

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CellCept 250 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda kapsułka zawiera 250 mg mykofenolanu mofetylu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki, twarde (kapsułki)

Podłużne, niebiesko-brązowe kapsułki oznakowane czarnym napisem „CellCept 250” na wieczku i „Roche” na korpusie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy CellCept jest stosowany w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami w profilaktyce ostrego odrzucania przeszczepów u dorosłych oraz dzieci i młodzieży (w wieku od 1 roku do 18 lat) będących biorcami allogenicznymi przeszczepów nerek, serca lub wątroby.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinien rozpoczynać i kontynuować lekarz doświadczony w prowadzeniu pacjentów po przeszczepieniu narządów.

Dawkowanie

Dorośli

Przeszczepienie nerki

Leczenie należy rozpocząć w ciągu pierwszych 72 godzin po transplantacji. Dawka zalecana u pacjentów po przeszczepieniu nerki wynosi 1 g dwa razy na dobę (dawka dobową 2 g).

Przeszczepienie serca

Leczenie należy rozpocząć w ciągu pierwszych 5 dni po transplantacji. Dawka zalecana u pacjentów po przeszczepieniu serca wynosi 1,5 g dwa razy na dobę (dawka dobową 3 g).

Przeszczepienie wątroby

Przez pierwsze 4 dni po transplantacji wątroby należy stosować leczenie dożylną postacią mykofenolanu mofetylu, wprowadzając postać doustną mykofenolanu mofetylu, gdy tylko będzie to tolerowane. Zalecana doustna dawka u pacjentów po przeszczepieniu wątroby wynosi 1,5 g dwa razy na dobę (dawka dobową 3 g).

Dzieci i młodzież (w wieku od 1 roku do 18 lat)

Informacje dotyczące dawkowania u dzieci i młodzieży zawarte w tym punkcie odnoszą się do wszystkich doustnych postaci produktów zawierających mykofenolan mofetylu. Nie należy zamieniać różnych postaci doustnych bez nadzoru klinicznego.

Zalecana dawka początkowa mykofenolanu mofetylu u dzieci i młodzieży będących biorcami przeszczepów nerek, serca i wątroby wynosi 600 mg/m² (powierzchni ciała (pc.)), podawane doustnie,

dwa razy na dobę (początkowa całkowita dawka dobową nie może przekraczać 2 g lub 10 ml zawiesiny doustnej).

Dawkę i postać produktu należy ustalać indywidualnie na podstawie oceny klinicznej. Jeśli zalecana dawka początkowa jest dobrze tolerowana, ale nie pozwala osiągnąć klinicznie wystarczającej immunosupresji u dzieci i młodzieży po przeszczepieniu serca lub wątroby, dawkę można zwiększyć do 900 mg/m² pc. dwa razy na dobę (maksymalna całkowita dawka dobową 3 g lub 15 ml zawiesiny doustnej). Zalecana dawka podtrzymująca u dzieci i młodzieży po przeszczepieniu nerki wynosi 600 mg/m² dwa razy na dobę (maksymalna całkowita dawka dobową wynosi 2 g lub 10 ml zawiesiny doustnej).

U pacjentów niezdolnych do połknięcia kapsułek ani tabletek i (lub) z pc. <1,25 m² powinien być stosowany mykofenolan mofetylu w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej ze względu na zwiększone ryzyko zadławienia. Pacjenci, których pc. wynosi od 1,25 do 1,5 m², mogą mieć przepisywany mykofenolan mofetylu w kapsułkach w dawce 750 mg dwa razy na dobę (dawka dobową 1,5 g). Pacjenci, którzy mają pc. powyżej 1,5 m², mogą mieć przepisywany mykofenolan mofetylu w kapsułkach lub tabletkach w dawce 1 g dwa razy na dobę (dawka dobową 2 g). W tej grupie wiekowej niektóre działania niepożądane występują z większą częstością niż u dorosłych (patrz punkt 4.8), dlatego może być potrzebne czasowe zmniejszenie dawki lub przerwanie podawania leku; należy wziąć pod uwagę istotne czynniki kliniczne, włączając w to nasilenie reakcji.

Stosowanie w szczególnych populacjach

Osoby w podeszłym wieku

Zalecana dawka wynosząca 1 g podawana dwa razy na dobę u pacjentów po przeszczepieniu nerki i 1,5 g dwa razy na dobę u pacjentów po przeszczepieniu serca lub wątroby odpowiednia jest również dla pacjentów w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów po przeszczepieniu nerek z ciężkimi przewlekłymi zaburzeniami czynności nerek (prędkość kłębuszkowa <25 ml/min/1,73 m²), poza okresem bezpośrednio po przeszczepieniu nerki, należy unikać podawania dawki większej niż 1 g podawanej dwa razy na dobę. Chorych tych należy także uważnie obserwować. U pacjentów, u których podjęcie czynności przez przeszczepiony narząd opóźnia się, nie jest wymagana zmiana dawkowania leku (patrz punkt 5.2). Brak danych dotyczących pacjentów po przeszczepieniu serca lub wątroby z ciężkimi przewlekłymi zaburzeniami czynności nerek.

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby

Nie ma potrzeby zmiany dawkowania leku po przeszczepieniu nerki u pacjentów z ciężkim uszkodzeniem mięszu wątroby. Brak danych dotyczących pacjentów po przeszczepieniu serca z ciężkim uszkodzeniem mięszu wątroby.

Stosowanie podczas epizodu ostrego odrzucania przeszczepu

Dorośli

Kwas mykofenolowy (MPA) jest aktywnym metabolitem mykofenolanu mofetylu. Odrzucanie przeszczepionej nerki nie prowadzi do zmian farmakokinetyki MPA; nie jest wymagane zmniejszenie dawki ani przerwanie leczenia. Nie ma podstaw do modyfikacji dawki po wystąpieniu odrzucania przeszczepionego serca. Brak danych dotyczących farmakokinetyki podczas odrzucania przeszczepionej wątroby.

Dzieci i młodzież

Nie ma dostępnych danych dotyczących leczenia pierwszego epizodu odrzucania lub opornego na leczenie odrzucania przeszczepu u dzieci i młodzieży będących biorcami przeszczepów.

Sposób stosowania

Stosowanie doustne.

Zalecane środki ostrożności podczas obchodzenia się z produktem leczniczym lub jego podawania. Ze względu na wykazane u szczurów i królików teratogenne działanie mykofenolanu mofetylu, kapsulek nie należy otwierać ani kruszyć, aby uniknąć wdychania i bezpośredniego kontaktu ich zawartości ze skórą lub błonami śluzowymi. Jeżeli dojdzie do takiego kontaktu, należy dokładnie umyć skórę wodą z mydłem, oczy należy przemyć zwykłą wodą.

4.3 Przeciwwskazania

- Produktu leczniczego CellCept nie należy podawać pacjentom z nadwrażliwością na mykofenolan mofetylu, kwas mykofenolowy lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. Obserwowano występowanie reakcji nadwrażliwości na ten produkt leczniczy (patrz punkt 4.8).
- Leczenie nie powinno być stosowane u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują metod antykoncepcyjnych o wysokiej skuteczności (patrz punkt 4.6).
- Nie można rozpocząć leczenia u kobiety w wieku rozrodczym bez uzyskania wyniku testu ciążowego, aby wykluczyć niezamierzone stosowanie leku podczas ciąży (patrz punkt 4.6).
- Leczenia nie należy stosować podczas ciąży, chyba że nie ma odpowiedniej innej metody zapobiegania odrzucaniu przeszczepu (patrz punkt 4.6).
- Leczenia nie należy stosować u kobiet karmiących piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nowotwory

U pacjentów, u których stosuje się leczenie immunosupresyjne w postaci terapii skojarzonej, w tym produktem leczniczym CellCept, zwiększone jest ryzyko rozwoju chłoniaków i innych nowotworów, szczególnie skóry (patrz punkt 4.8). Ryzyko wystąpienia choroby nowotworowej wydaje się bardziej związane z intensywnością i długim czasem leczenia niż z podawaniem określonego leku. Głównym zaleceniem służącym zmniejszeniu ryzyka nowotworu skóry jest ograniczenie narażenia jej na działanie promieni słonecznych i UV dzięki stosowaniu odzieży ochronnej oraz filtrów przeciwsłonecznych o wysokim wskaźniku ochrony.

Zakażenia

U pacjentów leczonych immunosupresyjnie, także mykofenolanem mofetylu, stwierdzono zwiększone ryzyko zakażeń oportunistycznych (bakteryjnych, grzybiczych, wirusowych oraz pasożytniczych), zakażeń zakończonych zgonem oraz sepsy (patrz punkt 4.8). Te zakażenia obejmują reaktywacje latentnych zakażeń wirusowych, takich jak reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C oraz zakażeń wywołanych przez poliomawirusy (nefropatia związana z wirusem BK, postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa PML związana z wirusem JC). Zgłaszano przypadki reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C u będących nosicielami pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi. Wymienione powyżej zakażenia są często związane z dużym całkowitym obciążeniem immunosupresyjnym i mogą prowadzić do ciężkich lub zagrażających życiu stanów, które lekarz powinien uwzględnić w diagnostyce różnicowej u pacjentów leczonych immunosupresyjnie, u których stwierdzono pogarszającą się czynność nerek lub objawy neurologiczne. Kwas mykofenolowy działa cytostatycznie na limfocyty B i T, dlatego może wystąpić ciężki przebieg zakażenia COVID-19 i należy rozważyć odpowiednie postępowanie kliniczne.

Zgłaszano przypadki hipogammaglobulinemii związane z nawracającymi zakażeniami u pacjentów przyjmujących mykofenolan mofetylu w połączeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi. W kilku z tych przypadków, zmiana mykofenolanu mofetylu na inny alternatywny lek immunosupresyjny skutkowała normalizacją wartości IgG. U pacjentów przyjmujących mykofenolan mofetylu, u których pojawiają się nawracające infekcje, należy mierzyć poziom immunoglobulin. W przypadkach utrzymujących się klinicznie znaczących hipogammaglobulinemii, należy rozważyć odpowiednie postępowanie kliniczne, mając na uwadze silny wpływ cytostatyczny kwasu mykofenolowego na limfocyty T i B.

Opublikowano zgłoszenia rozstrzeni oskrzeli u dorosłych i dzieci, otrzymujących mykofenolan mofetylu w połączeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi. W kilku z tych przypadków, zmiana mykofenolanu mofetylu na inny alternatywny lek immunosupresyjny, skutkowała poprawą w zakresie objawów oddechowych. Ryzyko rozstrzeni oskrzeli może być związane z hipogammaglobulinemią lub bezpośrednim wpływem na płuco. Zgłaszano również pojedyncze przypadki śródmiąższowej choroby płuc i zwłóknienia płuc, niektóre z nich zakończyły się zgonem (patrz punkt 4.8). Zaleca się przebadanie pacjentów, u których rozwijają się utrzymujące się objawy ze strony płuc, takie jak kaszel i duszność.

Krew i układ odpornościowy

Pacjentów otrzymujących mykofenolan mofetylu należy monitorować w kierunku neutropenii, która może być związana z samym leczeniem, lekami towarzyszącymi, zakażeniami wirusowymi lub wynikać ze współistnienia tych czynników. Pacjenci leczeni mykofenolanem mofetylu w pierwszym miesiącu powinni mieć wykonywane pełne badanie morfologiczne krwi raz w tygodniu, w drugim i trzecim miesiącu leczenia dwa razy na miesiąc, a następnie raz w miesiącu, aż do końca pierwszego roku. W razie wystąpienia neutropenii (bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych $<1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$), może być właściwe przerwanie bądź całkowite zaprzestanie podawania mykofenolanu mofetylu.

Stwierdzano przypadki wybiórczej aplazji czerwonych krwinek (PRCA) u pacjentów leczonych mykofenolanem mofetylu w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi. Nie wiadomo, w jaki sposób mykofenolan mofetylu wywołuje PRCA. Redukcja dawki lub przerwanie leczenia mykofenolanem mofetylu może doprowadzić do ustąpienia PRCA. Zmiany w leczeniu mykofenolanem mofetylu można wprowadzać tylko zachowując właściwą opiekę nad biorcami, aby zminimalizować ryzyko odrzucenia przeszczepu (patrz punkt 4.8).

Należy poinformować pacjentów otrzymujących mykofenolan mofetylu o konieczności natychmiastowego zgłoszenia każdego objawu zakażenia, niespodziewanego wystąpienia siniaków, krwawienia lub innych objawów niewydolności szpiku kostnego.

Pacjenci powinni zostać poinformowani o możliwości zmniejszonej skuteczności szczepień w trakcie leczenia mykofenolanem mofetylu. Należy unikać stosowania żywych atenuowanych szczepionek (patrz punkt 4.5). Szczepienie przeciwko wirusowi grypy może być korzystne. Należy wziąć pod uwagę krajowe zalecenia dotyczące szczepień przeciwko wirusowi grypy.

Przewód pokarmowy

Podawanie mykofenolanu mofetylu było związane ze zwiększoną częstością objawów niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, w tym rzadkich przypadków owrzodzeń, krwawień i perforacji. U chorych z czynnym, poważnym procesem chorobowym dotyczącym przewodu pokarmowego, leczenie powinno być stosowane ze szczególną ostrożnością.

Mykofenolan jest inhibitorem IMPDH (dehydrogenazy inozynomonofosforanu). Należy unikać stosowania tego leku u chorych z rzadkim, wrodzonym niedoborem transferazy hipoksantynowo-guaninowo-fosforybozylowej (HGPRT), czyli w zespole Lesch-Nyhana lub Kelley-Seegmüllera.

Interakcje

Należy zachować ostrożność w wypadku zmiany stosowanego leczenia skojarzonego ze schematów zawierających lek immunosupresyjny, który ma wpływ na krążenie jelitowo-wątrobowe MPA, np. z cyklosporyny, na inne produkty pozbawione tego wpływu, np. takrolimus, syrolimus, belatacept, lub odwrotnie, ponieważ może to zmienić ogólnoustrojowe stężenie MPA. Produkty lecznicze, które mają wpływ na krążenie jelitowo-wątrobowe MPA (np. cholestyramina, antybiotyki), należy stosować z ostrożnością, gdyż mogą one zmniejszyć stężenie mykofenolanu w osoczu i jego skuteczność (patrz punkt 4.5).

Nie należy podawać mykofenolanu mofetylu jednocześnie z azatiopryną, gdyż nie prowadzono badań dotyczących wpływu takiego skojarzenia leków.

Nie określono stosunku ryzyka do korzyści dla skojarzonego stosowania mykofenolanu mofetylu z syrolimusem (patrz także punkt 4.5).

Monitorowanie stężenia terapeutycznego

W przypadku zmiany leczenia skojarzonego (np. z cyklosporyny na takrolimus lub odwrotnie) lub dla zapewnienia odpowiedniej immunosupresji u pacjentów z wysokim ryzykiem immunologicznym (np. ryzykiem odrzucania, leczonych antybiotykami, po dodaniu lub odstawieniu leku wchodzącego w interakcje) właściwe może być monitorowanie stężenia terapeutycznego MPA.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Bardzo ograniczone dane z okresu po wprowadzeniu do obrotu wskazują na większą częstość występowania u pacjentów w wieku poniżej 6 lat w porównaniu ze starszymi pacjentami następujących zdarzeń niepożądanych:

- chłoniaki i inne nowotwory złośliwe, szczególnie potransplantacyjna choroba limfoproliferacyjna u pacjentów po przeszczepieniu serca.
- zaburzenia krwi i układu chłonnego, w tym niedokrwistość i neutropenia u pacjentów po przeszczepieniu serca. Dotyczy to dzieci w wieku poniżej 6 lat w porównaniu ze starszymi pacjentami oraz w porównaniu z dziećmi i młodzieżą z grupy biorców przeszczepów wątroby/nerek.
Pacjenci przyjmujący mykofenolan mofetylu powinni mieć wykonywane pełne badanie morfologii krwi co tydzień w pierwszym miesiącu, dwa razy na miesiąc w drugim i trzecim miesiącu leczenia, a następnie co miesiąc w pierwszym roku. Jeśli wystąpi neutropenia, właściwe może być przerwanie lub zakończenie podawania mykofenolanu mofetylu.
- zaburzenia żołądka i jelit, w tym biegunka i wymioty.
Leczenie należy podawać z zachowaniem ostrożności u pacjentów z czynną ciężką chorobą układu pokarmowego.

Pacjenci w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku, ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych, takich jak niektóre zakażenia (w tym inwazyjna choroba cytomegalowirusowa), możliwe krwotoki z przewodu pokarmowego oraz obrzęk płuc, może być większe niż u młodszych pacjentów (patrz punkt 4.8).

Działanie teratogenne

Mykofenolan jest substancją o silnym działaniu teratogennym na człowieka. Po narażeniu na mykofenolan mofetylu w czasie ciąży zgłaszano przypadki samoistnych poronień (na poziomie 45% do 49%) i wady wrodzone (szacowany poziom 23% do 27%). Z tego względu leczenie jest przeciwwskazane w ciąży, chyba że nie ma odpowiedniej alternatywnej metody zapobiegania odrzucaniu przeszczepu. Kobiety w wieku rozrodczym powinny zostać poinformowane o ryzyku i postępować zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w punkcie 4.6 (np. metody antykoncepcji, testy ciążowe) przed, w trakcie i po zakończeniu leczenia mykofenolanem mofetylu. Lekarz powinien

upewnić się, że kobiety przyjmujące mykofenolan mofetylu zdają sobie sprawę z ryzyka szkodliwego wpływu na dziecko, z konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji oraz natychmiastowej konsultacji z lekarzem, w razie podejrzenia ciąży.

Antykoncepcja (patrz punkt 4.6)

Ze względu na przekonujące dowody kliniczne wykazujące duże ryzyko poronienia i wad wrodzonych, jeśli mykofenolan mofetylu jest stosowany w ciąży, należy dołożyć wszelkich starań, by nie dopuścić do zajścia w ciążę podczas leczenia. Dlatego kobiety w wieku rozrodczym przed rozpoczęciem leczenia mykofenolanem mofetylu, w trakcie leczenia i przez 6 tygodni po jego zakończeniu muszą stosować przynajmniej jedną skuteczną metodę antykoncepcji (patrz punkt 4.3), chyba że wybraną jej formą jest całkowite powstrzymywanie się od współżycia. Zaleca się jednocześnie stosowanie dwóch uzupełniających się metod antykoncepcji, aby ograniczyć ryzyko nieskuteczności ich działania i niezamierzonej ciąży.

Porady dotyczące antykoncepcji u mężczyzn, patrz punkt 4.6.

Materiały edukacyjne

Aby pomóc pacjentom uniknąć narażenia płodu na mykofenolan i dostarczyć dodatkowe ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa, podmiot odpowiedzialny przygotowuje materiały edukacyjne dla przedstawicieli służby zdrowia. Materiały edukacyjne będą też służyć wzmocnieniu ostrzeżeń przed teratogennym działaniem mykofenolanu, dostarczą porad dotyczących antykoncepcji przed rozpoczęciem leczenia i zaleceń dotyczących konieczności wykonywania testów ciążowych. Lekarz powinien przekazać kobietom w wieku rozrodczym oraz, w stosownych przypadkach, pacjentom płci męskiej, pełną informację o ryzyku związanym z teratogennością i o środkach zapobiegania ciąży.

Dodatkowe środki ostrożności

Pacjenci nie powinni oddawać krwi podczas leczenia i przez co najmniej 6 tygodni po zaprzestaniu stosowania mykofenolanu mofetylu. Mężczyźni nie powinni oddawać nasienia w trakcie leczenia ani w ciągu 90 dni po zaprzestaniu stosowania mykofenolanu mofetylu.

Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za zasadniczo „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Acyklowir

Podczas jednoczesnego podawania mykofenolanu mofetylu i acyklowiru obserwowano większe stężenia w osoczu acyklowiru w porównaniu z sytuacją, gdy acyklowir był podawany oddzielnie. Zmiany farmakokinetyki (zwiększenie stężenia MPAG o 8%) MPAG (fenolowego glukuronidu MPA) były minimalne i nie mają znaczenia klinicznego. Ponieważ w przypadku zaburzenia czynności nerek dochodzi do zwiększenia w osoczu zarówno stężenia MPAG, jak i acyklowiru, możliwe jest dla mykofenolanu mofetylu i acyklowiru, jak też jego proleku – walacyklowiru, konkutowanie o sekrecję cewkową i w konsekwencji dalsze zwiększenie ich stężenia.

Leki zobojętniające sok żołądkowy oraz inhibitory pompy protonowej (z ang. PPI)

Zaobserwowano zmniejszenie narażenia na MPA, gdy mykofenolan mofetylu podawano z lekami zobojętniającymi kwas żołądkowy, takimi jak wodorotlenek magnezu i glinu, oraz inhibitorami pompy protonowej, w tym lanzoprazolem i pantoprazolem. Nie stwierdzono istotnych różnic, kiedy porównywano odsetek odrzucania przeszczepu czy utraty przeszczepu u pacjentów stosujących mykofenolan mofetylu równocześnie z inhibitorami pompy protonowej i bez tych inhibitorów. Te wyniki można ekstrapolować na wszystkie leki zobojętniające sok żołądkowy, ponieważ zmniejszenie ekspozycji podczas jednoczesnego podawania mykofenolanu mofetylu z wodorotlenkiem magnezu i glinu było znacznie mniejsze niż wtedy, gdy mykofenolan mofetylu podawano z inhibitorami pompy protonowej.

Leki wpływające na recyrkulację jelitowo-wątrobową (np. cholestyramina, cyklosporyna A, antybiotyki)

Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania mykofenolanu mofetylu i leków, które mają wpływ na recyrkulację jelitowo-wątrobową, gdyż możliwe jest zmniejszenie skuteczności mykofenolanu mofetylu.

Cholestyramina

Jednorazowe podanie dawki 1,5 g mykofenolanu mofetylu zdrowym ochotnikom, leczonym uprzednio cholestyraminą w dawce 4 g trzy razy na dobę przez 4 dni, spowodowało zmniejszenie o 40% wartości pola pod krzywą (AUC) dla MPA (patrz punkt 4.4 oraz punkt 5.2). Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania mykofenolanu mofetylu i cholestyraminy, gdyż możliwe jest zmniejszenie skuteczności mykofenolanu mofetylu.

Cyklosporyna A

Mykofenolan mofetylu nie wywiera wpływu na farmakokinetykę cyklosporyny A (CsA). Natomiast po zaprzestaniu jego stosowania w skojarzeniu z CsA, należy spodziewać się zwiększenia wartości AUC MPA o około 30%. CsA wpływa na krążenie jelitowo-wątrobowe MPA, co skutkuje zmniejszeniem o 30-50% ekspozycji MPA u biorców przeszczepionej nerki leczonych mykofenolanem mofetylu i CsA, w porównaniu do pacjentów otrzymujących syrolimus lub belatacept oraz podobne dawki mykofenolanu mofetylu (patrz również punkt 4.4). I odwrotnie, należy się spodziewać zmian ekspozycji MPA po zmianie CsA na inny produkt immunosupresyjny, który nie wpływa na krążenie jelitowo-wątrobowe MPA.

Antybiotyki, które eliminują bakterie produkujące β -glukuronidazę w jelitach (np. antybiotyki z grupy aminoglikozydów, cefalosporyn, fluorochinolonu i penicyliny) mogą zaburzać krążenie jelitowo-wątrobowe MPAG/MPA i prowadzić do zmniejszenia ogólnoustrojowej ekspozycji MPA.

