl: aminoglikozid, cefalosporin, fluorokinolon és a penicillinek csoportjába tartozó antibiotikumok) befolyásolhatják az MPAG/MPA enterohepatikus körforgást, ami csökkent szisztémás MPA-expozícióhoz vezethet. Információ a következő antibiotikumokra vonatkozóan áll rendelkezésre:

Ciprofloxacin vagy amoxicillin plusz klavulánsav

Vesetranszplantált betegeknél rögtön az orális ciprofloxacin vagy amoxicillin plusz klavulánsav kombináció megkezdését követő napokban az adag beadása előtt mért (maradék) MPA-koncentrációk kb. 50%-os csökkenését jelentették. Ez a hatás a folyamatos antibiotikus kezelés során csökkenni kezdett, és az antibiotikum abbahagyását követően néhány napon belül megszűnt. Az adag beadása előtt mért szint változása nem fejezheti ki pontosan a teljes MPA-expozíció változásait. Ezért, ha nincs a graft diszfunkcióra utaló klinikai bizonyíték, akkor a CellCept adagjának megváltoztatása általában

nem szükséges. Azonban szigorú klinikai ellenőrzést kell végezni a kombinációs kezelés alatt és röviddel az antibiotikus kezelést követően.

Norfloxacin és metronidazol

Egészséges önkénteseknél semmilyen jelentős kölcsönhatást nem figyeltek meg a CellCept és norfloxacin vagy a CellCept és metronidazol együttadásakor. Ugyanakkor norfloxacinnal és metronidazollal együtt adva az MPA-expozíció 30%-kal csökkent egyetlen adag CellCept adag beadása után.

Trimetoprim/szulfametoxazol

Megfigyelték, hogy nem volt hatásuk az MPA biohasznosulására.

A glükuronidációt befolyásoló gyógyszerek (pl: isavukonazol, telmizartán)

Az MPA glükuronidációját befolyásoló gyógyszerekkel történő egyidejű alkalmazás az MPA-expozíciót megváltoztathatja. Ezért elővigyázatosság ajánlott, ha ezeket a gyógyszereket és a CellCept-t egyidejűleg alkalmazzák.

Isavukonazol

Az MPA expozíció ($AUC_{0-\infty}$) 35%-os növekedését figyelték meg, ha isavukonazzal egyidejűleg alkalmazták.

Telmizartán

Telmizartán és CellCept együttadása az MPA koncentrációjának körülbelül 30%-os csökkenését eredményezi. A telmizartán a PPAR gamma (peroxiszóma proliferátor-aktivált gamma-receptor) expresszójának erősítésével megváltoztatja az MPA eliminációját, amely egy fokozott uridin-difoszfát-glükuroniltranszferáz-izof orm 1A9 (UGT1A9) -expressziót és aktivitást eredményez. Összehasonlítva a transzplantátum kilökődési arányokat, a graftvesztés arányát vagy a nemkívánatos események profilját a CellCept és egyidejűleg telmizartán kezelésben részesülő betegek és a telmizartán nélkül CellCept-kezelésben részesülők között, a farmakokinetikai gyógyszer-gyógyszer interakciónak nem volt észlelhető klinikai következménye.

Ganciklovir

Az orális mikofenolát és iv. ganciklovir ajánlott dózisának egyszeri adagolása alapján várható, hogy a szerek együttes adása (a kompetíció renális tubuláris szekrécióért) az MPAG és a ganciklovir koncentráció növekedését eredményezi, ismerte a vesekárosodás hatását a CellCept (lásd 4.2 pont) és a ganciklovir farmakokinetikájára. Az MPA farmakokinetikájának jelentős változása nem várható, ezért a CellCept dózismódosítása nem szükséges. Vesekárosodás esetén, ha a mikofenolát-mofetil, a ganciklovirt vagy előanyagait, pl. a valganciklovirt együtt adják, figyelembe kell venni a ganciklovir adagolási útmutatását és a betegeket gondos megfigyelés alatt kell tartani.

Orális fogamzásgátlók

Az orális fogamzásgátlók farmakodinamikáját és farmakokinetikáját a CellCept együttadása klinikailag releváns mértékben nem befolyásolta (lásd 5.2 pont).

Rifampicin

A ciklosporint nem szedő betegeknél a CellCept és rifampicin együttadása az MPA-expozíció (AUC_{0-12h}) 18%-kal azaz, 70%-ra történő csökkenését eredményezte. Ezért rifampicinnel történő együttadás esetén ajánlatos az MPA expozíciós-szinteket ellenőrizni és a CellCept dózisokat megfelelően módosítani úgy, hogy a klinikai hatás fennmaradjon.

Szevelamer

Megfigyelték, hogy a CellCept és szevelamer együttadása 30%-kal csökkentette az MPA C_{\max} - és 25%-kal az AUC_{0-12} -értékeket, klinikai következmények nélkül (pl. szervkilökődés). Ajánlott a CellCept-et legalább egy órával a szevelamer adása előtt, vagy három órával utána bevenni, hogy minimális legyen az MPA felszívódására gyakorolt hatása. A szevelamert kivéve, nincsenek adatok a CellCept foszfátkötőkkel történő együttadásáról.

Takrolimusz

Májtranszplantált betegeknél a CellCept- és takrolimusz-kezelés indításakor a CellCept aktív metabolitjának, az MPA-nak az AUC- vagy C_{\max} -értékére a takrolimusz együttadása nem volt jelentős hatással. Azonban a takrolimusz AUC kb. 20%-kal emelkedett, mikor többszöri adag CellCept-et (naponta kétszer 1,5 g) adtak be takrolimuszt szedő májtranszplantált betegeknél. Azonban veseátültetett betegeken a takrolimusz koncentrációját úgy tűnt a CellCept nem változtatta meg (lásd 4.4 pont).

Élő kórokozót tartalmazó vakcinák

Élő kórokozót tartalmazó vakcinákat nem szabad immunkárosodott betegeknél beadni. A más vakcinákra adott antitestválaszok csökkenhetnek (lásd még 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

Lehetséges kölcsönhatások

A probenecid és mikofenolát-mofetil együttadása majmoknál 3-szorosára emeli az MPAG AUC-jét, tehát az egyéb szerek, melyekről ismert, hogy renális tubuláris szekrécióval ürülnek, kiszoríthatják az MPAG-t, így az MPAG, vagy a tubuláris szekréción áteső egyéb gyógyszer plazmakoncentrációja emelkedhet.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

A mikofenolát szedése alatt a terhességet el kell kerülni. Ezért a fogamzóképes nőknek legalább egy megbízható fogamzásgátló módszert (lásd 4.3 pont) kell alkalmazniuk a CellCept-kezelés megkezdése előtt, a kezelés alatt és a kezelés befejezése után 6 hétig, kivéve ha az önmegtartóztatás a választott fogamzásgátló módszer. Célszerű két, egymást kiegészítő fogamzásgátló módszer egyidejű alkalmazása.

Terhesség

A CellCept terhesség alatt ellenjavallt, kivéve ha megfelelő alternatív kezelési módszer nem áll rendelkezésre, amely megakadályozza a szervkilökődést. A terhesség alatti véletlen alkalmazás kizárása érdekében a kezelést nem szabad elkezdeni olyan fogamzóképes nőknél, akiknek nincs negatív terhességi teszt eredményük.

A reprodukciós potenciállal rendelkező nőbetegekkel tudatni kell a kezelés megkezdésekor a vetélés és a veleszületett rendellenességek emelkedett kockázatát és tanácsot kell adni a terhességmegelőzésre és a terhesség tervezésére vonatkozóan.

A CellCept terápia megkezdése előtt a fogamzóképes nőknek kettő, legalább 25 mIU/ml érzékenységgű negatív szérum vagy vizelet terhességi teszt eredménnyel kell rendelkezniük, hogy kizárják az embrió véletlen mikofenolát-expozícióját. Javasolt, hogy a második teszt elvégzése, 8-10 nappal az első teszt elvégzése után történjen. Ha a transzplantátumok elhalálozott donoroktól származnak, és így a két terhességi teszt elvégzése nem lehetséges 8-10 nap különbséggel még a kezelés megkezdése előtt (a transzplantált szerv hozzáférhetőségének időzítése miatt), a terhességi tesztet a kezelés megkezdése

előtt azonnal, a következő tesztet pedig 8-10 nappal később kell elvégezni. Amennyiben klinikailag indokolt (pl: nem megfelelő fogamzásgátlás esetén), a terhességi tesztet meg kell ismételni. Minden terhességi teszt eredményét meg kell beszélni a beteggel. A beteget figyelmeztetni kell arra, hogy ha a kezelés során terhesség következik be, azonnal forduljon kezelőorvosához.

A mikofenolát emberre erősen teratogén, a terhesség alatti expozíció a spontán vetélések és a veleszületett rendellenességek megnövekedett kockázatával jár.

- A mikofenolát-mofetil-expozíciónak kitett terhes nők 45-49%-ánál jelentettek spontán abortuszt, összehasonlítva a 12% és 33% közé eső értékkel, amelyet olyan szervátültetett betegeknek jelentettek, akiket nem mikofenolát-mofetillel, hanem más immunszuppresszánsokkal kezeltek.
- Irodalmi adatok alapján az élveszületések 23-27%-ában fordult elő fejlődési rendellenesség olyan nők esetében, akik a terhesség alatt mikofenolát-mofetil-expozíciónak voltak kitéve (míg a fejlődési rendellenességek kockázata a teljes populációban az élveszületések körülbelül 2-3%-a, és szervátültetésen átesett, nem mikofenolát-mofetillel, hanem más immunszuppresszánsokkal kezelt betegek esetében az élveszületések körülbelül 4-5 %-a).

A forgalombahozatalt követően veleszületett fejlődési rendellenességeket, beleértve több szervet egyszerre érintő fejlődési rendellenességeket figyeltek meg olyan betegek gyermekeinél, akik a terhesség alatt CellCept-kezelést kaptak más immunszuppresszánsokkal kombinációban. A következő rendellenességeket jelentették a leggyakrabban:

- A fül rendellenességei (pl. kóros alakú vagy hiányzó külsőfül), külső hallójárat atresia (középfül).
- Arcfejlődési rendellenességek, mint például ajakhasadék, szájpadhasadék, micrognathia és távolülő szemüreg.
- A szem rendellenességei (pl. coloboma).
- Veleszületett szívbetegségek, például pitvari és kamrai septum defectus.
- Az ujjak fejlődési rendellenességei (pl. polydactylia, syndactylia).
- Tracheo-oesophagealis fejlődési rendellenességek (pl. nyelőcső atresia).
- Az idegrendszer fejlődési rendellenességei, mint például spina bifida.
- Veseifejlődési rendellenességek.

Ezenkívül a következő fejlődési rendellenességek elszigetelt eseteit jelentették:

- Microphthalmia
- Veleszületett plexus chorioideus cysta
- Septum pellucidum agenesia
- Nervus olfactorius agenesia

Állatokon végzett vizsgálatok reprodukció toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont).

Szoptatás

Korlátozott adatok azt mutatják, hogy a mikofenolsav kiválasztódik a humán anyatejbe. Mivel a mikofenolsav súlyos mellékhatásokat okozhat a szoptatott csecsemőnél, a CellCept ellenjavallt szoptató anyáknak (lásd 4.3 pont).

Férfiak

A korlátozottan rendelkezésre álló klinikai bizonyítékok nem utalnak a fejlődési rendellenességek vagy a vetélés fokozott kockázatára az apa mikofenolát-mofetil expozícióját követően.

Az MPA erős teratogén. Nem ismert, hogy az MPA jelen van-e a spermában. Állatkísérletek adataiból végzett számítások alapján a nőkbe potenciálisan átvihető MPA maximális mennyisége olyan kevés, hogy nem valószínű, hogy hatása lenne. A mikofenolát állatkísérletekben genotoxikusnak bizonyult a humán terápiás expozíciót csak kismértékben meghaladó koncentrációknál, így a spermiumokra kifejtett genotoxikus hatás kockázata nem zárható ki teljesen.

Ezért a következő megelőző intézkedések ajánlottak. A szexuálisan aktív férfi betegeknek valamint női partnereiknek javasolt a megbízható fogamzásgátló módszer alkalmazása a férfi betegek kezelése alatt és a mikofenolát-mofetil kezelés befejezését követően még legalább 90 napig. Egy képzett egészségügyi szakembernek a reprodukív potenciállal rendelkező férfi betegeket tájékoztatnia kell, és meg kell beszélnie a gyermeknemzés lehetséges kockázatait.

Termékenység

A mikofenolát-mofetilnek nem volt hatása hím patkányok fertilitására, a legmagasabb, 20 mg/ttkg/nap adag beadása után sem. Az ezzel az adaggal elért szisztémás koncentráció 2 - 3-szorosa az ajánlott 2 g/nap klinikai adag beadása után mérhető koncentrációnak veseátültetett betegeknél, és 1,3 - 2-szerese az ajánlott 3 g/nap klinikai adag beadása után mérhető koncentrációnak szívátültetett betegeknél. Egy nőstény patkányokkal végzett fertilitási és reprodukciós vizsgálatban 4,5 mg/ttkg/nap orális dózisok fejlődési rendellenességet okoztak (anophthalmia, agnathia és hydrocephalus) az első utódgeneráción, anyai toxicitást azonban nem észleltek. A szisztémás koncentráció ennél a dózissal az ajánlott 2 g/nap klinikai adaggal elért klinikai koncentráció kb. 0,5-szöröse volt veseátültetett, és az ajánlott 3 g/nap adaggal elért klinikai koncentráció kb. 0,3-szorosa volt szívátültetett betegeknél. Nem figyeltek meg hatást az anyák vagy a következő generáció fertilitására vagy reprodukív paramétereire.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A CellCept mérsékelten befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek üzemeltetéséhez szükséges képességeket.

A CellCept aluszékonyságot, zavartságot, szédülést, remegést vagy alacsony vérnyomást okozhat, ezért a betegeknek azt tanácsolják, hogy gépjármű vezetésére vagy gépek kezelése esetén óvatosan járjanak el.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A hasmenés (52,6%-ig), a leukopenia (45,8%-ig), a bakteriális infekció (39,9%-ig) és a hányás (39,1%-ig) voltak a leggyakoribb és/vagy súlyos mellékhatások, amelyek összefüggtek a CellCept ciklosporinnal és kortikoszteroidokkal történő kombinációs alkalmazásával. Az is bizonyított, hogy egyes fertőzések nagyobb gyakorisággal fordulnak elő (lásd 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A klinikai vizsgálatokból származó és a forgalomba hozatalt követően tapasztalt mellékhatások az 1. táblázatban találhatóak, a MedDRA szervrendszeri kategóriánként és gyakorisági kategóriák szerint csoportosítva. Az egyes mellékhatásokhoz tartozó gyakorisági kategória az alábbi konvenció alapján: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\ 000$). Mivel bizonyos mellékhatások gyakorisági kategóriáira vonatkozóan nagy különbségek figyelhetők meg a különböző transzplantációs indikációkban, így a vese-, a máj-, és a szívtranszplantáción átesett betegekre vonatkozó gyakorisági kategóriák külön feltüntetve szerepelnek.

1. táblázat: Mellékhatások

Mellékhatás (MedDRA) Szervrendszeri kategória	Vesetranszplantáció	Májtranszplantáció	Szívtranszplantáció
	Gyakorisági kategória	Gyakorisági kategória	Gyakorisági kategória
Fertőző betegségek és parazitafertőzések			
Bakteriális fertőzés	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Gombás fertőzés	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Protozoon fertőzés	Nem gyakori	Nem gyakori	Nem gyakori
Vírusfertőzés	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)			
Jóindulatú bőrdaganat	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Lymphoma	Nem gyakori	Nem gyakori	Nem gyakori
Lymphoproliferatív rendellenességek	Nem gyakori	Nem gyakori	Nem gyakori
Daganat	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Bőrrák	Gyakori	Nem gyakori	Gyakori
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek			
Anaemia	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Tiszta vörösvérsejt aplasia	Nem gyakori	Nem gyakori	Nem gyakori
Csontvelő-elégtelenség	Nem gyakori	Nem gyakori	Nem gyakori
Ecchymosis	Gyakori	Gyakori	Nagyon gyakori
Leukocytosis	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Leukopenia	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Pancytopenia	Gyakori	Gyakori	Nem gyakori
Pseudolymphoma	Nem gyakori	Nem gyakori	Gyakori
Thrombocytopenia	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek			
Acidózis	Gyakori	Gyakori	Nagyon gyakori
Hypercholesterinemia	Nagyon gyakori	Gyakori	Nagyon gyakori
Hyperglykaemia	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Hyperkalemia	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Hyperlipidaemia	Gyakori	Gyakori	Nagyon gyakori
Hypocalcaemia	Gyakori	Nagyon gyakori	Gyakori
Hypokalemia	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Hypomagnesiaemia	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Hypophosphataemia	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Gyakori
Hyperuricaemia	Gyakori	Gyakori	Nagyon gyakori
Köszvény	Gyakori	Gyakori	Nagyon gyakori
Testsúlycsökkenés	Gyakori	Gyakori	Gyakori

Mellékhatás (MedDRA) Szervrendszeri kategória	Vesetranszplantáció	Májtranszplantáció	Szívtranszplantáció
Pszichiátriai kórképek			
Zavartság	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Depresszió	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Insomnia	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Nyugtalanság	Nem gyakori	Gyakori	Nagyon gyakori
Szorongás	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Abnormális gondolatok	Nem gyakori	Gyakori	Gyakori
Idegrendszeri betegségek és tünetek			
Szédülés	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Fejfájás	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Hypertonia	Gyakori	Gyakori	Nagyon gyakori
Paraesthesia	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Somnolentia	Gyakori	Gyakori	Nagyon gyakori
Tremor	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Convulsio	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Dysgeusia	Nem gyakori	Nem gyakori	Gyakori
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek			
Tachycardia	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Érbetegségek és tünetek			
Hypertensio	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Hypotensio	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Lymphocele	Nem gyakori	Nem gyakori	Nem gyakori
Vénás trombózis	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Vazodilatáció	Gyakori	Gyakori	Nagyon gyakori
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek			
Bronchiectasia	Nem gyakori	Nem gyakori	Nem gyakori
Köhögés	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Dyspnoea	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Interstitialis tüdőbetegség	Nem gyakori	Nagyon ritka	Nagyon ritka
Pleurális folyadékgyülem	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Tüdőfibrozis	Nagyon ritka	Nem gyakori	Nem gyakori

Mellékhatás (MedDRA) Szervrendszeri kategória	Vesetranszplantáció	Májtranszplantáció	Szívtranszplantáció
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek			
Hasi puffadás	Gyakori	Nagyon gyakori	Gyakori
Hasi fájdalom	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Colitis	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Székrekedés	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Csökkent étvágy	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Diarrhoea	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Dyspepsia	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Esophagitis	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Eructatio	Nem gyakori	Nem gyakori	Gyakori
Flatulencia	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Gastritis	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Gastrointestinalis haemorrhagia	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Gastrointestinalis fekély	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Gingiva hyperplasia	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Ileus	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Szájnyálkahártya fekély	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Nausea	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Pancreatitis	Nem gyakori	Gyakori	Nem gyakori
Stomatitis	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Hányás	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Immunrendszeri betegségek és tünetek			
Túlérzékenység	Nem gyakori	Gyakori	Gyakori
Hypogammaglobulinemia	Nem gyakori	Nagyon ritka	Nagyon ritka
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek			
Emelkedett alkalikus foszfatáz-szint a vérben	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Emelkedett laktát- dehidrogenáz-szint a vérben	Gyakori	Nem gyakori	Nagyon gyakori
Emelkedett májenzim- szint	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Hepatitis	Gyakori	Nagyon gyakori	Nem gyakori
Hyperbilirubinaemia	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Sárgaság	Nem gyakori	Gyakori	Gyakori
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei			
Acne	Gyakori	Gyakori	Nagyon gyakori
Alopecia	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Bőrkiütés	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Bőr-hypertrophia	Gyakori	Gyakori	Nagyon gyakori

Mellékhatás (MedDRA) Szervrendszeri kategória	Vesetranszplantáció	Májtranszplantáció	Szívtranszplantáció
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei			
Arthralgia	Gyakori	Gyakori	Nagyon gyakori
Izomgyengeség	Gyakori	Gyakori	Nagyon gyakori
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek			
Emelkedett kreatinin-szint a vérben	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Emelkedett húgysavszint a vérben	Nem gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Haematuria	Nagyon gyakori	Gyakori	Gyakori
Vesekárosodás	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók			
Asthenia	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Hidegrázás	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Oedema	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Hernia	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Roszc közérzet	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Fájdalom	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Láz	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
De novo purinszintézis-gátlókkal összefüggő akut gyulladáshoz vezető szindróma	Nem gyakori	Nem gyakori	Nem gyakori

Kiválasztott mellékhatások leírása

Roszcindulatú folyamatok

Az immunszuppresszív kombinációban alkalmazott gyógyszerek, így a CellCept is növeli a lymphomák és más rosszindulatú folyamatok kifejlődésének kockázatát, különösen a bőrön (lásd 4.4 pont). A hároméves biztonságossági adatok vese-, és szívátültetett betegeken nem mutattak váratlan változásokat a malignus folyamatok incidenciájában az 1 éves adatokhoz hasonlítva. A májátültetett betegek követési periódusa legalább 1 év, de kevesebb mint 3 év volt.

Fertőzések

Minden immunszuppresszív kezelésben részesülő beteg fokozottan veszélyeztetett a bakteriális, virális és gombás fertőzések szempontjából (amelyek némelyike végzetes kimenetelű is lehet), beleértve azokat, amelyeket oportunisták ágensek és látens virális reaktiváció okoznak. A kockázat a teljes immunszuppresszív terheléssel növekszik (lásd 4.4 pont). A legsúlyosabb fertőzések a sepsis, a peritonitis, a meningitis, az endocarditis, a tuberculosis és az atípusos mikobaktérium fertőzés voltak. Kontrollos klinikai vizsgálatokban a leggyakrabban előforduló oportunisták fertőzések a CellCept (2 g vagy 3 g naponta) és más immunszuppresszív szerek kombinált alkalmazásakor, vese-, szív-, és májátültetett betegeknél, legalább 1 éves követés alatt: mucocutan candidiasis, CMV-viraemia/szindróma és herpes simplex fertőzés. A CMV viraemia/szindróma a betegek 13,5%-ánál fordult elő. Polyomavírussal (BK-vírussal) összefüggő neprothia és JC-vírussal összefüggő progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML) eseteit is jelentették immunszuppresszív (beleértve CellCept) kezelésben részesülő betegeknél.

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

A cytopeniák, beleértve a leukopeniát, anaemiát, thrombocytopeniát, pancytopeniát, a mikofenolát-mofetillel összefüggő kockázatként ismertek, amelyek haemorrhagiák és fertőzések kialakulását

okozhatják, illetve hozzájárulhatnak azok kialakulásához (lásd 4.4 pont). Agranulocytosist és neutropeniát jelentettek, ezért a CellCept-kezelésben részesülő betegek rendszeres monitorozása javasolt (lásd 4.4 pont). Aplasticus anaemiát és csontvelő-elégtelenséget jelentettek CellCept-kezelésben részesülő betegeknél, amelyek közül egyes esetek halálos kimenetelűek voltak.

Tiszta vörösvértest aplasia (pure red cell aplasia, PRCA) eseteket jelentettek CellCept-tel kezelt betegeknél (lásd 4.4 pont).

Rendellenes neutrophil morfológia izolált eseteit, beleértve szerzett Pelger-Huet-szindrómát figyeltek meg CellCept-tel kezelt betegeknél. Ezek az elváltozások nem társulnak károsodott neutrophil működéssel. A hematológiai vizsgálatok során ezek a változások „balra tolt” neutrophil érettségre emlékeztethetnek, amit az immunsuppresszált betegeknél, csakúgy mint azoknál, akik CellCept-et kapnak, tévesen fertőzés jeleként értelmezhetnek.

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

A legsúlyosabb gastrointestinalis rendellenességek az ulceratio és a haemorrhagia volt, amelyek a mikofenolát-mofetillel összefüggő kockázatként ismertek. Száj-, nyelőcső-, gyomor-, nyombél-, és intestinalis fekélyeket, amelyek gyakran haemorrhagiával súlyosbodtak, illetve haematemesist, melaenát és gastritis haemorrhagias formáit, valamint colitist is gyakran jelentettek a pivotális klinikai vizsgálatok során. A leggyakrabban jelentett gastrointestinalis rendellenességek a hasmenés, a hányinger és a hányás volt. A CellCept-kezeléssel összefüggő hasmenésben szenvedő betegeknél végzett endoszkópos vizsgálat bélboholy-atrophia izolált eseteit tárta fel (lásd 4.4 pont).

Túlérzékenység

Beszámoltak túlérzékenységi reakciókról, ideértve az angioneurotikus ödémát és az anafilaxiás reakciót is.

Terhesség, gyermekágy és perinatális állapotok

Spontán abortusz eseteit jelentették, főleg az első trimeszterben mikofenolát-mofetil-expozíciónak kitett betegeknél, lásd 4.6 pont.

Veleszületett fejlődési rendellenességek

Veleszületett fejlődési rendellenességeket figyeltek meg a forgalomba hozatalt követően olyan betegek gyermekeinél, akik CellCept-et más immunsuppresszánsokkal kombinációban kaptak, lásd 4.6 pont.

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

CellCept-tel és más immunsuppresszánsokkal kombinációban kezelt betegeknél interstitialis tüdőbetegség és tüdőfibrosis elszigetelt eseteit jelentették, amelyek közül néhány végzetes kimenetelű volt. Beszámoltak bronchiectasiáról is gyermekeknél és felnőtteknél.

Immunrendszeri betegségek és tünetek

Hypogammaglobulinaemiát jelentettek CellCept-et más immunsuppresszánsokkal kombinációban kapó betegeknél.

Általános tünetek és az alkalmazás helyén fellépő reakciók

A pivotális vizsgálatok során nagyon gyakran jelentettek oedemát, beleértve a perifériás-, arc- és scrotalis oedemát. Nagyon gyakran jelentettek musculoskeletális fájdalmat is, mint például a myalgia, a nyak-, és a hátfájdalom.

A mikofenolát-mofetil és a mikofenolsav kapcsán beszámoltak de novo purinszintézis-gátlókkal összefüggő akut gyulladós szindrómáról, amely a forgalomba hozatalt követő paradox proinflammatorikus reakcióként következett be; ebben az állapotban láz, ízületi fájdalom, ízületi gyulladás, izomfájdalom és a gyulladós markerek szintjének emelkedése jelentkezett. Szakirodalmi esettanulmányokban gyors javulásról számoltak be a gyógyszer abbahagyása után.

Különleges betegcsoportok

Gyermekek és serdülők

Egy klinikai vizsgálatban, melyben 92 gyermek- és serdülőkorú (2-18 éves) beteg vett részt, akik 600 mg/m² mikofenolát-mofetil kaptak orálisan naponta kétszer, a mellékhatások típusa és gyakorisága hasonló volt a naponta kétszer 1 g CellCept-et kapó felnőtteken tapasztaltakhoz. A kezeléssel kapcsolatba hozható alábbi mellékhatások a felnőttekkel összehasonlítva, a pediátriai betegeken, különösen a 6 éves kor alatti gyermekeken voltak gyakoribbak hasmenés, sepsis, leukopenia, anaemia és fertőzés.

Idősek

Az idősebbek (≥65 év) esetében általában nagyobb a mellékhatások veszélye az immunszuppresszió miatt. A CellCept-et az immunszuppresszív kombináció részeként kapó idősebb betegeknél bizonyos fertőzéseknek (ezen belül a szövetinvaszív CMV-betegségnek is) nagyobb lehet a kockázata, és valószínűleg a gastrointestinalis vérzés és tüdőödéma kockázata is nagyobb, mint fiatalabb betegeken.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A mikofenolát-mofetil túlادagolásáról szóló adatok a klinikai vizsgálatokból és a forgalomba hozatal követő időszakból származnak. Ezen esetek többségében nem jelentettek mellékhatást. Azokban a túlادagolási esetekben, amelyekben mellékhatást észleltek, az események a gyógyszer ismert biztonságossági profilján belül maradtak.

Várható, hogy a mikofenolát-mofetil túlادagolása az immunrendszer túlzott szuppressziójához, a fertőzések iránti érzékenység növekedéséhez és csontvelő szuppresszióhoz vezet (lásd 4.4 pont). Ha neutropenia fejlődik ki, a CellCept adagolását fel kell függeszteni, vagy a dózist csökkenteni kell (lásd 4.4 pont).

Klinikailag jelentős mennyiségű MPA vagy MPAG nem távolítható el hemodialízissel. Epesav szekvesztránok, mint pl. a kolesztiramin, a gyógyszer enterohepatikus körforgásának csökkentésével eltávolíthatják az MPA-t (lásd 5.2 pont).

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Immunszuppresszív anyagok, ATC kód: L04A A06

Hatásmechanizmus

A mikofenolát-mofetil az MPA 2-morfolinoetil észtere. Az MPA az IMPDH szelektív, nem-kompetitív, reverzibilis gátlója, ezért gátolja a guanozin nukleotid szintézis *de novo* útját, anélkül, hogy beépülne a DNS-be. Minthogy a T-, és B-lymphocyták proliferációja döntően a purinok *de novo* szintézisétől függ, más sejttípusok fel tudják használni a kisegítő utakat is, így az MPA-nak erősebb a citosztatikus hatása a lymphocytákon mint más sejteken.

Az IMPDH gátlásán és a lymphocyták ebből eredő deprivációján kívül az MPA a lymphocyták metabolikus programozásáért felelős sejtes ellenőrző pontokat is befolyásolja. Humán CD4+ T-sejtek felhasználásával kimutatták, hogy az MPA a lymphocyták transzkripciós aktivitását a proliferatív állapotból az anyagcsere és a túlélés szempontjából fontos katabolikus folyamatok felé tolja el, ami a

T-sejtek anerg állapotához vezet, amelynek következtében a sejtek nem reagálnak a specifikus antigénjükre.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Oralis adás után a mikofenolát-mofetil gyorsan és nagymértékben felszívódik és preszisztémás metabolizmus során aktív metabolittá, MPA-vá alakul. Mint azt az akut kilökődés gátlása bizonyítja vesetranszplantáció után, a CellCept immunszuppresszív hatása az MPA koncentrációtól függ. Az orális mikofenolát-mofetil átlagos biohasznosulása az MPA AUC alapján az iv. adott mikofenolát-mofetilének 94%-a volt. Étél nem befolyásolta a felszívódás mértékét (MPA AUC), amikor naponta kétszer 1,5 g-ot adtak veseátültetett betegeknek. Az MPA C_{max} viszont 40%-kal csökkent étel jelenlétében. A mikofenolát-mofetil orális adás után nem mérhető szisztémásan a plazmában.

Eloszlás

Az enterohepatikus körforgás miatt a plazma-MPA koncentráció másodlagos emelkedése figyelhető meg 6 - 12 órával a beadás után. Ha kolesztiraminnal (4 g naponta háromszor) együtt adják, az MPA AUC 40%-kal csökken, ami nagyfokú enterohepatikus körforgásra utal.

Az MPA a klinikailag releváns koncentrációkban 97%-ban kötődik a plazma albuminhoz.

A transzplantáció utáni korai periódusban (<40 nappal a transzplantáció után) a vese-, szív- és májátültetett betegek MPA AUC-értékei kb. 30%-kal és C_{max} -értékei kb. 40%-kal alacsonyabbak voltak, mint a transzplantáció utáni késői periódusban (3 - 6 hónappal a transzplantáció után).

Biotranszformáció

Az MPA-t lényegében a glukuronil transzferáz (UGT1A9 izoform) metabolizálja az MPA inaktív fenolos glukuronidjává (MPAG). *In vivo* az MPAG visszaalakul szabad MPA-vá az enterohepatikus körforgáson keresztül. Egy kis mennyiségű acilglukuronid (AcMPAG) is keletkezik. Az AcMPAG farmakológialilag aktív, és valószínűleg felelős a mikofenolát-mofetil (MMF) néhány mellékhatásáért (hasmenés, leukopenia).

Elimináció

Elhanyagolható mennyiség ürül MPA formájában (a beadott adag <1%-a) a vizelettel. Oralisan adott, radioaktívan jelölt mikofenolát-mofetil esetén a beadott adag teljesen visszanyerhető volt; 93% a vizeletből és 6% a székletből. A beadott adag túlnyomó része (kb. 87%) MPAG formájában ürül a vizelettel.

Klinikailag tapasztalt koncentrációk esetén az MPA és az MPAG nem távolíthatók el hemodialízissel. Magas MPAG plazmakoncentrációknál azonban (>100 µg/ml) kis mennyiségű MPAG eltávolítható. Az enterohepatikus körforgásra ható gyógyszerek, az epesavkötő gyógyszerek, mint például a kolesztiramin az MPA AUC-jét csökkentik (lásd 4.9 pont).

Az MPA diszpozíciója több transzportertől függ. Az MPA diszpozíciójában organikus anion transzporter polipeptidek (OATP) és a multidrug-rezisztencia-asszociált protein 2 (MRP2) vesznek részt. Az OATP izoformok, az MRP2 és az emlő carcinoma rezisztencia fehérje (BCRP) a glukuronidok biliáris exkréciójához kapcsolódó transzporterek. A multidrug-rezisztencia protein 1 (MDR1) szintén képes az MPA-t transzportálni, de az abszorpciós folyamatban való részvétele korlátozottnak tűnik. A vesében az MPA és metabolitjai potens módon kölcsönhatásba lépnek a vese organikus anion transzportereivel.

Az enterohepatikus recirkuláció akadályozza az MPA diszpozíciós paramétereinek pontos meghatározását; csak látszólagos értékek adhatók meg. Egészséges önkénteseknél és autoimmun betegségben szenvedő betegeknek 10,6 l/óra, illetve 8,27 l/óra közelítő clearance értékeket és 17 órás felezési időt figyeltek meg. Transzplantált betegeknek az átlagos clearance értékek magasabbak (11,9-34,9 l/óra) és az átlagos felezési idő értékek rövidebbek (5-11 óra) voltak, kevés különbséggel a

vese-, máj- és szívtranszplantált betegek között. Az egyes betegeknél ezek az eliminációs paraméterek az egyéb immunszuppresszánsokkal való együttes kezelés típusától, a transzplantáció után eltelt időtől, a plazma albumin koncentrációjától és a vesefunkciótól függően változnak. Ezek a tényezők magyarázzák, hogy miért csökken az expozíció, ha a CellCept-et ciklosporinnal együtt adják (lásd 4.5 pont), és hogy a plazmakoncentrációk miért hajlamosak idővel növekedni a közvetlenül a transzplantáció után megfigyeltekhez képest.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

Egy egyszeri adagolású klinikai vizsgálatban (6 személy/csoport) a súlyos, krónikus vesekárosodásban szenvedő betegeken (glomerulus filtrációs ráta <25 ml/min/1,73 m²) az átlagos plazma MPA AUC 28 - 75%-kal magasabb volt a normális egészséges, vagy enyhe vesekárosodásban szenvedő egyének átlagánál. Az átlagos, egy dózis után mért MPAG AUC 3 - 6-szor magasabb volt a súlyos vesekárosodásban szenvedőkön, mint enyhe vesekárosodásban szenvedő vagy normális egészséges egyének; ami arra utal, hogy az MPAG a vesén keresztül ürül. Többször beadott mikofenolát-mofetil adagokat súlyos krónikus vesekárosodásban szenvedő betegeken nem vizsgáltak. Nincsenek adatok súlyos krónikus vesekárosodásban szenvedő szívátültetett vagy májátültetett betegekre vonatkozóan.

Késleltetett funkciójú vesetranszplantátum

Késleltetett funkciójú vesetranszplantátummal rendelkező betegeken transzplantáció után az átlagos MPA AUC_{0-12 óra} hasonló volt a nem késleltetett funkciójú transzplantátumot kapott betegekéhez. Az átlagos plazma MPAG AUC_{0-12 óra} 2-3-szor nagyobb volt, mint transzplantáció utáni nem késleltetett szervfunkciójú betegeken. Késleltetett funkciójú transzplantált vesével rendelkező betegeken átmenetileg emelkedhet a plazma MPA szabad frakciója és koncentrációja. CellCept adagjának módosítása nem feltétlenül szükséges.

Májkárosodás

Alkoholos cirrhosisos önkénteseken a májban az MPA-glukuronidot képző folyamatot a máj parenchymás betegsége gyakorlatilag nem befolyásolta. A májbetegség hatása ezekre a folyamatokra valószínűleg a kérdéses betegségtől függ. Az elsősorban epekárosodással járó májbetegség, mint pl. a primer biliaris cirrhosis, eltérő hatást mutathat.

Gyermekek és serdülők

A farmakokinetikai paramétereket 49 pediátriai (2–18 év közötti) veseátültetett betegen vizsgálták 600 mg/m² mikofenolát-mofetil adva orálisan, naponta kétszer. Ezzel az adaggal a felnőtt veseátültetett betegekéhez hasonló MPA AUC volt elérhető, ezek a felnőtt betegek naponta kétszer 1 g CellCept-et kaptak a korai és késői poszttranszplantációs periódusban. Az MPA AUC értékek hasonlóak voltak a korai és késői poszttranszplantációs periódusban.

Idősek

Úgy találták, hogy a mikofenolát-mofetil és metabolitjainak farmakokinetikája nem változik meg transzplantált geriátriai (≥ 65 év) betegeknél, összehasonlítva fiatalabb transzplantált betegek adataival.

Oralis fogamzásgátlásban részesülő betegek

CellCept-et (naponta kétszer 1 g), etinilösztadiolt (0,02 mg - 0,04 mg), levonorgesztrelt (0,05 - 0,20 mg); dezogesztrelt (0,15 mg) vagy gesztodent (0,05 mg - 0,10 mg) tartalmazó, kombinált orális fogamzásgátló kezelést adtak 18 nem-transzplantált nőnek (nem szedtek más immunszuppresszív szert) 3 egymást követő menstruációs ciklusban. A CellCept nem gyakorolt klinikailag értékelhető hatást az orális fogamzásgátlók ovulációgátló hatására. Az LH, FSH és progeszteron szérumszintek nem változtak meg szignifikánsan. Az orális fogamzásgátlók farmakokinetikáját a CellCept egyttadása klinikailag releváns mértékben nem befolyásolta (lásd még a 4.5 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Kísérleti modelleken a mikofenolát-mofetilnek nem volt tumorképző hatása. Az állatokkal végzett karcinogenitás vizsgálatokban a legmagasabb vizsgált dózis olyan szisztémás koncentrációt eredményezett (AUC vagy C_{max}), mely kb. 2 - 3-szorosa volt a veseátültetett betegekben megfigyeltnek, az ajánlott 2 g/nap klinikai adag beadása után; és 1,3 - 2-szerese volt a szívátültetett betegekben észleltnek az ajánlott 3 g/nap klinikai adag beadása után.

Két genotoxicitási vizsgálatban (*in vitro* egér lymphoma vizsgálat és *in vivo* egér csontvelő micronucleus teszt) kiderült, hogy a mikofenolát-mofetil kromoszómaaberrációt okozhat. Ez a hatás kapcsolatos lehet a farmakodinamikai hatásmóddal, azaz a nukleotid szintézis gátlásával arra érzékeny sejtekben. Az egyéb *in vitro* tesztek, melyekkel génmutáció mutatható ki, nem igazoltak genotoxikus hatást.

Patkányokkal és nyulakkal végzett teratológiai vizsgálatokban magzatreszorpció és fejlődési rendellenesség fordult elő 6 mg/ttkg/nap adagnál a patkányoknál (anophthalmia, agnathia, hydrocephalus) és 90 mg/ttkg/nap adagnál a nyulaknál (cardiovascularis és renális eltérések, pl. ectopia cordis, ectopiás vesék, diaphragma és köldöksérv), anyai toxicitás jelei nélkül. A szisztémás koncentráció ezeken a szinteken kb. azonos vagy kevesebb mint a klinikai koncentráció 0,5-szöröse, az ajánlott 2 g/nap klinikai adag beadása után veseátültetett betegekben; és kb. 0,3-szorosa az ajánlott 3 g/nap klinikai adag beadásával elért szintnek szívátültetett betegekben (lásd 4.6 pont).

A patkányokkal, egerekkel, kutyákkal és majmokkal végzett toxikológiai vizsgálatokban a mikofenolát-mofetil elsősorban a vérképző és nyirokrendszert befolyásolta. Ezek a hatások olyan plazmaszinteken jelentkeztek, melyek megegyeznek, vagy kisebbek, mint a klinikai plazmaszint a vesetranszplantáció esetén ajánlott 2 g/nap dózis beadása után. Gastrointestinalis hatásokat figyeltek meg kutyán, olyan plazmaszintekkel, melyek megegyeztek vagy kisebbek voltak, mint az ajánlott adagolás után mérhető klinikai plazmaszint. Dehidrációnak megfelelő gastrointestinalis és renális hatásokat is megfigyeltek majmon a legmagasabb dózisszinten (a szisztémás szintek egyenlőek vagy magasabbak mint a klinikai szintek). Úgy látszik, hogy a mikofenolát-mofetil nem-klinikai toxicitási jellemzői megfelelnek a humán klinikai vizsgálatokban megfigyelt mellékhatásoknak, tehát így relevánsabb biztonsági adatok állnak rendelkezésre a betegpopulációra vonatkozathatóan (lásd 4.8 pont).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

CellCept 1 g/5 ml por belsőleges szuszpenzióhoz

szorbit

vízmentes kolloid szilícium-dioxid

nátrium-citrát

szójalecitin

aromaanyagok

xantán gumi

aszpartám* (E951)

metil-parahidroxibenzoát (E218)

vízmentes citromsav.

*Az 5 ml szuszpenzióban lévő aszpartám 2,78 mg fenilalanint tartalmaz.

6.2 Inkompatibilitások

A CellCept 1 g/5 ml por belsőleges szuszpenzióhoz készítmény kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerkészítményekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Por belsőleges szuszpenzióhoz eltarthatósága 2 év.
Az elkészített szuszpenzió eltarthatósága 2 hónap.

6.4 Különleges tárolási előírások

A por belsőleges szuszpenzióhoz és az elkészített szuszpenzió: Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Egy üvegben 110 g por belsőleges szuszpenzióhoz, ami 35 g mikofenolát-mofetil-t tartalmaz.
Az elkészített szuszpenzió 175 ml, melyből a felhasználható mennyiség 160 - 165 ml. Az elkészített szuszpenzió 5 ml-e 1 g mikofenolát-mofetil-t tartalmaz.

A csomagolás tartalmaz még 1 feltétet, és egy 2 adagolófecskendő.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

CellCept 1 g/5 ml por belsőleges szuszpenzióhoz készítményt ajánlatos a gyógyszerésznek elkészítenie. A szuszpenzió elkészítése során, valamint a szuszpenzió elkészítése után a gyógyszeres üveg/kupak külső felületének és az asztal felületének áttörésekor egyszer használatos kesztyű viselete ajánlott.

A szuszpenzió elkészítése

1. Óvatosan rázza fel néhányszor a zárt palackot, hogy a por fellazuljon.
2. Mérjen ki 94 ml desztillált vizet az adagolófecskendőbe.
3. A palackban lévő porhoz adja hozzá a desztillált víz mennyiségének a felét, zárja le, és a zárt palackot 1 percig jól rázza össze.
4. Adja hozzá a desztillált víz maradék részét, és a zárt palackot 1 percig jól rázza össze.
5. Távolítsa el a gyermekbiztos kupakot és nyomja a feltétet a palack nyakába.
6. Zárja le szorosan a palackot a gyermekbiztos kupakkal (a feltéttel a tetején). Ez biztosítja, a feltét megfelelő illeszkedését a palackhoz valamint a gyermekbiztos zárást.
7. Írja rá az elkészített szuszpenzió lejáratási idejét a palack címkéjére. (Az elkészített szuszpenzió eltarthatósága két hónap.)

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

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

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 1996. február 14.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2006. március 13.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

CellCept 500 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Egy tabletta 500 mg mikofenolát-mofetil-t tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta)

Mályva színű, hosszúkás tabletta, "CellCept 500" felirattal az egyik oldalán és "Roche" jelzéssel a másik oldalán.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A CellCept ciklosporinnal és kortikoszteroidokkal kombinálva javallott transzplantátumok akut kilökődésének megelőzésére allogén vese-, szív- vagy, májátültetésben részesült betegeken.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést csak megfelelő képzéssel rendelkező transzplantációs szakorvos végezheti.

Adagolás

Alkalmazása veseátültetésben

Felnőttek

A kezelést az átültetés után 72 órán belül kell elkezdni. A szokásos adag veseátültetett betegek számára naponta kétszer 1 g (2 g-os napi adag).

2–18 éves gyermekek és serdülők

A mikofenolát-mofetil szokásos adagja naponta kétszer 600 mg/m² oralisan (legfeljebb 2 g-os napi adag). A tabletta csak azoknak a betegeknek írható fel, akiknek a testfelszíne nagyobb, mint 1,5 m², a tabletták adagja naponta kétszer 1 g (2 g-os napi adag). Minthogy egyes mellékhatások gyakrabban fordulnak elő ebben a korcsoportban (lásd 4.8 pont) mint a felnőtteknél, átmeneti adagsökkentésre vagy a kezelés megszakítására lehet szükség. Ilyen esetekben a vonatkozó klinikai faktorokat figyelembe kell venni, beleértve a reakció súlyosságát is.

Gyermekek (2 éves korig)

Csak korlátozott biztonságossági és hatásossági adat áll rendelkezésre a 2 évesnél fiatalabb gyermekek esetén. Ezek alapján adagolási javaslat nem adható, ezért alkalmazása ebben a korcsoportban nem javasolt.

Alkalmazása szívátültetésben

Felnőttek

A kezelést az átültetés után 5 napon belül kell elkezdni. A szokásos adag szívátültetett betegek számára naponta kétszer 1,5 g (3 g-os napi adag).

Gyermekek és serdülők

Gyermek- és serdülőkorú szívátültetett betegekre vonatkozó adatok nem állnak rendelkezésre.

Alkalmazása májátültetésben

Felnőttek

A májtranszplantáció után 4 napig intravénás (iv.) CellCept-et kell adni, majd amint lehetséges, megkezdhető az orális CellCept-kezelés. A szokásos orális adag májtranszplantált betegek számára naponta kétszer 1,5 g (3 g-os napi adag).

Gyermekek és serdülők

Gyermek- és serdülőkorú májátültetett betegekre vonatkozó adatok nem állnak rendelkezésre.

Alkalmazás különleges betegcsoportok esetén

Idősek

Idős, veseátültetett betegek számára a szokásos adag naponta kétszer 1 g, máj- vagy szívátültetett idős betegek számára naponta kétszer 1,5 g.

Vesekárosodás

Súlyos krónikus vesekárosodásban szenvedő (glomerulusfiltrációs ráta <25 ml/min/1,73 m²) vesetranszplantált betegeknél kerülni kell a napi kétszer 1 g-nál nagyobb adagokat, kivéve a közvetlen poszttranszplantációs periódust. Ezeket a betegeket is gondos megfigyelés alatt kell tartani. A graft vesefunkciójának műtét utáni késedelmes megindulása esetén az adagot nem szükséges módosítani (lásd 5.2 pont). Nincsenek adatok súlyos krónikus vesekárosodásban szenvedő szívátültetett, vagy májátültetett betegekre vonatkozóan.

Súlyos májkárosodás

Nem szükséges az adagot módosítani súlyos parenchymás májbetegségben szenvedő vesetranszplantált betegeknél. Nincsenek adatok súlyos parenchymás májbetegségben szenvedő szívátültetett betegekre vonatkozóan.

Kezelés a kilökődési periódus alatt

A mikofenolsav (MPA) a mikofenolát-mofetil aktív metabolitja. Az átültetett vese kilökődése nem okozott olyan változást az MPA farmakokinetikájában, mely a CellCept-kezelés dóziscsökkentését vagy megszakítását indokolta volna. Az átültetett szív kilökődése esetén sem szükséges dózismódosítás. Nincsenek farmakokinetikai adatok a májtranszplantátum kilökődési periódusáról.

Gyermekek és serdülők

Nem állnak rendelkezésre adatok az első vagy a refrakter kilökődés kezelésére vonatkozóan gyermekeknél és serdülőknél.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

Óvintézkedések a gyógyszer kezelése illetve az adagolás során.

Mivel a mikofenolát-mofetilnek igazolt teratogén hatása van patkányok és nyulak esetében, a tablettákat nem szabad összetörni.

4.3 Ellenjavallatok

- A CellCept nem adható mikofenolát-mofetillel, mikofenolsavval vagy a készítmény 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység esetén. A CellCept-kezelés során túlérzékenységi reakciókat figyeltek meg (lásd 4.8 pont).
- A CellCept nem alkalmazható olyan fogamzóképes nőknél, akik nem használnak igen hatékony fogamzásgátló módszert (lásd 4.6 pont).
- A terhesség alatti véletlen alkalmazás kizárása érdekében a CellCept-kezelést nem szabad elkezdni olyan fogamzóképes nőknél, akiknek nincs negatív terhességi teszt eredményük (lásd 4.6 pont).
- A CellCept nem alkalmazható terhesség alatt, kivéve ha más megfelelő, alternatív, a szervkilökődést megakadályozó kezelés nem áll rendelkezésre (lásd 4.6 pont).
- A CellCept nem adható szoptató anyáknak (lásd 4.6 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Daganatok

Az immunosuppresszív kombinációban alkalmazott gyógyszerek, így a CellCept is növeli a lymphomák és más rosszindulatú folyamatok kifejlődésének kockázatát, különösen a bőrön (lásd 4.8 pont). A kockázat az immunosuppresszió intenzitásával és időtartamával mutat összefüggést, nem pedig egy adott gyógyszerrel. A bőrrák fokozott kockázatának csökkentése érdekében a napfényt és az UV-sugárzást kerülni kell megfelelő ruházat viselésével és magas védőfaktorú krém használatával.