Dostępne są informacje na temat następujących antybiotyków:

Cyprofloksacyna lub amoksycylina w połączeniu z kwasem klawulanowym

Zgłaszano zmniejszenie stężenia minimalnego MPA o około 50% u biorców przeszczepionej nerki w okresie bezpośrednio po rozpoczęciu doustego przyjmowania cyprofloksacyny lub amoksycyliny w połączeniu z kwasem klawulanowym. Ten wpływ zmniejszał się w miarę stosowania antybiotyku i ustępował w ciągu kilku dni po zakończeniu antybiotykoterapii. Zmiany w stężeniu minimalnym nie muszą ściśle odzwierciedlać zmian w całkowitej ekspozycji MPA. Z tego względu zasadniczo nie są konieczne zmiany dawkowania mykofenolanu mofetylu, gdy nie stwierdza się klinicznych objawów zaburzenia czynności przeszczepu. Mimo to należy prowadzić ścisłą obserwację kliniczną podczas terapii skojarzonej oraz przez krótki okres po zakończeniu antybiotykoterapii.

Norfloksacyna i metronidazol

U zdrowych ochotników nie obserwowano znaczących interakcji w przypadku jednoczesnego podania mykofenolanu mofetylu z norfloksacyną lub metronidazolem. Natomiast skojarzenie norfloksacyny z metronidazolem skutkowało zmniejszeniem ekspozycji MPA o około 30% po podaniu pojedynczej dawki mykofenolanu mofetylu.

Trimetoprim/sulfametoksazol

Nie obserwowano wpływu na biodostępność MPA.

Produkty lecznicze, które wpływają na glukuronidację (np. izawukonazol, telmisartan)

Jednoczesne podawanie leków wpływających na glukuronidację MPA może zmieniać jego ekspozycję. Dlatego też zaleca się zachowanie ostrożności, gdy leki te podawane są jednocześnie z mykofenolanem mofetylu.

Izawukonazol

Obserwowano zwiększenie ekspozycji na MPA ($AUC_{0-\infty}$) o 35% przy jednoczesnym podawaniu izawukonazolu.

Telmisartan

Jednoczesne stosowanie telmisartanu i mykofenolanu mofetylu skutkowało zmniejszeniem stężeń MPA o około 30%. Telmisartan zmienia wydalanie MPA poprzez zwiększenie ekspresji PPAR gamma (receptory aktywowane przez proliferatory peroksysomów, ang. peroxisome proliferator-activated receptor gamma), co z kolei zwiększa ekspresję i aktywność izoformy 1A9 urydyno-5'-difosforanu glukuronozylotransferazy (UGT1A9). Porównując odsetki odrzucania przeszczepu, utraty przeszczepu i profil zdarzeń niepożądanych u pacjentów otrzymujących mykofenolan mofetylu z, lub bez, jednoczesnego stosowania telmisartanu, nie zauważono klinicznych skutków farmakokinetyki interakcji lekowej.

Gancyklowir

Opierając się na wynikach badania dotyczącego podawania pojedynczej zalecanej doustnej dawki mykofenolanu mofetylu i doustnego podawania gancyklowiru oraz na znanym wpływie zaburzenia czynności nerek na farmakokinetykę mykofenolanu mofetylu (patrz punkt 4.2) i gancyklowiru, należy oczekiwać, że jednoczesne podanie obu leków (konkurujących ze sobą o wydzielanie cewkowe) spowoduje zwiększenie stężenia MPAG i gancyklowiru w surowicy. Nie należy spodziewać się istotnego zaburzenia farmakokinetyki MPA i dlatego nie jest wymagana zmiana dawkowania mykofenolanu mofetylu. U chorych z zaburzeniami czynności nerek otrzymujących jednocześnie mykofenolan mofetylu i gancyklowir lub jego prolek walgancyklowir, należy dokładnie przestrzegać zaleceń dotyczących dawkowania gancyklowiru, a pacjenci powinni być uważnie monitorowani.

Doustne środki antykoncepcyjne

Jednoczesne podanie mykofenolanu mofetylu nie wpływa w stopniu istotnym klinicznie na farmakodynamikę ani farmakokinetykę doustnych środków antykoncepcyjnych (patrz również punkt 5.2).

Ryfampicyna

U pacjentów nieprzyjmujących również cyklosporyny, jednoczesne podawanie mykofenolanu mofetylu i ryfampicyny powoduje zmniejszoną o 18% do 70% ekspozycję (AUC_{0-12h}) MPA. W przypadku równoczesnego podawania ryfampicyny, należy monitorować ekspozycję MPA i odpowiednio dostosować dawkę mykofenolanu mofetylu, w celu utrzymania efektu klinicznego.

Sewelamer

W przypadku jednoczesnego podawania mykofenolanu mofetylu z sewelamerem obserwowano zmniejszenie wartości C_{max} i AUC_{0-12h} MPA o odpowiednio 30% i 25%, nie stwierdzono żadnych następstw klinicznych (np. odrzucanie przeszczepu). Mimo to, zaleca się podawanie mykofenolanu mofetylu przynajmniej jedną godzinę przed zażyciem lub trzy godziny po przyjęciu sewelameru w celu zminimalizowania wpływu na wchłanianie MPA. Brak danych dotyczących jednoczesnego podawania mykofenolanu mofetylu z innymi niż sewelamer lekami wiążącymi fosforany.

Takrolimus

U pacjentów po przeszczepieniu wątroby, u których rozpoczęto podawanie mykofenolanu mofetylu i takrolimusu, wartości AUC i C_{max} MPA, aktywnego metabolitu mykofenolanu mofetylu, nie zostały znacząco zmienione przez jednoczesne podanie takrolimusu. Jednakże stwierdzono zwiększenie

wartości AUC dla takrolimusu o około 20%, po wielokrotnym podaniu mykofenolanu mofetylu (1,5 g dwa razy na dobę) biorcom przeszczepionej wątroby otrzymującym takrolimus. Natomiast u pacjentów po przeszczepieniu nerki mykofenolan mofetylu wydaje się nie wpływać na stężenie takrolimusu (patrz również punkt 4.4).

Żywe szczepionki

Nie należy stosować żywych szczepionek u chorych z zaburzoną odpowiedzią immunologiczną. Wytwarzanie przeciwciał w odpowiedzi na inne szczepionki może być zmniejszone (patrz również punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Możliwe interakcje

Jednoczesne podawanie probenecydu i mykofenolanu mofetylu u małą trzykrotnie zwiększa wartość AUC MPAG. Tym samym inne leki, o których wiadomo, że podlegają wydzielaniu cewkowemu, mogą konkurować z MPAG o ten mechanizm wydzielania, co może prowadzić do zwiększenia stężenia w osoczu MPAG lub innej substancji wydzielanej drogą sekrecji cewkowej.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Należy unikać zajścia w ciążę podczas przyjmowania mykofenolanu mofetylu. Z tego względu kobiety w wieku rozrodczym przed rozpoczęciem leczenia, w trakcie leczenia i przez 6 tygodni po jego zakończeniu muszą stosować przynajmniej jedną skuteczną metodę antykoncepcji (patrz punkt 4.3), chyba że wybraną jej formą jest całkowite powstrzymywanie się od współżycia. Poleca się jednoczesne stosowanie dwóch uzupełniających się metod antykoncepcji.

Ciąża

Mykofenolan mofetylu jest przeciwwskazany w ciąży, chyba że nie jest dostępna odpowiednia, alternatywna metoda zapobiegania odrzucaniu przeszczepu. Aby uniknąć niezamierzonego stosowania produktu podczas ciąży, nie należy rozpoczynać leczenia bez uzyskania od pacjentki ujemnego wyniku testu ciążowego (patrz punkt 4.3).

Rozpoczynając terapię kobiety w wieku rozrodczym muszą być świadome zwiększonego ryzyka utraty ciąży i wad wrodzonych dziecka oraz uzyskać zalecenia dotyczące zapobiegania i planowania ciąży.

Przed rozpoczęciem leczenia pacjentki w wieku rozrodczym powinny uzyskać ujemny wynik dwóch testów ciążowych o czułości przynajmniej 25 mIU/ml, z surowicy lub moczu, aby wykluczyć niezamierzone narażenie płodu na mykofenolan. Zaleca się wykonanie drugiego testu 8-10 dni po pierwszym. Jeśli przeszczepiany narząd pochodzi od zmarłego dawcy i nie jest możliwe wykonanie dwóch testów w odstępie 8-10 dni przed rozpoczęciem leczenia (ze względu na termin uzależniony od dostępności narządu do transplantacji), test ciążowy musi zostać wykonany bezpośrednio przed rozpoczęciem leczenia, a kolejny test 8-10 dni później. Testy ciążowe powinny być powtarzane zgodnie z wymogami klinicznymi (np. po zgłoszeniu jakichkolwiek nieprawidłowości związanych z antykoncepcją). Należy omówić z pacjentem wyniki każdego testu ciążowego. Należy poinformować pacjentkę o potrzebie niezwłocznego zgłoszenia się do lekarza, gdy zauważy objawy ciąży.

Mykofenolan jest substancją o silnym działaniu teratogennym na człowieka, podawany w czasie ciąży zwiększa ryzyko wystąpienia samoistnych poronień i wad wrodzonych.

- Zgłaszano przypadki samoistnych poronień u 45-49% kobiet w ciąży narażonych na mykofenolan mofetylu, wobec 12 do 33% u pacjentek po przeszczepieniu narządów mięsaszowych leczonych lekami immunosupresyjnymi innymi niż mykofenolan mofetylu.
- W oparciu o dane z piśmiennictwa medycznego, wady wrodzone występowały w 23 do 27% przypadków żywych urodzeń jeśli matka była narażona w czasie ciąży na mykofenolan mofetylu, (w porównaniu do 2 -3% żywych urodzeń w całkowitej populacji i około 4 do 5% żywych urodzeń w przypadku pacjentek po przeszczepieniu narządów mięsaszowych leczonych lekami immunosupresyjnymi innymi niż mykofenolan mofetylu).

Po dopuszczeniu produktu do obrotu, u dzieci pacjentek przyjmujących w czasie ciąży mykofenolan w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi zaobserwowano przypadki wrodzonych wad rozwojowych, w tym przypadki licznych wad rozwojowych. Najczęściej zgłaszano następujące wady wrodzone:

- nieprawidłowości ucha (np. nieprawidłowo uformowane lub brak ucha zewnętrznego), zarośnięcie zewnętrznego kanału słuchowego (ucho środkowe);
- wady twarzy, takie jak rozszczep wargi, rozszczep podniebienia, małozuchwie oraz hiperteloryzm oczny;
- nieprawidłowości oka (np. szczelina; *coloboma*);
- wrodzone wady serca, takie jak ubytki przegrody przedsionka i komory,
- wady palców (np. polidaktylia, syndaktylia);
- wady tchawicy i przełyku (np. zarośnięcie przełyku);
- wady układu nerwowego takie jak rozszczep kręgosłupa;
- nieprawidłowości nerek.

Ponadto odnotowano pojedyncze przypadki następujących wad:

- małocze;
- wrodzona torbiel splotu naczyń i tkanki;
- niewykształcenie przegrody przezroczystej;
- niewykształcenie nerwu węchowego.

Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały toksyczne działanie leku na rozród (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Ograniczone dane pokazują, że kwas mykofenolowy przenika do mleka ludzkiego. Ze względu na możliwość wystąpienia poważnych działań niepożądanych wywołanych przez kwas mykofenolowy u dzieci karmionych piersią, stosowanie leczenia jest przeciwwskazane u kobiet karmiących piersią (patrz punkt 4.3).

Mężczyźni

Ograniczone dostępne dane kliniczne nie wskazują na zwiększone ryzyko wad wrodzonych u dziecka ani poronienia po ekspozycji ojca na mykofenolan mofetylu.

MPA ma silne działanie teratogenne. Nie wiadomo, czy MPA jest obecny w nasieniu. Obliczenia dokonane w oparciu o dane pochodzące od zwierząt wykazują, że maksymalna ilość MPA, która może zostać przeniesiona do organizmu kobiety, jest tak mała, że jego działanie jest mało prawdopodobne. W badaniach na zwierzętach wykazano tylko niewielkie genotoksyczne działanie mykofenolanu stosowanego w stężeniach większych niż stężenia uzyskane po podaniu dawek terapeutycznych u ludzi, dlatego nie można całkowicie wykluczyć ryzyka genotoksycznego działania na komórki nasienia.

Z tego względu zaleca się następujące środki ostrożności: seksualnie aktywni mężczyźni lub ich partnerki powinni stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia mężczyzny i przez co najmniej

90 dni po zakończeniu przyjmowania mykofenolanu mofetylu. Mężczyźni w wieku rozrodczym powinni mieć świadomość zagrożeń związanych z poczęciem dziecka i omówić je z wykwalifikowanym personelem medycznym.

Płodność

Mykofenolan mofetylu nie wykazał wpływu na płodność samców szczurów po podaniu doustnej dawki wynoszącej do 20 mg/kg/dobę. Ogólnoustrojowa ekspozycja po podaniu takiej dawki jest 2-3 razy większa niż ekspozycja, do której dochodzi w warunkach klinicznych po podaniu zalecanej dawki 2 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu nerki oraz 1,3-2 razy większa niż ekspozycja, do której dochodzi w warunkach klinicznych po podaniu zalecanej dawki 3 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu serca. W badaniach nad ustaleniem wpływu leku na płodność i reprodukcję u samic szczurów wykazano, że podawanie doustnej dawki leku wynoszącej 4,5 mg/kg/dobę powodowało wystąpienie wad wrodzonych w pierwszym pokoleniu (w tym wrodzonego braku oczu, wrodzonego braku żuchwy, wodogłowia) przy braku objawów toksyczności u matki. Ogólnoustrojowa ekspozycja na lek po podaniu takiej dawki stanowiła około połowę ekspozycji występującej w warunkach klinicznych po podaniu dawki wynoszącej 2 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu nerki i około jednej trzeciej ekspozycji po podaniu dawki wynoszącej 3 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu serca. Nie stwierdzono wpływu na płodność ani rozrodczość matek czy osobników z następnych pokoleń.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Mykofenolan mofetylu wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Leczenie może powodować senność, splątanie, zawroty głowy, drżenie lub hipotensję i dlatego zaleca się pacjentom zachowanie ostrożności podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęstszych i (lub) najcięższych działań niepożądanych związanych z podawaniem mykofenolanu mofetylu w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami należały: biegunka (do 52,6%), leukopenia (do 45,8%), zakażenia bakteryjne (do 39,9%) i wymioty (do 39,1%). Stwierdzono także częstsze występowanie niektórych zakażeń (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane występujące w badaniach klinicznych oraz zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu wymieniono w Tabeli 1 według systemu klasyfikacji układów i narządów MedDRA wraz z podaniem częstości ich występowania. Kategorie częstości opisujące każde działanie niepożądane są zgodne z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Z uwagi na duże różnice częstości występowania konkretnych działań niepożądanych w różnych wskazaniach transplantologicznych, częstość występowania przedstawiono oddzielnie dla pacjentów po transplantacji nerki, wątroby i serca.

Tabela 1 **Działania niepożądane występujące w badaniach dotyczących leczenia mykofenolanem mofetylu u dorosłych i młodzieży lub odnotowane w ramach nadzoru po wprowadzeniu do obrotu**

Działanie niepożądane	Przeszczepienie nerki	Przeszczepienie wątroby	Przeszczepienie serca
Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Częstość występowania	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			
Zakażenia bakteryjne	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Zakażenia grzybicze	Często	Bardzo często	Bardzo często
Zakażenia pierwotniacze	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Zakażenia wirusowe	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)			
Łagodny nowotwór skóry	Często	Często	Często
Chłoniak	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Choroba limfoproliferacyjna	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Nowotwór	Często	Często	Często
Rak skóry	Często	Niezbyt często	Często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
Niedokrwistość	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Wybiórcza aplazja czerwonych krwinek	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Niewydolność szpiku kostnego	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Krwawy wylew podskórny	Często	Często	Bardzo często
Leukocytoza	Często	Bardzo często	Bardzo często
Leukopenia	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Pancytopenia	Często	Często	Niezbyt często
Chłoniak rzekomy	Niezbyt często	Niezbyt często	Często
Małopłytkowość	Często	Bardzo często	Bardzo często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
Kwasica	Często	Często	Bardzo często
Hipercholesterolemia	Bardzo często	Często	Bardzo często
Hiperglikemia	Często	Bardzo często	Bardzo często
Hiperkaliemia	Często	Bardzo często	Bardzo często
Hiperlipidemia	Często	Często	Bardzo często
Hipokalcemia	Często	Bardzo często	Często
Hipokaliemia	Często	Bardzo często	Bardzo często
Hipomagnezemia	Często	Bardzo często	Bardzo często
Hipofosfatemia	Bardzo często	Bardzo często	Często
Hiperurykemia	Często	Często	Bardzo często
Dna moczanowa	Często	Często	Bardzo często
Zmniejszenie masy ciała	Często	Często	Często
Zaburzenia psychiczne			
Stan splątania	Często	Bardzo często	Bardzo często

Działanie niepożądane	Przeszczepienie nerki	Przeszczepienie wątroby	Przeszczepienie serca
Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Częstość występowania	Częstość występowania
Depresja	Często	Bardzo często	Bardzo często
Bezsenna	Często	Bardzo często	Bardzo często
Pobudzenie	Niezbyt często	Często	Bardzo często
Lęk	Często	Bardzo często	Bardzo często
Nietypowe myślenie	Niezbyt często	Często	Często
Zaburzenia układu nerwowego			
Zawroty głowy	Często	Bardzo często	Bardzo często
Ból głowy	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Hipertonia	Często	Często	Bardzo często
Parestezje	Często	Bardzo często	Bardzo często
Senność	Często	Często	Bardzo często
Drżenie	Często	Bardzo często	Bardzo często
Drgawki	Często	Często	Często
Zaburzenia smaku	Niezbyt często	Niezbyt często	Często
Zaburzenia serca			
Tachykardia	Często	Bardzo często	Bardzo często
Zaburzenia naczyniowe			
Nadciśnienie	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Hipotensja	Często	Bardzo często	Bardzo często
Torbiel limfatyczna	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Zakrzepica żylna	Często	Często	Często
Rozszerzenie naczyń	Często	Często	Bardzo często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
Rozstrzenie oskrzeli	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Kaszel	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Duszność	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Choroba śródmiąższowa płuc	Niezbyt często	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
Wysięk opłucnowy	Często	Bardzo często	Bardzo często
Zwłóknienie płuc	Bardzo rzadko	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit			
Uczucie rozdęcia brzucha	Często	Bardzo często	Często
Ból brzucha	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Zapalenie okrężnicy	Często	Często	Często
Zaparcie	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Zmniejszone łaknienie	Często	Bardzo często	Bardzo często
Biegunka	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Niestrawność	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Zapalenie przełyku	Często	Często	Często
Odbijanie ze zwracaniem treści pokarmowej	Niezbyt często	Niezbyt często	Często
Wzdęcia	Często	Bardzo często	Bardzo często
Zapalenie żołądka	Często	Często	Często

Działanie niepożądane	Przeszczepienie nerki	Przeszczepienie wątroby	Przeszczepienie serca
Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Częstość występowania	Częstość występowania
Krwotok z przewodu pokarmowego	Często	Często	Często
Wrzód przewodu pokarmowego	Często	Często	Często
Przerost dziąseł	Często	Często	Często
Niedrożność jelita	Często	Często	Często
Owrodożenie ust	Często	Często	Często
Nudności	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Zapalenie trzustki	Niezbyt często	Często	Niezbyt często
Zapalenie jamy ustnej	Często	Często	Często
Wymioty	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Zaburzenia układu immunologicznego			
Nadwrażliwość	Niezbyt często	Często	Często
Reakcje anafilaktyczne	Nieznana	Nieznana	Nieznana
Hipogammaglobulinemia	Niezbyt często	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			
Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi	Często	Często	Często
Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi	Często	Niezbyt często	Bardzo często
Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	Często	Bardzo często	Bardzo często
Zapalenie wątroby	Często	Bardzo często	Niezbyt często
Hiperbilirubinemia	Często	Bardzo często	Bardzo często
Żółtaczkę	Niezbyt często	Często	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
Trądzik	Często	Często	Bardzo często
Łysienie	Często	Często	Często
Wysypka	Często	Bardzo często	Bardzo często
Przerost skóry	Często	Często	Bardzo często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
Bóle stawów	Często	Często	Bardzo często
Oslabienie mięśni	Często	Często	Bardzo często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			
Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Często	Bardzo często	Bardzo często
Zwiększenie stężenia mocznika we krwi	Niezbyt często	Bardzo często	Bardzo często
Krwimocz	Bardzo często	Często	Często
Zaburzenia czynności nerek	Często	Bardzo często	Bardzo często

Działanie niepożądane	Przeszczepienie nerki	Przeszczepienie wątroby	Przeszczepienie serca
Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Częstość występowania	Częstość występowania
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Oslabienie	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Dreszcze	Często	Bardzo często	Bardzo często
Obrzęk	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Przepuklina	Często	Bardzo często	Bardzo często
Złe samopoczucie	Często	Często	Często
Ból	Często	Bardzo często	Bardzo często
Gorączka	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Ostry zespół zapalny związany z hamowaniem syntezy puryn <i>de novo</i>	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często

Opis wybranych działań niepożądanych

Nowotwory

U chorych, u których stosuje się leczenie immunosupresyjne w postaci terapii skojarzonej, w tym mykofenolanem mofetylu, zwiększone jest ryzyko wystąpienia chłoniaków i innych nowotworów, szczególnie skóry (patrz punkt 4.4). Dane 3 letnie na temat bezpieczeństwa stosowania leku u chorych po przeszczepieniu nerki lub serca nie wykazują nieoczekiwanych zmian w częstości występowania nowotworów w stosunku do wyników jednorocznych. Pacjenci po przeszczepieniu wątroby obserwowani byli co najmniej 1 rok lecz krócej niż 3 lata.

Infekcje

U wszystkich pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi jest zwiększone ryzyko wystąpienia zakażeń bakteryjnych, wirusowych i grzybiczych (z których część może prowadzić do zgonu), w tym zakażeń wywołanych przez drobnoustroje oportunistyczne i reaktywacji utajonego zakażenia wirusowego. Ryzyko to zwiększa się w miarę zwiększania całkowitego działania immunosupresyjnego (patrz punkt 4.4). Najcięższymi zakażeniami były: posocznica, zapalenie otrzewnej, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie wsierdza, gruźlica i atypowe zakażenie prątkowe. W kontrolowanych badaniach klinicznych u chorych po przeszczepieniu nerki, serca i wątroby, otrzymujących mykofenolan mofetylu (2 g lub 3 g na dobę) w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi, w czasie co najmniej jednorocznej obserwacji, najczęstszymi infekcjami oportunistycznymi były: zakażenie skóry i śluzówek *Candida*, wiremia i objawowe zakażenie wirusem CMV, zakażenie wirusem *Herpes simplex*. Wiremia i objawowe zakażenie wirusem CMV wystąpiły u 13,5% chorych. U pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi, w tym mykofenolanem mofetylu, zgłaszano przypadki nefropatii związanej z wirusem BK, a także przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) związanej z wirusem JC.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Cytopenie, w tym leukopenia, niedokrwistość, małopłytkowość i pancytopenia, to znane zagrożenia związane ze stosowaniem mykofenolanu mofetylu i mogą one prowadzić lub przyczyniać się do wystąpienia zakażeń i krwotoków (patrz punkt 4.4). Zgłaszano agranulocytozę i neutropenię; dlatego zaleca się regularne monitorowanie pacjentów przyjmujących mykofenolan mofetylu (patrz punkt 4.4). Odnotowano przypadki niedokrwistości aplastycznej i niewydolności szpiku kostnego u pacjentów leczonych mykofenolanem mofetylu, z których część zakończyła się zgonem.

Zgłaszano przypadki wybiórczej aplazji czerwonych krwinek (PRCA) u pacjentów leczonych mykofenolanem mofetylu (patrz punkt 4.4).