Fertőzések

Az immunosuppresszánsokkal, így CellCept-tel kezelt betegeknél nagyobb az opportunista fertőzések (bakteriális, gomba, vírus és protozoon), a halálos kimenetelű fertőzések és a szepszis kockázata (lásd 4.8 pont). Ezek közé tartoznak az olyan fertőzések, mint pl. a latens vírusos reaktiváció, pl. hepatitis B- vagy hepatitis C-reaktiváció és polyoma vírusok okozta fertőzések (BK vírussal összefüggő nephropathia, illetve JC-vírussal összefüggő progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML)). Immunosuppresszánsokkal kezelt, hepatitis B- vagy hepatitis C-vírust hordozó betegeknél reaktiváció okozta hepatitises eseteket jelentettek. Ezek a fertőzések gyakran egy erős, teljes immunosuppresszív terheléssel függnek össze, és súlyos vagy fatális állapotok kialakulásához vezethetnek, ezért a vesefunkció romlásáról vagy neurológiai tünetekről beszámoló, immunosupprimált betegek differenciáldiagnózisa során az orvosoknak gondolniuk kell erre. A mikofenolsavnak citosztatikus hatása van a B- és T-lymphocytákra, ezért a COVID-19-fertőzés esetén a betegség súlyosabb formája alakulhat ki, és fontolóra kell venni a megfelelő klinikai intézkedések megtételét.

Hypogammaglobulinaemiával összefüggő visszatérő fertőzéseket jelentettek CellCept-et más immunosuppresszánsokkal kombinációban szedő betegeknél. Néhány ilyen esetben CellCept-ről egy alternatív immunosuppresszánsra történő átállás a szérum IgG-szint normalizálódását eredményezte. A szérum immunoglobulinokat mérni kell azoknál a CellCept-kezelésben részesülő betegeknél, akiknél visszatérő fertőzések alakulnak ki. Tartós, klinikailag releváns hypogammaglobulinaemia esetén megfontolandó a megfelelő klinikai lépés, melynek során számításba kell venni a mikofenolsavnak a T- és B-lymphocytákra kifejtett citosztatikus hatását.

Beszámoltak bronchiectasiáról olyan felnőttek és gyermekek esetében, akiket CellCept és más immunosuppresszánsok kombinációjával kezeltek. Néhány ilyen esetben CellCept-ről egy másik immunosuppresszáns szerezte történő átállás a légúti tünetek javulását eredményezte. A bronchiectasia kockázata összefüggésben lehet a hypogammaglobulinaemiával vagy a tüdőre kifejtett közvetlen hatással. Intersticiális tüdőbetegség és tüdőfibrozis elszigetelt eseteit is jelentették, melyek közül néhány végzetes kimenetelű volt (lásd 4.8 pont). Kivizsgálás javasolt azoknál a betegeknél, akiknél olyan tartós, tüdőt érintő tünetek alakulnak ki, mint a köhögés és a dyspnoe.

Vérképzőszerv és immunrendszer

A CellCept-kezelésben részesülő betegeket neutropenia miatt ellenőrizni kell, melyet maga a CellCept-kezelés, az egyidejűleg alkalmazott egyéb gyógyszerek, vírusfertőzés vagy ezen okok kombinációi is kiválthatnak. A CellCept-tel kezelt betegeken ezért teljes vérképvizsgálatot kell végezni a kezelés első hónapjában hetente, a második és harmadik hónapban kétszer havonta, majd az első év végéig havonta. Ha neutropenia fejlődik ki (abszolút neutrofil szám $<1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$) megfontolandó a CellCept-kezelés megszakítása vagy abbahagyása is.

CellCept és más immunsuppresszánsok kombinációjával kezelt betegeknél tiszta vörösvértest aplasia eseteket jelentettek (pure red cell aplasia, PRCA). A mikofenolát-mofetil által kiváltott tiszta vörösvértest aplasia mechanizmusa nem ismert. A CellCept dózisának csökkentésekor vagy a CellCept-kezelés megszakításakor a tiszta vörösvértest aplasia rendeződhet. A graft-kilökődés veszélyének minimalizálása érdekében transzplantált betegeknél a CellCept-kezelés megváltoztatása csak megfelelő ellenőrzés mellett kezdhető meg (lásd 4.8 pont).

A CellCept-et kapó betegeket utasítani kell, hogy azonnal jelentsenek minden, fertőzésre utaló bizonyítékot, váratlanul kialakuló véraláfutást, vérzést vagy bármilyen, csontvelő-elégtelenségre utaló egyéb manifesztációt.

A betegeket figyelmeztetni kell, hogy a CellCept-kezelés ideje alatt végzett vakcináció kevésbé hatásos lehet, valamint arra, hogy kerülni kell az élő gyengített kórokozókval történő vakcinációt (lásd 4.5 pont). Az influenza elleni vakcináció hasznos lehet. Az ezt rendelő orvosoknak követniük kell az influenza vakcinációval kapcsolatos helyi előírásokat.

Gyomor-bél rendszer

A CellCept alkalmazásakor gyakrabban fordultak elő emésztőrendszeri mellékhatások beleértve a ritkán előforduló fekélyképződést, vérzést és perforációt. A CellCept-et nagyon körültekintően kell adni aktív, súlyos, emésztőszervi betegségek fennállása esetén.

A CellCept IMPDH (inozin-monofoszfát-dehidrogenáz) gátló. Ezért olyan betegeknél nem adható, akik ritka, örökletes, hipoxantin-guanin-fosforibozil-transzferáz (HGPRT) hiányban szenvednek, pl. Lesch-Nyhan és Kelley-Seegmiller-szindrómában.

Interakciók

Elővigyázatosság szükséges, ha az MPA enterohepatikus körforgását befolyásoló immunsuppresszáns szereket tartalmazó protokollokról kombinált terápiára váltanak. Például ciklosporinról olyan, más gyógyszerekre történő átállás esetén, amelyek ettől a hatástól mentesek pl. takrolimuszra, sziirolimuszra, belataceptre, illetve fordított esetben is, mivel ez az MPA-expozíció változását eredményezheti. Az MPA enterohepatikus körforgását befolyásoló gyógyszereket (például: kolesztiramin, antibiotikumok), óvatosan kell alkalmazni, mert csökkenthetik a CellCept plazmaszintjét és hatásosságát (lásd még 4.5 pont). Indokolt lehet az MPA terápiás szintjének ellenőrzése kombinációs terápia váltásakor (pl. ciklosporinról takrolimuszra, illetve fordított esetben is), vagy a magas immunológiai kockázatú betegek megfelelő immunsuppressziójának (pl. a kilökődés kockázata, antibiotikumokkal történő kezelés, kölcsönhatásba lépő gyógyszerek hozzáadásakor vagy megvonásakor) biztosítása érdekében.

A CellCept-et nem szabad azatioprinnel együtt adni, mert az együttadást még nem vizsgálták.

A mikofenolát-mofetil sziirolimusszal történő együttadása esetén az előny/kockázat arány nem bizonyított (lásd 4.5 pont).

Különleges betegcsoportok

Idősebb betegeknél nagyobb lehet a nemkívánatos események kockázata mint a fiatalabbaknál, mint például bizonyos fertőzések (beleértve a szövetinvaszív cytomegalovírus betegséget), esetleges gastrointestinalis vérzés és tüdőoedema (lásd 4.8 pont).

Teratogén hatás

A mikofenolát emberre erősen teratogén. Spontán abortuszt (arány 45-49% között) és veleszületett rendellenességeket (becsült arány 23-27% között) jelentettek terhesség alatti mikofenolát-mofetil expozíció esetén. Ezért a CellCept terhesség alatt ellenjavallt, kivéve, ha más, megfelelő alternatív kezelés nem áll rendelkezésre, amely megakadályozza a szervkilökődést. A fogamzóképes nőbetegekkel tudatni kell a kockázatokat, és követniük kell a 4.6 pont szerinti ajánlásokat (pl. fogamzásgátlási módszerek, terhességi teszt) a CellCept-kezelés megkezdése előtt, a kezelés alatt és után. A kezelőorvosoknak gondoskodniuk kell arról, hogy a mikofenolátot alkalmazó nőbetegek megértsék a magzatkárosodás kockázatát, a hatékony fogamzásgátlás, valamint a terhesség esetleges előfordulása esetén a kezelőorvossal történő azonnali konzultáció szükségességét.

Fogamzásgátlás (lásd 4.6 pont)

Mivel a robusztus klinikai bizonyítékok azt mutatják, hogy a mikofenolát-mofetil terhes nőknél való alkalmazásakor az abortusz és a veleszületett rendellenességek kockázata magas, minden erőfeszítést meg kell tenni a kezelés során a terhesség elkerülése érdekében. Ezért a fogamzóképes korú nőknek legalább egy hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazni (lásd 4.3 pont), a CellCept terápia megkezdése előtt, a kezelés alatt és a terápia befejezése után 6 hétig, kivéve, ha az önmegtartóztatás a választott fogamzásgátló módszer (lásd 4.5 pont). Két, egymást kiegészítő fogamzásgátló módszer egyidejű alkalmazása javasolt a fogamzásgátlásból adódó esetleges hibák és a nemkívánt terhesség lehetőségének minimalizálására.

A férfiaknak szóló fogamzásgátlásra vonatkozó ajánlások a 4.6 pontban találhatóak.

Oktatóanyagok

Annak érdekében, hogy a beteget segítse a mikofenoláttal történő magzati expozíció elkerülésében, és további fontos biztonságossági információkat szolgáltatson, a Forgalomba hozatali engedély jogosultja az egészségügyi szakemberek részére oktatóanyagot biztosít. Az oktatóanyag megerősíti a mikofenolát teratogenitására vonatkozó figyelmeztetéseket, tanácsot nyújt a terápia megkezdése előtt a fogamzásgátlásra és útmutatást ad a terhességi teszt szükségességére vonatkozóan. A kezelőorvosnak a fogamzóképes korú nők és adott esetben a férfiak részére teljes körű beteg tájékoztatást kell adnia a teratogén kockázatra és a terhesség-megelőzési intézkedésekre vonatkozóan.

További óvintézkedések

A betegek nem adhatnak vért a kezelés alatt és legalább 6 hétig a mikofenolát-kezelés befejezése után. A férfiak nem adhatnak spermát a kezelés alatt illetve 90 napig a mikofenolát-kezelés befejezése után.

Nátriumtartalom

Ez a készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Aciklovir

Magasabb aciklovir plazmakoncentrációkat észleltek az aciklovir és a mikofenolát-mofetil együttadásakor, mint amikor az aciklovirt önmagában adták. Az MPAG (az MPA fenolos glükuronidja) farmakokinetikájának változásai (az MPAG 8%-kal nőtt) minimálisak, és klinikailag nem voltak szignifikánsak. Vesekárosodás esetén mind az MPAG, mind az aciklovir plazmakoncentrációja emelkedett, ezért a mikofenolát-mofetil és az aciklovir vagy annak előanyagainál pl. valaciklovir a tubuláris kiválasztódás során fennáll a kompetíció lehetősége, így mindkét szer koncentrációja tovább emelkedhet.

Antacidok és protonpumpagátlók

Antacidok, mint pl. magnézium- és alumínium-hidroxidok, valamint protonpumpagátlók, beleértve lanzoprazol és pantoprazol és CellCept együttadásakor az MPA expozíciójának csökkenését észlelték. Az átültetett szerv kilökődésének vagy graft elvesztésének arányában nem találtak szignifikáns különbséget, amikor összehasonlították a CellCept plusz protonpumpagátlókat vs. csak CellCept-et (protonpumpagátlókat nem) szedő betegeket. Ezen adatok alátámasztják ennek a feltevésnek az extrapolációját az összes antacida, mivel CellCept és magnézium- és alumínium-hidroxid tartalmú antacidok együttadásakor az expozíció csökkenése számottevően kisebb, mint a CellCept és protonpumpagátlók együttadásakor.

Az enterohepatikus körforgást befolyásoló gyógyszerek (pl: kolesztiramin, ciklosporin A, antibiotikumok)

Az enterohepatikus körforgást befolyásoló gyógyszerekkel körültekintően kell eljárni, mert a CellCept hatásosságát csökkenthetik.

Kolesztiramin

Normál, egészséges önkénteseknek napi háromszor 4 g kolesztiramint adva 4 napig, majd egyszeri 1,5 g mikofenolát-mofetilt orálisan adva, az MPA AUC 40%-kal csökkent (lásd 4.4 pont és 5.2 pont). A két szer együttes adásakor körültekintően kell eljárni, mert a CellCept hatása csökkenhet.

Ciklosporin A

A ciklosporin A (CsA) farmakokinetikáját a mikofenolát-mofetil nem befolyásolja. Ezzel ellentétben, ha az együttadott CsA-kezelést abbahagyják az MPA AUC-szint kb. 30%-os növekedése várható. A CsA hatással van az MPA enterohepatikus körforgására. A CsA 30-50%-kal alacsonyabb MPA-expozíciót eredményez olyan vesetranszplantált betegeknél, akik a CellCept-et a CsA-val együtt kapják, összehasonlítva azokkal a betegekkal, akik szirolimuszt vagy belataceptet és azonos CellCept dózisosokat kapnak (lásd 4.4 pont). Az MPA-expozíció változása abban az esetben is várható, ha a betegeket CsA-ról olyan immunszuppresszáns szerre állítják át, amely az MPA enterohepatikus körforgását nem befolyásolja.

A bélben a β -glükuronidázt termelő baktériumokat elimináló antibiotikumok (pl: aminoglikozid, cefalosporin, fluorokinolon és a penicillinek csoportjába tartozó antibiotikumok) befolyásolhatják az MPAG/MPA enterohepatikus körforgást, ami csökkent szisztémás MPA-expozícióhoz vezethet. Információ a következő antibiotikumokra vonatkozóan áll rendelkezésre:

Ciprofloxacin vagy amoxicillin plusz klavulánsav

Vesetranszplantált betegeknél rögtön az orális ciprofloxacin vagy amoxicillin plusz klavulánsav kombináció megkezdését követő napokban az adag beadása előtt mért (maradék) MPA-koncentrációk kb. 50%-os csökkenését jelentették. Ez a hatás a folyamatos antibiotikus kezelés során csökkenni kezdett, és az antibiotikum abbahagyását követően néhány napon belül megszűnt. Az adag beadása előtt mért szint változása nem fejezheti ki pontosan a teljes MPA-expozíció változásait. Ezért, ha nincs a graft diszfunkcióra utaló klinikai bizonyíték, akkor a CellCept adagjának megváltoztatása általában

nem szükséges. Azonban szigorú klinikai ellenőrzést kell végezni a kombinációs kezelés alatt és röviddel az antibiotikus kezelést követően.

Norfloxacin és metronidazol

Egészséges önkénteseknél semmilyen jelentős kölcsönhatást nem figyeltek meg a CellCept és norfloxacin vagy a CellCept és metronidazol együttadásakor. Ugyanakkor norfloxacinnal és metronidazzal együtt adva az MPA-expozíció 30%-kal csökkent egyetlen adag CellCept adag beadása után.

Trimetoprim/szulfametoxazol

Megfigyelték, hogy nem volt hatásuk az MPA biohasznosulására.

A glükuronidációt befolyásoló gyógyszerek (pl: isavukonazol, telmizartán)

Az MPA glükuronidációját befolyásoló gyógyszerekkel történő egyidejű alkalmazás az MPA-expozíciót megváltoztathatja. Ezért elővigyázatosság ajánlott, ha ezeket a gyógyszereket és a CellCept-t egyidejűleg alkalmazzák.

Isavukonazol

Az MPA expozíció ($AUC_{0-\infty}$) 35%-os növekedését figyelték meg, ha isavukonazzal egyidejűleg alkalmazták.

Telmizartán

Telmizartán és CellCept együttadása az MPA koncentrációjának körülbelül 30%-os csökkenését eredményezi. A telmizartán a PPAR gamma (peroxiszóma proliferátor-aktivált gamma-receptor) expresszójának erősítésével megváltoztatja az MPA eliminációját, amely egy fokozott uridin-difoszfát-glükuroniltranszferáz-izoform 1A9 (UGT1A9) expressziót és aktivitást eredményez. Összehasonlítva a transzplantátum kilökődési arányokat, a graftvesztés arányát vagy a nemkívánatos események profilját a CellCept és egyidejűleg telmizartán kezelésben részesülő betegek és a telmizartán nélkül CellCept-kezelésben részesülők között, a farmakokinetikai gyógyszer-gyógyszer interakciónak nem volt észlelhető klinikai következménye.

Ganciklovir

Az orális mikofenolát és iv. ganciklovir ajánlott dózisének egyszeri adagolása alapján várható, hogy a szerek együttes adása (a kompetíció renális tubuláris szekrécióért) az MPAG és a ganciklovir koncentráció növekedését eredményezi, ismerte a vesekárosodás hatását a CellCept (lásd 4.2 pont) és a ganciklovir farmakokinetikájára. Az MPA farmakokinetikájának jelentős változása nem várható, ezért a CellCept dózismódosítása nem szükséges. Vesekárosodás esetén, ha a mikofenolát-mofetil, a ganciklovirt vagy előanyagait, pl. a valganciklovirt együtt adják, figyelembe kell venni a ganciklovir adagolási útmutatását és a betegeket gondos megfigyelés alatt kell tartani.

Orális fogamzásgátlók

Az orális fogamzásgátlók farmakodinamikáját és farmakokinetikáját a CellCept együttes alkalmazása klinikailag releváns mértékben nem befolyásolta (lásd 5.2 pont).

Rifampicin

A ciklosporint nem szedő betegeknél a CellCept és rifampicin együttadása az MPA- expozíció (AUC_{0-12h}) 18%-kal azaz, 70%-ra történő csökkenését eredményezte. Ezért rifampicinnel történő együttadás esetén ajánlatos az MPA expozíciós-szinteket ellenőrizni és a CellCept dózisokat megfelelően módosítani úgy, hogy a klinikai hatás fennmaradjon.

Szevelamer

Megfigyelték, hogy a CellCept és szevelamer együttadása 30%-kal csökkentette az MPA C_{\max} - és 25%-kal az AUC_{0-12} -értékeket, klinikai következmények nélkül (pl. szervkilökődés). Ajánlott a CellCept-et legalább egy órával a szevelamer adása előtt, vagy három órával utána bevenni, hogy minimális legyen az MPA felszívódására gyakorolt hatása. A szevelamert kivéve, nincsenek adatok a CellCept foszfátkötőkkel történő együttadásáról.

Takrolimusz

Májtranszplantált betegeknél a CellCept- és takrolimusz-kezelés indításakor a CellCept aktív metabolitjának, az MPA-nak az AUC- vagy C_{\max} -értékére a takrolimusz együttadása nem volt jelentős hatással. Azonban a takrolimusz AUC kb. 20%-kal emelkedett, mikor többszöri adag CellCept-et (naponta kétszer 1,5 g) adtak be takrolimuszt szedő májtranszplantált betegeknél. Azonban veseátültetett betegeken a takrolimusz koncentrációját úgy tűnt a CellCept nem változtatta meg (lásd 4.4 pont).

Élő kórokozót tartalmazó vakcinák

Élő kórokozót tartalmazó vakcinákat nem szabad immunkárosodott betegeknél beadni. A más vakcinákra adott antitestválaszok csökkenhetnek (lásd még 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek

Lehetséges kölcsönhatások

A probenecid és mikofenolát-mofetil együttadása majmoknál 3-szorosára emeli az MPAG AUC-jét, tehát az egyéb szerek, melyekről ismert, hogy renális tubuláris szekrécióval ürülnek, kiszoríthatják az MPAG-t, így az MPAG, vagy a tubuláris szekréción áteső egyéb gyógyszer plazmakoncentrációja emelkedhet.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

A mikofenolát szedése alatt a terhességet el kell kerülni. Ezért a fogamzóképes nőknek legalább egy megbízható fogamzásgátló módszert (lásd 4.3 pont) kell alkalmazniuk a CellCept-kezelés megkezdése előtt, a kezelés alatt és a kezelés befejezése után 6 hétig, kivéve ha az önmegtartóztatás a választott fogamzásgátló módszer. Célszerű két, egymást kiegészítő fogamzásgátló módszer egyidejű alkalmazása.

Terhesség

A CellCept terhesség alatt ellenjavallt, kivéve ha megfelelő alternatív kezelési módszer nem áll rendelkezésre, amely megakadályozza a szervkilökődést. A terhesség alatti véletlen alkalmazás kizárása érdekében a kezelést nem szabad elkezdeni olyan fogamzóképes nőknél, akiknek nincs negatív terhességi teszt eredményük (lásd 4.3 pont).

A reprodukciós potenciállal rendelkező nőbetegekkel tudatni kell a kezelés megkezdésekor a vetélés és a veleszületett rendellenességek emelkedett kockázatát és tanácsot kell adni a terhességmegelőzésre és a terhesség tervezésére vonatkozóan.

A CellCept terápia megkezdése előtt a fogamzóképes nőknek kettő, legalább 25 mIU/ml érzékenységgű negatív szérum vagy vizelet terhességi teszteredménnyel kell rendelkezniük, hogy kizárják az embrió véletlen mikofenolát-expozícióját. Javasolt, hogy a második teszt elvégzése, 8-10 nappal az első teszt elvégzése után történjen. Ha a transzplantátumok elhalálozott donoroktól származnak, és így a két terhességi teszt elvégzése nem lehetséges 8-10 nap különbséggel még a kezelés megkezdése előtt (a transzplantált szerv hozzáférhetőségének időzítése miatt), a terhességi tesztet a kezelés megkezdése

előtt azonnal, a következő tesztet pedig 8-10 nappal később kell elvégezni. Amennyiben klinikailag indokolt (pl: nem megfelelő fogamzásgátlás esetén), a terhességi tesztet meg kell ismételni. Minden terhességi teszt eredményét meg kell beszélni a beteggel. A beteget figyelmeztetni kell arra, hogy ha a kezelés során terhesség következik be, azonnal forduljon kezelőorvosához.

A mikofenolát emberre erősen teratogén, a terhesség alatti expozíció a spontán vetélések és a veleszületett rendellenességek megnövekedett kockázatával jár.

- A mikofenolát-mofetil-expozíciónak kitett terhes nők 45-49%-ánál jelentettek spontán abortuszt, összehasonlítva a 12% és 33% közé eső értékkel, amelyet olyan szervátültetett betegeknek jelentettek, akiket nem mikofenolát-mofetillel, hanem más immunszuppresszánsokkal kezeltek.
- Irodalmi adatok alapján az élveszületések 23-27%-ában fordult elő fejlődési rendellenesség olyan nők esetében, akik a terhesség alatt mikofenolát-mofetil-expozíciónak voltak kitéve (míg a fejlődési rendellenességek kockázata a teljes populációban az élveszületések körülbelül 2-3%-a, és szervátültetésen átesett, nem mikofenolát-mofetillel, hanem más immunszuppresszánsokkal kezelt betegek esetében az élveszületések körülbelül 4-5 %-a).

A forgalombahozatalt követően veleszületett fejlődési rendellenességeket, beleértve több szervet egyszerre érintő fejlődési rendellenességeket figyeltek meg olyan betegek gyermekeinél, akik a terhesség alatt CellCept-kezelést kaptak más immunszuppresszánsokkal kombinációban. A következő rendellenességeket jelentették a leggyakrabban:

- A fül rendellenességei (pl. kóros alakú vagy hiányzó külsőfül), külső hallójárat atresia (középfül).
- Arcfejlődési rendellenességek, mint például ajakhasadék, szájpadhasadék, micrognathia és távolülő szemüregek.
- A szem rendellenességei (pl. coloboma).
- Veleszületett szívbetegségek, például pitvari és kamrai septum defectus.
- Az ujjak fejlődési rendellenességei (pl. polydactyilia, syndactyilia).
- Tracheo-oesophagealis fejlődési rendellenességek (pl. nyelőcső atresia).
- Az idegrendszer fejlődési rendellenességei, mint például spina bifida.
- Vesefejlődési rendellenességek.

Ezenkívül a következő fejlődési rendellenességek elszigetelt eseteit jelentették:

- Microphthalmia
- Veleszületett plexus chorioideus cysta
- Septum pellucidum agenesia
- Nervus olfactorius agenesia

Állatokon végzett vizsgálatok reprodukció toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont).

Szoptatás

Korlátozott adatok azt mutatják, hogy a mikofenolsav kiválasztódik a humán anyatejbe. Mivel a mikofenolsav súlyos mellékhatásokat okozhat a szoptatott csecsemőnél, a CellCept ellenjavallt szoptató anyáknak (lásd 4.3 pont).