U pacjentów leczonych mykofenolanem mofetylu, obserwowano pojedyncze przypadki nieprawidłowej morfologii neutrofilów, w tym nabytą anomalię Pelgera-Hueta. Te zmiany nie są związane z zaburzoną czynnością neutrofilów. Zmiany te mogą sugerować „przesunięcie w lewo” linii dojrzewania neutrofilów w badaniach hematologicznych, co może być błędnie interpretowane jako objaw zakażenia u pacjentów z obniżoną odpornością, takich jak pacjenci, którzy przyjmują mykofenolan mofetylu.

Zaburzenia żołądka i jelit

Najcięższymi zaburzeniami żołądka i jelit były owrzodzenie i krwotok, które są znanymi zagrożeniami związanymi ze stosowaniem mykofenolanu mofetylu. W rejestracyjnych badaniach klinicznych często zgłaszano występowanie wrzodów jamy ustnej, przełyku, żołądka, dwunastnicy i jelit, często powikłanych krwotokiem, a także krwawe wymioty, czarne stolce oraz krwotoczne postaci zapalenia żołądka i okrężnicy. Jednak najczęstszymi zaburzeniami żołądka i jelit były: biegunka, nudności i wymioty. Badanie endoskopowe pacjentów z biegunką związaną ze stosowaniem mykofenolanu mofetylu wykazało pojedyncze przypadki zaniku kosmków jelitowych (patrz punkt 4.4).

Nadwrażliwość

Raportowano reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioruchowy i reakcje anafilaktyczne.

Ciąża, połóg i okres okołoporodowy

Zgłaszano przypadki samoistnego poronienia u pacjentek narażonych na mykofenolan mofetylu, głównie w pierwszym trymestrze ciąży, patrz punkt 4.6.

Zaburzenia wrodzone

Po dopuszczeniu produktu do obrotu, zgłaszano przypadki wad wrodzonych u dzieci pacjentek narażonych na mykofenolan w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi, patrz punkt 4.6.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Zgłaszano pojedyncze przypadki choroby śródmiąższowej płuc i włóknienia płuc u pacjentów leczonych mykofenolanem mofetylu w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi; niektóre z tych przypadków kończyły się zgonem. Pojawiły się również zgłoszenia rozstrzeni płuc u dzieci i dorosłych.

Zaburzenia układu immunologicznego

Zgłaszano przypadki hipogammaglobulinemii u pacjentów przyjmujących mykofenolan mofetylu w połączeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

W badaniach rejestracyjnych bardzo często zgłaszano przypadki obrzęku, w tym obrzęków obwodowych, obrzęków twarzy i moszny. Bardzo często zgłaszano również bóle mięśniowo-szkieletowe, takie jak bóle mięśni oraz ból szyi i pleców.

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu opisywano ostry zespół zapalny związany z hamowaniem syntezy puryn *de novo*, jako paradoksalną reakcję prozapalną związaną ze stosowaniem mykofenolanu mofetylu oraz kwasu mykofenolowego, charakteryzującą się gorączką, bólem stawów, zapaleniem stawów, bólem mięśni oraz podwyższonymi markerami stanu zapalnego. Opublikowane opisy przypadków wskazały na szybką poprawę po odstawieniu produktu leczniczego.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Rodzaj i częstość występowania działań niepożądanych oceniano w długoterminowym badaniu klinicznym, do którego włączono 33 biorców przeszczepów nerek z populacji dzieci i młodzieży w wieku od 3 do 18 lat, którym doustnie podawano mykofenolan mofetylu w dawce 23 mg/kg mc. dwa razy na dobę. Ogólnie profil bezpieczeństwa obserwowany u tych 33 dzieci i młodzieży był podobny do profilu bezpieczeństwa u dorosłych biorców allogenicznych przeszczepów narządów mięsowych.

Podobne obserwacje poczyniono w innym badaniu klinicznym, do którego włączono 100 biorców przeszczepu nerki z populacji dzieci i młodzieży w wieku od 1 roku do 18 lat. Rodzaj i częstość działań niepożądanych u pacjentów, którym doustnie podawano mykofenolan mofetylu w dawce 600 mg/m² pc., maksymalnie 1 g/m² pc. dwa razy na dobę, były porównywalne z rodzajem i częstością działań niepożądanych obserwowanych u dorosłych pacjentów, którym podawano mykofenolan mofetylu w dawce 1 g dwa razy na dobę. Podsumowanie częściej występujących działań niepożądanych przedstawiono w tabeli 2 poniżej:

Tabela 2 Podsumowanie działań niepożądanych obserwowanych częściej w badaniu oceniającym mykofenolan mofetylu u 100 pacjentów pediatrycznych po przeszczepieniu nerki (dawkowanie ustalone w oparciu o wiek/powierzchnię ciała [600 mg/m² pc., do 1 g/m² BID.]

Działanie niepożądane (MedDRA)	<6 lat (n=33)	6-11 lat (n=34)	12-18 lat (n=33)
Klasyfikacja układów i narządów			
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często (48,5%)	Bardzo często (44,1%)	Bardzo często (51,5%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
Leukopenia	Bardzo często (30,3%)	Bardzo często (29,4%)	Bardzo często (12,1%)
Niedokrwistość	Bardzo często (51,5%)	Bardzo często (32,4%)	Bardzo często (27,3%)
Zaburzenia żołądka i jelit			
Biegunka	Bardzo często (87,9%)	Bardzo często (67,6%)	Bardzo często (30,3%)
Wymioty	Bardzo często (69,7%)	Bardzo często (44,1%)	Bardzo często (36,4%)

Na podstawie ograniczonych danych dla podzbioru (tj. 33 ze 100 pacjentów) stwierdzono większą częstość występowania ciężkiej biegunki (często, 9,1%) oraz kandydozy śluzówkowo-skórnej (bardzo często, 21,2%) u dzieci w wieku poniżej 6 lat w porównaniu z kohortą starszych dzieci i młodzieży, w której nie zgłoszono żadnego przypadku ciężkiej biegunki (0,0%), a kandydoza śluzówkowo-skórna występowała często (7,5%).

Przegląd dostępnego piśmiennictwa medycznego dotyczącego biorców przeszczepów wątroby i serca z populacji dzieci i młodzieży wykazuje, że rodzaj i częstość zgłaszanych działań niepożądanych są zgodne z tymi obserwowanymi u dzieci i młodzieży oraz u dorosłych po transplantacji nerki.

Bardzo ograniczone dane z okresu po wprowadzeniu do obrotu wskazują na większą częstość występowania następujących działań niepożądanych u pacjentów w wieku poniżej 6 lat w porównaniu ze starszymi pacjentami (patrz punkt 4.4):

- chłoniaki i inne nowotwory złośliwe, szczególnie potransplantacyjna choroba limfoproliferacyjna u pacjentów po przeszczepieniu serca
- zaburzenia krwi i układu chłonnego, w tym niedokrwistość i neutropenia u pacjentów po przeszczepieniu serca w wieku poniżej 6 lat w porównaniu ze starszymi pacjentami oraz w porównaniu z dziećmi i młodzieżą z grupy biorców przeszczepów wątroby/nerek
- zaburzenia żołądkowo-jelitowe, w tym biegunka i wymioty.

Pacjenci w wieku poniżej 2 lat po przeszczepieniu nerki mogą być bardziej narażeni na zakażenia i zdarzenia w obrębie układu oddechowego w porównaniu ze starszymi pacjentami. Jednak dane te należy interpretować ostrożnie z uwagi na bardzo ograniczoną liczbę zgłoszeń po wprowadzeniu do obrotu dotyczących tych samych pacjentów cierpiących na wiele zakażeń.

W razie wystąpienia działań niepożądanych można rozważyć czasowe zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia, jeśli będzie to konieczne klinicznie.

Osoby w podeszłym wieku

Osoby w podeszłym wieku (≥ 65 lat) zazwyczaj są narażone na zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych leku z powodu immunosupresji. U osób w podeszłym wieku, u których mykofenolan mofetylu stanowi składową złożonego schematu immunosupresji, może być znacznie zwiększone, w porównaniu z młodszymi chorymi, ryzyko wystąpienia pewnych zakażeń (w tym narządowej postaci zakażenia wirusem CMV), krwawienia z przewodu pokarmowego oraz obrzęku płuc.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Z badań klinicznych oraz z doświadczeń po wprowadzeniu leku na rynek otrzymano zgłoszenia przedawkowania mykofenolanu mofetylu. W ogromnej większości tych przypadków nie raportowano zdarzeń niepożądanych lub były one zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa produktu leczniczego i miały korzystny wynik. Jednak po wprowadzeniu do obrotu stwierdzono pojedyncze poważne przypadki, w tym przypadki śmiertelne.

Należy spodziewać się, że przedawkowanie mykofenolanu mofetylu może powodować nadmierne hamowanie czynności układu immunologicznego oraz zwiększać wrażliwość na infekcje i powodować hamowanie czynności szpiku kostnego (patrz punkt 4.4). W razie rozwinięcia się neutropenii, powinno się przerwać podawanie mykofenolanu mofetylu lub zmniejszyć jego dawkę (patrz punkt 4.4).

Nie należy się spodziewać, że za pomocą hemodializy można usunąć klinicznie znaczne ilości MPA i MPAG. Środki wiążące kwasy żółciowe, np. cholestyramina, mogą usunąć MPA poprzez zmniejszanie krążenia jelitowo-wątrobowego leku (patrz punkt 5.2).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, ATC kod L04AA06

Mechanizm działania

Mykofenolan mofetylu jest 2-morfolinoetylowym estrem MPA. MPA jest selektywnym, niekompetycyjnym i odwracalnym inhibitorem IMPDH, dlatego hamuje syntezę *de novo* nukleotydów guaninowych bez wbudowywania się w strukturę DNA. Proliferacja limfocytów T oraz B jest wybitnie uzależniona od syntezy puryn *de novo*, podczas gdy komórki innego typu dysponują alternatywnymi drogami syntezy. Dlatego MPA wywiera silniejsze działanie cytostatyczne na limfocyty niż na inne komórki.

Oprócz hamowania IMPDH, która skutkuje deprywacją limfocytów, MPA wpływa również na komórkowe punkty kontrolne odpowiedzialne za programowanie metaboliczne limfocytów. Wykazano, że przy użyciu ludzkich limfocytów T CD4+ MPA przesuwaa aktywność transkrypcyjną w limfocytach ze stanu proliferacyjnego do procesów katabolicznych istotnych dla metabolizmu i przeżycia. Prowadzi to do stanu anergii limfocytów T, w którym komórki przestają reagować na swój swoisty antygen.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym mykofenolan mofetylu podlega szybkiemu i prawie całkowitemu wchłanianiu, a następnie całkowicie metabolizowany jest do aktywnego metabolitu, MPA. Hamowanie ostrego odrzucania przeszczepionej nerki dowodzi, że immunosupresyjne działanie mykofenolanu mofetylu jest skorelowane ze stężeniem MPA. Średnia biodostępność podanego doustnie mykofenolanu mofetylu, mierzona wartością pola pod krzywą (AUC) dla MPA wynosi 94% w stosunku do mykofenolanu mofetylu podanego dożylnie. Spożywany jednocześnie pokarm nie ma wpływu na stopień wchłaniania (AUC dla MPA) mykofenolanu mofetylu, podawanego w dawce 1,5 g dwa razy na dobę u pacjentów po przeszczepieniu nerki. Jednak maksymalne stężenie MPA (MPA C_{max}) zmniejszone jest o 40% w obecności pokarmu. Po podaniu doustnym nie jest możliwe oznaczenie stężenia mykofenolanu mofetylu w osoczu.

Dystrybucja

W wyniku krążenia jelitowo-wątrobowego, po około 6-12 godzinach od momentu podania leku zwykle występuje drugi szczyt stężenia MPA w osoczu. Wartość AUC dla MPA zmniejsza się o około 40% w przypadku jednoczesnego podawania cholestyraminy (4 g 3 razy na dobę), wskazuje to na znaczący udział krążenia jelitowo-wątrobowego.

MPA w klinicznie istotnych stężeniach wiąże się z albuminami osocza w 97%.

We wczesnym okresie po transplantacji (<40 dni po przeszczepieniu) u chorych po przeszczepieniu nerki, serca lub wątroby średnie wartości AUC dla MPA są o około 30% mniejsze i wartości C_{max} o około 40% mniejsze w porównaniu do późnego okresu po transplantacji (3-6 miesięcy po przeszczepieniu).

Metabolizm

MPA jest metabolizowany głównie przy udziale glukuronylotransferazy (izoforma UGT1A9) do nieaktywnego farmakologicznie fenolowego glukuronidu MPA (MPAG). *In vivo*, MPAG jest

ponownie przekształcany do wolnego MPA w trakcie krążenia jelitowo-wątrobowego. Powstają również niewielkie ilości acyloglukuronidu (AcMPAG). AcMPAG jest farmakologicznie aktywny i prawdopodobnie odpowiada za niektóre działania niepożądane mykofenolanu mofetylu (biegunka, leukopenia).

Eliminacja

Lek jest wydalany w niewielkich ilościach (<1% dawki) jako MPA w moczu. Doustne podanie mykofenolanu mofetylu znakowanego radioizotopem nastąpiło jego całkowite wydalenie, 93% podanej dawki wydalone zostało w moczu, a 6% z kałem. Większa część (około 87%) podanej dawki wydala się w moczu w postaci MPAG.

MPA i MPAG w stężeniach stwierdzanych w warunkach klinicznych nie są usuwane za pomocą hemodializy. Jednak, gdy stężenie MPAG w osoczu jest duże (>100 µg/ml), niewielkie ilości MPAG są usuwane. Poprzez wpływ na recyrkulację jelitowo-wątrobową leku, sekwestranty kwasów żółciowych, takie jak, cholestyramina, zmniejszają MPA AUC (patrz punkt 4.9).

Rozmieszczenie MPA w organizmie zależy od wielu transporterów. W rozmieszczaniu MPA włączone są polipeptydy transportujące aniony organiczne (OATPs) oraz białko 2 oporności wielolekowej (MRP2); izoformy OATP, MRP2 oraz białko oporności raka piersi (BCRP) są transporterami związanymi z wydzielaniem glukuronidów z kwasami żółciowymi. Białko 1 oporności wielolekowej (MDR1) może również brać udział w transporcie MPA, ale jego udział wydaje się ograniczony do procesu wchłaniania. W nerce, MPA i jego metabolity mogą wchodzić w silną interakcję z nerkowymi transporterami anionów organicznych.

Krążenie jelitowo-wątrobowe utrudnia dokładne określenie parametrów dystrybucji MPA, stąd też można wskazać jedynie wartości pozorne. U zdrowych ochotników i pacjentów z chorobą autoimmunologiczną obserwowano przybliżone wartości klirensu wynoszące odpowiednio 10,6 l/h i 8,27 l/h oraz wartości okresu półtrwania wynoszące 17 godzin. U pacjentów po przeszczepieniu średnie wartości klirensu były większe (zakres 11,9-34,9 l/h), a średnie wartości okresu półtrwania krótsze (5-11 godzin), przy czym różnica między pacjentami po przeszczepieniu nerki, wątroby lub serca była niewielka. U poszczególnych pacjentów te parametry eliminacji różnią się w zależności od rodzaju stosowanego jednocześnie leczenia innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi, czasu po transplantacji, stężenia albumin w osoczu i czynności nerek. Czynniki te wyjaśniają, dlaczego obserwuje się zmniejszoną ekspozycję na mykofenolan, gdy mykofenolan mofetylu jest podawany jednocześnie z cyklosporyną (patrz punkt 4.5) i dlaczego stężenia w osoczu mają tendencję do zwiększania się w czasie w porównaniu do tego, co obserwuje się bezpośrednio po transplantacji.

Szczególne populacje pacjentów

Zaburzenie czynności nerek

W badaniu dotyczącym podania pojedynczej dawki leku (każda grupa liczyła 6 osób), średnia osoczowa wartość AUC dla MPA stwierdzana u chorych z ciężkimi przewlekłymi zaburzeniami czynności nerek (przesączanie kłębuszkowe <25 ml/min / 1,73 m²) była o 28-75% większa w porównaniu ze średnimi wartościami obserwowanymi u zdrowych ochotników lub chorych z mniejszym zaburzeniem czynności nerek. Średnia wartość AUC dla MPAG po podaniu pojedynczej dawki leku była u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek 3-6 razy większa niż u osób z łagodnym zaburzeniem czynności nerek lub u zdrowych ochotników, co wynika z nerkowej drogi eliminacji MPAG. Nie prowadzono badań dotyczących podawania wielokrotnych dawek mykofenolanu mofetylu chorym z ciężkimi przewlekłymi zaburzeniami czynności nerek. Brak danych dotyczących pacjentów po przeszczepieniu serca lub wątroby z ciężkimi przewlekłymi zaburzeniami czynności nerek.

Opóźniona czynność nerki przeszczepionej

U chorych, u których podjęcie czynności przez przeszczepioną nerkę było opóźnione, średnia wartość AUC_{0-12 h} dla MPA była porównywalna z wartością stwierdzaną u pacjentów bez opóźnionej czynności przeszczepu. Średnia osoczowa wartość AUC_{0-12 h} dla MPAG była u nich 2-3 razy większa

niż u chorych, u których nie stwierdzono opóźnionej czynności przeszczepu. Możliwe jest przejściowe zwiększenie wolnej frakcji oraz stężenia osocznego MPA u chorych z opóźnioną czynnością przeszczepionej nerki. Wydaje się, że nie ma potrzeby zmiany dawkowania mykofenolanu mofetylu.

Zaburzenie czynności wątroby

U ochotników z alkoholową marskością wątroby, uszkodzenie miększu tego narządu nie miało istotnego wpływu na proces wątrobowego sprzęgania MPA z kwasem glukuronowym. Wpływ choroby wątroby na przebieg tego procesu zależy prawdopodobnie od rodzaju schorzenia. Choroba wątroby z dominującym uszkodzeniem dróg żółciowych, taka jak pierwotna marskość żółciowa, może wykazywać odmienny wpływ.

Dzieci i młodzież

U 33 pediatrycznych biorców allogenicznych przeszczepów nerek ustalono, że dawką, po której przewidywano uzyskanie AUC_{0-12h} MPA najbardziej zbliżone do ekspozycji docelowej wynoszącej 27,2 h·mg/l, było 600 mg/m² pc. oraz że dawki obliczane w oparciu o wyliczaną pc. ograniczały zmienność międzysobniczą (współczynnik zmienności (CV)) o około 10%. Dlatego preferuje się ustalanie dawki raczej w oparciu o pc. niż o masę ciała.

Parametry farmakokinetyczne oceniono u maksymalnie 55 pacjentów po przeszczepieniu nerki (w wieku od 1 roku do 18 lat), którzy otrzymywali 600 mg/m², maksymalnie 1 g/m² mykofenolanu mofetylu doustnie dwa razy na dobę. Po takiej dawce osiągnięto wartości AUC dla MPA podobne do obserwowanych u pacjentów dorosłych po przeszczepieniu nerki, którzy otrzymywali mykofenolan mofetylu w dawce 1 g dwa razy na dobę we wczesnym i późnym okresie po przeszczepie, zgodnie z informacjami podanymi w Tabeli 3 poniżej. Wartości AUC dla MPA w tej grupie wiekowej dzieci i młodzieży były podobne we wczesnym i późnym okresie po przeszczepie.

W przypadku pediatrycznych biorców przeszczepów wątroby przeprowadzono otwarte badanie bezpieczeństwa, tolerancji i farmakokinetyki mykofenolanu mofetylu podawanego doustnie, z udziałem 7 pacjentów, u których możliwe było dokonanie oceny i którzy jednocześnie otrzymywali leczenie cyklosporyną i kortykosteroidem. Oszacowano dawkę, po której przewidywano uzyskanie ekspozycji 58 h·mg/l w stabilnym okresie po transplantacji. Średnia $\pm$ SD AUC_{0-12} (skorygowana względem dawki 600 mg/m² pc.) wyniosła 47,0 $\pm$ 21,8 h·mg/l, skorygowane C_{max} wyniosło 14,5 $\pm$ 4,21 mg/l, a mediana czasu do osiągnięcia stężenia maksymalnego wyniosła 0,75 h. Dlatego, aby osiągnąć w badanej populacji docelową wartość AUC_{0-12} wynoszącą 58 h·mg/l w późnym okresie po transplantacji konieczne byłoby zastosowanie dawki z zakresu 740-806 mg/m² pc. dwa razy na dobę.

Porównanie wartości AUC MPA znormalizowanych względem dawki (600 mg/m² pc.) u 12 biorców przeszczepów nerek z populacji dzieci w wieku poniżej 6 lat po 9 miesiącach od transplantacji z analogicznymi wartościami u 7 pediatrycznych biorców przeszczepów wątroby [mediana wieku 17 miesięcy (zakres: 10-60 miesięcy w chwili włączenia do badania)] po 6 miesiącach i po okresie potransplantacyjnym wykazało, że dla takiej samej dawki wartości AUC były średnio o 23% mniejsze u pediatrycznych biorców przeszczepów wątroby niż u pediatrycznych biorców przeszczepów nerek. Jest to zgodne z potrzebą stosowania większych dawek u dorosłych biorców przeszczepów wątroby niż u dorosłych biorców przeszczepów nerek, aby osiągnąć taką samą ekspozycję.

U dorosłych biorców przeszczepów, którym podano takie same dawki mykofenolanu mofetylu, występuje podobna ekspozycja na MPA wśród biorców przeszczepów nerek i biorców przeszczepów serca. Zgodnie z ustalonym podobieństwem w ekspozycji na MPA pomiędzy pediatrycznymi i dorosłymi biorcami przeszczepów nerek po zastosowaniu dawek zalecanych dla każdej z tych grup, istniejące dane pozwalają wnioskować, że ekspozycja na MPA po zastosowaniu zalecanego dawkowania będzie podobna u pediatrycznych biorców przeszczepu serca i u dorosłych biorców przeszczepu serca.

Tabela 3 Średnie wyliczone parametry farmakokinetyki MPA według wieku i czasu po przeszczepieniu (nerki)

Grupa wiekowa (n)		Skorygowane C_{max} mg/l ^A średnia $\pm$ SD	Skorygowane AUC_{0-12} h·mg/l średnia $\pm$ SD (CI) ^A
7. doba			
<6 lat	(17)	13,2 $\pm$ 7,16	27,4 $\pm$ 9,54 (22,8-31,9)
6 - <12 lat	(16)	13,1 $\pm$ 6,30	33,2 $\pm$ 12,1 (27,3-39,2)
12-18 lat	(21)	11,7 $\pm$ 10,7	26,3 $\pm$ 9,14 (22,3-30,3) ^D
Wartość p ^B		-	-
<2 lat ^C	(6)	10,3 $\pm$ 5,80	22,5 $\pm$ 6,68 (17,2-27,8)
>18 lat	(141)		27,2 $\pm$ 11,6
Miesiąc 3.			
<6 lat	(15)	22,7 $\pm$ 10,1	49,7 $\pm$ 18,2
6 - <12 lat	(14) ^E	27,8 $\pm$ 14,3	61,9 $\pm$ 19,6
12-18 lat	(17)	17,9 $\pm$ 9,57	53,6 $\pm$ 20,2 ^F
Wartość p ^B		-	-
<2 lat ^C	(4)	23,8 $\pm$ 13,4	47,4 $\pm$ 14,7
>18 lat	(104)		50,3 $\pm$ 23,1
Miesiąc 9.			
<6 lat	(12)	30,4 $\pm$ 9,16	60,9 $\pm$ 10,7
6 - <12 lat	(11)	29,2 $\pm$ 12,6	66,8 $\pm$ 21,2
12-18 lat	(14)	18,1 $\pm$ 7,29	56,7 $\pm$ 14,0
Wartość p ^B		0,004	-
<2 lat ^C	(4)	25,6 $\pm$ 4,25	55,8 $\pm$ 11,6
>18 lat	(70)		53,5 $\pm$ 18,3

AUC_{0-12h} = pole pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu dla zakresu czasu od 0 h do 12 h; CI=przedział ufności; C_{max} =stężenie maksymalne; MPA=kwas mykofenolowy; SD=odchylenie standardowe; n = liczba pacjentów; y=rok.