Férfiak

A korlátozottan rendelkezésre álló klinikai bizonyítékok nem utalnak a fejlődési rendellenességek vagy a vetélés fokozott kockázatára az apa mikofenolát-mofetil expozícióját követően.

Az MPA erős teratogén. Nem ismert, hogy az MPA jelen van-e a spermában. Állatkísérletek adataiból végzett számítások alapján a nőkbe potenciálisan átvihető MPA maximális mennyisége olyan kevés, hogy nem valószínű, hogy hatása lenne. A mikofenolát állatkísérletekben genotoxikusnak bizonyult a humán terápiás expozíciót csak kismértékben meghaladó koncentrációknál, így a spermiumokra kifejtett genotoxikus hatás kockázata nem zárható ki teljesen.

Ezért a következő megelőző intézkedések ajánlottak. A szexuálisan aktív férfi betegeknek valamint női partnereiknek javasolt a megbízható fogamzásgátló módszer alkalmazása a férfi betegek kezelése alatt és a mikofenolát-mofetil kezelés befejezését követően még legalább 90 napig. Egy képzett egészségügyi szakembernek a reprodukzív potenciállal rendelkező férfi betegeket tájékoztatnia kell, és meg kell beszélnie a gyermeknemzés lehetséges kockázatait.

Termékenység

A mikofenolát-mofetilnek nem volt hatása hím patkányok fertilitására, a legmagasabb, 20 mg/ttkg/nap adag beadása után sem. Az ezzel az adaggal elért szisztémás koncentráció 2 - 3-szorosa az ajánlott 2 g/nap klinikai adag beadása után mérhető koncentrációnak veseátültetett betegeknél, és 1,3 - 2-szerese az ajánlott 3 g/nap klinikai adag beadása után mérhető koncentrációnak szívátültetett betegeknél. Egy nőstény patkányokkal végzett fertilitási és reprodukciós vizsgálatban 4,5 mg/ttkg/nap orális dózisok fejlődési rendellenességet okoztak (anophtalmia, agnathia és hydrocephalus) az első utódgeneráción, anyai toxicitást azonban nem észleltek. A szisztémás koncentráció ennél a dózissal az ajánlott 2 g/nap klinikai adaggal elért klinikai koncentráció kb. 0,5-szöröse volt veseátültetett, és az ajánlott 3 g/nap adaggal elért klinikai koncentráció kb. 0,3-szorosa volt szívátültetett betegeknél. Nem figyeltek meg hatást az anyák vagy a következő generáció fertilitására vagy reprodukzív paramétereire.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A CellCept mérsékelten befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek üzemeltetéséhez szükséges képességeket.

A CellCept aluszékonyságot, zavartságot, szédülést, remegést vagy alacsony vérnyomást okozhat, ezért a betegeknek azt tanácsolják, hogy gépjármű vezetésére vagy gépek kezelése esetén óvatosan járjanak el.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A hasmenés (52,6%-ig), a leukopenia (45,8%-ig), a bakteriális infekció (39,9%-ig) és a hányás (39,1%-ig) voltak a leggyakoribb és/vagy súlyos mellékhatások, amelyek összefüggtek a CellCept ciklosporinnal és kortikoszteroidokkal történő kombinációs alkalmazásával. Az is bizonyított, hogy egyes fertőzések nagyobb gyakorisággal fordulnak elő (lásd 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A klinikai vizsgálatokból származó és a forgalomba hozatalt követően tapasztalt mellékhatások az 1. táblázatban találhatóak, a MedDRA szervrendszeri kategóriánként és gyakorisági kategóriák szerint csoportosítva. Az egyes mellékhatásokhoz tartozó gyakorisági kategória az alábbi konvenció alapján: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\ 000$). Mivel bizonyos mellékhatások gyakorisági kategóriáira vonatkozóan nagy különbségek figyelhetők meg a különböző transzplantációs indikációkban, így a vese-, a máj-, és a szívtranszplantáción átesett betegekre vonatkozó gyakorisági kategóriák külön feltüntetve szerepelnek.

1. táblázat: Mellékhatások

Mellékhatás (MedDRA) Szervrendszeri kategória	Vesetranszplantáció	Májtranszplantáció	Szívtranszplantáció
	Gyakorisági kategória	Gyakorisági kategória	Gyakorisági kategória
Fertőző betegségek és parazitafertőzések			
Bakteriális fertőzés	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Gombás fertőzés	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Protozoon fertőzés	Nem gyakori	Nem gyakori	Nem gyakori
Vírusfertőzés	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)			
Jóindulatú bőrdaganat	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Lymphoma	Nem gyakori	Nem gyakori	Nem gyakori
Lymphoproliferatív rendellenességek	Nem gyakori	Nem gyakori	Nem gyakori
Daganat	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Bőrrák	Gyakori	Nem gyakori	Gyakori
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek			
Anaemia	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Tiszta vörösvérsejt aplasia	Nem gyakori	Nem gyakori	Nem gyakori
Csontvelő-elégtelenség	Nem gyakori	Nem gyakori	Nem gyakori
Ecchymosis	Gyakori	Gyakori	Nagyon gyakori
Leukocytosis	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Leukopenia	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Pancytopenia	Gyakori	Gyakori	Nem gyakori
Pseudolymphoma	Nem gyakori	Nem gyakori	Gyakori
Thrombocytopenia	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek			
Acidózis	Gyakori	Gyakori	Nagyon gyakori
Hypercholesterolemia	Nagyon gyakori	Gyakori	Nagyon gyakori
Hyperglykaemia	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Hyperkalemia	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Hyperlipidaemia	Gyakori	Gyakori	Nagyon gyakori
Hypocalcaemia	Gyakori	Nagyon gyakori	Gyakori
Hypokalemia	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Hypomagnesiaemia	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Hypophosphataemia	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Gyakori
Hyperuricaemia	Gyakori	Gyakori	Nagyon gyakori
Köszvény	Gyakori	Gyakori	Nagyon gyakori
Testsúlycsökkenés	Gyakori	Gyakori	Gyakori

Mellékhatás (MedDRA) Szervrendszeri kategória	Vesetranszplantáció	Májtranszplantáció	Szívtranszplantáció
Pszichiátriai kórképek			
Zavartság	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Depresszió	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Insomnia	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Nyugtalanság	Nem gyakori	Gyakori	Nagyon gyakori
Szorongás	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Abnormális gondolatok	Nem gyakori	Gyakori	Gyakori
Idegrendszeri betegségek és tünetek			
Szédülés	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Fejfájás	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Hypertonia	Gyakori	Gyakori	Nagyon gyakori
Paraesthesia	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Somnolentia	Gyakori	Gyakori	Nagyon gyakori
Tremor	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Convulsio	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Dysgeusia	Nem gyakori	Nem gyakori	Gyakori
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek			
Tachycardia	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Érbetegségek és tünetek			
Hypertensio	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Hypotensio	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Lymphocele	Nem gyakori	Nem gyakori	Nem gyakori
Vénás trombózis	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Vazodilatáció	Gyakori	Gyakori	Nagyon gyakori
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek			
Bronchiectasia	Nem gyakori	Nem gyakori	Nem gyakori
Köhögés	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Dyspnoea	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Interstitialis tüdőbetegség	Nem gyakori	Nagyon ritka	Nagyon ritka
Pleuralis folyadékgyülem	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Tüdőfibrozis	Nagyon ritka	Nem gyakori	Nem gyakori

Mellékhatás (MedDRA) Szervrendszeri kategória	Vesetranszplantáció	Májtranszplantáció	Szívtranszplantáció
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek			
Hasi puffadás	Gyakori	Nagyon gyakori	Gyakori
Hasi fájdalom	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Colitis	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Székrekedés	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Csökkent étvágy	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Diarrhoea	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Dyspepsia	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Esophagitis	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Eructatio	Nem gyakori	Nem gyakori	Gyakori
Flatulencia	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Gastritis	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Gastrointestinalis haemorrhagia	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Gastrointestinalis fekély	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Gingiva hyperplasia	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Ileus	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Szájnyálkahártya fekély	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Nausea	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Pancreatitis	Nem gyakori	Gyakori	Nem gyakori
Stomatitis	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Hányás	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Immunrendszeri betegségek és tünetek			
Túlérzékenység	Nem gyakori	Gyakori	Gyakori
Hypogammaglobulinemia	Nem gyakori	Nagyon ritka	Nagyon ritka
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek			
Emelkedett alkalikus foszfatáz-szint a vérben	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Emelkedett laktát- dehidrogenáz-szint a vérben	Gyakori	Nem gyakori	Nagyon gyakori
Emelkedett májenzim- szint	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Hepatitis	Gyakori	Nagyon gyakori	Nem gyakori
Hyperbilirubinaemia	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Sárgaság	Nem gyakori	Gyakori	Gyakori
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei			
Acne	Gyakori	Gyakori	Nagyon gyakori
Alopecia	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Bőrkiütés	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Bőr-hypertrophia	Gyakori	Gyakori	Nagyon gyakori

Mellékhatás (MedDRA) Szervrendszeri kategória	Vesetranszplantáció	Májtranszplantáció	Szívtranszplantáció
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei			
Arthralgia	Gyakori	Gyakori	Nagyon gyakori
Izomgyengeség	Gyakori	Gyakori	Nagyon gyakori
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek			
Emelkedett kreatinin- szint a vérben	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Emelkedett húgysavszint a vérben	Nem gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Haematuria	Nagyon gyakori	Gyakori	Gyakori
Vesekárosodás	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók			
Asthenia	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Hidegrázás	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Oedema	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Hernia	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Rossz közérzet	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Fájdalom	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Pyrexia	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
De novo purinszintézis- gátlókkal összefüggő akut gyulladásos szindróma	Nem gyakori	Nem gyakori	Nem gyakori

Kiválasztott mellékhatások leírása

Roszzindulatú folyamatok

Az immunszuppresszív kombinációban alkalmazott gyógyszerek, így a CellCept is növeli a lymphomák és más rosszzindulatú folyamatok kifejlődésének kockázatát, különösen a bőrön (lásd 4.4 pont). A hároméves biztonságossági adatok vese- és szívtültetett betegeken nem mutattak váratlan változásokat a malignus folyamatok incidenciájában az 1 éves adatokhoz hasonlítva. A májátültetett betegek követési periódusa legalább 1 év, de kevesebb mint 3 év volt.

Fertőzések

Minden immunszuppresszív kezelésben részesülő beteg fokozottan veszélyeztetett a bakteriális, virális és fungális fertőzések szempontjából (amelyek némelyike végzetes kimenetelű is lehet), beleértve azokat, amelyeket oportunisták ágensek és látens virális reaktiváció okoznak. A kockázat a teljes immunszuppresszív terheléssel növekszik (lásd 4.4 pont). A legsúlyosabb fertőzések a sepsis, a peritonitis, a meningitis, az endocarditis, a tuberculosis és az atípusos mikobaktérium fertőzés voltak. Kontrollos klinikai vizsgálatokban a leggyakrabban előforduló oportunisták fertőzések a CellCept (2 g vagy 3 g naponta) és más immunszuppresszív szerek kombinált alkalmazásakor, vese-, szív-, és májátültetett betegeknél, legalább 1 éves követés alatt: mucocutan candidiasis, CMV-viraemia/szindróma és herpes simplex fertőzés. A CMV-viraemia/szindróma a betegek 13,5%-ánál fordult elő. Polyomavirussal (BK vírussal) összefüggő neprothia és JC-vírussal összefüggő progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML) eseteit is jelentették immunszuppresszív (beleértve CellCept) kezelésben részesülő betegeknél.

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

A cytopeniák, beleértve a leukopeniát, anaemiát, thrombocytopeniát, pancytopeniát, a mikofenolát-mofetillel összefüggő kockázatként ismertek, amelyek haemorrhagiák és fertőzések kialakulását

okozhatják, illetve hozzájárulhatnak azok kialakulásához (lásd 4.4 pont). Agranulocytosist és neutropeniát jelentettek, ezért a CellCept-kezelésben részesülő betegek rendszeres monitorozása javasolt (lásd 4.4 pont). Aplasticus anaemiát és csontvelő-elégtelenséget jelentettek CellCept-kezelésben részesülő betegeknél, amelyek közül egyes esetek halálos kimenetelűek voltak.

Tiszta vörösvértest aplasia (pure red cell aplasia, PRCA) eseteket jelentettek CellCept-tel kezelt betegeknél (lásd 4.4 pont).

Rendellenes neutrophil morfológia izolált eseteit, beleértve szerzett Pelger-Huet-szindrómát figyeltek meg CellCept-tel kezelt betegeknél. Ezek az elváltozások nem társulnak károsodott neutrophil működéssel. A hematológiai vizsgálatok során ezek a változások „balra tolt” neutrophil érettségre emlékeztethetnek, amit az immunsuppresszált betegeknél, csakúgy mint azoknál, akik CellCept-et kapnak, tévesen fertőzés jeleként értelmezhetnek.

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

A legsúlyosabb gastrointestinalis rendellenességek az ulceratio és a haemorrhagia volt, amelyek a mikofenolát-mofetillel összefüggő kockázatként ismertek. Száj-, nyelőcső-, gyomor-, nyombél-, és intestinalis fekélyeket, amelyek gyakran haemorrhagiával súlyosbodtak, illetve haematemesist, melaenát és gastritis haemorrhagias formáit, valamint colitist is gyakran jelentettek a pivotális klinikai vizsgálatok során. A leggyakrabban jelentett gastrointestinalis rendellenességek a hasmenés, a hányinger és a hányás volt. A CellCept-kezeléssel összefüggő hasmenésben szenvedő betegeknél végzett endoszkópos vizsgálat bélboholy-atrophia izolált eseteit tárta fel (lásd 4.4 pont).

Túlérzékenység

Beszámoltak túlérzékenységi reakciókról, ideértve az angioneurotikus ödémát és az anafilaxiás reakciót is.

Terhesség, gyermekágy és perinatális állapotok

Spontán abortusz eseteit jelentették, főleg az első trimeszterben mikofenolát-mofetil-expozíciónak kitett betegeknél, lásd 4.6 pont.

Veleszületett fejlődési rendellenességek

Veleszületett fejlődési rendellenességeket figyeltek meg a forgalomba hozatalt követően olyan betegek gyermekeinél, akik CellCept-et más immunsuppresszánsokkal kombinációban kaptak, lásd a 4.6 pont.

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

CellCept-tel és más immunsuppresszánsokkal kombinációban kezelt betegeknél interstitialis tüdőbetegség és tüdőfibrosis elszigetelt eseteit jelentették, amelyek közül néhány végzetes kimenetelű volt. Beszámoltak bronchiectasiáról is gyermekeknél és felnőtteknél.

Immunrendszeri betegségek és tünetek

Hypogammaglobulinaemiát jelentettek CellCept-et más immunsuppresszánsokkal kombinációban kapó betegeknél.

Általános tünetek és az alkalmazás helyén fellépő reakciók

A pivotális vizsgálatok során nagyon gyakran jelentettek oedemát, beleértve a perifériás-, arc- és scrotalis oedemát. Nagyon gyakran jelentettek musculoskeletális fájdalmat is, mint például a myalgia, a nyak-, és a hátfájdalom.

A mikofenolát-mofetil és a mikofenolsav kapcsán beszámoltak de novo purinszintézis-gátlókkal összefüggő akut gyulladós szindrómáról, amely a forgalomba hozatalt követő paradox proinflammatorikus reakcióként következett be; ebben az állapotban láz, ízületi fájdalom, ízületi gyulladás, izomfájdalom és a gyulladós markerek szintjének emelkedése jelentkezett. Szakirodalmi esettanulmányokban gyors javulásról számoltak be a gyógyszer abbahagyása után.

Különleges betegcsoportok

Gyermekek és serdülők

Egy klinikai vizsgálatban, melyben 92 gyermekkorú (2 - 18 éves) beteg vett részt, akik 600 mg/m² mikofenolát-mofetil kaptak orálisan naponta kétszer, a mellékhatások típusa és gyakorisága hasonló volt a naponta kétszer 1 g CellCept-et kapó felnőtteken tapasztaltakhoz. A kezeléssel kapcsolatba hozható alábbi mellékhatások a felnőttekkel összehasonlítva, a pediátriai betegeken, különösen a 6 éves kor alatti gyermekeken voltak gyakoribbak: hasmenés, sepsis, leukopenia, anaemia és fertőzés.

Idősek

Az idősebbek (≥65 év) esetében általában nagyobb a mellékhatások veszélye az immunszuppresszió miatt. A CellCept-et az immunszuppresszív kombináció részeként kapó idősebb betegeknél bizonyos fertőzéseknek (ezen belül a szövetinvaszív CMV-betegségnek is) nagyobb lehet a kockázata, és valószínűleg a gastrointestinalis vérzés és tüdőödéma kockázata is nagyobb, mint fiatalabb betegeken.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A mikofenolát-mofetil túlادagolásáról szóló adatok a klinikai vizsgálatokból és a forgalomba hozatal követő időszakból származnak. Ezen esetek többségében nem jelentettek mellékhatást. Azokban a túlادagolási esetekben, amelyekben mellékhatást észleltek, az események a gyógyszer ismert biztonságossági profilján belül maradtak.

Várható, hogy a mikofenolát-mofetil túlادagolása az immunrendszer túlzott szuppressziójához, a fertőzések iránti érzékenység növekedéséhez és csontvelő szuppresszióhoz vezet (lásd 4.4 pont). Ha neutropenia fejlődik ki, a CellCept adagolását fel kell függeszteni, vagy a dózist csökkenteni kell (lásd 4.4 pont).

Klinikailag jelentős mennyiségű MPA vagy MPAG nem távolítható el hemodialízissel. Epesav szekvesztránok, mint pl. a kolesztiramin, a gyógyszer enterohepatikus körforgásának csökkentésével eltávolíthatják az MPA-t (lásd 5.2 pont).

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Immunszuppresszív anyagok, ATC kód: L04A A06

Hatásmechanizmus

A mikofenolát-mofetil az MPA 2-morfolinoetil észtere. Az MPA az IMPDH szelektív, nem-kompetitív, reverzibilis gátlója, ezért gátolja a guanozin nukleotid szintézis *de novo* útját anélkül, hogy beépülne a DNS-be. Minthogy a T-, és B-lymphocyták proliferációja döntően a purinok *de novo* szintézisétől függ, más sejttípusok fel tudják használni a kiegészítő utakat is, így az MPA-nak erősebb a citosztatikus hatása a lymphocytákon mint más sejteken.

Az IMPDH gátlásán és a lymphocyták ebből eredő deprivációján kívül az MPA a lymphocyták metabolikus programozásáért felelős sejtes ellenőrző pontokat is befolyásolja. Humán CD4+ T-sejtek felhasználásával kimutatták, hogy az MPA a lymphocyták transzkripciós aktivitását a proliferatív állapotból az anyagcsere és a túlélés szempontjából fontos katabolikus folyamatok felé tolja el, ami a

T-sejtek anerg állapotához vezet, amelynek következtében a sejtek nem reagálnak a specifikus antigénjükre.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Oralis adás után a mikofenolát-mofetil gyorsan és nagymértékben felszívódik és preszisztémás metabolizmus során aktív metabolittá, MPA-vá alakul. Mint azt az akut kilökődés gátlása bizonyítja, vesetranszplantáció után a CellCept immunszuppresszív hatása az MPA koncentrációtól függ. Az orális mikofenolát-mofetil átlagos biohasznosulása az MPA AUC alapján az iv. adott mikofenolát-mofetilének 94%-a volt. Étél nem befolyásolta a felszívódás mértékét (MPA AUC), amikor naponta kétszer 1,5 g-ot adtak veseátültetett betegeknek. Az MPA C_{max} viszont 40%-kal csökkent étel jelenlétében. A mikofenolát-mofetil orális adás után nem mérhető szisztémásan a plazmában.

Eloszlás

Az enterohepatikus körforgás miatt a plazma-MPA koncentráció másodlagos emelkedése figyelhető meg 6 - 12 órával a beadás után. Ha kolesztiraminnal (4 g naponta háromszor) együtt adják, az MPA AUC 40%-kal csökken, ami nagyfokú enterohepatikus körforgásra utal.

Az MPA a klinikailag releváns koncentrációkban 97%-ban kötődik a plazma albuminhoz.

A transzplantáció utáni korai periódusban (<40 nappal a transzplantáció után) a vese-, szív- és májátültetett betegek MPA AUC-értékei kb. 30%-kal és C_{max} -értékei kb. 40%-kal alacsonyabbak voltak, mint a transzplantáció utáni késői periódusban (3 - 6 hónappal a transzplantáció után).

Biotranszformáció

Az MPA-t lényegében a glukuronil transzferáz (UGT1A9 izoform) metabolizálja az MPA inaktív fenolos glukuronidjává (MPAG). *In vivo* az MPAG visszaalakul szabad MPA-vá az enterohepatikus körforgáson keresztül. Egy kis mennyiségű acilglukuronid (AcMPAG) is keletkezik. Az AcMPAG farmakológiaiilag aktív, és valószínűleg felelős a mikofenolát-mofetil (MMF) néhány mellékhatásáért (hasmenés, leukopenia).

Elimináció

Elhanyagolható mennyiség ürül MPA formájában (a beadott adag <1%-a) a vizelettel. Oralisan adott, radioaktívan jelölt mikofenolát-mofetil esetén a beadott adag teljesen visszanyerhető volt; 93% a vizeletből és 6% a székletből. A beadott adag túlnyomó része (kb. 87%) MPAG formájában ürül a vizelettel.

Klinikailag tapasztalt koncentrációk esetén az MPA és az MPAG nem távolíthatók el hemodialízissel. Magas MPAG plazmakoncentrációknál azonban (>100 µg/ml) kis mennyiségű MPAG eltávolítható. Az enterohepatikus körforgásra ható gyógyszerek, az epesavkötő gyógyszerek, mint például a kolesztiramín az MPA AUC-jét csökkentik (lásd 4.9 pont).

Az MPA diszpozíciója több transzportertől függ. Az MPA diszpozíciójában organikus anion transzporter polipeptidek (OATP) és a multidrug-rezisztencia-asszociált protein 2 (MRP2) vesznek részt. Az OATP izoformok, az MRP2 és az emlő carcinoma rezisztencia fehérje (BCRP) a glukuronidok biliáris exkréciójához kapcsolódó transzporterek. A multidrug-rezisztencia protein 1 (MDR1) szintén képes az MPA-t transzportálni, de az abszorpciós folyamatban való részvétele korlátozottnak tűnik. A vesében az MPA és metabolitjai potens módon kölcsönhatásba lépnek a vese organikus anion transzportereivel.

Az enterohepatikus recirkuláció akadályozza az MPA diszpozíciós paramétereinek pontos meghatározását; csak látszólagos értékek adhatók meg. Egészséges önkénteseknél és autoimmun betegségben szenvedő betegeknél 10,6 l/óra, illetve 8,27 l/óra közelítő clearance értékeket és 17 órás felezési időt figyeltek meg. Transzplantált betegeknél az átlagos clearance értékek magasabbak

(11,9-34,9 l/óra) és az átlagos felezési idő értékek rövidebbek (5-11 óra) voltak, kevés különbséggel a vese-, máj- és szívtranszplantált betegek között. Az egyes betegeknél ezek az eliminációs paraméterek az egyéb immunszuppresszánsokkal való együttes kezelés típusától, a transzplantáció után eltelt időtől, a plazma albumin koncentrációjától és a vesefunkciótól függően változnak. Ezek a tényezők magyarázzák, hogy miért csökken az expozíció, ha a CellCept-et ciklosporinnal együtt adják (lásd 4.5 pont), és hogy a plazmakoncentrációk miért hajlamosak idővel növekedni a közvetlenül a transzplantáció után megfigyeltekhez képest.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

Egy egyszeri adagolású klinikai vizsgálatban (6 személy/csoport) a súlyos, krónikus vesekárosodásban szenvedő betegeken (glomerulus filtrációs ráta <25 ml/min/1,73 m²) az átlagos plazma MPA AUC 28 - 75%-kal magasabb volt a normális egészséges, vagy enyhe vesekárosodásban szenvedő egyének átlagánál. Az átlagos, egy dózis után mért MPAG AUC 3 - 6-szor magasabb volt a súlyos vesekárosodásban szenvedőkön, mint enyhe vesekárosodásban szenvedő vagy normális egészséges egyének; ami arra utal, hogy az MPAG a vesén keresztül ürül. Többször beadott mikofenolát-mofetil adagokat súlyos krónikus vesekárosodásban szenvedő betegeken nem vizsgáltak. Nincsenek adatok súlyos krónikus vesekárosodásban szenvedő szívátültetett vagy májátültetett betegekre vonatkozóan.