^A W pediatrycznych grupach wiekowych C_{max} i AUC_{0-12h} zostały skorygowane do dawki 600 mg/m² pc. (95% przedziały ufności (CI) wyłącznie dla AUC_{0-12h} w 7. dobie); w grupie dorosłych AUC_{0-12h} zostało skorygowane do dawki 1 g.

^B Wartość p odpowiada połączonej wartości p dla trzech głównych pediatrycznych grup wiekowych i została odnotowana wyłącznie, jeśli jest istotna (p <0,05).

^C Grupa <2 lat jest podzbiorem grupy dzieci w wieku <6 lat: nie przeprowadzono porównań statystycznych.

^D n=20.

^E Dane dla jednego pacjenta były niedostępne z powodu błędów pobrania próbki.

^F n=16.

Osoby w podeszłym wieku

Nie stwierdzono zmian w farmakokinetyce mykofenolanu mofetylu ani jego metabolitów u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) w porównaniu z młodszymi pacjentami po transplantacji.

Pacjentki przyjmujące doustne środki antykoncepcyjne

Przeprowadzono badanie, w którym 18 kobietom niepoddanym zabiegom transplantacji (nieotrzymującym innych leków immunosupresyjnych) podano jednocześnie mykofenolan mofetylu (1 g dwa razy na dobę) oraz doustny złożony środek antykoncepcyjny, zawierający etynyloestradiol (od 0,02 mg do 0,04 mg), lewonorgestrel (od 0,05 mg do 0,20 mg), dezogestrel (0,15 mg) lub gestoden (od 0,05 mg do 0,10 mg). Przez kolejne 3 cykle menstruacyjne mykofenolan mofetylu nie wpływał w sposób istotny klinicznie na hamowanie owulacji przez doustne środki antykoncepcyjne. Stężenia LH, FSH oraz progesteronu w surowicy nie zostały znacząco zmienione. Jednoczesne stosowanie mykofenolanu mofetylu nie wpływało w stopniu istotnym klinicznie na farmakokinetykę doustnych środków antykoncepcyjnych (patrz także punkt 4.5).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach eksperymentalnych mykofenolan mofetylu nie wykazywał działania rakotwórczego. Ogólna ekspozycja na lek (AUC lub C_{max}), na którą narażone były zwierzęta po podaniu największej z dawek stosowanych w badaniach nad kancerogennym wpływem leku, była od 2 - 3 razy większa od ekspozycji pacjentów po przeszczepieniu nerki po podaniu zalecanej dawki stosowanej w warunkach klinicznych (2 g na dobę) oraz od 1,3 - 2 razy większa od ekspozycji pacjentów po przeszczepieniu serca po podaniu zalecanej dawki stosowanej w warunkach klinicznych (3 g na dobę).

Dwa testy genotoksyczności (*in vitro* – na komórkach chłoniaka mysiego oraz *in vivo* – test mikrojąderkowy na komórkach szpiku myszy) wykazały zdolność mykofenolanu mofetylu do wywoływania aberracji chromosomowych. Efekty te mogą być związane z farmakodynamicznym działaniem mykofenolanu mofetylu tzn. z jego hamującym wpływem na syntezę nukleotydów we wrażliwych komórkach. Inne testy *in vitro* do wykrywania mutacji genowych nie wykazały działania genotoksycznego.

W badaniach nad teratogennością (szczury oraz króliki) obumarcie i resorpcja płodu oraz wady wrodzone występowały u szczurów po podaniu dawki wynoszącej 6 mg/kg/dobę (wrodzony brak oczu, wrodzony brak żuchwy oraz wodogłowie) a u królików dawki wynoszącej 90 mg/kg/dobę (wrodzone wady układu sercowo-naczyniowego oraz nerek; takie jak: ektopia serca, ektopia nerek, przepuklina przeponowa i pępkowa) przy braku objawów toksycznych u matki. Ogólna ekspozycja na lek po podaniu tych dawek jest w przybliżeniu równa lub nieco mniejsza od połowy ekspozycji występującej w warunkach klinicznych po podaniu dawki wynoszącej 2 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu nerki oraz jest w przybliżeniu równa jednej trzeciej ekspozycji występującej w warunkach klinicznych po podaniu dawki wynoszącej 3 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu serca (patrz punkt 4.6).

W badaniach nad toksycznością mykofenolanu mofetylu prowadzonych na szczurach, myszach, psach i małpach stwierdzono, że w pierwszym rzędzie uszkodzeniu ulegały układy krwiotwórczy i limfatyczny. Działanie takie występowało przy ogólnej ekspozycji równej lub mniejszej niż obserwowana w warunkach klinicznych po podaniu leku w zalecanej dawce 2 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu nerki. Objawy ze strony przewodu pokarmowego u psów występowały przy ekspozycji równej lub mniejszej od ekspozycji stwierdzanej w warunkach klinicznych po podaniu zalecanej dawki leku. Objawy ze strony przewodu pokarmowego i nerek wynikające z odwodnienia obserwowano również u małp po podaniu największej dawki leku (ogólna ekspozycja równa lub większa od ekspozycji klinicznej). Profil działań toksycznych mykofenolanu mofetylu stwierdzonych w badaniach na zwierzętach jest zgodny z profilem zdarzeń niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych, które obecnie dostarczają bardziej istotnych danych o bezpieczeństwie stosowania produktu w populacji pacjentów (patrz punkt 4.8).

Ocena ryzyka dla środowiska

Badania oceniające ryzyko dla środowiska wykazały, że substancja czynna, MPA, może stwarzać ryzyko dla wód gruntowych w mechanizmie filtracji brzegowej.

6. DANE FARMACEUTYCZNE:

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

CellCept kapsułki

skrobia kukurydziana żelowana
kroskarmeloza sodowa
poliwidon (K-90)
magnezu stearynian

Otoczki kapsułek

żelatyna
indygokarmin (E132)
żelaza tlenek żółty (E172)
żelaza tlenek czerwony ((E172)
tytanu dwutlenek (E171)
żelaza tlenek czarny (E172)
potasu wodorotlenek
szelak.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/aluminium

CellCept kapsułki 250 mg:

1 opakowanie zawiera 100 kapsułek (w blisterach po 10 sztuk)

1 opakowanie zawiera 300 kapsułek (w blisterach po 10 sztuk)

opakowania zbiorcze zawierają 300 kapsułek (3 opakowania po 100 sztuk)

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Ten produkt leczniczy może stanowić zagrożenie dla środowiska (patrz punkt 5.3). Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/005/001 CellCept (100 kapsułek)

EU/1/96/005/003 CellCept (300 kapsułek)

EU/1/96/005/007 CellCept (opakowanie zbiorcze 300 (3x100) kapsułek)

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 lutego 1996

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13 marca 2006

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CellCept 500 mg proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda fiolka zawiera 500 mg mykofenolanu mofetylu (w postaci chlorowodorku).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji

Proszek o barwie białej do białawej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy CellCept 500 mg proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji jest wskazany w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami w profilaktyce ostrego odrzucania przeszczepów u dorosłych biorców allogenicnych przeszczepów nerek lub wątroby.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinien rozpoczynać i kontynuować lekarz doświadczony w prowadzeniu pacjentów po przeszczepieniu narządów.

UWAGA: PRODUKTU LECZNICZEGO CELLCEPT W POSTACI ROZTWORU DO PODAWANIA DOŻYLNIEGO NIGDY NIE WOLNO PODAWAĆ W SZYBKIM WSTRZYKNIĘCIU ANI W BOLUSIE.

Dawkowanie

Produkt leczniczy CellCept 500 mg proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji jest alternatywną postacią dla formy doustnej (kapsułki, tabletki oraz proszku do sporządzania zawiesiny doustnej) i może być podawany choremu przez okres do 14 dni. Pierwszą dawkę produktu leczniczego CellCept (mykofenolan mofetylu) 500 mg proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji należy podać choremu w ciągu 24 godzin po transplantacji.

Dorośli

Przeszczepienie nerki

Dawka mykofenolanu mofetylu do infuzji zalecana u pacjentów po przeszczepieniu nerki wynosi 1 g dwa razy na dobę (dawka dobową 2 g).

Przeszczepienie wątroby

Dawka zalecana mykofenolanu mofetylu podawanego dożylnie u pacjentów po przeszczepieniu wątroby wynosi 1 g dwa razy na dobę (dawka dobową 2 g). Przez pierwsze 4 dni po transplantacji wątroby należy kontynuować podawanie dożylnej postaci mykofenolanu mofetylu, wprowadzając postać doustną mykofenolanu mofetylu, gdy tylko będzie to tolerowane. Zalecana dawka doustna mykofenolanu mofetylu u pacjentów po przeszczepieniu wątroby wynosi 1,5 g dwa razy na dobę (dawka dobową 3 g).

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność mykofenolanu mofetylu do infuzji u dzieci nie zostały ustalone. Niedostępne są dane dotyczące farmakokinetyki mykofenolanu mofetylu podawanego w infuzji u pacjentów po przeszczepieniu nerki lub wątroby. Z tego względu wskazania do stosowania u dzieci dotyczą wyłącznie doustnych postaci produktów zawierających mykofenolan mofetylu.

Stosowanie w szczególnych populacjach

Osoby w podeszłym wieku

Zalecana dawka wynosząca 1 g dwa razy na dobę u pacjentów po przeszczepieniu nerki lub wątroby odpowiednia jest również dla pacjentów w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów po przeszczepieniu nerek z ciężkimi przewlekłymi zaburzeniami czynności nerek (przesączanie kłębuszkowe $< 25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), poza okresem bezpośrednio po przeszczepieniu nerki, należy unikać podawania dawki większej niż 1 g dwa razy na dobę. Chorych tych należy także uważnie obserwować. U pacjentów, u których podjęcie czynności przez przeszczepiony narząd opóźnia się, nie jest wymagana zmiana dawkowania leku (patrz punkt 5.2). Brak danych dotyczących pacjentów po przeszczepieniu wątroby z ciężkimi, przewlekłymi zaburzeniami czynności nerek.

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby

Nie ma potrzeby zmiany dawkowania leku u pacjentów z ciężkim uszkodzeniem miększu wątroby.

Stosowanie podczas epizodu ostrego odrzucania

Dorośli

Kwas mykofenolowy (MPA) jest aktywnym metabolitem mykofenolanu mofetylu. Odrzucanie przeszczepionej nerki nie powoduje zmian farmakokinetyki MPA; nie jest wymagane zmniejszenie dawki ani przerwanie leczenia. Brak danych dotyczących farmakokinetyki podczas odrzucania przeszczepionej wątroby.

Dzieci i młodzież

Nie ma dostępnych danych dotyczących leczenia pierwszego epizodu odrzucania lub opornego na leczenie odrzucania przeszczepu u dzieci i młodzieży będących biorcami przeszczepów.

Sposób stosowania

Po przygotowaniu roztworu leku o stężeniu wynoszącym 6 mg/ml, mykofenolan mofetylu 500 mg proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji należy podać w powolnym wlewie dożylnym, trwającym 2 godziny. Roztwór może być podany do żyły obwodowej lub centralnej (patrz punkt 6.6).

Zalecane środki ostrożności podczas obchodzenia się z produktem leczniczym lub jego podawania

Ze względu na wykazane u szczurów i królików teratogenne działanie mykofenolanu mofetylu, należy unikać bezpośredniego kontaktu skóry lub błon śluzowych z suchym proszkiem lub przygotowanym roztworem mykofenolanu mofetylu 500 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji. Jeżeli dojdzie do takiego kontaktu, należy dokładnie umyć skórę wodą z mydłem, oczy należy przemyć zwykłą wodą.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji i rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- Produktu leczniczego CellCept nie należy podawać pacjentom z nadwrażliwością na mykofenolan mofetylu, kwas mykofenolowy lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. Obserwowano występowanie reakcji nadwrażliwości na ten produkt leczniczy (patrz punkt 4.8).
- Leczenie nie powinno być stosowane u pacjentów z uczuleniem na polisorbat 80.
- Leczenie nie powinno być stosowane przez kobiety w wieku rozrodczym, które nie stosują metod antykoncepcyjnych o wysokiej skuteczności (patrz punkt 4.6).
- Nie można rozpocząć leczenia u kobiety w wieku rozrodczym bez uzyskania wyniku testu ciążowego, aby wykluczyć niezamierzone stosowanie leku podczas ciąży (patrz punkt 4.6).
- Leczenia nie należy stosować podczas ciąży, chyba że nie ma odpowiedniej innej metody zapobiegania odrzucaniu przeszczepu (patrz punkt 4.6).
- Leczenia nie należy stosować u kobiet karmiących piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nowotwory

U pacjentów, u których stosuje się leczenie immunosupresyjne w postaci terapii skojarzonej, w tym produktem leczniczym CellCept, zwiększone jest ryzyko rozwoju chłoniaków i innych nowotworów, szczególnie skóry (patrz punkt 4.8). Ryzyko wystąpienia choroby nowotworowej wydaje się bardziej związane z intensywnością i długim czasem leczenia niż z podawaniem określonego leku. Głównym zaleceniem służącym zmniejszeniu ryzyka nowotworu skóry jest ograniczenie narażenia jej na działanie promieni słonecznych i UV dzięki stosowaniu odzieży ochronnej oraz filtrów przeciwsłonecznych o wysokim wskaźniku ochrony.

Zakażenia

U pacjentów leczonych immunosupresyjnie, także mykofenolanem mofetylu, stwierdzono zwiększone ryzyko zakażeń oportunistycznych (bakteryjnych, grzybiczych, wirusowych oraz pasożytniczych), zakażeń zakończonych zgonem oraz sepsy (patrz punkt 4.8). Te zakażenia obejmują reaktywację latentnych zakażeń wirusowych, takich jak reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C oraz zakażeń wywołanych przez poliomawirusy (nefropatia związana z wirusem BK, postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa PML związana z wirusem JC). Zgłaszano przypadki reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C u będących nosicielami pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi. Wymienione powyżej zakażenia są często związane z dużym całkowitym obciążeniem immunosupresyjnym i mogą prowadzić do ciężkich lub zagrażających życiu stanów, które lekarz powinien uwzględnić w diagnostyce różnicowej u pacjentów leczonych immunosupresyjnie, u których stwierdzono pogarszającą się czynność nerek lub objawy neurologiczne. Kwas mykofenolowy działa cytostatycznie na limfocyty B i T, dlatego może wystąpić ciężki przebieg zakażenia COVID-19 i należy rozważyć odpowiednie postępowanie kliniczne.

Zgłaszano przypadki hipogammaglobulinemii związane z nawracającymi zakażeniami u pacjentów przyjmujących mykofenolan mofetylu w połączeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi. W kilku z tych przypadków, zmiana mykofenolanu mofetylu na inny alternatywny lek immunosupresyjny skutkowałą normalizacją wartości IgG. U pacjentów przyjmujących mykofenolan mofetylu, u których pojawiają się nawracające infekcje, należy mierzyć poziom immunoglobulin. W przypadkach utrzymujących się klinicznie znaczących hipogammaglobulinemii, należy rozważyć odpowiednie postępowanie kliniczne, mając na uwadze silny wpływ cytostatyczny kwasu mykofenolowego na limfocyty T i B.

Opublikowano zgłoszenia rozstrzeni oskrzeli u dorosłych i dzieci, otrzymujących mykofenolan mofetylu w połączeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi. W kilku z tych przypadków, zmiana mykofenolanu mofetylu na inny alternatywny lek immunosupresyjny, skutkowała poprawą w zakresie objawów oddechowych. Ryzyko rozstrzeni oskrzeli może być związane z hipogammaglobulinemią lub bezpośrednim wpływem na płuco. Zgłaszano również pojedyncze przypadki śródmiąższowej choroby płuc i zwłóknienia płuc, niektóre z nich zakończyły się zgonem (patrz punkt 4.8). Zaleca się przebadanie pacjentów, u których rozwijają się utrzymujące się objawy ze strony płuc, takie jak kaszel i duszność.

Krew i układ odpornościowy

Pacjentów otrzymujących mykofenolan mofetylu należy monitorować w kierunku neutropenii, która może być związana z samym leczeniem, lekami towarzyszącymi, zakażeniami wirusowymi lub wynikać ze współistnienia tych czynników. Pacjenci leczeni mykofenolanem mofetylu w pierwszym miesiącu powinni mieć wykonywane pełne badanie morfologiczne krwi raz w tygodniu, w drugim i trzecim miesiącu leczenia dwa razy na miesiąc, a następnie raz w miesiącu, aż do końca pierwszego roku. W razie wystąpienia neutropenii (bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$), może być właściwe przerwanie bądź całkowite zaprzestanie podawania mykofenolanu mofetylu.

Stwierdzano przypadki wybiórczej aplazji czerwonych krwinek (PRCA) u pacjentów leczonych mykofenolanem mofetylu w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi. Nie wiadomo w jaki sposób mykofenolan mofetylu wywołuje PRCA. Redukcja dawki lub przerwanie leczenia mykofenolanem mofetylu może doprowadzić do ustąpienia PRCA. Zmiany w leczeniu mykofenolanem mofetylu można wprowadzać tylko zachowując właściwą opiekę nad biorcami, aby zminimalizować ryzyko odrzucania przeszczepu (patrz punkt 4.8).

Należy poinformować pacjentów otrzymujących mykofenolan mofetylu o konieczności natychmiastowego zgłoszenia każdego objawu zakażenia, niespodziewanego wystąpienia siniaków, krwawienia lub innych objawów niewydolności szpiku kostnego.

Pacjenci powinni zostać poinformowani o możliwości zmniejszonej skuteczności szczepień w trakcie leczenia mykofenolanem mofetylu. Należy unikać stosowania żywych atenuowanych szczepionek (patrz punkt 4.5). Szczepienie przeciwko wirusowi grypy może być korzystne. Należy wziąć pod uwagę krajowe zalecenia dotyczące szczepień przeciwko wirusowi grypy.

Przewód pokarmowy

Podawanie mykofenolanu mofetylu było związane ze zwiększoną częstością objawów niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, w tym rzadkich przypadków owrzodzeń, krwawień i perforacji. U chorych z czynnym, poważnym procesem chorobowym dotyczącym przewodu pokarmowego, leczenie powinno być stosowane ze szczególną ostrożnością.

Mykofenolan jest inhibitorem IMPDH (dehydrogenazy inozynomonofosforanu). Należy unikać stosowania tego leku u chorych z rzadkim, wrodzonym niedoborem transferazy hipoksantynowo-guaninowo-fosforybozylowej (HGPRT), czyli w zespole Lesch-Nyhana lub Kelley-Seegmillera.

Interakcje

Należy zachować ostrożność w wypadku zmiany stosowanego leczenia skojarzonego ze schematów zawierających lek immunosupresyjny, który ma wpływ na krążenie jelitowo-wątrobowe MPA, np. z cyklosporyny na inne produkty pozbawione tego wpływu, np. takrolimus, syrolimus, belatacept, lub odwrotnie, ponieważ może to zmienić ogólnoustrojowe stężenie MPA. Produkty lecznicze, które mają wpływ na krążenie jelitowo-wątrobowe MPA, (np. cholestyramina, antybiotyki) należy stosować z ostrożnością, gdyż mogą one zmniejszyć stężenie mykofenolanu w osoczu i jego skuteczność (patrz punkt 4.5). Po podaniu dożylnym mykofenolanu mofetylu można się spodziewać krążenia jelitowo-wątrobowego o niewielkim nasileniu.

Nie należy podawać mykofenolanu mofetylu jednocześnie z azatiopryną, gdyż nie prowadzono badań dotyczących wpływu takiego skojarzenia leków.

Nie określono stosunku ryzyka do korzyści dla skojarzonego stosowania mykofenolanu mofetylu z syrolimusem (patrz także punkt 4.5).

Monitorowanie stężenia terapeutycznego

W przypadku zmiany leczenia skojarzonego (np. z cyklosporyny na takrolimus lub odwrotnie) lub dla zapewnienia odpowiedniej immunosupresji u pacjentów z wysokim ryzykiem immunologicznym (np. ryzykiem odrzucania, leczonych antybiotykami, po dodaniu lub odstawieniu leku wchodzącego w interakcje) właściwe może być monitorowanie stężenia terapeutycznego MPA.

Szczególne grupy pacjentów

U osób w podeszłym wieku ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych, takie jak niektóre zakażenia (w tym inwazyjna choroba cytomegalowirusowa), możliwe krwotoki z przewodu pokarmowego oraz obrzęk płuc, może być większe niż u młodszych pacjentów (patrz punkt 4.8).

Działanie teratogenne

Mykofenolan jest substancją o silnym działaniu teratogennym na człowieka. Po narażeniu na mykofenolan mofetylu w czasie ciąży zgłaszano przypadki samoistnych poronień (na poziomie 45% do 49%) i wady wrodzone (szacowany poziom 23% do 27%). Z tego względu leczenie jest przeciwwskazane w ciąży, chyba że nie ma odpowiedniej, alternatywnej metody zapobiegania odrzucaniu przeszczepu. Kobiety w wieku rozrodczym powinny zostać poinformowane o ryzyku i postępować zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w punkcie 4.6 (np. metody antykoncepcji, testy ciążowe) przed, w trakcie i po zakończeniu leczenia mykofenolanem mofetylu. Lekarz powinien upewnić się, że kobiety przyjmujące mykofenolan mofetylu zdają sobie sprawę z ryzyka szkodliwego wpływu na dziecko, z konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji oraz natychmiastowej konsultacji z lekarzem, w razie podejrzenia ciąży.

Antykoncepcja (patrz punkt 4.6)

Ze względu na przekonujące dowody kliniczne wykazujące duże ryzyko poronienia i wad wrodzonych, jeśli mykofenolan mofetylu jest stosowany w ciąży, należy dołożyć wszelkich starań, by nie dopuścić do zajścia w ciążę podczas leczenia. Dlatego kobiety w wieku rozrodczym przed rozpoczęciem leczenia mykofenolanem mofetylu, w trakcie leczenia i przez 6 tygodni po jego zakończeniu muszą stosować przynajmniej jedną skuteczną metodę antykoncepcji (patrz punkt 4.3), chyba że wybraną jej formą jest całkowite powstrzymanie się od współżycia. Zaleca się jednocześnie stosowanie dwóch uzupełniających się metod antykoncepcji, aby ograniczyć ryzyko nieskuteczności ich działania i niezamierzonej ciąży.

Porady dotyczące antykoncepcji u mężczyzn, patrz punkt 4.6.

Materiały edukacyjne

Aby pomóc pacjentom uniknąć narażenia płodu na mykofenolan i dostarczyć dodatkowe ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa, podmiot odpowiedzialny przygotowuje materiały edukacyjne dla przedstawicieli służby zdrowia. Materiały edukacyjne będą też służyć wzmocnieniu ostrzeżeń przed teratogennym działaniem mykofenolanu, dostarczą porad dotyczących antykoncepcji przed rozpoczęciem leczenia i zaleceń dotyczących konieczności wykonywania testów ciążowych. Lekarz powinien przekazać kobietom w wieku rozrodczym oraz, w stosownych przypadkach, pacjentom płci męskiej, pełną informację dla pacjenta o ryzyku związanym z teratogennością i o środkach zapobiegania ciąży.

Dodatkowe środki ostrożności

Pacjenci nie powinni oddawać krwi podczas leczenia i przez co najmniej 6 tygodni po zaprzestaniu stosowania mykofenolanu mofetylu. Mężczyźni nie powinni oddawać nasienia w trakcie leczenia ani w ciągu 90 dni po zaprzestaniu stosowania mykofenolanu mofetylu.

Zawartość polisorbatu

Ten produkt leczniczy zawiera 25 mg polisorbatu 80 w każdej fiołce. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne.

Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za zasadniczo „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Acyklowir

Podczas jednoczesnego podawania mykofenolanu mofetylu i acyklowiru obserwowano większe stężenia w osoczu acyklowiru w porównaniu z sytuacją, gdy acyklowir był podawany oddzielnie. Zmiany farmakokinetyki (zwiększenie stężenia MPAG o 8%) MPAG (fenolowego glukuronidu MPA) były minimalne i nie mają znaczenia klinicznego. Ponieważ w przypadku zaburzenia czynności nerek dochodzi do zwiększenia w osoczu zarówno stężenia MPAG, jak i acyklowiru, możliwe jest dla mykofenolanu mofetylu i acyklowiru, jak też jego proleku – walacyklowiru, konkurowanie o sekrecję cewkową i w konsekwencji dalsze zwiększenie ich stężenia.

Leki wpływające na recyrkulację jelitowo-wątrobową (np. cholestyramina, cyklosporyna A, antybiotyki)

Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania produktu CellCept i leków, które mają wpływ na recyrkulację jelitowo-wątrobową, gdyż możliwe jest zmniejszenie skuteczności mykofenolanu mofetylu.

Cholestyramina

Jednorazowe podanie dawki 1,5 g mykofenolanu mofetylu zdrowym ochotnikom, leczonym uprzednio cholestyraminą w dawce 4 g trzy razy na dobę przez 4 dni, spowodowało zmniejszenie o 40% wartości pola pod krzywą (AUC) dla MPA (patrz punkt 4.4 oraz punkt 5.2). Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania mykofenolanu mofetylu i cholestyraminy, gdyż możliwe jest zmniejszenie skuteczności mykofenolanu mofetylu.

Cyklosporyna A

Mykofenolan mofetylu nie wywiera wpływu na farmakokinetykę cyklosporyny A (CsA). Natomiast po zaprzestaniu jego stosowania w skojarzeniu z CsA, należy spodziewać się zwiększenia wartości AUC MPA o około 30%. CsA wpływa na krążenie jelitowo-wątrobowe MPA, co skutkuje zmniejszeniem o 30-50% ekspozycji MPA u biorców przeszczepionej nerki leczonych mykofenolanem mofetylu i CsA, w porównaniu do pacjentów otrzymujących syrolimus lub belatacept oraz podobne dawki mykofenolanu mofetylu (patrz również punkt 4.4). I odwrotnie, należy się spodziewać zmian ekspozycji MPA po zmianie CsA na inny produkt immunosupresyjny, który nie wpływa na krążenie jelitowo-wątrobowe MPA.

Antybiotyki, które eliminują bakterie produkujące β -glukuronidazę w jelitach (np. antybiotyki z grupy aminoglikozydów, cefalosporyn, fluorochinolonu i penicyliny) mogą zaburzać krążenie jelitowo-wątrobowe MPAG/MPA i prowadzić do zmniejszenia ogólnoustrojowej ekspozycji MPA.

Dostępne są informacje na temat następujących antybiotyków:

Cyprofloksacyna lub amoksycylina w połączeniu z kwasem klawulanowym

Zgłaszano zmniejszenie stężenia minimalnego MPA o około 50% u biorców przeszczepionej nerki w okresie bezpośrednio po rozpoczęciu doustnego przyjmowania cyprofloksacyny lub amoksycyliny w połączeniu z kwasem klawulanowym. Ten wpływ zmniejszał się w miarę stosowania antybiotyku i ustępował w ciągu kilku dni po zakończeniu antybiotykoterapii. Zmiany w stężeniu minimalnym nie muszą ściśle odzwierciedlać zmian w całkowitej ekspozycji MPA. Z tego względu zasadniczo nie są konieczne zmiany dawkowania mykofenolanu mofetylu, gdy nie stwierdza się klinicznych objawów zaburzenia czynności przeszczepu. Mimo to należy prowadzić ścisłą obserwację kliniczną podczas terapii skojarzonej oraz przez krótki okres po zakończeniu antybiotykoterapii.

Norfloksacyna i metronidazol

U zdrowych ochotników nie obserwowano znaczących interakcji w przypadku jednoczesnego podania mykofenolanu mofetylu z norfloksacyną lub metronidazolem. Natomiast skojarzenie norfloksacyny z metronidazolem skutkowało zmniejszeniem ekspozycji MPA o około 30% po podaniu pojedynczej dawki mykofenolanu mofetylu.

Trimetoprim/sulfametoksazol

Nie obserwowano wpływu na biodostępność MPA.

Produkty lecznicze, które wpływają na glukuronidację (np. izawukonazol, telmisartan)

Jednoczesne podawanie leków wpływających na glukuronidację MPA może zmieniać jego ekspozycję. Dlatego też zaleca się zachowanie ostrożności, gdy leki te podawane są jednocześnie z mykofenolanem mofetylu.

Izawukonazol

Obserwowano zwiększenie ekspozycji na MPA ($AUC_{0-\infty}$) o 35% przy jednoczesnym podawaniu izawukonazolu.

Telmisartan

Jednoczesne stosowanie telmisartanu i mykofenolanu mofetylu skutkowało zmniejszeniem stężeń MPA o około 30%. Telmisartan zmienia wydalenie MPA poprzez zwiększenie ekspresji PPAR gamma (receptory aktywowane przez proliferatory peroksysomów, ang. peroxisome proliferator-activated receptor gamma), co z kolei zwiększa ekspresję i aktywność izoformy 1A9 urydyno-5'-difosforanu glukuronozylotransferazy (UGT1A9). Porównując odsetki odrzucania przeszczepu, utraty przeszczepu i profil zdarzeń niepożądanych u pacjentów otrzymujących mykofenolan mofetylu z, lub bez, jednoczesnego stosowania telmisartanu, nie zauważono klinicznych skutków farmakokinetyki interakcji lekowej.

Gancyklowir

Opierając się na wynikach badania dotyczącego podawania pojedynczej zalecanej doustnej dawki mykofenolanu mofetylu i dożylnego podawania gancyklowiru oraz na znanym wpływie zaburzenia czynności nerek na farmakokinetykę mykofenolanu mofetylu (patrz punkt 4.2) i gancyklowiru, należy oczekiwać, że jednoczesne podanie obu leków (konkurujących ze sobą o wydzielanie cewkowe) spowoduje zwiększenie stężenia MPAG i gancyklowiru w surowicy. Nie należy spodziewać się istotnego zaburzenia farmakokinetyki MPA i dlatego nie jest wymagana zmiana dawkowania mykofenolanu mofetylu. U chorych z niewydolnością nerek otrzymujących jednocześnie mykofenolan mofetylu i gancyklowir lub jego prolek walgancyklowir, należy dokładnie przestrzegać zaleceń dotyczących dawkowania gancyklowiru, a pacjenci powinni być uważnie monitorowani.

Doustne środki antykoncepcyjne

Jednoczesne podanie mykofenolanu mofetylu nie wpływa w stopniu istotnym klinicznie na farmakodynamikę ani farmakokinetykę doustnych środków antykoncepcyjnych (patrz również punkt 5.2).

Ryfampicyna

U pacjentów nieprzyjmujących również cyklosporyny, jednoczesne podawanie mykofenolanu mofetylu i ryfampicyny powoduje zmniejszoną o 18% do 70% ekspozycję (AUC_{0-12h}) MPA. W przypadku równoczesnego podawania ryfampicyny, należy monitorować ekspozycję MPA i odpowiednio dostosować dawkę mykofenolanu mofetylu, w celu utrzymania efektu klinicznego.

Sewelamer

W przypadku jednoczesnego podawania mykofenolanu mofetylu z sewelamerem obserwowano zmniejszenie wartości C_{max} i AUC_{0-12h} MPA o odpowiednio 30% i 25%, nie stwierdzono żadnych następstw klinicznych (np. odrzucanie przeszczepu). Mimo to, zaleca się podawanie mykofenolanu mofetylu przynajmniej jedną godzinę przed zażyciem lub trzy godziny po przyjęciu sewelameru w celu zminimalizowania wpływu na wchłanianie MPA. Brak danych dotyczących jednoczesnego podawania mykofenolanu mofetylu z innymi niż sewelamer lekami wiążącymi fosforany.

Takrolimus

U pacjentów po przeszczepieniu wątroby, u których rozpoczęto podawanie mykofenolanu mofetylu i takrolimusu, wartości AUC i C_{max} MPA, aktywnego metabolitu mykofenolanu mofetylu, nie zostały znacząco zmienione przez jednoczesne podanie takrolimusu. Jednakże stwierdzono zwiększenie wartości AUC dla takrolimusu o około 20%, po wielokrotnym podaniu mykofenolanu mofetylu (1,5 g dwa razy na dobę) biorcom przeszczepionej wątroby otrzymującym takrolimus. Natomiast u pacjentów po przeszczepieniu nerki mykofenolan mofetylu wydaje się nie wpływać na stężenie takrolimusu (patrz również punkt 4.4).

Żywe szczepionki

Nie należy stosować żywych szczepionek u chorych z zaburzoną odpowiedzią immunologiczną. Wytwarzanie przeciwciał w odpowiedzi na inne szczepionki może być zmniejszone (patrz również punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Możliwe interakcje

Jednoczesne podawanie probenecydu i mykofenolanu mofetylu u małą trzykrotnie zwiększa wartość AUC MPAG. Tym samym inne leki, o których wiadomo, że podlegają wydzielaniu cewkowemu, mogą konkurować z MPAG o ten mechanizm wydzielania, co może prowadzić do zwiększenia stężenia w osoczu MPAG lub innej substancji wydzielanej drogą sekrecji cewkowej.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Należy unikać zajścia w ciążę podczas przyjmowania mykofenolanu mofetylu. Z tego względu kobiety w wieku rozrodczym przed rozpoczęciem leczenia, w trakcie leczenia i przez 6 tygodni po jego zakończeniu muszą stosować przynajmniej jedną skuteczną metodę antykoncepcji (patrz punkt 4.3), chyba że wybraną jej formą jest całkowite powstrzymanie się od współżycia. Poleca się jednoczesne stosowanie dwóch uzupełniających się metod antykoncepcji.

Ciąża

Mykofenolan mofetylu jest przeciwwskazany w ciąży, chyba że nie jest dostępna odpowiednia, alternatywna metoda zapobiegania odrzucaniu przeszczepu. Aby uniknąć niezamierzonego stosowania produktu podczas ciąży, nie należy rozpoczynać leczenia bez uzyskania od pacjentki ujemnego wyniku testu ciążowego (patrz punkt 4.3).

Rozpoczynając terapię kobiety w wieku rozrodczym muszą być świadome zwiększonego ryzyka utraty ciąży i wad wrodzonych dziecka oraz uzyskać zalecenia dotyczące zapobiegania i planowania ciąży.

Przed rozpoczęciem leczenia, pacjentki w wieku rozrodczym powinny uzyskać ujemny wynik dwóch testów ciążowych o czułości przynajmniej 25 mIU/ml, z surowicy lub moczu, aby wykluczyć niezamierzone narażenie płodu na mykofenolan. Zaleca się wykonanie drugiego testu 8-10 dni po pierwszym. Jeśli przeszczepiany narząd pochodzi od zmarłego dawcy i nie jest możliwe wykonanie dwóch testów w odstępie 8-10 dni przed rozpoczęciem leczenia (ze względu na termin uzależniony od dostępności narządu do transplantacji), test ciążowy musi zostać wykonany bezpośrednio przed rozpoczęciem leczenia, a kolejny test 8-10 dni później. Testy ciążowe powinny być powtarzane zgodnie z wymogami klinicznymi (np. po zgłoszeniu jakichkolwiek nieprawidłowości związanych z antykoncepcją). Należy omówić z pacjentem wyniki każdego testu ciążowego. Należy poinformować pacjentkę o potrzebie niezwłocznego zgłoszenia się do lekarza, gdy zauważy objawy ciąży.

Mykofenolan jest substancją o silnym działaniu teratogennym na człowieka, podawany w czasie ciąży zwiększa ryzyko wystąpienia samoistnych poronień i wad wrodzonych.

- Zgłaszano przypadki samoistnych poronień u 45-49% kobiet w ciąży narażonych na mykofenolan mofetylu, wobec 12 do 33% u pacjentek po przeszczepieniu narządów mięsaszowych leczonych lekami immunosupresyjnymi innymi niż mykofenolan mofetylu.
- W oparciu o dane z piśmiennictwa medycznego, wady wrodzone występowały w 23 do 27% przypadków żywych urodzeń jeśli matka była narażona w czasie ciąży na mykofenolan mofetylu (w porównaniu do 2 -3% żywych urodzeń w całkowitej populacji i około 4 do 5% żywych urodzeń w przypadku pacjentek po przeszczepieniu narządów mięsaszowych leczonych lekami immunosupresyjnymi innymi niż mykofenolan mofetylu).

Po dopuszczeniu produktu do obrotu, u dzieci pacjentek przyjmujących w czasie ciąży mykofenolan w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi zaobserwowano przypadki wrodzonych wad rozwojowych, w tym przypadki licznych wad rozwojowych. Najczęściej zgłaszano następujące wady wrodzone:

- nieprawidłowości ucha (np. nieprawidłowo uformowane lub brak ucha zewnętrznego), zarośnięcie zewnętrznego kanału słuchowego (ucho środkowe);
- wady twarzy, takie jak rozszczep wargi, rozszczep podniebienia, małozuchwie oraz hiperteloryzm oczny;
- nieprawidłowości oka (np. szczelina; *coloboma*);
- wrodzone wady serca, takie jak ubytki przegrody przedsionka komory;
- wady palców (np. polidaktylia, syndaktylia);
- wady tchawicy i przełyku (np. zarośnięcie przełyku);
- wady układu nerwowego takie jak rozszczep kręgosłupa;
- nieprawidłowości nerek.

Ponadto, odnotowano pojedyncze przypadki następujących wad:

- małocze;
- wrodzona torbiel spłotu naczyń i naczyń;
- niewykształcenie przegrody przezroczystej;
- niewykształcenie nerwu węchowego.

Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały toksyczne działanie leku na rozród (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Ograniczone dane pokazują, że kwas mykofenolowy przenika do mleka ludzkiego. Ze względu na możliwość wystąpienia poważnych działań niepożądanych wywołanych przez kwas mykofenolowy u dzieci karmionych piersią, stosowanie leczenia jest przeciwwskazane u kobiet karmiących piersią (patrz punkt 4.3).

Mężczyźni

Ograniczone dostępne dane kliniczne nie wskazują na zwiększone ryzyko wad wrodzonych u dziecka ani poronienia po ekspozycji ojca na mykofenolan mofetylu.

MPA ma silne działanie teratogenne. Nie wiadomo, czy MPA jest obecny w nasieniu. Obliczenia dokonane w oparciu o dane pochodzące od zwierząt wykazują, że maksymalna ilość MPA, która może zostać przeniesiona do organizmu kobiety, jest tak mała, że jego działanie jest mało prawdopodobne. W badaniach na zwierzętach wykazano tylko niewielkie genotoksyczne działanie mykofenolanu stosowanego w stężeniach większych niż stężenia uzyskane po podaniu dawek terapeutycznych u ludzi, dlatego nie można całkowicie wykluczyć ryzyka genotoksycznego działania na komórki nasienia.

Z tego względu zaleca się następujące środki ostrożności: seksualnie aktywni mężczyźni lub ich partnerki powinni stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia mężczyzny i przez co najmniej 90 dni po zakończeniu przyjmowania mykofenolanu mofetylu. Mężczyźni w wieku rozrodczym powinni mieć świadomość zagrożeń związanych z poczęciem dziecka i omówić je z wykwalifikowanym personelem medycznym.

Płodność

Mykofenolan mofetylu nie wykazał wpływu na płodność samców szczurów po podaniu doustnej dawki wynoszącej do 20 mg/kg/dobę. Ogólnoustrojowa ekspozycja po podaniu takiej dawki jest 2-3 razy większa niż ekspozycja, do której dochodzi w warunkach klinicznych po podaniu zalecanej dawki 2 g na dobę. W badaniach nad ustaleniem wpływu leku na płodność i reprodukcję u samic szczurów wykazano, że podawanie doustnej dawki leku wynoszącej 4,5 mg/kg/dobę powodowało wystąpienie wad wrodzonych w pierwszym pokoleniu (w tym wrodzonego braku oczu, wrodzonego braku żuchwy, wodogłowia) przy braku objawów toksyczności u matki. Ogólnoustrojowa ekspozycja na lek po podaniu takiej dawki stanowiła około połowę ekspozycji występującej w warunkach klinicznych po podaniu dawki wynoszącej 2 g na dobę. Nie stwierdzono wpływu na płodność ani rozrodczość matek czy osobników z następnych pokoleń.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Mykofenolan mofetylu wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Leczenie może powodować senność, splątanie, zawroty głowy, drżenie lub hipotensję i dlatego zaleca się pacjentom zachowanie ostrożności podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęstszych i (lub) najcięższych działań niepożądanych związanych z podawaniem mykofenolanu mofetylu w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami należały: biegunka (do 52,6%), leukopenia (do 45,8%), zakażenia bakteryjne (do 39,9%) i wymioty (do 39,1%). Stwierdzono także częstsze występowanie niektórych zakażeń (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane występujące w badaniach klinicznych oraz zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu zostały wymieniono w Tabeli 1 według systemu klasyfikacji układów i narządów MedDRA wraz z podaniem częstości ich występowania. Kategorie częstości opisujące każde działanie niepożądane są zgodne z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Z uwagi na duże różnice częstości występowania konkretnych działań niepożądanych w różnych wskazaniach

transplantologicznych, częstość występowania przedstawiono oddzielnie dla pacjentów po transplantacji nerki i wątroby.

Tabela 1 Działania niepożądane występujące w badaniach dotyczących leczenia mykofenolanem mofetylu u dorosłych i młodzieży lub odnotowane w ramach nadzoru po wprowadzeniu do obrotu

Działanie niepożądane	Przeszczepienie nerki	Przeszczepienie wątroby
Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		
Zakażenia bakteryjne	Bardzo często	Bardzo często
Zakażenia grzybicze	Często	Bardzo często
Zakażenia pierwotniacze	Niezbyt często	Niezbyt często
Zakażenia wirusowe	Bardzo często	Bardzo często
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)		
Łagodny nowotwór skóry	Często	Często
Chłoniak	Niezbyt często	Niezbyt często
Choroba limfoproliferacyjna	Niezbyt często	Niezbyt często
Nowotwór	Często	Często
Rak skóry	Często	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
Niedokrwistość	Bardzo często	Bardzo często
Wybiórcza aplazja czerwonych krwinek	Niezbyt często	Niezbyt często
Niewydolność szpiku kostnego	Niezbyt często	Niezbyt często
Krwawy wylew podskórny	Często	Często
Leukocytoza	Często	Bardzo często
Leukopenia	Bardzo często	Bardzo często
Pancytopenia	Często	Często
Chłoniak rzekomy	Niezbyt często	Niezbyt często
Małopłytkowość	Często	Bardzo często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		
Kwasica	Często	Często
Hipercholesterolemia	Bardzo często	Często
Hiperglikemia	Często	Bardzo często
Hiperkaliemia	Często	Bardzo często
Hiperlipidemia	Często	Często
Hipokalcemia	Często	Bardzo często
Hipokaliemia	Często	Bardzo często
Hipomagnezemia	Często	Bardzo często
Hipofosfatemia	Bardzo często	Bardzo często
Hiperurykemia	Często	Często
Dna moczanowa	Często	Często
Zmniejszenie masy ciała	Często	Często
Zaburzenia psychiczne		
Stan splątania	Często	Bardzo często

Działanie niepożądane	Przeszczepienie nerki	Przeszczepienie wątroby
Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Częstość występowania
Depresja	Często	Bardzo często
Bezsenność	Często	Bardzo często
Pobudzenie	Niezbyt często	Często
Lęk	Często	Bardzo często
Nietypowe myślenie	Niezbyt często	Często
Zaburzenia układu nerwowego		
Zawroty głowy	Często	Bardzo często
Ból głowy	Bardzo często	Bardzo często
Hipertonía	Często	Często
Parestezje	Często	Bardzo często
Senność	Często	Często
Drżenie	Często	Bardzo często
Drgawki	Często	Często
Zaburzenia smaku	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia serca		
Tachykardia	Często	Bardzo często
Zaburzenia naczyniowe		
Nadciśnienie	Bardzo często	Bardzo często
Hipotensja	Często	Bardzo często
Torbiel limfatyczna	Niezbyt często	Niezbyt często
Zakrzepica żylna	Często	Często
Rozszerzenie naczyń	Często	Często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
Rozstrzenie oskrzeli	Niezbyt często	Niezbyt często
Kaszel	Bardzo często	Bardzo często
Duszność	Bardzo często	Bardzo często
Choroba śródmiąższowa płuc	Niezbyt często	Bardzo rzadko
Wysięk opłucnowy	Często	Bardzo często
Zwłóknienie płuc	Bardzo rzadko	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit		
Uczucie rozdęcia brzucha	Często	Bardzo często
Ból brzucha	Bardzo często	Bardzo często
Zapalenie okrężnicy	Często	Często
Zaparcie	Bardzo często	Bardzo często
Zmniejszone łaknienie	Często	Bardzo często
Biegunka	Bardzo często	Bardzo często
Niestrawność	Bardzo często	Bardzo często
Zapalenie przełyku	Często	Często
Odbijanie ze zwracaniem treści pokarmowej	Niezbyt często	Niezbyt często
Wzdęcia	Często	Bardzo często
Zapalenie żołądka	Często	Często
Krwotok z przewodu pokarmowego	Często	Często

Działanie niepożądane	Przeszczepienie nerki	Przeszczepienie wątroby
Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Częstość występowania
Wrzód przewodu pokarmowego	Często	Często
Przerost dziąseł	Często	Często
Niedrożność jelita	Często	Często
Owrodożenie ust	Często	Często
Nudności	Bardzo często	Bardzo często
Zapalenie trzustki	Niezbyt często	Często
Zapalenie jamy ustnej	Często	Często
Wymioty	Bardzo często	Bardzo często
Zaburzenia układu immunologicznego		
Nadwrażliwość	Niezbyt często	Często
Reakcje anafilaktyczne	Nieznana	Nieznana
Hipogammaglobulinemia	Niezbyt często	Bardzo rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		
Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi	Często	Często
Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi	Często	Niezbyt często
Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	Często	Bardzo często
Zapalenie wątroby	Często	Bardzo często
Hiperbilirubinemia	Często	Bardzo często
Żółtaczka	Niezbyt często	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
Trądzik	Często	Często
Łysienie	Często	Często
Wysypka	Często	Bardzo często
Przerost skóry	Często	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		
Bóle stawów	Często	Często
Oslabienie mięśni	Często	Często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		
Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Często	Bardzo często
Zwiększenie stężenia mocznika we krwi	Niezbyt często	Bardzo często
Krwimocz	Bardzo często	Często
Zaburzenia czynności nerek	Często	Bardzo często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Oslabienie	Bardzo często	Bardzo często
Dreszcze	Często	Bardzo często
Obrzęk	Bardzo często	Bardzo często
Przepuklina	Często	Bardzo często
Złe samopoczucie	Często	Często
Ból	Często	Bardzo często

Działanie niepożądane	Przeszczepienie nerki	Przeszczepienie wątroby
Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Częstość występowania
Gorączka	Bardzo często	Bardzo często
Ostry zespół zapalny związany z hamowaniem syntezy puryn <i>de novo</i>	Niezbyt często	Niezbyt często

Działania niepożądane przypisywane infuzji do żył obwodowych obejmowały zapalenie żyły i zakrzepicę, oba zgłaszane z częstością 4% u pacjentów leczonych produktem CellCept 500 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

Opis wybranych działań niepożądanych

Nowotwory

U chorych, u których stosuje się leczenie immunosupresyjne w postaci terapii skojarzonej, w tym mykofenolanem mofetylu, zwiększone jest ryzyko wystąpienia chłoniaków i innych nowotworów, szczególnie skóry (patrz punkt 4.4). Dane 3 letnie na temat bezpieczeństwa stosowania leku u chorych po przeszczepieniu nerki nie wykazują nieoczekiwanych zmian w częstości występowania nowotworów w stosunku do wyników jednorocznych. Pacjenci po przeszczepieniu wątroby obserwowani byli co najmniej 1 rok lecz krócej niż 3 lata.