Késleltetett funkciójú vesetranszplantátum

Késleltetett funkciójú vesetranszplantátummal rendelkező betegeken transzplantáció után az átlagos MPA AUC_{0-12 óra} hasonló volt a nem késleltetett funkciójú transzplantátumot kapott betegekéhez. Az átlagos plazma MPAG AUC_{0-12 óra} 2 - 3-szor nagyobb volt, mint transzplantáció utáni nem késleltetett szervfunkciójú betegeken. Késleltetett funkciójú transzplantált vesével rendelkező betegeken átmenetileg emelkedhet a plazma MPA szabad frakciója és koncentrációja. CellCept adagjának módosítása nem feltétlenül szükséges.

Májkárosodás

Alkoholos cirrhosisos önkénteseken a májban az MPA-glukuronidot képző folyamatot a máj parenchymás betegsége gyakorlatilag nem befolyásolta. A májbetegség hatása ezekre a folyamatokra valószínűleg a kérdéses betegségtől függ. Az elsősorban epekárosodással járó májbetegség, mint pl. a primer biliaris cirrhosis, eltérő hatást mutathat.

Gyermekek és serdülők

A farmakokinetikai paramétereket 49 pediátriai (2-18 év közötti) veseátültetett betegen vizsgálták 600 mg/m² mikofenolát-mofetilt adva orálisan, naponta kétszer. Ezzel az adaggal a felnőtt veseátültetett betegekéhez hasonló MPA AUC volt elérhető, ezek a felnőtt betegek naponta kétszer 1 g CellCept-et kaptak a korai és késői poszttranszplantációs periódusban. Az MPA AUC értékek hasonlóak voltak a korai és késői poszttranszplantációs periódusban.

Idősek

Úgy találták, hogy a mikofenolát-mofetil és metabolitjainak farmakokinetikája nem változik meg transzplantált geriátriai (≥ 65 év) betegeknél, összehasonlítva fiatalabb transzplantált betegek adataival.

Oralis fogamzásgátlásban részesülő betegek

CellCept-et (naponta kétszer 1 g), etinilösztradiolt (0,02 mg - 0,04 mg), levonorgesztrelt (0,05 - 0,20 mg); dezogesztrelt (0,15 mg) vagy geszto dent (0,05 mg - 0,10 mg) tartalmazó, kombinált orális fogamzásgátló kezelést adtak 18 nem-transzplantált nőnek (nem szedtek más immunszuppresszív szert) 3 egymást követő menstruációs ciklusban. A CellCept nem gyakorolt klinikailag értékelhető hatást az orális fogamzásgátlók ovulációgátló hatására. Az LH, FSH és progeszteron szérumszintek nem változtak meg szignifikánsan. Az orális fogamzásgátlók farmakokinetikáját a CellCept együttdadása klinikailag releváns mértékben nem befolyásolta (lásd még a 4.5 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Kísérleti modelleken a mikofenolát-mofetilnek nem volt tumorképző hatása. Az állatokkal végzett karcinogenitás vizsgálatokban a legmagasabb vizsgált dózis olyan szisztémás koncentrációt eredményezett (AUC vagy C_{max}) mely kb. 2 - 3-szorosa volt a veseátültetett betegekben megfigyeltnek, az ajánlott 2 g/nap klinikai adag beadása után; és 1,3 - 2-szerese volt a szívátültetett betegekben észleltnek az ajánlott 3 g/nap klinikai adag beadása után.

Két genotoxicitási vizsgálatban (*in vitro* egér lymphoma vizsgálat és *in vivo* egér csontvelő micronucleus teszt) kiderült, hogy a mikofenolát-mofetil kromoszómaaberrációt okozhat. Ez a hatás kapcsolatos lehet a farmakodinamikai hatásmóddal, azaz a nukleotid szintézis gátlásával arra érzékeny sejtekben. Az egyéb *in vitro* tesztek, melyekkel génmutáció mutatható ki, nem igazoltak genotoxikus hatást.

Patkányokkal és nyulakkal végzett teratológiai vizsgálatokban magzatreszorpció és fejlődési rendellenesség fordult elő 6 mg/ttkg/nap adagnál a patkányoknál (anophthalmia, agnathia, hydrocephalus) és 90 mg/ttkg/nap adagnál a nyulaknál (cardiovascularis és renális eltérések, pl. ectopia cordis, ectopiás vesék, diaphragma és köldöksérv), anyai toxicitás jelei nélkül. A szisztémás koncentráció ezeken a szinteken kb. azonos vagy kevesebb mint a klinikai koncentráció 0,5-szöröse, az ajánlott 2 g/nap klinikai adag beadása után veseátültetett betegekben; és kb. 0,3-szorosa az ajánlott 3 g/nap klinikai adag beadásával elért szintnek szívátültetett betegekben (lásd 4.6 pont).

A patkányokkal, egerekkel, kutyákkal és majmokkal végzett toxikológiai vizsgálatokban a mikofenolát-mofetil elsősorban a vérképző és nyirokrendszert befolyásolta. Ezek a hatások olyan plazmaszinteken jelentkeztek, melyek megegyeznek, vagy kisebbek, mint a klinikai plazmaszint a vesetranszplantáció esetén ajánlott 2 g/nap dózis beadása után. Gastrointestinalis hatásokat figyeltek meg kutyán, olyan plazmaszintekkel, melyek megegyeztek vagy kisebbek voltak, mint az ajánlott adagolás után mérhető klinikai plazmaszint. Dehidrációnak megfelelő gastrointestinalis és renális hatásokat is megfigyeltek majmon a legmagasabb dózisszinten (a szisztémás szintek egyenlőek vagy magasabbak mint a klinikai szintek). Úgy látszik, hogy a mikofenolát-mofetil nem-klinikai toxicitási jellemzői megfelelnek a humán klinikai vizsgálatokban megfigyelt mellékhatásoknak, tehát így relevánsabb biztonságosi adatok állnak rendelkezésre a betegpopulációra vonatkozathatóan (lásd 4.8 pont).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

CellCept tableta:

mikrokristályos cellulóz
povidon (K-90)
kroszkarmellóz-nátrium
magnézium-sztearát.

Filmbevonat:

hidroxipropilcellulóz
hipromellóz
titán-dioxid (E171)
makrogol 400
indigókármin alumínium lakk (E132)
vörös vas-oxid (E172).

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó. A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

PVC/alumínium buboréksomagolás

CellCept 500 mg filmtabletta: 1 dobozban 50 tablettát találhatók (10-es buboréksomagolásban).

A gyűjtőcsomagolás 150 (3 db 50 tablettát tartalmazó doboz) filmtablettát tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/96/005/002 CellCept (50 tablettát)

EU/1/96/005/004 CellCept (150 (3 × 50) tablettát gyűjtőcsomagolásban)

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 1996. február 14.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2006. március 13.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN
FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

- CellCept 500 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
- CellCept 1 g/5 ml por belsőleges szuszpenzióhoz

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

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

- CellCept 250 mg kapszula
- CellCept 500 mg filmtabletta

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (Lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont)

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

Nem releváns.

- **Kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedések**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja köteles az oktatási anyag és a terhességet utánkövető kérdőív tartalmát és formátumát, beleértve a kommunikációs eszközöket, a disztribúció módját, valamint a program minden egyéb aspektusát a nemzeti hatósággal jóváhagyatni.

Az oktatóanyag célja annak biztosítása, hogy az egészségügyi szakemberek és a betegek tisztában legyenek a teratogenitással és a mutagenitással, a terhességi teszt CellCept terápia megkezdése előtti szükségességével, a férfiakra és nőkre vonatkozó fogamzásgátlási követelményekkel, valamint azzal, hogy mi a teendő, ha a Cellcept-kezelés alatt terhesség következik be.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának meg kell bizonyosodnia arról, hogy minden tagállamban, ahol a CellCept forgalomban van, minden egészségügyi szakember és beteg, aki a CellCept-et várhatóan felírja, kiadja vagy alkalmazza, megkapja a következő oktatóanyagot:

- Oktatóanyag szakorvosok részére

- Tájékoztató betegek részére

A szakorvosoknak szóló oktatóanyagban a következőket kell tartalmaznia:

- Alkalmazási előírás
- Útmutató egészségügyi szakemberek részére

A betegeknek szóló információs csomagban a következőket kell tartalmaznia:

- Betegtájékoztató
- Útmutató betegek részére

Az oktatóanyagban a következő kulcselemeket kell tartalmaznia:

A betegek és az egészségügyi szakemberek részére külön útmutatót kell készíteni. A betegeknek szóló útmutatóban a szöveget el kell különíteni férfiakra és nőkre vonatkozóan. Az útmutatóknak a következő területeket kell lefedniük:

- Minden útmutatóban a bevezető rész tájékoztatja az olvasót arról, hogy az útmutató célja annak elmagyarázása, hogy a magzati expozíciót el kell kerülni és hogyan kell minimalizálni a mikofenolát-mofetillel összefüggő születési rendellenességek és vetélés kockázatát. Megmagyarázza, hogy bár az adott útmutató nagyon fontos, nem tartalmaz teljes körű tájékoztatást a mikofenolát-mofetilre vonatkozóan, és az alkalmazási előírást (egészségügyi szakembereknek), illetve a gyógyszerhez mellékelt betegtájékoztatót (betegeknek) is figyelmesen el kell olvasni.

- A mikofenolát-mofetil emberre gyakorolt teratogén és mutagén hatására vonatkozó háttérinformációk. Ez a fejezet a mikofenolát-mofetil teratogenitására és mutagenitására vonatkozó háttérinformációkat tartalmazza. Részletesen leírja a kockázat jellegét és fontosságát az alkalmazási előírásban megadott információkkal összhangban. Az ebben a fejezetben megadott információk segítik a kockázat helyes értelmezését és megmagyarázzák a következő terhesség megelőző intézkedéseket. Az útmutatóban tartalmaznia kell, hogy ezt a gyógyszert a betegek senki másnak nem adhatják át.

- Betegeknek szóló tanácsok: Ez a fejezet hangsúlyozza, hogy fontos a betegek és az egészségügyi szakemberek közötti mélyreható, informatív és folyamatos párbeszéd a mikofenolát-mofetillel összefüggő, terhesség esetén fellépő kockázatról és a releváns kockázatcsökkentő eljárásokról, beleértve – amennyiben lehetséges – az alternatív kezelési lehetőségeket. Kiemelten fontos a terhességet előre megtervezni.

- A magzati expozíció elkerülésének szükségessége: Fogamzásgátlásra vonatkozó követelmények a reprodukciós potenciállal rendelkező betegek részére a mikofenolát-mofetil kezelés előtt, alatt és után. A fogamzásgátlásra vonatkozó követelményeket a szexuálisan aktív férfiak (beleértve a vazektómián átesett férfiakat is) és fogamzóképes nőbetegek részére kell elmagyarázni. Világosan közölni kell, hogy a mikofenolát-mofetil-kezelés előtt, alatt és után fogamzásgátlás szükséges, beleértve azt is, hogy a kezelés befejezése után mennyi ideig kell a fogamzásgátlást folytatni.

Továbbá, a nőkre vonatkozó szövegnek el kell magyaráznia a mikofenolát-mofetil terápia megkezdése előtt és alatt elvégzendő terhességi tesztekre vonatkozó követelményeket, beleértve a terápia megkezdése előtti két negatív terhességi tesztre vonatkozó ajánlást, valamint ezeknek a teszteknek a megfelelő időben történő elvégzését. A kezelés során az egymást követő terhességi tesztek szükségességét is meg kell magyarázni.

- A betegek számára javasolt, hogy ne adjanak vért a mikofenolát-kezelés során és a kezelés befejezése után legalább 6 hétig. Továbbá a férfiak nem adhatnak spermát a mikofenolát-kezelés során, illetve 90 napig a kezelés befejezése után.

- Tanácsok mikofenolát-mofetil-kezelés alatt vagy röviddel a kezelés után bekövetkező terhesség vagy annak gyanúja esetére. A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy ne hagyják abba a mikofenolát-mofetil szedését, de azonnal lépjenek kapcsolatba kezelőorvosukkal. Meg kell magyarázni, hogy a megfelelő döntéseket, az adott beteg esetében, az egyéni előny-kockázat értékelés alapján hozzák meg, a kezelőorvos és a beteg közötti megbeszélés során.

A terhességet utánkövető kérdőívet, amely magába foglalja a terhesség alatti expozíció részleteit, az időzítést és dózist, a terápia időtartamát a terhesség előtt és alatt, az együttadott gyógyszereket, az ismert teratogén kockázatokat és a veleszületett rendellenességek részletes leírását, a nemzeti hatósággal jóvá kell hagyatni.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

CellCept 250 mg kemény kapszula
mikofenolát-mofetil

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

250 mg mikofenolát-mofetil kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

100 kemény kapszula
300 kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

A kapszulát megfelelő gondossággal kell alkalmazni
A kapszulát ne nyissa fel illetve ne törje össze, a benne lévő port ne lélegezze be és ne kerüljön a bőrére

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/96/005/001 100 kemény kapszula

EU/1/96/005/003 300 kemény kapszula

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

cellcept 250 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÜLSŐ DOBOZA (A BLUE BOX FELTÜNTETÉSÉVEL)

1. A GYÓGYSZER NEVE

CellCept 250 mg kemény kapszula
mikofenolát-mofetil

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

250 mg mikofenolát-mofetil kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Gyűjtőcsomagolás: 300 (3 db 100 db kemény kapszulát tartalmazó doboz) kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót
Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

A kapszulát megfelelő gondossággal kell alkalmazni
A kapszulát ne nyissa fel illetve ne törje össze, a benne lévő port ne lélegezze be és ne kerüljön a bőrére

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/96/005/007

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

cellcept 250 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A GYÚJTÓCSOMAGOLÁS KÖZBÜLSŐ DOBOZÁN FELTÜNTETENDŐ ADATOK
(BLUE BOX NÉLKÜL)**

1. A GYÓGYSZER NEVE

CellCept 250 mg kemény kapszula
mikofenolát-mofetil

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

250 mg mikofenolát-mofetil kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

100 kemény kapszula. A gyűjtőcsomagolás része, önmagában nem értékesíthető

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót
Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

A kapszulát megfelelő gondossággal kell alkalmazni
A kapszulát ne nyissa fel illetve ne törje össze, a benne lévő port ne lélegezze be és ne kerüljön a bőrére

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó
A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/96/005/007

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

cellcept 250 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

CellCept 250 mg kapszula
mikofenolát-mofetil

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Roche Registration GmbH

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

CellCept 500 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
mikofenolát-mofetil

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

500 mg mikofenolát-mofetil - hidroklorid formájában - injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Poliszorbát 80, citromsav, sósav és nátrium-klorid.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
4 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót
Kizárólag intravénás infúziós alkalmazásra
Közvetlenül a felhasználás előtt feloldandó és hígítandó

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Figyeljen rá, hogy ne kerüljön az infúzió a bőrére

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:
Az elkészített infúziós oldat lejárati ideje: 3 óra

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/96/005/005

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTŰNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

CellCept 500 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
mikofenolát-mofetil
Kizárólag intravénás infúziós alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

CellCept 1 g/5 ml por belsőleges szuszpenzióhoz
mikofenolát-mofetil

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy üvegben 110 g por belsőleges szuszpenzióhoz, amely 35 g mikofenolát-mofetil-t tartalmaz.
Elkészítés után 1 g mikofenolát-mofetil 5 ml szuszpenzióban.
Az elkészített szuszpenzió felhasználható mennyisége 160 - 165 ml.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Aszpartámot (E951) és metil-parahidroxibenzoátot (E218) is tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por belsőleges szuszpenzióhoz

1 üveg, 1 feltét, és 2 adagolófecskendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót
Elkészítés után szájon át történő alkalmazásra

Alkalmazás előtt alaposan rázza fel a szuszpenziót

A szuszpenzió elkészítéséhez kérje gyógyszerésze segítségét

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

El kell kerülni a por belélegzését és a bőrrel történő közvetlen érintkezését a szuszpenzió elkészítésekor.

Ne kerüljön az elkészített szuszpenzió a bőrre

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

Az elkészített szuszpenzió lejárati ideje: 2 hónap

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/96/005/006

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTŰNTETETT INFORMÁCIÓK**

cellcept 1 g/5 ml

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ÜVEG CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE

CellCept 1 g/5 ml por belsőleges szuszpenzióhoz
mikofenolát-mofetil

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy üvegben 110 g por belsőleges szuszpenzióhoz, amely 35 g mikofenolát-mofetil-t tartalmaz.
Elkészítés után 1 g mikofenolát-mofetil 5 ml szuszpenzióban.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Aszpartámot (E951) és metil-parahidroxibenzoátot (E218) is tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por belsőleges szuszpenzióhoz

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót
Elkészítés után szájon át történő alkalmazásra

Alkalmazás előtt alaposan rázza fel a szuszpenziót

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

El kell kerülni a por belélegzését és a bőrrel történő közvetlen érintkezését a szuszpenzió elkészítésekor.

Ne kerüljön az elkészített szuszpenzió a bőrre

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

Az elkészített szuszpenzió lejárati ideje 2 hónap.

Az elkészített szuszpenzió felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/96/005/006

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTŰNTETETT INFORMÁCIÓK****17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD****18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

CellCept 500 mg filmtabletta
mikofenolát-mofetil

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

500 mg mikofenolát-mofetil tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

50 tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót
Szájon át történő alkalmazásra
A tablettákat nem szabad összetörni

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Megfelelő gondossággal kell alkalmazni

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó
A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/96/005/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

cellcept 500 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÜLSŐ DOBOZA (A BLUE BOX FELTÜNTETÉSÉVEL)

1. A GYÓGYSZER NEVE

CellCept 500 mg filmtabletta
mikofenolát-mofetil

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

500 mg mikofenolát-mofetil tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Gyűjtőcsomagolás: 150 (3 × 50) filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót
Szájon át történő alkalmazásra
A tablettát nem szabad összetörni

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Megfelelő gondossággal kell alkalmazni

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó
A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/96/005/004

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

cellcept 500 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÖZBŰLSŐ DOBOZA (BLUE BOX NÉLKÜL)****1. A GYÓGYSZER NEVE**

CellCept 500 mg filmtabletta
mikofenolát-mofetil

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

500 mg mikofenolát-mofetil tablettánként

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

50 filmtabletta. A gyűjtőcsomagolás része, önmagában nem értékesíthető

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót
Szájon át történő alkalmazásra
A tablettát nem szabad összetörni

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Megfelelő gondossággal kell alkalmazni

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó
A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/96/005/004

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

cellcept 500 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

CellCept 500 mg tableta
mikofenolát-mofetil

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Roche Registration GmbH

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a beteg számára

CellCept 250 mg kemény kapszula mikofenolát-mofetil

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a CellCept és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a CellCept szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a CellCept-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a CellCept-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a CellCept és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A CellCept mikofenolát-mofetilt tartalmaz.

- Ez az ún. „immunszuppresszív” gyógyszerek csoportjába tartozik.

A CellCept meggátolja, hogy az átültetett szerv kilöködjön a szervezetéből.

- Vese, szív vagy máj

A CellCept-et más gyógyszerekkel együtt kell alkalmazni:

- Ciklosporinnal és kortikoszteroidokkal

2. Tudnivalók a CellCept szedése előtt

FIGYELMEZTETÉS

A mikofenolát születési rendellenességet és vetélést okoz. Ha Önél fennáll a teherbeesés lehetősége, a kezelés megkezdése előtt terhességi tesztjének negatívnak kell lennie, és követnie kell a kezelőorvosa által adott, fogamzásgátlásra vonatkozó utasításokat.

A kezelőorvosa beszélni fog Önrel, és írásos tájékoztató anyagot fog adni Önrel, különösen a mikofenolát magzatra kifejtett hatásairól. Olvassa el figyelmesen a tájékoztatót, és kövesse az utasításokat. Amennyiben ezek az utasítások nem teljesen érthetőek az Ön számára, kérje meg kezelőorvosát, hogy ismét magyarázza el Önrel a mikofenolát alkalmazása előtt. További információért kérjük olvassa el a jelen fejezet „Figyelmeztetések és óvintézkedések” illetve a „Terhesség és szoptatás” című részeit.

Ne szedje a CellCept-et:

- Ha allergiás a mikofenolát-mofetilre, a mikofenolsavra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- Ha Önél fennáll a teherbeesés lehetősége és az első gyógyszerfelírás előtt nem rendelkezett negatív terhességi teszttel, mivel a mikofenolát születési rendellenességet és vetélést okoz.
- Ha terhes, vagy terhességet tervez, vagy úgy gondolja, hogy terhes lehet.
- Ha nem használ hatékony fogamzásgátló módszert (lásd: „Terhesség, fogamzásgátlás és szoptatás”).
- Ha szoptat.

Ne szedje ezt a gyógyszert, ha a fentiek közül bármelyik vonatkozik Önre. Ha nem biztos benne, beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével a CellCept szedése előtt.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A CellCept-kezelés megkezdése előtt azonnal beszéljen kezelőorvosával:

- Ha Ön 65 évnél idősebb, mivel a fiatalabb betegekhez képest megnövekedhet a nemkívánatos események, például bizonyos vírusfertőzések, gyomor-bél rendszeri vérzés és tüdőödéma kialakulásának kockázata.
- Ha fertőzés jelét észleli, mint pl. láz vagy torokfájás
- Ha váratlanul véraláfutást vagy vérzést tapasztal
- Ha az emésztőrendszerével bármilyen problémája van vagy volt, mint pl. gyomorfekély
- Ha terhességet tervez vagy teherbe esik, mialatt Ön vagy partnere CellCept-et szed.
- Ha Önnek örökletes enzimhiánya van, mint például a Lesch–Nyhan- és a Kelley–Seegmiller-szindróma.

Ha a fentiek közül bármelyik vonatkozik Önre (vagy nem biztos benne), azonnal beszéljen kezelőorvosával a CellCept-kezelés megkezdése előtt.

A napfény hatása

A CellCept csökkenti a szervezet védekezőképességét. Emiatt nő a bőrrák kialakulásának veszélye. Korlátozza az Önt érő napfény és UV-sugárzás mennyiségét. Ezt megteheti:

- megfelelő ruházat viselésével, amely a fejét, nyakát, karjait és lábait is befedi
- magas fényvédő faktorú krém használatával.

Gyermekek

Ne adja ezt a gyógyszert 2 évesnél fiatalabb gyermekeknek, mert az erre a korcsoportra vonatkozó korlátozott biztonságossági és hatásossági adatok alapján adagolási javaslat nem adható.

Egyéb gyógyszerek és a CellCept

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről. Ezek közé tartoznak a vény nélkül kapható készítmények, mint például a gyógynövénykészítmények. Ez azért is fontos, mert a CellCept befolyásolja bizonyos gyógyszerek hatását. Más gyógyszerek is befolyásolhatják a CellCept hatását.

Különösen fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét mielőtt elkezdik a CellCept-kezelést, ha az alábbi gyógyszerek közül bármelyiket is szedi:

- azatioprin vagy más olyan gyógyszerek, amelyek gátolják az immunrendszerét - szervátültetés után adják
- kolesztiramin - magas koleszterinszint kezelésére alkalmazzák
- rifampicin – egy antibiotikum, amelyet egyes fertőzések, mint pl. a tuberkulózis megelőzésére és kezelésére alkalmaznak
- savköttők vagy protonpumpagátlók – gyomorsav-problémákra, mint pl. gyomorrontásra alkalmaznak
- foszfátkötő gyógyszerek – krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél alkalmazzák, hogy csökkentsék a vérükbe felszívódó foszfát mennyiségét
- antibiotikumok – baktériumok által okozott fertőzések kezelésére alkalmazzák
- isavukonazol – gombás fertőzések kezelésére alkalmazzák
- telmizartán – magas vérnyomás kezelésére alkalmazzák

Oltások

Ha a CellCept-kezelés alatt oltásra (élő kórokozót tartalmazó vakcinára) van szüksége, először beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Kezelőorvosa megmondja, milyen oltásokat javasol az Ön számára.

Ön nem adhat vért a CellCept-kezelés alatt és a kezelés befejezése után legalább 6 hétig. A férfiak nem adhatnak spermát a CellCept-kezelés alatt illetve a kezelés befejezése után legalább 90 napig.

Az étel és az ital hatása a CellCept-re

Ételek és italok fogyasztása nincs hatással az Ön CellCept-kezelésére.

Fogamzásgátlás CellCept-et szedő nők esetében

Ha Önnél fennáll a teherbeesés lehetősége, akkor Önnek hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia a CellCept-kezelés alatt, beleértve:

- Mielőtt elkezdi szedni a CellCept-et,
- A CellCept-kezelés teljes ideje alatt,
- A CellCept-kezelés befejezése után még 6 hétig.

Beszélje meg kezelőorvosával, hogy az Ön számára melyik a legmegfelelőbb fogamzásgátló módszer. Ez függ az Ön egyéni helyzetétől. Kétféle fogamzásgátló módszer alkalmazása ajánlott a nemkívánatos terhesség kockázatának csökkentésére. Azonnal beszéljen kezelőorvosával, ha úgy gondolja, az Ön által alkalmazott fogamzásgátló módszer nem hatékony, vagy ha elfelejtette bevenni a fogamzásgátló tablettát.

Ön nem eshet teherbe, amennyiben az alábbiak közül valamelyik érvényes Önre:

- Ön klimax utáni állapotban van (posztmenopauza), azaz legalább 50 éves és az utolsó havi vérzése több, mint egy éve volt (ha az Ön ciklusa daganatellenes kezelés miatt leállt, még fennállhat annak a lehetősége, hogy Ön teherbe esik).
- A petevezetékét és mindkét petefészket műtéti úton eltávolították (kétoldali petevezeték-és petefészkek-eltávolítás).
- A méhét műtétilag eltávolították (hiszterektómia).
- Petefészkei már nem működnek (korai petefészkek elégtelenség, amelyet nőgyógyász szakorvos állapított meg).
- Önnél a következő veleszületett ritka állapotok valamelyike áll fenn, ami miatt nem eshet teherbe: XY genotípus, Turner-szindróma vagy a méh hiánya.
- Ön gyermek vagy serdülő, akinek a havi vérzése még nem kezdődött el

Fogamzásgátlás CellCept-et szedő férfiak esetében

A rendelkezésre álló bizonyítékok nem utalnak a veleszületett rendellenességek és a vetélés emelkedett kockázatára, ha az apa mikofenolát-mofetil kezelésben részesül. Azonban a kockázatot nem lehet teljesen kizárni. Elővigyázatosságból Önnek vagy női partnerének javasolt a megbízható fogamzásgátló módszer használata a kezelés alatt és a CellCept-kezelés befejezését követően még 90 napig.

Ha Ön gyermeket tervez, beszéljen kezelőorvosával a lehetséges kockázatokról és az alternatív gyógymódokról.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, vagy úgy gondolja, hogy terhes lehet, vagy gyermeket tervez, kérdezze kezelőorvosát vagy gyógyszerészét mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert. A kezelőorvosa tájékoztatni fogja Önt a terhesség esetén fellépő kockázatokról és az Ön átültetett szervének kilökődését megakadályozó alternatív kezelési lehetőségekről, ha Ön:

- Terhességet tervez.
- Kimaradt vagy úgy gondolja, hogy kimaradt egy menstruációs ciklusa, vagy szokatlan menstruációs vérzése van, vagy úgy gondolja, hogy terhes.
- Szexuális kapcsolatot létesített hatékony fogamzásgátló módszerek használata nélkül.

Ha Ön terhes lesz a mikofenolát-kezelés alatt, azonnal értesítenie kell kezelőorvosát. Azonban ne hagyja abba a gyógyszer szedését, amíg nem konzultál vele.

Terhesség

A mikofenolát a magzatoknál nagyon magas gyakorisággal (50%) okoz vetélést és súlyos születési rendellenességeket (23-27%). A jelentett születési rendellenességek közé tartoznak a fül, a szem, az arc (ajak/szájpadhasadék), az ujjak fejlődését érintő, a szív, a nyelőcső, a vese és az idegrendszer (szpina bifida (nyitott gerinc)) rendellenességei. Az Ön gyermekét ezek közül egy vagy több rendellenesség érintheti.

Ha Önnél fennáll a teherbeesés lehetősége, a kezelés megkezdése előtt terhességi tesztjének negatívnak kell lennie, és követnie kell a kezelőorvosa által adott fogamzásgátlásra vonatkozó utasításokat. Kezelőorvosa javasolhatja egynél több teszt elvégzését annak érdekében, hogy a kezelés megkezdése előtt megbizonyosodjon róla, hogy Ön nem terhes.

Szoptatás

Szoptatás alatt ne szedje a CellCept-et. A gyógyszer kis mennyiségben bejut az anyatejbe.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A CellCept mérsékelten befolyásolja a gépjárművezetéshez és eszközök vagy gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Amennyiben Ön álmosnak, kábultnak vagy zavartnak érzi magát, mondja el kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, és ne vezessen gépjárművet, ne kezeljen semmilyen eszközt vagy gépet, amíg nem érzi jobban magát.

A CellCept nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz kapszulánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a CellCept-et?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Mennyit kell szednie

A szükséges adag attól függ, hogy milyen szervátültetésen esett át. A szokásos adagok az alábbiakban láthatók. A kezelés addig folytatódik, amíg szükséges, hogy szervezete ne lökje ki az átültetett szervet.

Veseátültetés

Felnőttek

- Az első adagot a transzplantáció után 3 napon belül kell bevenni.
- A napi adag 8 kapszula (2 g gyógyszer), 2 külön adagban.
- 4 kapszulát kell bevenni reggel, majd 4 kapszulát este.

Gyermekek és serdülők (2-18 évesek)

- A dózis a gyermek nagyságától függ.
- A kezelőorvos a gyermeke testmagassága és testsúlya (testfelszín – négyzetméterben „m²” mérve) alapján kiszámítja a megfelelő adagot. A szokásos adag naponta kétszer 600 mg/m².

Szívátültetés

Felnőttek

- Az első adagot a transzplantáció után 5 napon belül kell bevenni.
- A napi adag 12 kapszula (3 g gyógyszer), 2 külön adagban.
- 6 kapszulát kell bevenni reggel, majd 6 kapszulát este.

Gyermekek

- Szívátültetett gyermekeknél a CellCept alkalmazására vonatkozóan nem áll rendelkezésre adat.

Májátültetés

Felnőttek

- Az első, szájon át szedhető CellCept adagot legalább 4 nappal a transzplantáció után kapja meg, amikor már képes lenyelni a gyógyszert.
- A napi adag 12 kapszula (3 g gyógyszer) 2 külön adagban.
- 6 kapszulát kell bevenni reggel, majd 6 kapszulát este.

Gyermekek

- Májátültetett gyermekeknél a CellCept alkalmazására vonatkozóan nem áll rendelkezésre adat.

A bevétel módja

A kapszulát egészben egy pohár vízzel kell lenyelnie.

- A kapszulát ne törje ketté vagy ne törje össze.
- Ne vegyen be összetört vagy szétnyílt kapszulát.

Vigyázzon, hogy a kapszulában található por ne kerüljön a szemébe vagy a szájába.

- Ha ez mégis megtörténik, nagy mennyiségű tiszta vízzel öblítse ki.

Vigyázzon, hogy a kapszulában található por ne kerüljön a bőrére.

- Ha ez mégis megtörténik, mossa le a területet szappannal és vízzel.

Ha az előírtnál több CellCept-et vett be

Ha több kapszulát vett be azonnal forduljon orvoshoz vagy jelentkezzen a legközelebbi kórházban. Tegye ugyanezt, ha valaki véletlenül bevette az Ön gyógyszerét. Vigye magával a gyógyszert.

Ha elfelejtette bevenni a CellCept-et

Ha elfelejtette bevenni a gyógyszert, amint eszébe jut vegye be. Ezután a szokott időben folytassa a szedését. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a CellCept szedését

Ne hagyja abba a CellCept szedését, csak abban az esetben, ha kezelőorvosa azt mondja Önnek. Ha abbahagyja a kezelést, megnő az átültetett szerv kilökődésének veszélye.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha az alábbi súlyos mellékhatások közül bármelyiket észleli – sürgős orvosi ellátásra lehet szüksége ha:

- fertőzésre utaló tünete van, mint pl. láz vagy torokgyulladás,
- váratlanul véraláfutásokat vagy vérzéseket észlel,
- bőrkiütés, az arc, ajkak, nyelv vagy torok duzzanata lép fel, amely nehézlégzéssel társul – a gyógyszerrel szembeni súlyos allergiás reakció (pl. anafilaxia, angioödéma) lehet.

Általában előforduló problémák

Leggyakrabban hasmenés, fehérvérsejt- vagy vörösvértestszám csökkenés, fertőzés és hányás fordulhat elő. Kezelőorvosa rendszeresen vérvizsgálattal ellenőrizni fogja, hogy változik-e:

- a vérsejtek száma vagy a fertőzésre utaló jelek.

Gyermekeknél nagyobb valószínűséggel fordulnak elő egyes mellékhatások, mint felnőtteknél. Ezek közé tartozik a hasmenés, fertőzések, fehérvérsejtek és a vörösvértestek számának csökkenése.

Fertőzésekkel szembeni védelem

A CellCept csökkenti a szervezet saját védekező mechanizmusát. Ez meggátolja az átültetett szerv kilökődését. Így a szervezet a fertőzések ellen is kevésbé tud védekezni. Ez azt jelenti, hogy könnyebben kaphat meg fertőzéseket, mint egyébként, pl. agyi, bőr, száj, gyomor, bél, tüdő és húgyúti fertőzéseket.

Nyirokszövet- és bőrrák

Az ilyen típusú (immunszuppresszív) gyógyszert szedő betegekhez hasonlóan, CellCept-tel kezelt betegek nagyon kis részénél nyirokszövet- és bőrrák alakult ki.

Általános nemkívánatos hatások

Az egész testet érintő általános mellékhatások fordulhatnak elő Önnél. Ezek közé tartoznak a súlyos allergiás reakciók (pl. anafilaxia, angioödéma), láz, nagyfokú fáradtság, alvászavar, fájdalmak (pl. gyomor, mellkasi, ízületi- vagy izomfájdalom), fejfájás, influenzás tünetek és duzzanat.

Egyéb nemkívánatos hatások lehetnek:

Bőrproblémák, mint pl.:

- pattanás, ajakherpesz, övsömör, bőrkínövés, hajhullás, bőrküítés, viszketés.

Vizelési problémák, mint pl.:

- vér a vizeletben.

Emésztőrendszeri és szájüregi problémák, mint pl.:

- a fogíny duzzanata és szájüregi fekélyek,
- a hasnyálmirigy, vastagbél vagy a gyomor gyulladása,
- gyomor-bél rendszeri rendellenességek, beleértve a vérzést,
- májbetegségek,
- hasmenés, székrekedés, hányinger, emésztési zavar, étvágytalanság, szélgyörcs.

Idegrendszeri problémák, mint pl.:

- szédülés, álmoság vagy zsibbadás,
- remegés, izomgörcsök, görcsrohamok,
- szorongás vagy depresszió, a gondolkodás vagy a hangulat változása.

Szív és érrendszeri problémák, mint pl.:

- vérnyomásváltozás, szapora szívverés, a vérerek tágulata.

Légzőrendszeri problémák, mint pl.:

- tüdőgyulladás, hörghurut,
- légszomj, köhögés, amely hörgőtágulat (olyan állapot, amelyben a légutak kórosan tágultak) vagy tüdőfibrozis (a tüdő hegesedése) következménye lehet. Beszéljen kezelőorvosával, ha hosszan tartó köhögés vagy légszomj jelentkezik Önnél.
- folyadékgyülem a tüdőben vagy a mellüregben,
- arcüregproblémák.

Egyéb problémák, mint pl.:

- fogyás, köszvény, magas vércukorszint, vérzés, véraláfutás.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található

elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a CellCept-et tárolni?

- A gyógyszer gyermektől elzárva tartandó!
- A dobozon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:) után ne szedje ezt a gyógyszert.
- Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.
- A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.
- Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a CellCept?

- A készítmény hatóanyaga a mikofenolát-mofetil.
250 mg mikofenolát-mofetilt tartalmaz kapszulánként.

Egyéb összetevők:

- CellCept kapszula: hidegen duzzadó kukoricakeményítő, kroszkarmellóz-nátrium, povidon (K-90), magnézium-sztearát.
- Kapszulahéj: zselatin, indigókármin (E132), sárga vas-oxid (E172), vörös vas-oxid (E172), titán-dioxid (E171), fekete vas-oxid (E172), kálium-hidroxid, sellak.

Milyen a CellCept külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

- CellCept kapszulák hosszúkás alakúak, egyik fele kék, a másik barna színű. Az egyik oldalán „CellCept 250” felirat, a másik oldalán „Roche” jelzés feketével nyomtatva.
- 100 darab vagy 300 darab kapszulát tartalmazó dobozban kapható (mindkettőben 10-es buborékcsoomagolásokban), illetve a gyűjtőcsomagolás 300 db (3 csomag 100 darabos) kapszulát tartalmaz. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Magyarország

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

Malta

(See Ireland)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ, az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

CellCept 500 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz mikofenolát-mofetil

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a CellCept és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a CellCept alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a CellCept-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a CellCept-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk
7. A gyógyszer elkészítése

1. Milyen típusú gyógyszer a CellCept és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A CellCept mikofenolát-mofetilt tartalmaz.

- Ez az ún. „immunszuppresszív” gyógyszerek csoportjába tartozik. A CellCept meggátolja, hogy az átültetett szerv kilökődjön a szervezetéből.
 - Vese vagy máj
- A CellCept-et más gyógyszerekkel együtt kell alkalmazni:
- Ciklosporinnal és kortikoszteroidokkal.

2. Tudnivalók a CellCept alkalmazása előtt

FIGYELMEZTETÉS

A mikofenolát születési rendellenességet és vetélést okoz. Ha Önél fennáll a teherbeesés lehetősége, a kezelés megkezdése előtt terhességi tesztjének negatívnak kell lennie, és követnie kell a kezelőorvosa által adott, fogamzásgátlásra vonatkozó utasításokat.

A kezelőorvosa beszélni fog Önél, és írásos tájékoztató anyagot fog adni Önél, különösen a mikofenolát magzatra kifejtett hatásairól. Olvassa el figyelmesen a tájékoztatót, és kövesse az utasításokat. Amennyiben ezek az utasítások nem teljesen érthetőek az Ön számára, kérje meg kezelőorvosát, hogy ismét magyarázza el Önél a mikofenolát alkalmazása előtt. További információért kérjük olvassa el a jelen fejezet „Figyelmeztetések és óvintézkedések” illetve a „Terhesség és szoptatás” című részeit.

Ne alkalmazza a CellCept-et:

- Ha allergiás a mikofenolát-mofetilre, a mikofenolsavra, poliszorbát 80-ra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- Ha Önnél fennáll a teherbeesés lehetősége és az első gyógyszerfelírás előtt nem rendelkezett negatív terhességi teszttel, mivel a mikofenolát születési rendellenességet és vetélést okoz.
- Ha terhes, vagy terhességet tervez, vagy úgy gondolja, hogy terhes lehet.
- Ha nem használ hatékony fogamzásgátló módszert (lásd: „Terhesség, fogamzásgátlás és szoptatás”).
- Ha szoptat.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha a fentiek közül bármelyik vonatkozik Önre. Ha nem biztos benne, beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel a CellCept alkalmazása előtt.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Azonnal beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel a CellCept-kezelés megkezdése előtt :

- Ha Ön 65 évnél idősebb, mivel a fiatalabb betegekhez képest megnövekedhet a nemkívánatos események, például bizonyos vírusfertőzések, gyomor-bél rendszeri vérzés és tüdőödéma kialakulásának kockázata.
- Ha fertőzés jelét észleli, mint pl. láz vagy torokfájás,
- Ha váratlanul véraláfutást vagy vérzést tapasztal,
- Ha az emésztőrendszerével bármilyen problémája van vagy volt, mint pl. gyomorfekély,
- Ha terhességet tervez vagy teherbe esik mialatt Ön vagy partnere CellCept-et kap,
- Ha Önnek örökletes enzimhiánya van, mint például a Lesch–Nyhan- és a Kelley–Seegmiller-szindróma.

Ha a fentiek közül bármelyik vonatkozik Önre (vagy nem biztos benne), azonnal beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel a CellCept-kezelés megkezdése előtt.

A napfény hatása

A CellCept csökkenti a szervezet védekezőképességét. Emiatt nő a bőrrák kialakulásának veszélye. Korlátozza az Önt érő napfény és UV sugárzás mennyiségét. Ezt megteheti:

- megfelelő ruházat viselésével, amely a fejét, nyakát, karjait és lábait is befedi,
- magas fényvédő faktorú krém használatával.

Gyermekek és serdülők

Ne adja ezt a gyógyszert gyermekeknek és serdülőknek, mert az infúziós oldat biztonságosságát és hatásosságát gyermek- és serdülőkorú betegeknél nem igazolták.

Egyéb gyógyszerek és a CellCept

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről. Ezek közé tartoznak a vény nélkül kapható készítmények, mint például a gyógynövénykészítmények. Ez azért is fontos, mert a CellCept befolyásolja bizonyos gyógyszerek hatását. Más gyógyszerek is befolyásolhatják a CellCept hatását.

Különösen fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert mielőtt elkezdik a CellCept-kezelést, ha az alábbi gyógyszerek közül bármelyiket is szedi:

- azatioprin vagy más olyan gyógyszerek, amelyek gátolják az immunrendszerét - szervátültetés után adják
- kolesztiramin - magas koleszterinszint kezelésére
- rifampicin – egy antibiotikum, amelyet egyes fertőzések, mint pl. a tuberkulózis megelőzésére és kezelésére alkalmaznak
- foszfátkötő gyógyszerek - krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél alkalmazzák, hogy csökkentsék a vérükbe felszívódó foszfát mennyiségét
- antibiotikumok – baktériumok által okozott fertőzések kezelésére alkalmazzák

- isavukonazol – gombás fertőzések kezelésére alkalmazzák
- telmizartán – magas vérnyomás kezelésére alkalmazzák

Oltások

Ha a CellCept-kezelés alatt oltásra (élő kórokozót tartalmazó vakcinára) van szüksége, először beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Kezelőorvosa megmondja, milyen oltásokat javasol az Ön számára.

Ön nem adhat vért a CellCept-kezelés alatt és a kezelés befejezése után legalább 6 hétig. A férfiak nem adhatnak spermát a CellCept-kezelés alatt illetve a kezelés befejezése után legalább 90 napig.

Fogamzásgátlás CellCept-et szedő nők esetében

Ha Önnél fennáll a teherbeesés lehetősége, akkor Önnek hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia a CellCept-kezelés alatt, beleértve:

- Mielőtt elkezdi szedni a CellCept-et,
- A CellCept-kezelés teljes ideje alatt,
- A CellCept-kezelés befejezése után még 6 hétig.

Beszélje meg kezelőorvosával, hogy az Ön számára melyik a legmegfelelőbb fogamzásgátló módszer. Ez függ az Ön egyéni helyzetétől. Kétféle fogamzásgátló módszer alkalmazása ajánlott a nemkívánatos terhesség kockázatának csökkentésére. Azonnal beszéljen kezelőorvosával, ha úgy gondolja, az Ön által alkalmazott fogamzásgátló módszer nem hatékony, vagy ha elfelejtette bevenni a fogamzásgátló tablettát.

Ön nem eshet teherbe, amennyiben az alábbiak közül valamelyik érvényes Önre:

- Ön klimax utáni állapotban van (posztmenopauza), azaz legalább 50 éves és az utolsó havi vérzése több, mint egy éve volt (ha az Ön ciklusa daganatellenes kezelés miatt leállt, még fennállhat annak a lehetősége, hogy Ön teherbe esik).
- A petevezetékét és mindkét petefészket műtéti úton eltávolították (kétoldali petevezeték-és petefészkek-eltávolítás).
- A méhét műtétielt eltávolították (hiszterektómia).
- Petefészkei már nem működnek (korai petefészkek elégtelenség, amelyet nőgyógyász szakorvos állapított meg).
- Önnél a következő veleszületett ritka állapotok valamelyike áll fenn, ami miatt nem eshet teherbe: XY genotípus, Turner-szindróma vagy a méh hiánya.
- Ön gyermek vagy serdülő, akinek a havi vérzése még nem kezdődött el

Fogamzásgátlás CellCept-et szedő férfiak esetében

A rendelkezésre álló bizonyítékok nem utalnak a veleszületett rendellenességek és a vetélés emelkedett kockázatára, ha az apa mikofenolát-mofetil kezelésben részesül. Azonban a kockázatot nem lehet teljesen kizárni. Elővigyázatosságból Önnek vagy női partnerének javasolt a megbízható fogamzásgátló módszer használata a kezelés alatt és a CellCept-kezelés befejezését követően még 90 napig.

Ha Ön gyermeket tervez, beszéljen kezelőorvosával a lehetséges kockázatokról és az alternatív gyógymódokról.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, vagy úgy gondolja, hogy terhes lehet, vagy gyermeket tervez, kérdezze kezelőorvosát vagy gyógyszerészét mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert. A kezelőorvosa tájékoztatni fogja Önt a terhesség esetén fellépő kockázatokról és az Ön átültetett szervének kilökődését megakadályozó alternatív kezelési lehetőségekről, ha Ön:

- Terhességet tervez.
- Kimaradt vagy úgy gondolja, hogy kimaradt egy menstruációs ciklusa, vagy szokatlan menstruációs vérzése van, vagy úgy gondolja, hogy terhes.
- Szexuális kapcsolatot létesített hatékony fogamzásgátló módszerek használata nélkül.

Ha Ön terhes lesz a mikofenolát-kezelés alatt, azonnal értesítenie kell kezelőorvosát. Azonban ne hagyja abba a gyógyszer szedését, amíg nem konzultál vele.

Terhesség

A mikofenolát a magzatoknál nagyon magas gyakorisággal (50%) okoz vetélést és súlyos születési rendellenességeket (23-27%). A jelentett születési rendellenességek közé tartoznak a fül, a szem, az arc (ajak/szájpadhasadék), az ujjak fejlődését érintő, a szív, a nyelőcső, a vese és az idegrendszer (szpina bifida (nyitott gerinc)) rendellenességei. Az Ön gyermekét ezek közül egy vagy több rendellenesség érintheti.

Ha Önnél fennáll a teherbeesés lehetősége, a kezelés megkezdése előtt terhességi tesztjének negatívnak kell lennie, és követnie kell a kezelőorvosa által adott fogamzásgátlásra vonatkozó utasításokat. Kezelőorvosa javasolhatja egynél több teszt elvégzését annak érdekében, hogy a kezelés megkezdése előtt megbizonyosodjon róla, hogy Ön nem terhes.

Szoptatás

Szoptatás alatt ne alkalmazza a CellCept-et. A gyógyszer kis mennyiségben bejut az anyatejbe.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A CellCept mérsékelt befolyásolja a gépjárművezetéshez és eszközök vagy gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Amennyiben Ön álmosnak, kábultnak vagy zavartnak érzi magát, mondja el kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, és ne vezessen gépjárművet, ne kezeljen semmilyen eszközt vagy gépet, amíg nem érzi jobban magát.

A CellCept nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell alkalmazni a CellCept-et?

A CellCept-et általában kezelőorvos vagy a gondozását végző egészségügyi szakember adja be kórházi körülmények között, lassú cseppinfúzió formájában egy vénába.

Mennyit kell alkalmazni

A szükséges adag attól függ, hogy milyen szervátültetésen esett át. A szokásos adagok az alábbiakban láthatók. A kezelés addig folytatódik, amíg szükséges, hogy szervezete ne lökje ki az átültetett szervet.

Veseátültetés

Felnőttek

- Az első adagot a transzplantáció után 24 órán belül fogja megkapni.
- A napi adag 2 g, amelyet két részre osztva kap meg.
- A gyógyszerből 1 g-ot reggel és 1 g-ot este fog kapni.

Májátültetés

Felnőttek

- Az első adagot a transzplantáció után a lehető leghamarabb megkapja.
- A gyógyszert legalább 4 napig fogja kapni.
- A napi adag 2 g, amelyet két részre osztva kap meg.
- A gyógyszerből 1 g-ot reggel és 1 g-ot este fog kapni.
- Ha Ön már képes nyelni, a gyógyszert szájon át fogja kapni .

A gyógyszer elkészítése

A gyógyszer por alapú. Használat előtt glükózzal kell összekeverni. Kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember készíti el és adja be Önnek a gyógyszert, a 7. pontban („A gyógyszer elkészítése”) részletezett utasítások betartásával.

Ha az előírtnál több CellCept-et kapott

Ha úgy gondolja, hogy túl sok gyógyszert kapott, azonnal beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Ha egy adag CellCept kimaradt

Ha egy adagot nem kapott meg, azt amint lehetséges pótolni fogják. Ezután a kezelése a szokásos időpontokban fog folytatódni.

Ha idő előtt abbahagyja a CellCept alkalmazását

Ne hagyja abba a CellCept alkalmazását, csak abban az esetben, ha kezelőorvosa azt mondja Önnek. Ha abbahagyja a kezelést, megnő az átültetett szerv kilökődésének veszélye.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Azonnal értesítse kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha az alábbi súlyos mellékhatások közül bármelyiket észleli – sürgős orvosi ellátásra lehet szüksége ha:

- fertőzésre utaló tünete van, mint pl. láz vagy torokgyulladás,
- váratlanul véraláfutásokat vagy vérzéseket észlel,
- bőrkiütés, az arc, ajkak, nyelv vagy torok duzzanata lép fel, amely nehézlégzéssel társul – a gyógyszerrel szembeni súlyos allergiás reakció (pl. anafilaxia, angioödéma) lehet.