Infekcje

U wszystkich pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi jest zwiększone ryzyko wystąpienia zakażeń bakteryjnych, wirusowych i grzybiczych (z których część może prowadzić do zgonu), w tym zakażeń wywołanych przez drobnoustroje oportunistyczne i reaktywacji utajonego zakażenia wirusowego. Ryzyko to zwiększa się w miarę zwiększania całkowitego działania immunosupresyjnego (patrz punkt 4.4). Najcięższymi zakażeniami były: posocznica, zapalenie otrzewnej, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie wsierdza, gruźlica i atypowe zakażenie prątkowe. W kontrolowanych badaniach klinicznych u chorych po przeszczepieniu nerki i wątroby, otrzymujących mykofenolan mofetylu (2 g lub 3 g na dobę) w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi, w czasie co najmniej jednorocznej obserwacji, najczęstszymi infekcjami oportunistycznymi były: zakażenie skóry i śluzówek *Candida*, wiremia i objawowe zakażenie wirusem CMV, zakażenie wirusem *Herpes simplex*. Wiremia i objawowe zakażenie wirusem CMV wystąpiły u 13,5% chorych. U pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi, w tym mykofenolanem mofetylu, zgłaszano przypadki nefropatii związanej z wirusem BK, a także przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) związanej z wirusem JC.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Cytopenie, w tym leukopenia, niedokrwistość, małopłytkowość i pancytopenia, to znane zagrożenia związane ze stosowaniem mykofenolanu mofetylu i mogą one prowadzić lub przyczyniać się do wystąpienia zakażeń i krwotoków (patrz punkt 4.4). Zgłaszano agranulocytozę i neutropenię; dlatego zaleca się regularne monitorowanie pacjentów przyjmujących mykofenolan mofetylu (patrz punkt 4.4). Odnotowano przypadki niedokrwistości aplastycznej i niewydolności szpiku kostnego u pacjentów leczonych mykofenolanem mofetylu, z których część zakończyła się zgonem.

Zgłaszano przypadki wybiórczej aplazji czerwonych krwinek (PRCA) u pacjentów leczonych mykofenolanem mofetylu (patrz punkt 4.4).

U pacjentów leczonych mykofenolanem mofetylu, obserwowano pojedyncze przypadki nieprawidłowej morfologii neutrofilów, w tym nabytą anomalię Pelgera-Hueta. Te zmiany nie są związane z zaburzoną czynnością neutrofilów. Zmiany te mogą sugerować „przesunięcie w lewo” linii dojrzwienia neutrofilów w badaniach hematologicznych, co może być błędnie interpretowane jako objaw zakażenia u pacjentów z obniżoną odpornością, takich jak pacjenci, którzy przyjmują mykofenolan mofetylu.

Zaburzenia żołądka i jelit

Najcięższymi zaburzeniami żołądka i jelit były owrzodzenie i krwotok, które są znanymi zagrożeniami związanymi ze stosowaniem mykofenolanu mofetylu. W rejestracyjnych badaniach klinicznych często zgłaszano występowanie wrzodów jamy ustnej, przełyku, żołądka, dwunastnicy i jelit, często powikłanych krwotokiem, a także krwawe wymioty, czarne stolce oraz krwotoczne postaci zapalenia żołądka i okrężnicy. Jednak najczęstszymi zaburzeniami żołądka i jelit były: biegunka, nudności i wymioty. Badanie endoskopowe pacjentów z biegunką związaną ze stosowaniem mykofenolanu mofetylu wykazało pojedyncze przypadki zaniku kosmków jelitowych (patrz punkt 4.4).

Nadwrażliwość

Raportowano reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioruchowy i reakcje anafilaktyczne.

Ciąża, połóg i okres okołoporodowy

Zgłaszano przypadki samoistnego poronienia u pacjentek narażonych na mykofenolan mofetylu, głównie w pierwszym trymestrze ciąży, patrz punkt 4.6.

Zaburzenia wrodzone

Po dopuszczeniu produktu do obrotu, zgłaszano przypadki wad wrodzonych u dzieci pacjentek narażonych na mykofenolan w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi patrz punkt 4.6.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Zgłaszano pojedyncze przypadki choroby śródmiąższowej płuc i włóknienia płuc u pacjentów leczonych mykofenolanem mofetylu w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi; niektóre z tych przypadków kończyły się zgonem. Pojawiły się również zgłoszenia rozstrzeni płuc u dzieci i dorosłych.

Zaburzenia układu immunologicznego

Zgłaszano przypadki hipogammaglobulinemii u pacjentów przyjmujących mykofenolan mofetylu w połączeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

W badaniach rejestracyjnych bardzo często zgłaszano przypadki obrzęku, w tym obrzęków obwodowych, obrzęków twarzy i nosy. Bardzo często zgłaszano również bóle mięśniowo-szkieletowe, takie jak bóle mięśni oraz ból szyi i pleców.

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu opisywano ostry zespół zapalny związany z hamowaniem syntezy puryn *de novo*, jako paradoksalną reakcję prozapalną związaną ze stosowaniem mykofenolanu mofetylu oraz kwasu mykofenolowego, charakteryzującą się gorączką, bólem stawów, zapaleniem stawów, bólem mięśni oraz podwyższonymi markerami stanu zapalnego. Opublikowane opisy przypadków wskazały na szybką poprawę po odstawieniu produktu leczniczego.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Osoby w podeszłym wieku (≥ 65 lat) zazwyczaj są narażone na zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych leku z powodu immunosupresji. U osób w podeszłym wieku, u których mykofenolan mofetylu stanowi składową złożonego schematu immunosupresji, może być znacznie zwiększone, w porównaniu z młodszymi chorymi, ryzyko wystąpienia pewnych zakażeń (w tym narządowej postaci zakażenia wirusem CMV), krwawienia z przewodu pokarmowego oraz obrzęku płuc.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać

wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Z badań klinicznych oraz z doświadczeń po wprowadzeniu leku na rynek otrzymano zgłoszenia przedawkowania mykofenolanu mofetylu. W wielu z tych przypadków nie raportowano zdarzeń niepożądanych. W tych przypadkach przedawkowania, w których zgłoszono wystąpienie zdarzeń niepożądanych, zdarzenia te były zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa produktu leczniczego.

Należy spodziewać się, że przedawkowanie mykofenolanu mofetylu może powodować nadmierne hamowanie czynności układu immunologicznego oraz zwiększać wrażliwość na infekcje i powodować hamowanie czynności szpiku kostnego (patrz punkt 4.4). W razie rozwinięcia się neutropenii, powinno się przerwać podawanie mykofenolanu mofetylu lub zmniejszyć jego dawkę (patrz punkt 4.4).

Nie należy się spodziewać, że za pomocą hemodializy można usunąć klinicznie znaczne ilości MPA i MPAG. Środki wiążące kwasy żółciowe, np. cholestyramina, mogą usunąć MPA poprzez zmniejszanie krążenia jelitowo-wątrobowego leku (patrz punkt 5.2).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, ATC kod L04AA06

Mechanizm działania

Mykofenolan mofetylu jest 2-morfolinoetylowym estrem MPA. MPA jest selektywnym, niekompetycyjnym i odwracalnym inhibitorem IMPDH, dlatego hamuje syntezę *de novo* nukleotydów guaninowych bez wbudowywania się w strukturę DNA. Proliferacja limfocytów T oraz B jest wybitnie uzależniona od syntezy puryn *de novo*, podczas gdy komórki innego typu dysponują alternatywnymi drogami syntezy. Dlatego MPA wywiera silniejsze działanie cytostatyczne na limfocyty niż na inne komórki.

Oprócz hamowania IMPDH, która skutkuje deprywacją limfocytów, MPA wpływa również na komórkowe punkty kontrolne odpowiedzialne za programowanie metaboliczne limfocytów.

Wykazano, że przy użyciu ludzkich limfocytów T CD4+ MPA przesuwaa aktywność transkrypcyjną w limfocytach ze stanu proliferacyjnego do procesów katabolicznych istotnych dla metabolizmu i przeżycia. Prowadzi to do stanu anergii limfocytów T, w którym komórki przestają reagować na swój swoisty antygen.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dystrybucja

Po podaniu dożylnym mykofenolan mofetylu jest szybko i całkowicie metabolizowany do aktywnego metabolitu, kwasu mykofenolowego (MPA). Substancja macierzysta, mykofenolan mofetylu, jest stale wykrywalna w osoczu podczas infuzji dożylnej. MPA w stężeniach stwierdzanych w warunkach klinicznych wiąże się z albuminami osocza w 97%.

W wyniku krążenia jelitowo-wątrobowego, po około 6-12 godzinach od momentu podania leku zwykle występuje drugi szczyt stężenia MPA w osoczu. Wartość AUC dla MPA zmniejsza się o około 40% w przypadku jednoczesnego podawania cholestyraminy (4 g 3 razy na dobę), wskazuje to na znaczący udział krążenia jelitowo-wątrobowego.

We wczesnym okresie po transplantacji (<40 dni po przeszczepieniu) u chorych po przeszczepieniu nerki, serca lub wątroby średnie wartości AUC dla MPA są o około 30% mniejsze i wartości C_{max} o

około 40% mniejsze w porównaniu do późnego okresu po transplantacji (3-6 miesięcy po przeszczepieniu).

Metabolizm

MPA jest metabolizowany głównie przy udziale glukuronylotransferazy (izofорма UGT1A9) do nieaktywnego farmakologicznie fenolowego glukuronidu MPA (MPAG). *In vivo*, MPAG jest ponownie przekształcany do wolnego MPA w trakcie krążenia jelitowo-wątrobowego. Powstają również niewielkie ilości acyloglukuronidu (AcMPAG). AcMPAG jest farmakologicznie aktywny i prawdopodobnie odpowiada za niektóre działania niepożądane mykofenolanu mofetylu (biegunka, leukopenia).

Eliminacja

Lek jest wydalany w niewielkich ilościach (<1% dawki) jako MPA w moczu. Doustne podanie mykofenolanu mofetylu znakowanego radioizotopem nastąpiło jego całkowite wydalenie, 93% podanej dawki wydalone zostało w moczu, a 6% z kałem. Większa część (około 87%) podanej dawki wydalana jest w moczu w postaci MPAG.

MPA i MPAG w stężeniach stwierdzanych w warunkach klinicznych nie są usuwane za pomocą hemodializy. Jednak, gdy stężenie MPAG w osoczu jest duże (>100 µg/ml), niewielkie ilości MPAG są usuwane. Poprzez wpływ na recyrkulację jelitowo-wątrobową leku, sekwestranty kwasów żółciowych, takie jak, cholestyramina, zmniejszają MPA AUC (patrz punkt 4.9). Rozmieszczenie MPA w organizmie zależy od wielu transporterów. W rozmieszczaniu MPA włączone są polipeptydy transportujące aniony organiczne (OATPs) oraz białko 2 oporności wielolekowej (MRP2); izoformy OATP, MRP2 oraz białko oporności raka piersi (BCRP) są transporterami związanymi z wydzielaniem glukuronidów z kwasami żółciowymi. Białko 1 oporności wielolekowej (MDR1) może również brać udział w transporcie MPA, ale jego udział wydaje się ograniczony do procesu wchłaniania. W nerce, MPA i jego metabolity mogą wchodzić w silną interakcję z nerkowymi transporterami anionów organicznych

Krążenie jelitowo-wątrobowe utrudnia dokładne określenie parametrów dystrybucji MPA, stąd też można wskazać jedynie wartości pozorne. U zdrowych ochotników i pacjentów z chorobą autoimmunologiczną obserwowano przybliżone wartości klirensu wynoszące odpowiednio 10,6 l/h i 8,27 l/h oraz wartości okresu półtrwania wynoszące 17 godzin. U pacjentów po przeszczepieniu średnie wartości klirensu były większe (zakres 11,9-34,9 l/h), a średnie wartości okresu półtrwania krótsze (5-11 godzin), przy czym różnica między pacjentami po przeszczepieniu nerki, wątroby lub serca była niewielka. U poszczególnych pacjentów te parametry eliminacji różnią się w zależności od rodzaju stosowanego jednocześnie leczenia innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi, czasu po transplantacji, stężenia albumin w osoczu i czynności nerek. Czynniki te wyjaśniają, dlaczego obserwuje się zmniejszoną ekspozycję, gdy mykofenolan jest podawany jednocześnie z cyklosporyną (patrz punkt 4.5) i dlaczego stężenia w osoczu mają tendencję do zwiększania się w czasie w porównaniu do tego, co obserwuje się bezpośrednio po transplantacji.

Równoważność z postaciami doustnymi

Wartości AUC dla MPA osiągane po dożylnym podaniu mykofenolanu mofetylu 1 g dwa razy na dobę u pacjentów po przeszczepieniu nerki we wczesnym okresie po transplantacji są porównywalne z wartościami osiąganymi po podaniu mykofenolanu mofetylu 1 g dwa razy na dobę doustnie. U pacjentów po przeszczepieniu wątroby, którym podawano mykofenolan mofetylu dożylnie w dawce 1 g dwa razy na dobę, a następnie doustnie w dawce 1,5 g dwa razy na dobę, wartości AUC dla MPA były podobne do wartości uzyskiwanych u pacjentów po przeszczepieniu nerki otrzymujących mykofenolan mofetylu w dawce 1 g dwa razy na dobę.

Szczególne populacje pacjentów

Zaburzenie czynności nerek

W badaniu dotyczącym podania pojedynczej dawki leku (każda grupa liczyła 6 osób), średnia osoczowa wartość AUC dla MPA stwierdzana u chorych z ciężkimi przewlekłymi zaburzeniami czynności nerek (przesączanie kłębuszkowe $<25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) była o 28-75% większa w porównaniu ze średnimi wartościami obserwowanymi u zdrowych ochotników lub chorych z mniejszym zaburzeniem czynności nerek. Średnia wartość AUC dla MPAG po podaniu pojedynczej dawki leku była u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek 3-6 razy większa niż u osób z łagodnym zaburzeniem czynności nerek lub u zdrowych ochotników, co wynika z nerkowej drogi eliminacji MPAG. Nie prowadzono badań dotyczących podawania wielokrotnych dawek mykofenolanu mofetylu chorym z ciężkimi przewlekłymi zaburzeniami czynności nerek. Brak danych dotyczących pacjentów po przeszczepieniu serca lub wątroby z ciężkimi przewlekłymi zaburzeniami czynności nerek.

Opóźniona czynność nerki przeszczepionej

U chorych, u których podjęcie czynności przez przeszczepioną nerkę było opóźnione, średnia wartość AUC(0-12 h) dla MPA była porównywalna z wartością stwierdzaną u pacjentów bez opóźnionej czynności przeszczepu. Średnia osoczowa wartość AUC(0-12 h) dla MPAG była u nich 2-3 razy większa niż u chorych, u których nie stwierdzono opóźnionej czynności przeszczepu. Możliwe jest przejściowe zwiększenie wolnej frakcji oraz stężenia osoczowego MPA u chorych z opóźnioną czynnością przeszczepionej nerki. Wydaje się, że nie ma potrzeby zmiany dawkowania mykofenolanu mofetylu.

Zaburzenie czynności wątroby

U ochotników z alkoholową marskością wątroby, uszkodzenie mięszu tego narządu nie miało istotnego wpływu na proces wątrobowego sprzęgania MPA z kwasem glukuronowym. Wpływ choroby wątroby na przebieg tego procesu zależy prawdopodobnie od rodzaju schorzenia. Choroba wątroby z dominującym uszkodzeniem dróg żółciowych, taka jak pierwotna marskość żółciowa, może wykazywać odmienny wpływ.

Osoby w podeszłym wieku

Nie stwierdzono zmian w farmakokinetyce mykofenolanu mofetylu ani jego metabolitów u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) w porównaniu z młodszymi pacjentami po transplantacji.

Pacjentki przyjmujące doustne środki antykoncepcyjne

Przeprowadzono badanie, w którym 18 kobietom niepoddanym zabiegom transplantacji (nieotrzymującym innych leków immunosupresyjnych) podano jednocześnie mykofenolan mofetylu (1 g dwa razy na dobę) oraz doustny złożony środek antykoncepcyjny, zawierający etynyloestradiol (od 0,02 mg do 0,04 mg), lewonorgestrel (od 0,05 mg do 0,20 mg), dezogestrel (0,15 mg) lub gestoden (od 0,05 mg do 0,10 mg). Przez kolejne 3 cykle menstruacyjne mykofenolan mofetylu nie wpływał w sposób istotny klinicznie na hamowanie owulacji przez doustne środki antykoncepcyjne. Stężenia LH, FSH oraz progesteronu w surowicy nie zostały znacząco zmienione. Jednoczesne stosowanie mykofenolanu mofetylu nie wpływało w stopniu istotnym klinicznie na farmakokinetykę doustnych środków antykoncepcyjnych (patrz także punkt 4.5).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach eksperymentalnych mykofenolan mofetylu nie wykazywał działania rakotwórczego. Ogólna ekspozycja na lek (AUC lub $C_{\max}$), na którą narażone były zwierzęta po podaniu największej z dawek stosowanych w badaniach nad kancerogennym wpływem leku była od 2 - 3 razy większa od ekspozycji pacjentów po przeszczepieniu nerki w następstwie zalecanej dawki stosowanej w warunkach klinicznych (2 g na dobę).

Dwa testy genotoksyczności (*in vitro* – na komórkach chłoniaka mysiego oraz *in vivo* – test mikrojąderkowy na komórkach szpiku myszy) wykazały zdolność mykofenolanu mofetylu do wywoływania aberracji chromosomowych. Efekty te mogą być związane z farmakodynamicznym

działaniem mykofenolanu mofetylu tzn. z jego hamującym wpływem na syntezę nukleotydów we wrażliwych komórkach. Inne testy *in vitro* do wykrywania mutacji genowych nie wykazały działania genotoksycznego.

W badaniach nad teratogennością (szczury oraz króliki) obumarcie i resorpcja płodu oraz wady wrodzone występowały u szczurów po podaniu dawki wynoszącej 6 mg/kg/dobę (wrodzony brak oczu, wrodzony brak żuchwy oraz wodogłowie) a u królików dawki wynoszącej 90 mg/kg/dobę (wrodzone wady układu sercowo-naczyniowego oraz nerek; takie jak: ektopia serca, ektopia nerek, przepuklina przeponowa i pępkowa) przy braku objawów toksycznych u matki. Ogólna ekspozycja na lek po podaniu tych dawek jest w przybliżeniu równa lub nieco mniejsza od połowy ekspozycji występującej w warunkach klinicznych po podaniu dawki wynoszącej 2 g na dobę (patrz punkt 4.6).

W badaniach nad toksycznością mykofenolanu mofetylu prowadzonych na szczurach, myszach, psach i małpach stwierdzono, że w pierwszym rzędzie uszkodzeniu ulegały układy krwiotwórczy i limfatyczny. Działanie takie występowało przy ogólnej ekspozycji równej lub mniejszej niż obserwowana w warunkach klinicznych po podaniu leku w zalecanej dawce 2 g na dobę. Objawy ze strony przewodu pokarmowego u psów występowały przy ekspozycji równej lub mniejszej od ekspozycji stwierdzanej w warunkach klinicznych po podaniu zalecanej dawki leku. Objawy ze strony przewodu pokarmowego i nerek wynikające z odwodnienia obserwowano również u małp po podaniu największej dawki leku (ogólna ekspozycja równa lub większa od ekspozycji klinicznej). Profil działań toksycznych mykofenolanu mofetylu stwierdzonych w badaniach na zwierzętach jest zgodny z profilem zdarzeń niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych, które obecnie dostarczają bardziej istotnych danych o bezpieczeństwie stosowania produktu w populacji pacjentów (patrz punkt 4.8).

Ocena ryzyka dla środowiska

Badania oceniające ryzyko dla środowiska wykazały, że substancja czynna, MPA, może stwarzać ryzyko dla wód gruntowych w mechanizmie filtracji brzegowej.

6. DANE FARMACEUTYCZNE:

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

CellCept 500 mg proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji

polisorbat 80
kwas cytrynowy
kwas solny
chlorek sodu

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Roztwór produktu CellCept 500 mg proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji nie powinien być mieszany ani podawany równocześnie z innymi lekami lub produktami dożylnymi podawanymi przez ten sam cewnik dożylny.

Produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi poza wymienionymi w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji:

3 lata.

Rozpuszczony lek i roztwór do infuzji:

jeżeli roztwór do infuzji nie został przygotowany bezpośrednio przed użyciem, infuzję należy rozpocząć nie później niż w ciągu 3 godzin od rozpuszczenia leku i sporządzenia roztworu do wlewu dożylnego.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji:

nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Rozpuszczony lek i roztwór do infuzji:

przechowywać w temperaturze 15-30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki 20 ml ze szkła I klasy czystości z szarymi uszczelkami z gumy butylowej oraz aluminiowymi plombami z łatwymi do zdjęcia plastikowymi kapturkami. Produkt CellCept 500 mg proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji dostępny jest w opakowaniach zawierających 4 fiołki.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Przygotowanie roztworu do infuzji (stężenie 6 mg/ml)

Produkt CellCept 500 mg proszek do sporządzenia koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji nie zawiera przeciwbakteryjnych środków konserwujących, dlatego w czasie rozpuszczania leku i rozcieńczania roztworu należy ściśle przestrzegać zasad aseptyki.

Przygotowanie produktu CellCept 500 mg proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji do podania choremu przebiega w dwóch etapach. Pierwszym z nich jest rozpuszczenie leku w 5% roztworze glukozy do wlewów dożylnych, a drugi polega na rozcieńczeniu koncentratu również w 5% roztworze glukozy do wlewów dożylnych.

Poniżej przedstawiono szczegółowy opis przygotowania leku:

Etap 1

- a. Do przygotowania dawki wynoszącej 1 g należy użyć 2 fiołki produktu CellCept 500 mg proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji. Zawartość każdej fiołki należy rozpuścić przez wstrzyknięcie 14 ml 5% roztworu glukozy do wlewów dożylnych.
- b. Fiolką należy delikatnie wstrząsnąć w celu rozpuszczenia leku i otrzymania jasnożółtego roztworu.
- c. Przed dalszym rozcieńczeniem należy sprawdzić, czy w przygotowanym roztworze nie wytrąciły się drobne cząsteczki i czy nie nastąpiła zmiana jego zabarwienia. W razie stwierdzenia wymienionych zjawisk fiołkę należy wyrzucić.