Általában előforduló problémák

Leggyakrabban hasmenés, fehérvérsejt vagy vörösvértestszám csökkenés, fertőzés és hányás fordulhat elő. Kezelőorvosa rendszeresen vérvizsgálattal ellenőrizni fogja, hogy változik-e:

- a vérsejtek száma vagy a fertőzésre utaló jelek.

Fertőzésekkel szembeni védelem

A CellCept csökkenti a szervezet saját védekező mechanizmusát. Ez meggátolja az átültetett szerv kilökődését. Így a szervezet a fertőzések ellen is kevésbé tud védekezni. Ez azt jelenti, hogy könnyebben kaphat meg fertőzéseket, mint egyébként, pl. agyi, bőr, száj, gyomor, bél, tüdő és húgyúti fertőzéseket.

Nyirokszövet- és bőrrák

Az ilyen típusú (immunszuppresszív) gyógyszert kapó betegekhez hasonlóan a CellCept-tel kezelt betegek nagyon kis részénél nyirokszövet- és bőrrák alakult ki.

Általános nemkívánatos hatások

Az egész testet érintő általános mellékhatások fordulhatnak elő Önénél. Ezek közé tartoznak a súlyos allergiás reakciók (pl. anafilaxia, angioödéma), láz, nagyfokú fáradtság, alvászavar, fájdalmak (pl. gyomor, mellkasi, ízületi vagy izomfájdalom), fejfájás, influenzás tünetek és duzzanat.

Egyéb nemkívánatos hatások lehetnek:

Bőrproblémák, mint pl.:

- pattanás, ajakherpesz, bőrkínövés, övsömör, hajhullás, bőrkiütés, viszketés.

Vizelési problémák, mint pl.:

- vér a vizeletben.

Emésztőrendszeri és szájüregi problémák, mint pl.:

- a fogíny duzzanata és szájüregi fekélyek,
- a hasnyálmirigy, vastagbél vagy a gyomor gyulladása,
- gyomor-bél rendszeri rendellenességek, beleértve a vérzést,
- májbetegségek,
- hasmenés, székrekedés, hányinger, emésztési zavar, étvágytalanság, szélgörcs.

Idegrendszeri problémák, mint pl.:

- álmoság vagy zsibbadás,
- remegés, izomgörcsök, görcsrohamok,
- szorongás vagy depresszió, a gondolkodás vagy a hangulat változása.

Szív és érrendszeri problémák, mint pl.:

- vérnyomásváltozás, vérrögképződés, szapora szívverés
- az erek fájdalma, kipirosodása, duzzanata az infúzió beadás helyén.

Légzőrendszeri problémák, mint pl.:

- tüdőgyulladás, hörghurut,
- légszomj, köhögés, amely hörgőtágulat (olyan állapot, amelyben a légutak kórosan tágultak) vagy tüdőfibrozis (a tüdő hegesedése) következménye lehet. Beszéljen kezelőorvosával, ha hosszan tartó köhögés vagy légszomj jelentkezik Önnél.
- folyadékgyülem a tüdőben vagy a mellüregben,
- arcüregproblémák.

Egyéb problémák, mint pl.:

- fogyás, köszvény, magas vércukorszint, vérzés, véraláfutás

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a CellCept-et tárolni?

- A gyógyszer gyermektől elzárva tartandó!
- A dobozon és az injekciós üvegen feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert.
- A por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz legfeljebb 30 °C-on tárolandó.
- Az elkészített infúziós oldat 15 °C – 30 °C között tárolandó.
- Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a CellCept?

- A készítmény hatóanyaga a mikofenolát-mofetil.
500 mg mikofenolát-mofetilt tartalmaz injekciós üvegenként.
- Egyéb összetevők: poliszorbát 80, citromsav, sósav, nátrium-klorid.

Milyen a CellCept külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

- A CellCept fehér vagy törtfehér színű por, szürke butil gumidugóval és alumínium fedőzárral, valamint műanyag letéphető sapkával lezárt 20 ml-es, I-es típusú, átlátszó injekciós üvegben kerül forgalomba.
- A feloldás utáni oldat halványsárga színű.
- Négy darab injekciós üveget tartalmazó kiszerezésben kerül forgalomba.

7. A gyógyszer elkészítése

A beadás módja

A CellCept 500 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz nem tartalmaz antibakteriális tartósítószer, ezért a koncentrátum elkészítése és hígítása aseptikus körülmények között kell, hogy történjen.

A CellCept 500 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz injekciós üvegek tartalmát 14 ml 5%-os intravénás glükóz infúzióval kell feloldani. A 6 mg/ml-es koncentráció eléréséig tovább kell hígítani 5%-os intravénás glükóz infúzióval. Ez azt jelenti, hogy a mikofenolát-mofetil 1 g-os adagjának elkészítéséhez a két koncentrátumot tartalmazó injekciós üveg tartalmát (kb. 2 x 15 ml) tovább kell hígítani 140 ml 5%-os intravénás glükóz oldattal. Ha az infúziós oldatot nem közvetlenül beadás előtt készítik el, akkor az infúziót a feloldást és hígítást követően 3 órán belül be kell adni.

Vigyázzon, hogy az elkészített oldat ne kerüljön a szemébe.

- Ha ez mégis megtörténik, tiszta vízzel öblítse ki a szemét.

Vigyázzon, hogy az elkészített oldat ne kerüljön a bőrére.

- Ha ez mégis megtörténik, mossa le alaposan szappannal és vízzel az érintett területet.

A CellCept 500 mg por infúziós oldathoz való koncentrátumhoz készítményt intravénás infúzióban (iv.) fogja kapni. Az intravénás infúzió sebességét úgy állítják be, hogy a beadás kb. 2 óráig tartson.

A CellCept iv. oldat nem adható be gyors vagy bolus intravénás injekcióként.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Betegájékoztató: Információk a beteg számára

CellCept 1 g/5 ml por belsőleges szuszpenzióhoz mikofenolát-mofetil

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a CellCept és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a CellCept alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a CellCept-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a CellCept-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk
7. A gyógyszer elkészítése

1. Milyen típusú gyógyszer a CellCept és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A CellCept mikofenolát-mofetilt tartalmaz.

- Ez az ún. „immunsuppresszív” gyógyszerek csoportjába tartozik.
- A CellCept meggátolja, hogy az átültetett szerv kilöködjön a szervezetéből.
- Vese, szív vagy máj.
- A CellCept-et más gyógyszerekkel együtt kell alkalmazni:
- Ciklosporinnal és kortikoszteroidokkal.

2. Tudnivalók a CellCept alkalmazása előtt

FIGYELMEZTETÉS

A mikofenolát születési rendellenességet és vetélést okoz. Ha Önél fennáll a teherbeesés lehetősége, a kezelés megkezdése előtt terhességi tesztjének negatívnak kell lennie, és követnie kell a kezelőorvosa által adott, fogamzásgátlásra vonatkozó utasításokat.

A kezelőorvosa beszélni fog Önrel, és írásos tájékoztató anyagot fog adni Önnek, különösen a mikofenolát magzatra kifejtett hatásairól. Olvassa el figyelmesen a tájékoztatót, és kövesse az utasításokat. Amennyiben ezek az utasítások nem teljesen érthetőek az Ön számára, kérje meg kezelőorvosát, hogy ismét magyarázza el Önnek a mikofenolát alkalmazása előtt. További információért kérjük olvassa el a jelen fejezet „Figyelmeztetések és óvintézkedések” illetve a „Terhesség és szoptatás” című részeit.

Ne alkalmazza a CellCept-et ha:

- Ha allergiás a mikofenolát-mofetilre, a mikofenolsavra, vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- Ha Önél fennáll a teherbeesés lehetősége és az első gyógyszerfelírás előtt nem rendelkezett negatív terhességi tesztrel, mivel a mikofenolát születési rendellenességet és vetélést okoz.

- Ha terhes, vagy terhességet tervez, vagy úgy gondolja, hogy terhes lehet (lásd: „Terhesség, fogamzásgátlás és szoptatás”).
- Ha nem használ hatékony fogamzásgátló módszert (lásd: „Terhesség, fogamzásgátlás és szoptatás”).
- Ha szoptat.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha a fentiek közül bármelyik vonatkozik Önre. Ha nem biztos benne, beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével a CellCept alkalmazása előtt.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Azonnal beszéljen kezelőorvosával a CellCept-kezelés megkezdése előtt:

- Ha Ön 65 évnél idősebb, mivel a fiatalabb betegekhez képest megnövekedhet a nemkívánatos események, például bizonyos vírusfertőzések, gyomor-bél rendszeri vérzés és tüdőödéma kialakulásának kockázata.
- Ha fertőzés jelét észleli, mint pl. láz vagy torokfájás
- Ha váratlanul véraláfutást és vagy vérzést tapasztal,
- Ha az emésztőrendszerével bármilyen problémája van vagy volt, mint pl. gyomorfekély,
- Ha egy ritka örökletes anyagcserebetegségben szenved, amit „fenilketonuriának” hívnak.
- Ha terhességet tervez vagy teherbe esik mialatt Ön vagy partnere CellCept-et szed.
- Ha Önnek örökletes enzimhiánya van, mint például a Lesch–Nyhan- és a Kelley–Seegmiller-szindróma.

Ha a fentiek közül bármelyik vonatkozik Önre (vagy nem biztos benne), azonnal beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel a CellCept-kezelés megkezdése előtt.

A napfény hatása

A CellCept csökkenti a szervezet védekezőképességét. Emiatt nő a bőrrák kialakulásának veszélye. Korlátozza az Önt érő napfény és UV sugárzás mennyiségét. Ezt megteheti:

- megfelelő ruházat viselésével, amely a fejét, nyakát, karjait és a lábait is befedi.
- magas fényvédő faktorú krém használatával.

Gyermekek

Ne adja ezt a gyógyszert 2 évesnél fiatalabb gyermekeknek, mert az erre a korcsoportra vonatkozó korlátozott biztonságossági és hatásossági adatok alapján adagolási javaslat nem adható.

Egyéb gyógyszerek és a CellCept

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről. Ezek közé tartoznak a vény nélkül kapható gyógyszerek, mint például a gyógynövénykészítmények. Ez azért is fontos, mert a CellCept befolyásolja bizonyos gyógyszerek hatását. Más gyógyszerek is befolyásolhatják a CellCept hatását.

Különösen fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét mielőtt elkezdi a CellCept-kezelést, ha az alábbi gyógyszerek közül bármelyiket is szedi:

- azatioprin vagy más olyan gyógyszerek, amelyek gátolják az immunrendszerét - szervátültetés után adják
- kolesztiramin - magas koleszterinszint kezelésére alkalmazzák
- rifampicin – egy antibiotikum, amelyet egyes fertőzések, mint pl. a tuberkulózis megelőzésére és kezelésére alkalmaznak
- savkötők vagy protonpumpagátlók – gyomorsav-problémákra, mint pl. gyomorrontásra alkalmaznak
- foszfátkötő gyógyszerek–krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél alkalmazzák, hogy csökkentsék a vérükbe felszívódó foszfát mennyiségét
- antibiotikumok – baktériumok által okozott fertőzések kezelésére alkalmazzák
- isavukonazol – gombás fertőzések kezelésére alkalmazzák
- telmizartán – magas vérnyomás kezelésére alkalmazzák

Oltások

Ha a CellCept-kezelés alatt oltásra (élő kórokozót tartalmazó vakcinára) van szüksége, először beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Kezelőorvosa megmondja, milyen oltásokat javasol az Ön számára.

Ön nem adhat vért a CellCept-kezelés alatt és a kezelés befejezése után legalább 6 hétig. A férfiak nem adhatnak spermát a CellCept-kezelés alatt, illetve a kezelés befejezése után legalább 90 napig.

Az étel és az ital hatása a CellCept-re

Ételek és italok fogyasztása nincs hatással az Ön CellCept-kezelésére.

Fogamzásgátlás CellCept-et szedő nők esetében

Ha Önnél fennáll a teherbeesés lehetősége, akkor Önnek hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia a CellCept-kezelés alatt, beleértve:

- Mielőtt elkezdi szedni a CellCept-et,
- A CellCept-kezelés teljes ideje alatt,
- A CellCept-kezelés befejezése után még 6 hétig.

Beszélje meg kezelőorvosával, hogy az Ön számára melyik a legmegfelelőbb fogamzásgátló módszer.

Ez függ az Ön egyéni helyzetétől. Kétféle fogamzásgátló módszer alkalmazása ajánlott a nemkívánatos terhesség kockázatának csökkentésére. **Azonnal beszéljen kezelőorvosával, ha úgy gondolja, az Ön által alkalmazott fogamzásgátló módszer nem hatékony, vagy ha elfelejtette bevenni a fogamzásgátló tablettát.**

Ön nem eshet teherbe, amennyiben az alábbiak közül valamelyik érvényes Önre:

- Ön klimax utáni állapotban van (posztmenopauza), azaz legalább 50 éves és az utolsó havi vérzése több, mint egy éve volt (ha az Ön ciklusa daganatellenes kezelés miatt leállt, még fennállhat annak a lehetősége, hogy Ön teherbe esik).
- A petevezetékét és mindkét petefészket műtéti úton eltávolították (kétoldali petevezeték-és petefészkek-eltávolítás).
- A méhét műtétilag eltávolították (hiszterektómia).
- Petefészkei már nem működnek (korai petefészkek elégtelenség, amelyet nőgyógyász szakorvos állapított meg).
- Önnél a következő veleszületett ritka állapotok valamelyike áll fenn, ami miatt nem eshet teherbe: XY genotípus, Turner-szindróma vagy a méh hiánya.
- Ön gyermek vagy serdülő, akinek a havi vérzése még nem kezdődött el

Fogamzásgátlás CellCept-et szedő férfiak esetében

A rendelkezésre álló bizonyítékok nem utalnak a veleszületett rendellenességek és a vetélés emelkedett kockázatára, ha az apa mikofenolát-mofetil kezelésben részesül. Azonban a kockázatot nem lehet teljesen kizárni. Elővigyázatosságból Önnek vagy női partnerének javasolt a megbízható fogamzásgátló módszer használata a kezelés alatt és a CellCept-kezelés befejezését követően még 90 napig.

Ha Ön gyermeket tervez, beszéljen kezelőorvosával a lehetséges kockázatokról és az alternatív gyógymódokról.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, vagy úgy gondolja, hogy terhes lehet, vagy gyermeket tervez, kérdezze kezelőorvosát vagy gyógyszerészét mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert. A kezelőorvosa tájékoztatni fogja Önt a terhesség esetén fellépő kockázatokról és az Ön átültetett szervének kilökődését megakadályozó alternatív kezelési lehetőségekről, ha Ön:

- Terhességet tervez.
- Kimaradt vagy úgy gondolja, hogy kimaradt egy menstruációs ciklusa, vagy szokatlan menstruációs vérzése van, vagy úgy gondolja, hogy terhes.
- Szexuális kapcsolatot létesített hatékony fogamzásgátló módszerek használata nélkül.

Ha Ön terhes lesz a mikofenolát-kezelés alatt, azonnal értesítenie kell kezelőorvosát. Azonban ne hagyja abba a gyógyszer szedését, amíg nem konzultál vele.

Terhesség

A mikofenolát a magzatoknál nagyon magas gyakorisággal (50%) okoz vetélést és súlyos születési rendellenességeket (23-27%). A jelentett születési rendellenességek közé tartoznak a fül, a szem, az arc (ajak/szájpadhasadék), az ujjak fejlődését érintő, a szív, a nyelőcső, a vese és az idegrendszer (szpina bifida (nyitott gerinc)) rendellenességei. Az Ön gyermekét ezek közül egy vagy több rendellenesség érintheti.

Ha Önnél fennáll a teherbeesés lehetősége, a kezelés megkezdése előtt terhességi tesztjének negatívnak kell lennie, és követnie kell a kezelőorvosa által adott fogamzásgátlásra vonatkozó utasításokat. Kezelőorvosa javasolhatja egynél több teszt elvégzését annak érdekében, hogy a kezelés megkezdése előtt megbizonyosodjon róla, hogy Ön nem terhes.

Szoptatás

Szoptatás alatt ne szedje a CellCept-et. A gyógyszer kis mennyiségben bejut az anyatejbe.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A CellCept mérsékelt befolyásolja a gépjárművezetéshez és eszközök vagy gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Amennyiben Ön álmosnak, kábultnak vagy zavartnak érzi magát, mondja el kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, és ne vezessen gépjárművet, ne kezeljen semmilyen eszközt vagy gépet, amíg nem érzi jobban magát.

Fontos információ a CellCept segédanyagaira vonatkozóan

- A CellCept aszpartámot tartalmaz. Ha egy ritka, „fenilketonuriának” nevezett anyagcserebetegségben szenved, beszéljen kezelőorvosával, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.
- A CellCept szorbitot tartalmaz (a cukor egy fajtája). Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel kezelőorvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

A CellCept nátriumot tartalmaz

Ez a készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell alkalmazni a CellCept-et?

A gyógyszert mindig a kezelőorvos által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Mennyit kell szednie

A szükséges adag attól függ, hogy milyen szervátültetésen esett át. A szokásos adagok az alábbiakban láthatók. A kezelés addig folytatódik, amíg szükséges, hogy szervezete ne lökje ki az átültetett szervet.

Veseátültetés

Felnőttek

- Az első adagot a transzplantáció után 3 napon belül kell bevenni.
- A napi adag 10 ml szuszpenzió (2 g gyógyszer) 2 külön adagban.
- 5 ml szuszpenziót kell bevenni reggel, majd 5 ml szuszpenziót este.

Gyermekek és serdülők (2-18 évesek)

- A dózis a gyermek nagyságától függ.
- A kezelőorvos a gyermek vagy serdülő testmagasságra és testsúlya (testfelszín – négyzetméterben „m²” mérve) alapján kiszámítja a megfelelő adagot. Az ajánlott adag naponta kétszer 600 mg/m².

Szívátültetés

Felnőttek

- Az első adagot a transzplantáció után 5 napon belül kell bevenni.
- A napi adag 15 ml szuszpenzió (3 g gyógyszer) 2 külön adagban.
- 7,5 ml szuszpenziót kell bevenni reggel, majd 7,5 ml szuszpenziót este.

Gyermekek

- Szívátültetett gyermekeknél a CellCept alkalmazására vonatkozóan nem áll rendelkezésre adat.

Májátültetés

Felnőttek

- Az első, szájon át szedhető CellCept adagot legalább 4 nappal a transzplantáció után kapja meg, amikor már képes lenyelni a gyógyszert.
- A napi adag 15 ml szuszpenzió (3 g gyógyszer) 2 külön adagban.
- 7,5 ml szuszpenziót kell bevenni reggel, majd 7,5 ml szuszpenziót este.

Gyermekek

- Májátültetett gyermekeknél a CellCept alkalmazására vonatkozóan nem áll rendelkezésre adat.

A gyógyszer elkészítése

A gyógyszer por alapú. Használat előtt desztillált vízzel kell összekeverni. Általában a gyógyszerész készíti el Önnek a gyógyszert. Ha mégis Önnek kell elkészítenie, kérjük olvassa el a 7. „Gyógyszer elkészítése” c. pontot.

A gyógyszer beadása

A gyógyszerhez mellékelt adagolófecskendőt és a csatlakozó feltétet kell használnia az adag kiméréséhez.

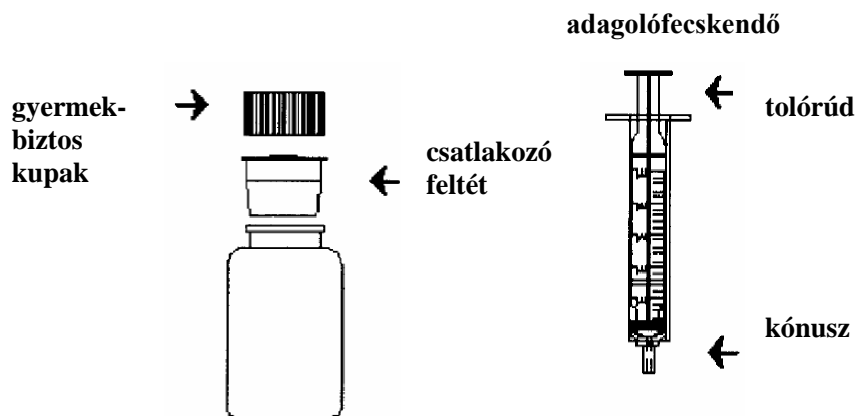
Kerülje el a száraz por belégzését. Kerülje el azt is, hogy a por a bőrére, a szájába vagy az orrába kerüljön.

Vigyázzon, hogy az elkészített oldat ne kerüljön a szemébe.

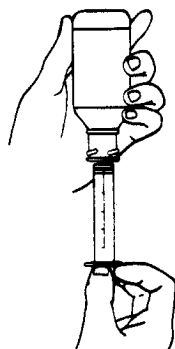
- Ha ez mégis megtörténik, tiszta vízzel öblítse ki a szemét.

Vigyázzon, hogy az elkészített oldat ne kerüljön a bőrére.

- Ha ez mégis megtörténik, mossa le alaposan szappannal és vízzel az érintett területet.



1. Minden használat előtt a zárt palackot kb. 5 másodpercig jól rázza fel.
2. Vegye le a gyermekbiztos kupakot.
3. Fogja meg az adagolófecskendőt és nyomja be teljesen a tolórudat a kónusz irányába ütközésig.
4. Ezután az adagolófecskendő kónuszát nyomja bele erősen a csatlakozófeltét nyílásába.
5. Az egészet fordítsa fejjel lefelé (a palackot és az adagolófecskendővel együtt – lásd az alábbi képet).



6. Lassan húzza ki a tolórudat.
 - Addig húzza, amíg a szükséges gyógyszer mennyiség az adagolófecskendőbe jut.
7. Fordítsa vissza az egészet az eredeti helyzetébe.
 - Fogja meg az adagolófecskendőt és óvatosan húzza ki a csatlakozó feltétből. A csatlakozó feltét a palackban kell maradjon.
 - Az adagolófecskendő végét helyezze közvetlenül a szájába és nyelje le a gyógyszert.
 - A gyógyszert ne keverje össze semmilyen folyadékkal, amikor lenyeli. A palackot minden használat után zárja le a gyermekbiztos kupakkal.
8. A használat után azonnal szedje szét az adagolófecskendőt, mindegyik részét jól mossa ki folyó csapvízben. A következő használat előtt hagyja a levegőn megszáradni.

Ne forrázza ki az adagoló fecskendőt! Ne használjon oldószert tartalmazó törlőkendőt a tisztításhoz!
Ne használjon rongyot vagy törlőkendőt a szárításhoz!

Ha mindkét adagoló elveszett vagy megsérült, forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez, akik tanácsot adnak Önnek, hogyan szedheti tovább gyógyszereit.

Ha az előírtnál több CellCept-et vett be

Ha több szuszpenziót vett be azonnal forduljon orvoshoz vagy jelentkezzen a legközelebbi kórházban. Tegye ugyanezt, ha valaki véletlenül bevette az Ön gyógyszerét. Vigye magával a gyógyszert.

Ha elfelejtette bevenni a CellCept-et

Ha elfelejtette bevenni a gyógyszert, amint eszébe jut vegye be. Ezután a szokott időben folytassa a szedését. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a CellCept-t alkalmazását

Ne hagyja abba a CellCept alkalmazását, csak abban az esetben, ha kezelőorvosa azt mondja Önnek. Ha abbahagyja a kezelést megnő az átültetett szerv kilökődésének veszélye.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, melyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha az alábbi súlyos mellékhatások közül bármelyiket észleli – sürgős orvosi ellátásra lehet szüksége ha:

- fertőzésre utaló tünete van, mint pl. láz vagy torokgyulladás,
- váratlanul véraláfutásokat vagy vérzéseket észlel,
- bőrkiütés, az arc, ajkak, nyelv vagy torok duzzanata lép fel, amely nehézlégzéssel társul – a gyógyszerrel szembeni súlyos allergiás reakció (pl. anafilaxia, angioödéma) lehet.

Általában előforduló problémák

Leggyakrabban hasmenés, fehérvérsejt vagy vörösvértestszám csökkenés, fertőzés és hányás fordulhat elő. Kezelőorvosa rendszeresen vérvizsgálattal ellenőrizni fogja, hogy változik-e:

- a vérsejtek száma vagy a fertőzésre utaló jelek.

Gyermekeknél nagyobb valószínűséggel fordulnak elő egyes mellékhatások, mint felnőtteknél. Ezek közé tartozik a hasmenés, fertőzések, fehérvérsejtek, és a vörösvértestek számának csökkenése.

Fertőzésekkel szembeni védelem

A CellCept csökkenti a szervezet saját védekező mechanizmusát. Ez meggátolja az átültetett szerv kilökődését. Így a szervezet a fertőzések ellen is kevésbé tud védekezni. Ez azt jelenti, hogy könnyebben kaphat meg fertőzéseket, mint egyébként, pl. agyi, bőr, száj, gyomor, bél, tüdő és húgyúti fertőzéseket.