Etap 2

- a. Rozpuszczoną zawartość dwóch fiolek (zawierających około 2 x 15 ml) należy rozcieńczyć następnie w 140 ml 5% roztworu glukozy do wlewów dożylnych. Końcowe stężenie mykofenolanu mofetylu w tak przygotowanym roztworze do infuzji wynosi 6 mg/ml.
- b. Należy sprawdzić czy w roztworze nie wytrąciły się drobne cząsteczki i czy nie nastąpiła zmiana jego zabarwienia. W razie stwierdzenia wymienionych zjawisk roztwór należy wyrzucić.

Jeżeli roztwór do infuzji nie został przygotowany bezpośrednio przed użyciem, infuzję należy rozpocząć nie później niż w ciągu 3 godzin od rozpuszczenia leku i sporządzenia roztworu do infuzji. Roztwór należy przechowywać w temperaturze 15-30°C.

Ten produkt leczniczy może stanowić zagrożenie dla środowiska (patrz punkt 5.3). Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/005/005 CellCept (4 fiołki)

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 lutego 1996
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13 marca 2006

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CellCept 1 g/5 ml proszek do sporządzania zawiesiny doustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda butelka zawiera 35 g mykofenolanu mofetylu w 110 g proszku do sporządzania zawiesiny doustnej. 5 ml sporządzonej zawiesiny zawiera 1 g mykofenolanu mofetylu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy CellCept 1 g/5 ml proszek do sporządzania zawiesiny doustnej jest stosowany w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami w profilaktyce ostrego odrzucania przeszczepów u dorosłych oraz u dzieci i młodzieży (w wieku od 1 roku do 18 lat) będących biorcami allogenicznymi przeszczepów nerek, serca lub wątroby.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinien rozpoczynać i kontynuować lekarz doświadczony w prowadzeniu pacjentów po przeszczepieniu narządów.

Dawkowanie

Dorośli

Przeszczepienie nerki

Leczenie z zastosowaniem 1 g/5 ml proszku do sporządzania zawiesiny doustnej należy rozpocząć w ciągu pierwszych 72 godzin po transplantacji. Dawka zalecana u pacjentów po przeszczepieniu nerki wynosi 1 g dwa razy na dobę (dawka dobową 2 g), co oznacza 5 ml zawiesiny doustnej dwa razy na dobę.

Przeszczepienie serca

Leczenie należy rozpocząć w ciągu pierwszych 5 dni po transplantacji. Dawka zalecana u pacjentów po przeszczepieniu serca wynosi 1,5 g dwa razy na dobę (dawka dobową 3 g).

Przeszczepienie wątroby

Przez pierwsze 4 dni po transplantacji wątroby należy stosować leczenie dożylną postacią mykofenolanu mofetylu, wprowadzając postać doustną mykofenolanu mofetylu, gdy tylko będzie to tolerowane. Zalecana doustna dawka u pacjentów po przeszczepieniu wątroby wynosi 1,5 g dwa razy na dobę (dawka dobową 3 g).

Dzieci i młodzież (w wieku od 1 roku do 18 lat)

Informacje dotyczące dawkowania u dzieci i młodzieży zawarte w tym punkcie odnoszą się do wszystkich doustnych postaci produktów zawierających mykofenolan mofetylu. Nie należy zamieniać różnych postaci doustnych bez nadzoru klinicznego.

Zalecana dawka początkowa mykofenolanu mofetylu u dzieci i młodzieży będących biorcami przeszczepów nerek, serca i wątroby wynosi 600 mg/m^2 (powierzchni ciała (pc.)) podawane doustnie dwa razy na dobę (początkowa całkowita dawka dobową nie może przekraczać 2 g lub 10 ml zawiesiny doustnej). Dawkę i postać produktu należy ustalać indywidualnie na podstawie oceny klinicznej. Jeśli zalecana dawka początkowa jest dobrze tolerowana, ale nie pozwala osiągnąć klinicznie wystarczającej immunosupresji u dzieci i młodzieży po przeszczepieniu serca lub wątroby, dawkę można zwiększyć do 900 mg/m^2 pc. dwa razy na dobę (maksymalna całkowita dawka dobową 3 g lub 15 ml zawiesiny doustnej). Zalecana dawka podtrzymująca u dzieci i młodzieży po przeszczepieniu nerki wynosi 600 mg/m^2 dwa razy na dobę (maksymalna całkowita dawka dobową wynosi 2 g lub 10 ml zawiesiny doustnej).

U pacjentów niezdolnych do połknięcia kapsułek ani tabletek i (lub) z pc. $<1,25 \text{ m}^2$ powinien być stosowany mykofenolan mofetylu w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej ze względu na zwiększone ryzyko zadławienia. Pacjenci, których pc. wynosi od 1,25 do $1,5 \text{ m}^2$, mogą mieć przepisywany mykofenolan mofetylu w kapsułkach w dawce 750 mg dwa razy na dobę (dawka dobową 1,5 g). Pacjenci, którzy mają pc. powyżej $1,5 \text{ m}^2$ mogą mieć przepisywany mykofenolan mofetylu w kapsułkach lub tabletkach w dawce 1 g dwa razy na dobę (dawka dobową 2 g). Ponieważ niektóre działania niepożądane występują z większą częstotliwością w tej grupie wiekowej (patrz punkt 4.8) niż u osób dorosłych, może zajść konieczność czasowego zmniejszenia dawki lub przerwania leczenia; takie decyzje muszą uwzględniać istotne czynniki kliniczne, w tym ciężkość działania niepożądanego.

Poniższa tabela przedstawia wyznaczone dla zakresu powierzchni ciała dawki (w mg) przeliczone na objętość (w ml) zawiesiny podawanej przy użyciu doustnego dozownika

Tabela 1 Dawki (w mg) przeliczone na objętość (w ml) zawiesiny (1g/5 ml) do podania przy użyciu dozownika doustnego

Dawka 600 mg/m ² pc.			Dawka 900 mg/m ² pc.		
Powierzchnia ciała dziecka (m ²) ^A	Całkowita dawka do podania dwa razy na dobę		Powierzchnia ciała dziecka (m ²) ^A	Całkowita dawka do podania dwa razy na dobę	
	mg	ml (przy użyciu dozownika doustnego)		mg	ml (przy użyciu dozownika doustnego)
0,5	300	1,5	0,5	450	2,25
0,58	350	1,75	0,56	500	2,5
0,67	400	2,0	0,61	550	2,75
0,75	450	2,25	0,67	600	3,0
0,83	500	2,5	0,72	650	3,25
0,92	550	2,75	0,78	700	3,5
1,0	600	3,0	0,89	800	4,0
1,08	650	3,25	1,0	900	4,5
1,17	700	3,5	1,11	1000	5,0 ^B
1,25	750	3,75	1,22	1100	5,5 ^B
1,33	800	4,0	1,33	1200	6,0 ^B

W tabeli przedstawiono dawki i objętości obliczone teoretycznie dla dwóch schematów dawkowania. Ponieważ dozownik doustny posiada podziałki tylko co 0,25 ml (co odpowiada zwiększeniu dawki o 50 mg), objętość w ml została zaokrąglona w górę do najbliższej podziałki.

^Ana podstawie wzoru Mostellera na obliczanie powierzchni ciała (pc.):

$$pc. (m^2) = \sqrt{(\text{wzrost (cm)} \times \text{masa ciała (kg)})/3600}$$

^BAby podać dawki przekraczające 5 ml należy pobrać lek dwukrotnie, każdorazowo co najmniej 1 ml. Jeśli to możliwe u pacjentów zdolnych do połykania należy zmienić postać leku na tabletki lub kapsułki.

Stosowanie w szczególnych populacjach

Osoby w podeszłym wieku

Zalecana dawka wynosząca 1 g podawana dwa razy na dobę u pacjentów po przeszczepieniu nerki i 1,5 g dwa razy na dobę u pacjentów po przeszczepieniu serca lub wątroby odpowiednia jest również dla pacjentów w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów po przeszczepieniu nerek z ciężkimi przewlekłymi zaburzeniami czynności nerek (przesączanie kłębuszkowe < 25 ml/min/1,73 m²), poza okresem bezpośrednio po przeszczepieniu nerki, należy unikać podawania dawki większej niż 1 g podawanej dwa razy na dobę. Chorych tych należy także uważnie obserwować. U pacjentów, u których podjęcie czynności przez przeszczepiony narząd opóźnia się, nie jest wymagana zmiana dawkowania leku (patrz punkt 5.2). Brak danych dotyczących pacjentów po przeszczepieniu serca lub wątroby z ciężkimi przewlekłymi zaburzeniami czynności nerek.

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby

Nie ma potrzeby zmiany dawkowania leku po przeszczepieniu nerki u pacjentów z ciężkim uszkodzeniem mięszu wątroby. Brak danych dotyczących pacjentów po przeszczepieniu serca z ciężkim uszkodzeniem mięszu wątroby.

Stosowanie podczas epizodu ostrego odrzucania przeszczepu

Dorośli

Kwas mykofenolowy (MPA) jest aktywnym metabolitem mykofenolanu mofetylu. Odrzucanie przeszczepionej nerki nie prowadzi do zmian farmakokinetyki MPA; nie jest wymagane zmniejszenie dawki ani przerwanie leczenia. Nie ma podstaw do modyfikacji dawki po wystąpieniu odrzucania przeszczepionego serca. Brak danych dotyczących farmakokinetyki leku podczas odrzucania przeszczepionej wątroby.

Dzieci i młodzież

Nie ma dostępnych danych dotyczących leczenia pierwszego epizodu odrzucania lub opornego na leczenie odrzucania przeszczepu u dzieci i młodzieży będących biorcami przeszczepów.

Sposób podawania

Stosowanie doustne.

Uwaga: W razie potrzeby produkt leczniczy CellCept 1 g/5 ml proszek do sporządzania zawiesiny doustnej można podawać przez sondę nosowo-żołądkową o wielkości co najmniej 8 French (wewnętrzna średnica co najmniej 1,7 mm).

Zalecane środki ostrożności podczas obchodzenia się z produktem leczniczym lub jego podawania. Ze względu na wykazane u szczurów i królików teratogenne działanie mykofenolanu mofetylu należy unikać wdychania lub bezpośredniego kontaktu ze skórą lub błonami śluzowymi suchego proszku, a także bezpośredniego kontaktu przygotowanej zawiesiny ze skórą. Jeżeli dojdzie do takiego kontaktu, należy dokładnie umyć skórę wodą z mydłem, oczy należy przemyć zwykłą wodą.

Instrukcja dotycząca rekonstrukcji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- Produktu leczniczego CellCept nie należy podawać pacjentom z nadwrażliwością na mykofenolan mofetylu, kwas mykofenolowy lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. Obserwowano występowanie reakcji nadwrażliwości na ten produkt leczniczy (patrz punkt 4.8).
- Leczenie nie powinno być stosowane u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują metod antykoncepcyjnych o wysokiej skuteczności (patrz punkt 4.6).
- Nie można rozpocząć leczenia u kobiety w wieku rozrodczym bez uzyskania wyniku testu ciążowego, aby wykluczyć niezamierzone stosowanie leku podczas ciąży (patrz punkt 4.6).
- Leczenia nie należy stosować podczas ciąży, chyba że nie ma odpowiedniej, innej metody zapobiegania odrzucaniu przeszczepu (patrz punkt 4.6).
- Leczenia nie należy stosować u kobiet karmiących piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nowotwory

U pacjentów, u których stosuje się leczenie immunosupresyjne w postaci terapii skojarzonej, w tym produktem leczniczym CellCept, zwiększone jest ryzyko rozwoju chłoniaków i innych nowotworów, szczególnie skóry (patrz punkt 4.8). Ryzyko wystąpienia choroby nowotworowej wydaje się bardziej związane z intensywnością i długim czasem leczenia niż z podawaniem określonego leku. Głównym zaleceniem służącym zmniejszeniu ryzyka nowotworu skóry jest ograniczenie narażenia jej na działanie promieni słonecznych i UV dzięki stosowaniu odzieży ochronnej oraz filtrów przeciwsłonecznych o wysokim wskaźniku ochrony.

Zakażenia

U pacjentów leczonych immunosupresyjnie, także mykofenolanem mofetylu, stwierdzono zwiększone ryzyko zakażeń oportunistycznych (bakteryjnych, grzybiczych, wirusowych oraz pasożytniczych), zakażeń zakończonych zgonem oraz sepsy (patrz punkt 4.8). Te zakażenia obejmują reaktywację latentnych zakażeń wirusowych, takich jak reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C oraz zakażeń wywołanych przez poliomawirusy (nefropatia związana z wirusem BK, postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa PML związana z wirusem JC). Zgłaszano przypadki reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C u będących nosicielami pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi. Wymienione powyżej zakażenia są często związane z dużym całkowitym obciążeniem immunosupresyjnym i mogą prowadzić do ciężkich lub zagrażających życiu stanów, które lekarz powinien uwzględnić w diagnostyce różnicowej u pacjentów leczonych immunosupresyjnie, u których stwierdzono pogarszającą się czynność nerek lub objawy neurologiczne. Kwas mykofenolowy działa cytostatycznie na limfocyty B i T, dlatego może wystąpić ciężki przebieg zakażenia COVID-19 i należy rozważyć odpowiednie postępowanie kliniczne.

Zgłaszano przypadki hipogammaglobulinemii związane z nawracającymi zakażeniami u pacjentów przyjmujących mykofenolan mofetylu w połączeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi. W kilku z tych przypadków, zmiana mykofenolanu mofetylu na inny alternatywny lek immunosupresyjny skutkowałą normalizacją wartości IgG. U pacjentów przyjmujących mykofenolan mofetylu, u których pojawiają się nawracające infekcje, należy mierzyć poziom immunoglobulin. W przypadkach utrzymujących się klinicznie znaczących hipogammaglobulinemii, należy rozważyć odpowiednie postępowanie kliniczne, mając na uwadze silny wpływ cytostatyczny kwasu mykofenolowego na limfocyty T i B.

Opublikowano zgłoszenia rozstrzeni oskrzeli u dorosłych i dzieci, otrzymujących mykofenolan mofetylu w połączeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi. W kilku z tych przypadków, zmiana mykofenolanu mofetylu na inny alternatywny lek immunosupresyjny, skutkowałą poprawą w zakresie objawów oddechowych. Ryzyko rozstrzeni oskrzeli może być związane z hipogammaglobulinemią lub bezpośrednim wpływem na płuco. Zgłaszano również pojedyncze przypadki śródmiąższowej choroby płuc i zwłóknienia płuc, niektóre z nich zakończyły się zgonem (patrz punkt 4.8). Zaleca się przebadanie pacjentów, u których rozwijają się utrzymujące się objawy ze strony płuc, takie jak kaszel i duszność.

Krew i układ odpornościowy

Pacjentów otrzymujących mykofenolan mofetylu należy monitorować w kierunku neutropenii, która może być związana z samym leczeniem, lekami towarzyszącymi, zakażeniami wirusowymi lub wynikać ze współistnienia tych czynników. Pacjenci leczeni mykofenolanem mofetylu w pierwszym miesiącu powinni mieć wykonywane pełne badanie morfologiczne krwi raz w tygodniu, w drugim i trzecim miesiącu leczenia dwa razy na miesiąc, a następnie raz w miesiącu, aż do końca pierwszego roku. W razie wystąpienia neutropenii (bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$), może być właściwe przerwanie bądź całkowite zaprzestanie podawania mykofenolanu mofetylu.

Stwierdzano przypadki wybiórczej aplazji czerwonych krwinek (PRCA) u pacjentów leczonych mykofenolanem mofetylu w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi. Nie wiadomo w jaki sposób mykofenolan mofetylu wywołuje PRCA. Redukcja dawki lub przerwanie leczenia mykofenolanem mofetylu może doprowadzić do ustąpienia PRCA. Zmiany w leczeniu mykofenolanem mofetylu można wprowadzać tylko zachowując właściwą opiekę nad biorcami, aby zminimalizować ryzyko odrzucenia przeszczepu (patrz punkt 4.8).

Należy poinformować pacjentów otrzymujących mykofenolan mofetylu o konieczności natychmiastowego zgłoszenia każdego objawu zakażenia, niespodziewanego wystąpienia siniaków, krwawienia lub innych objawów niewydolności szpiku kostnego.

Pacjenci powinni zostać poinformowani o możliwości zmniejszonej skuteczności szczepień w trakcie leczenia mykofenolanem mofetylu. Należy unikać stosowania żywych atenuowanych szczepionek (patrz punkt 4.5). Szczepienie przeciwko wirusowi grypy może być korzystne. Należy wziąć pod uwagę krajowe zalecenia dotyczące szczepień przeciwko wirusowi grypy.

Przewód pokarmowy

Podawanie mykofenolanu mofetylu było związane ze zwiększoną częstością objawów niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, w tym rzadkich przypadków owrzodzeń, krwawień i perforacji. U chorych z czynnym, poważnym procesem chorobowym dotyczącym przewodu pokarmowego, leczenie powinno być stosowane ze szczególną ostrożnością.

Mykofenolan jest inhibitorem IMPDH (dehydrogenazy inozynomonofosforanu). Należy unikać stosowania tego leku u chorych z rzadkim, wrodzonym niedoborem transferazy hipoksantynowo-guaninowo-fosforybozylowej (HGPRT), czyli w zespole Lesch-Nyhana lub Kelley-Seegmillera.

Interakcje

Należy zachować ostrożność w wypadku zmiany stosowanego leczenia skojarzonego ze schematów zawierających lek immunosupresyjny, który ma wpływ na krążenie jelitowo-wątrobowe MPA, np. z cyklosporyny na inne produkty pozbawione tego wpływu, np. takrolimus, syrolimus, belatacept, lub odwrotnie, ponieważ może to zmienić ogólnoustrojowe stężenie MPA. Produkty lecznicze, które mają wpływ na krążenie jelitowo-wątrobowe MPA (np. cholestyramina, antybiotyki), należy stosować z ostrożnością, gdyż mogą one zmniejszyć stężenie mykofenolanu w osoczu i jego skuteczność (patrz punkt 4.5).

Nie należy podawać mykofenolanu mofetylu jednocześnie z azatiopryną, gdyż nie prowadzono badań dotyczących wpływu takiego skojarzenia leków.

Produkt leczniczy CellCept 1 g/5 ml proszek do sporządzania zawiesiny doustnej zawiera aspartam. Dlatego należy zachować ostrożność w przypadku podawania produktu leczniczego CellCept 1 g/5 ml proszek do sporządzania zawiesiny doustnej pacjentom z fenylketonurią (patrz punkt 6.1).

Nie określono stosunku ryzyka do korzyści dla skojarzonego stosowania mykofenolanu mofetylu z syrolimusem (patrz także punkt 4.5).

Ten produkt leczniczy zawiera sorbitol. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami metabolicznymi przebiegającymi z nietolerancją fruktozy nie powinni stosować tego produktu.

Monitorowanie stężenia terapeutycznego

W przypadku zmiany leczenia skojarzonego (np. z cyklosporyny na takrolimus lub odwrotnie) lub dla zapewnienia odpowiedniej immunosupresji u pacjentów z wysokim ryzykiem immunologicznym (np. ryzykiem odrzucania, leczonych antybiotykami, po dodaniu lub odstawieniu leku wchodzącego w interakcje) właściwe może być monitorowanie stężenia terapeutycznego MPA.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Bardzo ograniczone dane z okresu po wprowadzeniu do obrotu wskazują na większą częstość występowania u pacjentów w wieku poniżej 6 lat w porównaniu ze starszymi pacjentami następujących zdarzeń niepożądanych:

- chłoniaki i inne nowotwory złośliwe, szczególnie potransplantacyjna choroba limfoproliferacyjna u pacjentów po przeszczepieniu serca.
- zaburzenia krwi i układu chłonnego, w tym niedokrwistość i neutropenia u pacjentów po przeszczepieniu serca. Dotyczy to dzieci w wieku poniżej 6 lat w porównaniu ze starszymi pacjentami oraz w porównaniu z dziećmi i młodzieżą z grupy biorców przeszczepów wątroby/nerek.
Pacjenci przyjmujący mykofenolan mofetylu powinni mieć wykonywane pełne badanie morfologii krwi co tydzień w pierwszym miesiącu, dwa razy na miesiąc w drugim i trzecim miesiącu leczenia, a następnie co miesiąc w pierwszym roku. Jeśli wystąpi neutropenia, właściwe może być przerwanie lub zakończenie podawania mykofenolanu mofetylu.
- zaburzenia żołądka i jelit, w tym biegunka i wymioty.
Leczenie należy podawać z zachowaniem ostrożności u pacjentów z czynną ciężką chorobą układu pokarmowego.

Pacjenci w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych, takich jak niektóre zakażenia (w tym inwazyjna choroba cytomegalowirusowa), możliwe krwotoki z przewodu pokarmowego oraz obrzęk płuc, może być większe niż u młodszych pacjentów (patrz punkt 4.8).

Działanie teratogenne

Mykofenolan jest substancją o silnym działaniu teratogennym na człowieka. Po narażeniu na mykofenolan mofetylu w czasie ciąży zgłaszano przypadki samoistnych poronień (na poziomie 45% do 49%) i wady wrodzone (szacowany poziom 23% do 27%). Z tego względu leczenie jest przeciwwskazane w ciąży, chyba że nie ma odpowiedniej, alternatywnej metody zapobiegania odrzucaniu przeszczepu. Kobiety w wieku rozrodczym powinny zostać poinformowane o ryzyku i postępować zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w punkcie 4.6 (np. metody antykoncepcji, testy ciążowe) przed, w trakcie i po zakończeniu leczenia mykofenolanem mofetylu. Lekarz powinien upewnić się, że kobiety przyjmujące mykofenolan mofetylu zdają sobie sprawę z ryzyka szkodliwego wpływu na dziecko, z konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji oraz natychmiastowej konsultacji z lekarzem, w razie podejrzenia ciąży.

Antykoncepcja (patrz punkt 4.6)

Ze względu na przekonujące dowody kliniczne wykazujące duże ryzyko poronienia i wad wrodzonych, jeśli mykofenolan mofetylu jest stosowany w ciąży, należy dołożyć wszelkich starań, by nie dopuścić do zajścia w ciążę podczas leczenia. Dlatego kobiety w wieku rozrodczym przed rozpoczęciem leczenia mykofenolanem mofetylu, w trakcie leczenia i przez 6 tygodni po jego zakończeniu muszą stosować przynajmniej jedną skuteczną metodę antykoncepcji (patrz punkt 4.3), chyba że wybraną jej formą jest całkowite powstrzymanie się od współżycia. Zaleca się jednocześnie stosowanie dwóch uzupełniających się metod antykoncepcji, aby ograniczyć ryzyko nieskuteczności ich działania i niezamierzonej ciąży.

Porady dotyczące antykoncepcji u mężczyzn, patrz punkt 4.6.

Materiały edukacyjne

Aby pomóc pacjentom uniknąć narażenia płodu na mykofenolan i dostarczyć dodatkowe ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa, podmiot odpowiedzialny przygotowuje materiały edukacyjne dla przedstawicieli służby zdrowia. Materiały edukacyjne będą też służyć wzmocnieniu ostrzeżeń przed teratogennym działaniem mykofenolanu, dostarczą porad dotyczących antykoncepcji przed rozpoczęciem leczenia i zaleceń dotyczących konieczności wykonywania testów ciążowych. Lekarz powinien przekazać kobietom w wieku rozrodczym oraz, w stosownych przypadkach, pacjentom płci męskiej, pełną informację dla pacjenta o ryzyku związanym z teratogennością i o środkach zapobiegania ciąży.

Dodatkowe środki ostrożności

Pacjenci nie powinni oddawać krwi podczas leczenia i przez co najmniej 6 tygodni po zaprzestaniu stosowania mykofenolanu mofetylu. Mężczyźni nie powinni oddawać nasienia w trakcie leczenia ani w ciągu 90 dni po zaprzestaniu stosowania mykofenolanu mofetylu.