Nyirokszövet- és bőrrák

Az ilyen típusú (immunszuppresszív) gyógyszert szedő betegekhez hasonlóan, CellCept-tel kezelt betegek nagyon kis részénél nyirokszövet- és bőrrák fejlődött ki.

Általános nemkívánatos hatások

Az egész testet érintő általános mellékhatások fordulhatnak elő Önnél. Ezek közé tartoznak a súlyos allergiás reakciók (pl. anafilaxia, angioödéma), láz, nagyfokú fáradtság, alvászavar, fájdalmak (pl. gyomor, mellkasi, ízületi- vagy izomfájdalom), fejfájás, influenzás tünetek és duzzanat.

Egyéb nemkívánatos hatások lehetnek:

Bőrproblémák, mint pl.:

- pattanás, ajakherpesz, övsömör, bőrkinövés, hajhullás, bőrkiütés, viszketés.

Vizelési problémák, mint pl.:

- vér a vizeletben.

Emésztőrendszeri és szájüregi problémák, mint pl.:

- a fogíny duzzanata és szájüregi fekélyek,
- a hasnyálmirigy, vastagbél vagy a gyomor gyulladása,
- gyomor-bél rendszeri rendellenességek, beleértve a vérzést,
- májbetegségek,

- hasmenés, székrekedés, hányinger, emésztési zavar, étvágytalanság, szélgörcs.

Idegrendszeri problémák, mint pl.:

- szédülés, álmoság vagy zsibbadás,
- remegés, izomgörcsök, görcsrohamok,
- szorongás vagy depresszió, a gondolkodás vagy hangulat változása.

Szív és érrendszeri problémák, mint pl.:

- vérnyomásváltozás, szapora szívverés, a vérerek tágulata.

Légzőrendszeri problémák, mint pl.:

- tüdőgyulladás, hörghurut,
- légszomj, köhögés, amely hörgőtágulat (olyan állapot, amelyben a légutak kórosan tágultak) vagy tüdőfibrózis (a tüdő hegesedése) következménye lehet. Beszéljen kezelőorvosával, ha hosszan tartó köhögés vagy légszomj jelentkezik Önnél.
- folyadékgyülem a tüdőben vagy a mellüregben,
- arcüregproblémák.

Egyéb problémák, mint pl.:

- fogyás, köszvény, magas vércukorszint, vérzés, véraláfutás

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a CellCept-et tárolni?

- A gyógyszer gyermektől elzárva tartandó!
- A dobozon vagy a palackon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert.
- Az elkészítés után a szuszpenzió 2 hónapig használható fel. A szuszpenzió a palackon feltüntetett lejárati idő után nem használható fel.
- Por belsőleges szuszpenzióhoz: legfeljebb 30 °C-on tárolandó.
- Az elkészített szuszpenzió: legfeljebb 30 °C-on tárolandó.
- Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a CellCept?

- A készítmény hatóanyaga a mikofenolát-mofetil.

35 g mikofenolát-mofetilt tartalmaz palackonként.

- Egyéb összetevők: sorbit, vízmentes kolloid szilícium-dioxid, nátrium-citrát, szójalecitin, aromaanyagok, xantán gumi, aszpartám* (E951), metil-parahidroxibenzoát (E218), vízmentes citromsav- Kérjük olvassa el a 2. pontban a „Fontos információ a CellCept segédanyagaira vonatkozóan” részt.

*Az 5 ml szuszpenzióban lévő aszpartám 2,78 mg fenilalanint tartalmaz.

Milyen a CellCept külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

- Egy palack 110 g por belsőleges szuszpenzióhoz 35 g mikofenolát-mofetilt tartalmaz. 94 ml desztillált vízzel kell elkészíteni. Az összeállított szuszpenzió mennyisége 175 ml, melyből felhasználható mennyiség 160 - 165 ml. Az elkészített szuszpenzió 5 ml-e 1 g mikofenolát-mofetilt tartalmaz.
- A csomagolás tartalmaz még 1 csatlakozó feltétet és 2 adagolófecskendőt.

7. A gyógyszer elkészítése

Általában a gyógyszerész készíti el gyógyszert az Ön számára. Ha mégis Önnek kell elkészíteni a gyógyszert, kövesse a következő lépéseket:

Kerülje el a száraz por belégzését. Kerülje el azt is, hogy a por a bőrére, a szájába vagy az orrába kerüljön.

Vigyázzon, hogy az elkészített oldat ne kerüljön a szemébe.

- Ha ez mégis megtörténik, tiszta vízzel öblítse ki a szemét.

Vigyázzon, hogy az elkészített oldat ne kerüljön a bőrére.

- Ha ez mégis megtörténik, mossa le alaposan szappannal és vízzel az érintett területet.

1. Óvatosan rázza fel néhányszor a zárt palackot, hogy a por fellazuljon.
2. Mérjen ki 94 ml desztillált vizet az adagolófecskendőbe.
3. A palackban lévő porhoz adja hozzá a fecskendőben lévő desztillált víz felét, zárja le.
 - Ezután a zárt palackot 1 percig jól rázza össze.
4. Adja hozzá a maradék vizet.
 - Ezután a zárt palackot még 1 percig jól rázza össze.
5. Vegye le a gyermekbiztos kupakot, és nyomja a feltétet a palack nyakába.
6. Ezután zárja le szorosan a palackot a gyermekbiztos kupakkal.
 - Ez biztosítja a feltét megfelelő illeszkedését a palackhoz, valamint a gyermekbiztos zárást.
7. Írja rá az elkészített szuszpenzió lejáratát a palack címkéjére.
 - Az elkészített gyógyszer 2 hónapig használható fel!

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Magyarország

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

Malta

(See Ireland)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ, az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Betegájékoztató: Információk a beteg számára

CellCept 500 mg filmtabletta mikofenolát-mofetil

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a CellCept és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a CellCept szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a CellCept-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a CellCept-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a CellCept és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A CellCept mikofenolát-mofetilt tartalmaz.

- Ez az ún. „immunszuppresszív” gyógyszerek csoportjába tartozik.
- A CellCept meggátolja, hogy az átültetett szerv kilöködjön a szervezetéből.
- Vese, szív vagy máj.
- A CellCept-et más gyógyszerekkel együtt kell alkalmazni:
- Ciklosporinnal és kortikoszteroidokkal.

2. Tudnivalók a CellCept szedése előtt

FIGYELMEZTETÉS

A mikofenolát születési rendellenességet és vetélést okoz. Ha Önnél fennáll a teherbeesés lehetősége, a kezelés megkezdése előtt terhességi tesztjének negatívnak kell lennie, és követnie kell a kezelőorvosa által adott, fogamzásgátlásra vonatkozó utasításokat.

A kezelőorvosa beszélni fog Önnel, és írásos tájékoztató anyagot fog adni Önnek, különösen a mikofenolát magzatra kifejtett hatásairól. Olvassa el figyelmesen a tájékoztatót és kövesse az utasításokat. Amennyiben ezek az utasítások nem teljesen érthetőek az Ön számára, kérje meg kezelőorvosát, hogy ismét magyarázza el Önnek a mikofenolát alkalmazása előtt. További információért kérjük olvassa el a jelen fejezet „Figyelmeztetések és óvintézkedések” illetve a „Terhesség és szoptatás” című részeit.

Ne szedje a CellCept-et:

- Ha allergiás a mikofenolát-mofetilre, a mikofenolsavra, vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- Ha Önnél fennáll a teherbeesés lehetősége és az első gyógyszerfelírás előtt nem rendelkezett negatív terhességi tesztel, mivel a mikofenolát születési rendellenességet és vetélést okoz.
- Ha terhes, vagy terhességet tervez, vagy úgy gondolja, hogy terhes lehet.

- Ha nem használ hatékony fogamzásgátló módszert (lásd: „Terhesség, fogamzásgátlás és szoptatás”).
- Ha szoptat

Ne szedje ezt a gyógyszert, ha a fentiek közül bármelyik vonatkozik Önre. Ha nem biztos benne, beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével a CellCept szedése előtt.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A CellCept-kezelés megkezdése előtt azonnal beszéljen kezelőorvosával:

- Ha Ön 65 évnél idősebb, mivel a fiatalabb betegekhez képest megnövekedhet a nemkívánatos események, például bizonyos vírusfertőzések, gyomor-bél rendszeri vérzés és tüdőödéma kialakulásának kockázata.
- Ha fertőzés jelét észleli, mint pl. láz vagy torokfájás,
- Ha váratlanul véraláfutást vagy vérzést tapasztal.
- Ha az emésztőrendszerével bármilyen problémája van vagy volt, mint pl. gyomorfekély.
- Ha terhességet tervez vagy teherbe esik mialatt Ön vagy partnere CellCept-et szed.
- Ha Önnek örökletes enzimhiánya van, mint például a Lesch–Nyhan- és a Kelley–Seegmiller-szindróma.

Ha a fentiek közül bármelyik vonatkozik Önre (vagy nem biztos benne), azonnal beszéljen kezelőorvosával a CellCept-kezelés megkezdése előtt.

A napfény hatása

A CellCept csökkenti a szervezet védekezőképességét. Emiatt nő a bőrrák kialakulásának veszélye. Korlátozza az Önt érő napfény és UV sugárzás mennyiségét. Ezt megteheti:

- megfelelő ruházat viselésével, amely a fejét, nyakát, karjait és lábait is befedi,
- magas fényvédő faktorú krém használatával.

Gyermekek

Ne adja ezt a gyógyszert 2 évesnél fiatalabb gyermekeknek, mert az erre a korcsoportra vonatkozó korlátozott biztonságossági és hatásossági adatok alapján adagolási javaslat nem adható.

Egyéb gyógyszerek és a CellCept

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről. Ezek közé tartoznak a vény nélkül kapható készítmények, mint például a gyógynövénykészítmények. Ez azért is fontos, mert a CellCept befolyásolja bizonyos gyógyszerek hatását. Más gyógyszerek is befolyásolhatják a CellCept hatását.

Különösen fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét mielőtt elkezdik a CellCept-kezelést, ha az alábbi gyógyszerek közül bármelyiket is szedi:

- azatioprin vagy más olyan gyógyszerek, amelyek gátolják az immunrendszerét - szervátültetés után adják
- kolesztiramin - magas koleszterinszint kezelésére alkalmazzák
- rifampicin – egy antibiotikum, amelyet egyes fertőzések, mint pl. a tuberkulózis megelőzésére és kezelésére alkalmaznak
- savkötők vagy protonpumpagátlók – gyomorsav-problémákra, mint pl. gyomorrontásra alkalmaznak
- foszfátkötő gyógyszerek– krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél alkalmazzák, hogy csökkentsék a vérükbe felszívódó foszfát mennyiségét
- antibiotikumok – baktériumok által okozott fertőzések kezelésére alkalmazzák
- isavukonazol – gombás fertőzések kezelésére alkalmazzák
- telmizartán – magas vérnyomás kezelésére alkalmazzák

Oltások

Ha a CellCept-kezelés alatt oltásra (élő kórokozót tartalmazó vakcinára) van szüksége, először beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Kezelőorvosa megmondja, milyen oltásokat javasol az Ön számára.

Ön nem adhat vért a CellCept-kezelés alatt és a kezelés befejezése után legalább 6 hétig. A férfiak nem adhatnak spermát a CellCept-kezelés alatt, illetve a kezelés befejezése után legalább 90 napig.

Az étel és az ital hatása a CellCept-re

Ételek és italok fogyasztása nincs hatással az Ön CellCept-kezelésére.

Fogamzásgátlás CellCept-et szedő nők esetében

Ha Önnél fennáll a teherbeesés lehetősége, akkor Önnek hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia a CellCept-kezelés alatt, beleértve:

- Mielőtt elkezdni szedni a CellCept-et,
- A CellCept-kezelés teljes ideje alatt,
- A CellCept-kezelés befejezése után még 6 hétig.

Beszélje meg kezelőorvosával, hogy az Ön számára melyik a legmegfelelőbb fogamzásgátló módszer. Ez függ az Ön egyéni helyzetétől. Kétféle fogamzásgátló módszer alkalmazása ajánlott a nemkívánatos terhesség kockázatának csökkentésére. **Azonnal beszéljen kezelőorvosával, ha úgy gondolja, az Ön által alkalmazott fogamzásgátló módszer nem hatékony, vagy ha elfelejtette bevenni a fogamzásgátló tablettát.**

Ön nem eshet teherbe, amennyiben az alábbiak közül valamelyik érvényes Önnél:

- Ön klimax utáni állapotban van (posztmenopauza), azaz legalább 50 éves és az utolsó havi vérzése több, mint egy éve volt (ha az Ön ciklusa daganatellenes kezelés miatt leállt, még fennállhat annak a lehetősége, hogy Ön teherbe esik).
- A petevezetékeit és mindkét petefészket műtéti úton eltávolították (kétoldali petevezeték-és petefészek-eltávolítás).
- A méhét műtéti úton eltávolították (hisztirektómia).
- Petefészkei már nem működnek (korai petefészek elégtelenség, amelyet nőgyógyász szakorvos állapított meg).
- Önnél a következő veleszületett ritka állapotok valamelyike áll fenn, ami miatt nem eshet teherbe: XY genotípus, Turner-szindróma vagy a méh hiánya.
- Ön gyermek vagy serdülő, akinek a havi vérzése még nem kezdődött el

Fogamzásgátlás CellCept-et szedő férfiak esetében

A rendelkezésre álló bizonyítékok nem utalnak a veleszületett rendellenességek és a vetélés emelkedett kockázatára, ha az apa mikofenolát-mofetil kezelésben részesül. Azonban a kockázatot nem lehet teljesen kizárni. Elővigyázatosságból Önnek vagy női partnerének javasolt a megbízható fogamzásgátló módszer használata a kezelés alatt és a CellCept-kezelés befejezését követően még 90 napig.

Ha Ön gyermeket tervez, beszéljen kezelőorvosával a lehetséges kockázatokról és az alternatív gyógymódokról.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, vagy úgy gondolja, hogy terhes lehet, vagy gyermeket tervez, kérdezze kezelőorvosát vagy gyógyszerészét mielőtt elkezd alkalmazni ezt a gyógyszert. A kezelőorvosa tájékoztatni fogja Önt a terhesség esetén fellépő kockázatokról és az Ön átültetett szervének kilökődését megakadályozó alternatív kezelési lehetőségekről, ha Ön:

- Terhességet tervez.
- Kimaradt vagy úgy gondolja, hogy kimaradt egy menstruációs ciklusa, vagy szokatlan menstruációs vérzése van, vagy úgy gondolja, hogy terhes.
- Szexuális kapcsolatot létesített hatékony fogamzásgátló módszerek használata nélkül.

Ha Ön terhes lesz a mikofenolát-kezelés alatt, azonnal értesítenie kell kezelőorvosát. Azonban ne hagyja abba a gyógyszer szedését, amíg nem konzultál vele.

Terhesség

A mikofenolát a magzatoknál nagyon magas gyakorisággal (50%) okoz vetélést és súlyos születési rendellenességeket (23-27%). A jelentett születési rendellenességek közé tartoznak a fül, a szem, az arc (ajak/szájpadhasadék), az ujjak fejlődését érintő, a szív, a nyelőcső, a vese és az idegrendszer (szpina bifida (nyitott gerinc)) rendellenességei. Az Ön gyermekét ezek közül egy vagy több rendellenesség érintheti.

Ha Önnél fennáll a teherbeesés lehetősége, a kezelés megkezdése előtt terhességi tesztjének negatívnak kell lennie, és követnie kell a kezelőorvosa által adott fogamzásgátlásra vonatkozó utasításokat. Kezelőorvosa javasolhatja egynél több teszt elvégzését annak érdekében, hogy a kezelés megkezdése előtt megbizonyosodjon róla, hogy Ön nem terhes.

Szoptatás

Szoptatás alatt ne szedje a CellCept-et. A gyógyszer kis mennyiségben bejut az anyatejbe.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A CellCept mérsékelten befolyásolja a gépjárművezetéshez és eszközök vagy gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Amennyiben Ön álmosnak, kábultnak vagy zavartnak érzi magát, mondja el kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, és ne vezessen gépjárművet, ne kezeljen semmilyen eszközt vagy gépet, amíg nem érzi jobban magát.

A CellCept nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a CellCept-et?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Mennyit kell szednie

A szükséges adag attól függ, hogy milyen szervátültetésen esett át. A szokásos adagok az alábbiakban láthatók. A kezelés addig folytatódik, amíg szükséges, hogy szervezete ne lökje ki az átültetett szervet.

Veseátültetés

Felnőttek

- Az első adagot a transzplantáció után 3 napon belül kell bevenni.
- A napi adag 4 tableta (2 g gyógyszer), 2 külön adagban.
- 2 tablettát kell bevenni reggel, majd 2 tablettát este.

Gyermekek és serdülők (2-18 évesek)

- A dózis a gyermek nagyságától függ.
- A kezelőorvos a gyermek testmagassága és testsúlya (testfelszín – négyzetméterben „m²” mérve) alapján kiszámítja a megfelelő adagot. Az ajánlott adag naponta kétszer 600 mg/m².

Szívátültetés

Felnőttek

- Az első adagot a transzplantáció után 5 napon belül kell bevenni.
- A napi adag 6 tableta (3 g gyógyszer), 2 külön adagban.
- 3 tablettát kell bevenni reggel, majd 3 tablettát este.

Gyermekek

- Szívátültetett gyermeknél a CellCept alkalmazására vonatkozóan nem áll rendelkezésre adat.

Májátültetés

Felnőttek

- Az első adag szájon át szedhető CellCept adagot legalább 4 nappal a transzplantáció után kapja meg, amikor már képes lenyelni a gyógyszert.
- A napi adag 6 tablettát (3 g gyógyszer), 2 külön adagban.
- 3 tablettát kell bevenni reggel, majd 3 tablettát este.

Gyermekek

- Májátültetett gyermekeknél a CellCept alkalmazására vonatkozóan nem áll rendelkezésre adat.

A bevétel módja

- A tablettát egészben, egy pohár vízzel kell lenyelnie.
- Ne törje ketté vagy ne törje össze a tablettát.

Ha az előírtnál több CellCept-et vett be

Ha több tablettát vett be azonnal forduljon orvoshoz vagy jelentkezzen a legközelebbi kórházban. Tegye ugyanezt, ha valaki véletlenül bevette az Ön gyógyszerét. Vigye magával a gyógyszert.

Ha elfelejtette bevenni a CellCept-et

Ha elfelejtette bevenni a gyógyszert, amint eszébe jut vegye be. Ezután a szokott időben folytassa a szedését. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a CellCept szedését

Ne hagyja abba a CellCept szedését, csak abban az esetben, ha kezelőorvosa azt mondja Önnek. Ha abbahagyja a kezelést megnő az átültetett szerv kilökődésének veszélye.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, melyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha az alábbi súlyos mellékhatások közül bármelyiket észleli – sürgős orvosi ellátásra lehet szüksége ha:

- fertőzésre utaló tünete van, mint pl. láz vagy torokgyulladás,
- váratlanul véraláfutásokat vagy vérzéseket észlel,
- bőrkiütés, az arc, ajkak, nyelv vagy torok duzzanata lép fel, amely nehézlégzéssel társul – a gyógyszerrel szembeni súlyos allergiás reakció (pl. anafilaxia, angioödéma) lehet.

Általában előforduló problémák

Leggyakrabban hasmenés, fehérvérsejt vagy vörösvértestszám csökkenés, fertőzés és hányás fordulhat elő. Kezelőorvosa rendszeresen vérvizsgálattal ellenőrizni fogja, hogy változik-e:

- a vérsejtek száma vagy a fertőzésre utaló jelek.

Gyermekeknél nagyobb valószínűséggel fordulnak elő egyes mellékhatások, mint felnőtteknél. Ezek közé tartozik a hasmenés, fertőzések, fehérvérsejtek, és vörösvértestek számának csökkenése.

Fertőzésekkel szembeni védelem

A CellCept csökkenti a szervezet saját védekező mechanizmusát. Ez meggátolja az átültetett szerv kilökődését. Így a szervezet a fertőzések ellen is kevésbé tud védekezni. Ez azt jelenti, hogy könnyebben kaphat meg fertőzéseket, mint egyébként, pl. agyi, bőr, száj, gyomor, bél, tüdő és húgyúti fertőzéseket.

Nyirokszövet- és bőrrák

Az ilyen típusú (immunszuppresszív) gyógyszert szedő betegekhez hasonlóan, CellCept-tel kezelt betegek nagyon kis részénél nyirokszövet- és bőrrák alakult ki.

Általános nemkívánatos hatások

Az egész testet érintő általános mellékhatások fordulhatnak elő Önnél. Ezek közé tartoznak a súlyos allergiás reakciók (pl. anafilaxia, angioödéma), láz, nagyfokú fáradtság, alvászavar, fájdalmak (pl. gyomor, mellkasi, izületi- vagy izomfájdalom), fejfájás, influenzás tünetek és duzzanat.

Egyéb nemkívánatos hatások lehetnek:

Bőrproblémák, mint pl.:

- pattanás, ajakherpesz, övsömör, bőrkinövés, hajhullás, bőrkiütés, viszketés.

Vizelési problémák, mint pl.:

- vér a vizeletben.

Emésztőrendszeri és szájüregi problémák, mint pl.:

- a fogíny duzzanata és szájüregi fekélyek,
- a hasnyálmirigy, vastagbél vagy a gyomor gyulladása,
- gyomor-bél rendszeri rendellenességek, beleértve a vérzést,
- májbetegségek,
- hasmenés, székrekedés, hányinger, emésztési zavar, étvágytalanság, szélgörcs.

Idegrendszeri problémák, mint pl.:

- szédülés, álmoság vagy zsibbadás,
- remegés, izomgörcsök, görcsrohamok,
- szorongás vagy depresszió, a gondolkodás vagy hangulat változása.

Szív és érrendszeri problémák, mint pl.:

- vérnyomásváltozás, szapora szívverés, a vérerek tágulata.

Légzőrendszeri problémák, mint pl.:

- tüdőgyulladás, hörghurut,
- légszomj, köhögés, amely hörgőtágulat (olyan állapot, amelyben a légutak kórosan tágultak) vagy tüdőfibrozis (a tüdő hegesedése) következménye lehet. Beszéljen kezelőorvosával, ha hosszan tartó köhögés vagy légszomj jelentkezik Önnél.
- folyadékgyülem a tüdőben vagy a mellüregben,
- arcüregproblémák.

Egyéb problémák, mint pl.:

- fogycsökkenés, köszvény, magas vércukorszint, vérzés, véraláfutás.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben található elérhetőségeken keresztül](#). A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a CellCept-et tárolni?

- A gyógyszer gyermektől elzárva tartandó!
- A dobozon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:) után ne szedje ezt a gyógyszert.
- Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.
- A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

- Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a CellCept?

- A készítmény hatóanyaga a mikofenolát-mofetil.
500 mg mikofenolát-mofetilt tartalmaz tablettánként.
- Egyéb összetevők:
 - CellCept tabletták: mikrokristályos cellulóz, povidon (K-90), kroszkarmellóz-nátrium, magnézium-sztearát.
 - Tabletták bevonat: hidroxipropil metilcellulóz, hidroxipropilcellulóz, titán-dioxid (E171), polietilén-glikol 400, indigókármin (E132), vörös vas-oxid (E172).

Milyen a CellCept külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

- CellCept tabletták levendula színűek, hosszúkás alakúak. Az egyik oldalon „CellCept 500” felirattal, a másik oldalon „Roche” felirattal.
- 50 darab (10-es buboréksomagolásban) tablettát tartalmazó vagy 150 darab (3 doboz 50 db-os) tablettát tartalmazó gyűjtőcsomagolásban kapható. Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

(See Ireland)

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszeréről részletes információ, az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

IV. MELLÉKLET

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK ÉS A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY(EK) FELTÉTELEIT ÉRINTŐ MÓDOSÍTÁSOK INDOKLÁSA

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a farmakovigilancia-kockázatértékelési bizottságnak (PRAC) a mikofenolát-mofetilre, illetve a mikofenolsavra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel/jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

Figyelembe véve a mikofenolsav humán anyatejbe történő kiválasztódására vonatkozó, a szakirodalomból rendelkezésre álló adatokat, a PRAC úgy véli, hogy a mikofenolsav kiválasztódása az anyatejbe legalábbis ésszerű lehetőség. A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a mikofenolát-mofetil, illetve mikofenolsavat tartalmazó készítmények kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.

A PRAC ajánlásának áttekintését követően a CHMP egyetért a PRAC általános következtetéseivel és az ajánlás indoklásával.

A forgalombahozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A mikofenolát-mofetilre, illetve mikofenolsavra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CHMP-nek az a véleménye, hogy a mikofenolát-mofetil, illetve mikofenolsav hatóanyagokat tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CHMP a forgalombahozatali engedély(ek) feltételeinek a módosítását javasolja.