Zawartość metylu parahydroksybenzoesanu

Ten produkt leczniczy zawiera metylu parahydroksybenzoesan (E218), który może powodować reakcje alergiczne (możliwe reakcje typu późnego).

Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za zasadniczo „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Acyklowir

Podczas jednoczesnego podawania mykofenolanu mofetylu i acyklowiru obserwowano większe stężenia w osoczu acyklowiru w porównaniu z sytuacją, gdy acyklowir był podawany oddzielnie. Zmiany farmakokinetyki (zwiększenie stężenia MPAG o 8%) MPAG (fenolowego glukuronidu MPA) były minimalne i nie mają znaczenia klinicznego. Ponieważ w przypadku zaburzenia czynności nerek dochodzi do zwiększenia w osoczu zarówno stężenia MPAG, jak i acyklowiru, możliwe jest dla mykofenolanu mofetylu i acyklowiru, jak też jego proleku – walacyklowiru, konkurowanie o sekrecję cewkową i w konsekwencji dalsze zwiększenie ich stężenia.

Leki zobojętniające sok żołądkowy oraz inhibitory pompy protonowej (z ang. PPI)

Zaobserwowano zmniejszenie narażenia na MPA, gdy mykofenolan mofetylu podawano z lekami zobojętniającymi kwas żołądkowy, takimi jak wodorotlenek magnezu i glinu, i inhibitorami pompy protonowej, w tym lanzoprazolem i pantoprazolem. Nie stwierdzono istotnych różnic, kiedy porównywano odsetek odrzucania przeszczepu czy utraty przeszczepu u pacjentów stosujących mykofenolan mofetylu równocześnie z inhibitorami pompy protonowej i bez tych inhibitorów. Te wyniki można ekstrapolować na wszystkie leki zobojętniające sok żołądkowy, ponieważ zmniejszenie ekspozycji podczas jednoczesnego podawania mykofenolanu mofetylu z wodorotlenkiem magnezu i glinu było znacznie mniejsze niż wtedy, gdy mykofenolan mofetylu podawano z inhibitorami pompy protonowej.

Leki wpływające na recyrkulację jelitowo-wątrobową (np. cholestyramina, cyklosporyna A, antybiotyki)

Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania mykofenolanu mofetylu i leków, które mają wpływ na recyrkulację jelitowo-wątrobową, gdyż możliwe jest zmniejszenie skuteczności mykofenolanu mofetylu.

Cholestyramina

Jednorazowe podanie dawki 1,5 g mykofenolanu mofetylu zdrowym ochotnikom, leczonym uprzednio cholestyraminą w dawce 4 g trzy razy na dobę przez 4 dni, spowodowało zmniejszenie o 40% wartości pola pod krzywą (AUC) dla MPA (patrz punkt 4.4 oraz punkt 5.2). Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania mykofenolanu mofetylu i cholestyraminy, gdyż możliwe jest zmniejszenie skuteczności mykofenolanu mofetylu.

Cyklosporyna A

Mykofenolan mofetylu nie wpływa na farmakokinetykę cyklosporyny A (CsA). Natomiast po zaprzestaniu jego stosowania w skojarzeniu z CsA, należy spodziewać się zwiększenia wartości AUC MPA o około 30%. CsA wpływa na krążenie jelitowo-wątrobowe MPA, co skutkuje zmniejszeniem o 30-50% ekspozycji MPA u biorców przeszczepionej nerki leczonych mykofenolanem mofetylu i CsA, w porównaniu do pacjentów otrzymujących syrolimus lub belatacept oraz podobne dawki mykofenolanu mofetylu (patrz także punkt 4.4). I odwrotnie, należy się spodziewać zmian ekspozycji MPA po zmianie CsA na inny produkt immunosupresyjny, który nie wpływa na krążenie jelitowo-wątrobowe MPA.

Antybiotyki, które eliminują bakterie produkujące β -glukuronidazę w jelitach (np. antybiotyki z grupy aminoglikozydów, cefalosporyn, fluorochinolonu i penicyliny) mogą zaburzać krążenie jelitowo-wątrobowe MPAG/MPA i prowadzić do zmniejszenia ogólnoustrojowej ekspozycji MPA.

Dostępne są informacje na temat następujących antybiotyków:

Cyprofloksacyna lub amoksycylina w połączeniu z kwasem klawulanowym

Zgłaszano zmniejszenie stężenia minimalnego MPA o około 50% u biorców przeszczepionej nerki w okresie bezpośrednio po rozpoczęciu doustego przyjmowania cyprofloksacyny lub amoksycyliny w połączeniu z kwasem klawulanowym. Ten wpływ zmniejszał się w miarę stosowania antybiotyku i ustępował w ciągu kilku dni po zakończeniu antybiotykoterapii. Zmiany w stężeniu minimalnym nie muszą ściśle odzwierciedlać zmian w całkowitej ekspozycji MPA. Z tego względu zasadniczo nie są konieczne zmiany dawkowania mykofenolanu mofetylu, gdy nie stwierdza się klinicznych objawów zaburzenia czynności przeszczepu. Mimo to należy prowadzić ścisłą obserwację kliniczną podczas terapii skojarzonej oraz przez krótki okres po zakończeniu antybiotykoterapii.

Norfloksacyna i metronidazol

U zdrowych ochotników nie obserwowano znaczących interakcji w przypadku jednoczesnego podania mykofenolanu mofetylu z norfloksacyną lub metronidazolem. Natomiast skojarzenie norfloksacyny z metronidazolem skutkowało zmniejszeniem ekspozycji MPA o około 30% po podaniu pojedynczej dawki mykofenolanu mofetylu.

Trimetoprim/sulfametoksazol

Nie obserwowano wpływu na biodostępność MPA.

Produkty lecznicze, które wpływają na glukuronidację (np. izawukonazol, telmisartan)

Jednoczesne podawanie leków wpływających na glukuronidację MPA może zmienić jego ekspozycję. Dlatego też zaleca się zachowanie ostrożności, gdy leki te podawane są jednocześnie z mykofenolanem mofetylu.

Izawukonazol

Obserwowano zwiększenie ekspozycji na MPA ($AUC_{0-\infty}$) o 35% przy jednoczesnym podawaniu izawukonazolu.

Telmisartan

Jednoczesne stosowanie telmisartanu i mykofenolanu mofetylu skutkowało zmniejszeniem stężeń MPA o około 30%. Telmisartan zmienia wydalanie MPA poprzez zwiększenie ekspresji PPAR gamma (receptory aktywowane przez proliferatory peroksisomów, ang. peroxisome proliferator-activated receptor gamma), co z kolei zwiększa ekspresję i aktywność izoformy 1A9 urydyno-5'-difosforanu glukuronozylotransferazy (UGT1A9). Porównując odsetki odrzucania przeszczepu, utraty przeszczepu i profil zdarzeń niepożądanych u pacjentów otrzymujących mykofenolan mofetylu z, lub bez, jednoczesnego stosowania telmisartanu, nie zauważono klinicznych skutków farmakokinetyki interakcji lekowej.

Gancyklowir

Opierając się na wynikach badania dotyczącego podawania pojedynczej zalecanej doustnej dawki mykofenolanu mofetylu i dożylnego podawania gancyklowiru oraz na znanym wpływie zaburzenia czynności nerek na farmakokinetykę mykofenolanu mofetylu (patrz punkt 4.2) i gancyklowiru, należy oczekiwać, że jednoczesne podanie obu leków (konkurujących ze sobą o wydzielanie cewkowe) spowoduje zwiększenie stężenia MPAG i gancyklowiru w surowicy. Nie należy spodziewać się istotnego zaburzenia farmakokinetyki MPA i dlatego nie jest wymagana zmiana dawkowania mykofenolanu mofetylu. U chorych z niewydolnością nerek otrzymujących jednocześnie mykofenolan mofetylu i gancyklowir lub jego prolek walgancyklowir, należy dokładnie przestrzegać zaleceń dotyczących dawkowania gancyklowiru, a pacjenci powinni być uważnie monitorowani.

Doustne środki antykoncepcyjne

Jednoczesne podanie mykofenolanu mofetylu nie wpływa w stopniu istotnym klinicznie na farmakodynamikę ani farmakokinetykę doustnych środków antykoncepcyjnych (patrz również punkt 5.2).

Ryfampicyna

U pacjentów nieprzyjmujących również cyklosporyny, jednoczesne podawanie mykofenolanu mofetylu i ryfampicyny powoduje zmniejszoną o 18% do 70% ekspozycję (AUC_{0-12h}) MPA. W przypadku równoczesnego podawania ryfampicyny, należy monitorować ekspozycję MPA i odpowiednio dostosować dawkę mykofenolanu mofetylu, w celu utrzymania efektu klinicznego.

Sewelamer

W przypadku jednoczesnego podawania mykofenolanu mofetylu z sewelamerem obserwowano zmniejszenie wartości C_{max} i AUC_{0-12h} MPA o odpowiednio 30% i 25%, nie stwierdzono żadnych następstw klinicznych (np. odrzucanie przeszczepu). Mimo to, zaleca się podawanie mykofenolanu mofetylu przynajmniej jedną godzinę przed zażyciem lub trzy godziny po przyjęciu sewelameru w celu zminimalizowania wpływu na wchłanianie MPA. Brak danych dotyczących jednoczesnego podawania mykofenolanu mofetylu z innymi niż sewelamer lekami wiążącymi fosforany.

Takrolimus

U pacjentów po przeszczepieniu wątroby, u których rozpoczęto podawanie mykofenolanu mofetylu i takrolimusu, wartości AUC i C_{max} MPA, aktywnego metabolitu mykofenolanu mofetylu, nie zostały znacząco zmienione przez jednoczesne podanie takrolimusu. Jednakże stwierdzono zwiększenie wartości AUC dla takrolimusu o około 20%, po wielokrotnym podaniu mykofenolanu mofetylu (1,5 dwa razy na dobę) biorcom przeszczepionej wątroby otrzymującym takrolimus. Natomiast u pacjentów po przeszczepieniu nerki mykofenolan mofetylu wydaje się nie wpływać na stężenie takrolimusu (patrz również punkt 4.4).

Żywe szczepionki

Nie należy stosować żywych szczepionek u chorych z zaburzoną odpowiedzią immunologiczną. Wytwarzanie przeciwciał w odpowiedzi na inne szczepionki może być zmniejszone (patrz również punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Możliwe interakcje

Jednoczesne podawanie probenecydu i mykofenolanu mofetylu u małą trzykrotnie zwiększa wartość AUC MPAG. Tym samym inne leki, o których wiadomo, że podlegają wydzielaniu cewkowemu, mogą konkutować z MPAG o ten mechanizm wydzielania, co może prowadzić do zwiększenia stężenia w osoczu MPAG lub innej substancji wydzielanej drogą sekrecji cewkowej.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Należy unikać zajścia w ciążę podczas przyjmowania mykofenolanu mofetylu. Z tego względu kobiety w wieku rozrodczym przed rozpoczęciem leczenia, w trakcie leczenia i przez 6 tygodni po jego zakończeniu muszą stosować przynajmniej jedną skuteczną metodę antykoncepcji (patrz punkt 4.3), chyba że wybraną jej formą jest całkowite powstrzymywanie się od współżycia. Poleca się jednocześnie stosowanie dwóch uzupełniających się metod antykoncepcji.

Ciąża

Mykofenolan mofetylu jest przeciwwskazany w ciąży, chyba że nie jest dostępna odpowiednia, alternatywna metoda zapobiegania odrzucaniu przeszczepu.

Aby uniknąć niezamierzonego stosowania produktu podczas ciąży, nie należy rozpoczynać leczenia bez uzyskania od pacjentki ujemnego wyniku testu ciążowego (patrz punkt 4.3).

Rozpoczynając terapię kobiety w wieku rozrodczym muszą być świadome zwiększonego ryzyka utraty ciąży i wad wrodzonych dziecka oraz uzyskać zalecenia dotyczące zapobiegania i planowania ciąży.

Przed rozpoczęciem leczenia, pacjentki w wieku rozrodczym powinny uzyskać ujemny wynik dwóch testów ciążowych o czułości przynajmniej 25 mIU/ml, z surowicy lub moczu, aby wykluczyć niezamierzone narażenie płodu na mykofenolan. Zaleca się wykonanie drugiego testu 8-10 dni po pierwszym. Jeśli przeszczepiany narząd pochodzi od zmarłego dawcy i nie jest możliwe wykonanie dwóch testów w odstępie 8-10 dni przed rozpoczęciem leczenia (ze względu na termin uzależniony od dostępności narządu do transplantacji), test ciążowy musi zostać wykonany bezpośrednio przed rozpoczęciem leczenia, a kolejny test 8-10 dni później. Testy ciążowe powinny być powtarzane zgodnie z wymogami klinicznymi (np. po zgłoszeniu jakichkolwiek nieprawidłowości związanych z antykoncepcją). Należy omówić z pacjentem wyniki każdego testu ciążowego. Należy poinformować pacjentkę o potrzebie niezwłocznego zgłoszenia się do lekarza, gdy zauważy objawy ciąży.

Mykofenolan jest substancją o silnym działaniu teratogennym na człowieka, podawany w czasie ciąży zwiększa ryzyko wystąpienia samoistnych poronień i wad wrodzonych.

- Zgłaszano przypadki samoistnych poronień u 45-49% kobiet w ciąży narażonych na mykofenolan mofetylu, wobec 12 do 33% u pacjentek po przeszczepieniu narządów mięsaszowych leczonych lekami immunosupresyjnymi innymi niż mykofenolan mofetylu.
- W oparciu o dane z piśmiennictwa medycznego, wady wrodzone występowały w 23 do 27% przypadków żywych urodzeń jeśli matka była narażona w czasie ciąży na mykofenolan mofetylu (w porównaniu do 2-3% żywych urodzeń w całkowitej populacji i około 4 do 5% żywych urodzeń w przypadku pacjentek po przeszczepieniu narządów mięsaszowych leczonych lekami immunosupresyjnymi innymi niż mykofenolan mofetylu).

Po dopuszczeniu produktu do obrotu, u dzieci pacjentek przyjmujących w czasie ciąży mykofenolan w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi zaobserwowano przypadki wrodzonych wad rozwojowych, w tym przypadki licznych wad rozwojowych. Najczęściej zgłaszano następujące wady wrodzone:

- nieprawidłowości ucha (np. nieprawidłowo uformowane lub brak ucha zewnętrznego), zarośnięcie zewnętrznego kanału słuchowego (ucho środkowe);
- wady twarzy, takie jak rozszczep wargi, rozszczep podniebienia, małozuchwie oraz hiperteloryzm oczny;
- nieprawidłowości oka (np. szczelina; *coloboma*);
- wrodzone wady serca, takie jak ubytki przegrody przedsionka i komory;
- wady palców (np. polidaktylia, syndaktylia);
- wady tchawicy i przełyku (np. zarośnięcie przełyku);
- wady układu nerwowego takie jak rozszczep kręgosłupa;
- nieprawidłowości nerek.

Ponadto, odnotowano pojedyncze przypadki następujących wad:

- małocze;
- wrodzona torbiel splotu naczyń i naczyń;
- niewykształcenie przegrody przezroczystej;
- niewykształcenie nerwu węchowego.

Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały toksyczne działanie leku na rozród (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Ograniczone dane pokazują, że kwas mykofenolowy przenika do mleka ludzkiego. Ze względu na możliwość wystąpienia poważnych działań niepożądanych wywołanych przez kwas mykofenolowy u dzieci karmionych piersią, stosowanie leczenia jest przeciwwskazane u kobiet karmiących piersią (patrz punkt 4.3).

Mężczyźni

Ograniczone dostępne dane kliniczne nie wskazują na zwiększone ryzyko wad wrodzonych u dziecka ani poronienia po ekspozycji ojca na mykofenolan mofetylu.

MPA ma silne działanie teratogenne. Nie wiadomo, czy MPA jest obecny w nasieniu. Obliczenia dokonane w oparciu o dane pochodzące od zwierząt wykazują, że maksymalna ilość MPA, która może zostać przeniesiona do organizmu kobiety, jest tak mała, że jego działanie jest mało prawdopodobne. W badaniach na zwierzętach wykazano tylko niewielkie genotoksyczne działanie mykofenolanu stosowanego w stężeniach większych niż stężenia uzyskane po podaniu dawek terapeutycznych u ludzi, dlatego nie można całkowicie wykluczyć ryzyka genotoksycznego działania na komórki nasienia.

Z tego względu zaleca się następujące środki ostrożności: seksualnie aktywni mężczyźni lub ich partnerki powinni stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia mężczyzny i przez co najmniej 90 dni po zakończeniu przyjmowania mykofenolanu mofetylu. Mężczyźni w wieku rozrodczym powinni mieć świadomość zagrożeń związanych z poczęciem dziecka i omówić je z wykwalifikowanym personelem medycznym.

Płodność

Mykofenolan mofetylu nie wykazał wpływu na płodność samców szczurów po podaniu doustnej dawki wynoszącej do 20 mg/kg/dobę. Ogólnoustrojowa ekspozycja po podaniu takiej dawki jest 2-3 razy większa niż ekspozycja, do której dochodzi w warunkach klinicznych po podaniu zalecanej dawki 2 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu nerki oraz 1,3-2 razy większa niż ekspozycja, do której dochodzi w warunkach klinicznych po podaniu zalecanej dawki 3 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu serca. W badaniach nad ustaleniem wpływu leku na płodność i reprodukcję u samic szczurów wykazano, że podawanie doustnej dawki leku wynoszącej 4,5 mg/kg/dobę powodowało

wystąpienie wad wrodzonych w pierwszym pokoleniu (w tym wrodzonego braku oczu, wrodzonego braku żuchwy, wodogłowia) przy braku objawów toksyczności u matki. Ogólnoustrojowa ekspozycja na lek po podaniu takiej dawki stanowiła około połowę ekspozycji występującej w warunkach klinicznych po podaniu dawki wynoszącej 2 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu nerki i około jednej trzeciej ekspozycji po podaniu dawki wynoszącej 3 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu serca. Nie stwierdzono wpływu na płodność ani rozrodczość matek czy osobników z następnych pokoleń.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Mykofenolan mofetylu wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Leczenie może powodować senność, splątanie, zawroty głowy, drżenie lub hipotensję i dlatego zaleca się pacjentom zachowanie ostrożności podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęstszych i (lub) najcięższych działań niepożądanych związanych z podawaniem mykofenolanu mofetylu w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami należały: biegunka (do 52,6%), leukopenia (do 45,8%), zakażenia bakteryjne (do 39,9%) i wymioty (do 39,1%). Stwierdzono także częstsze występowanie niektórych zakażeń (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane występujące w badaniach klinicznych oraz zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu wymieniono w Tabeli 1 według systemu klasyfikacji układów i narządów MedDRA wraz z podaniem częstości ich występowania. Kategorie częstości opisujące każde działanie niepożądane są zgodne z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Z uwagi na duże różnice częstości występowania konkretnych działań niepożądanych w różnych wskazaniach transplantologicznych, częstość występowania przedstawiono oddzielnie dla pacjentów po transplantacji nerki, wątroby i serca.

Tabela 2 Działania niepożądane występujące w badaniach dotyczących leczenia mykofenolanem mofetylu u dorosłych i młodzieży lub odnotowane w ramach nadzoru po wprowadzeniu do obrotu

Działanie niepożądane	Przeszczepienie nerki	Przeszczepienie wątroby	Przeszczepienie serca
Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Częstość występowania	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			
Zakażenia bakteryjne	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Zakażenia grzybicze	Często	Bardzo często	Bardzo często
Zakażenia pierwotniacze	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Zakażenia wirusowe	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)			
Łagodny nowotwór skóry	Często	Często	Często
Chłoniak	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Choroba limfoproliferacyjna	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Nowotwór	Często	Często	Często
Rak skóry	Często	Niezbyt często	Często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
Niedokrwistość	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Wybiórcza aplazja czerwonych krwinek	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Niewydolność szpiku kostnego	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Krwawy wylew podskórny	Często	Często	Bardzo często
Leukocytoza	Często	Bardzo często	Bardzo często
Leukopenia	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Pancytopenia	Często	Często	Niezbyt często
Chłoniak rzekomy	Niezbyt często	Niezbyt często	Często
Małopłytkowość	Często	Bardzo często	Bardzo często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
Kwasica	Często	Często	Bardzo często
Hipercholesterolemia	Bardzo często	Często	Bardzo często
Hiperglikemia	Często	Bardzo często	Bardzo często
Hiperkaliemia	Często	Bardzo często	Bardzo często
Hiperlipidemia	Często	Często	Bardzo często
Hipokalcemia	Często	Bardzo często	Często
Hipokaliemia	Często	Bardzo często	Bardzo często
Hipomagnezemia	Często	Bardzo często	Bardzo często
Hipofosfatemia	Bardzo często	Bardzo często	Często
Hiperurykemia	Często	Często	Bardzo często
Dna moczanowa	Często	Często	Bardzo często
Zmniejszenie masy ciała	Często	Często	Często

Działanie niepożądane	Przeszczepienie nerki	Przeszczepienie wątroby	Przeszczepienie serca
Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Częstość występowania	Częstość występowania
Zaburzenia psychiczne			
Stan splątania	Często	Bardzo często	Bardzo często
Depresja	Często	Bardzo często	Bardzo często
Bezsennność	Często	Bardzo często	Bardzo często
Pobudzenie	Niezbyt często	Często	Bardzo często
Lęk	Często	Bardzo często	Bardzo często
Nietypowe myślenie	Niezbyt często	Często	Często
Zaburzenia układu nerwowego			
Zawroty głowy	Często	Bardzo często	Bardzo często
Ból głowy	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Hipertonía	Często	Często	Bardzo często
Parestezje	Często	Bardzo często	Bardzo często
Senność	Często	Często	Bardzo często
Drżenie	Często	Bardzo często	Bardzo często
Drgawki	Często	Często	Często
Zaburzenia smaku	Niezbyt często	Niezbyt często	Często
Zaburzenia serca			
Tachykardia	Często	Bardzo często	Bardzo często
Zaburzenia naczyniowe			
Nadciśnienie	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Hipotensja	Często	Bardzo często	Bardzo często
Torbiel limfatyczna	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Zakrzepica żylna	Często	Często	Często
Rozszerzenie naczyń	Często	Często	Bardzo często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
Rozstrzenie oskrzeli	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Kaszel	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Duszność	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Choroba śródmiąższowa płuc	Niezbyt często	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
Wysięk opłucnowy	Często	Bardzo często	Bardzo często
Zwłóknienie płuc	Bardzo rzadko	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit			
Uczucie rozdęcia brzucha	Często	Bardzo często	Często
Ból brzucha	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Zapalenie okrężnicy	Często	Często	Często
Zaparcie	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Zmniejszone łaknienie	Często	Bardzo często	Bardzo często
Biegunka	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Niestrawność	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Zapalenie przełyku	Często	Często	Często
Odbijanie ze zwracaniem treści pokarmowej	Niezbyt często	Niezbyt często	Często

Działanie niepożądane	Przeszczepienie nerki	Przeszczepienie wątroby	Przeszczepienie serca
Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Częstość występowania	Częstość występowania
Wzdęcia	Często	Bardzo często	Bardzo często
Zapalenie żołądka	Często	Często	Często
Krwotok z przewodu pokarmowego	Często	Często	Często
Wrzód przewodu pokarmowego	Często	Często	Często
Przerost dziąseł	Często	Często	Często
Niedrożność jelita	Często	Często	Często
Owrodożenie ust	Często	Często	Często
Nudności	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Zapalenie trzustki	Niezbyt często	Często	Niezbyt często
Zapalenie jamy ustnej	Często	Często	Często
Wymioty	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Zaburzenia układu immunologicznego			
Nadwrażliwość	Niezbyt często	Często	Często
Reakcje anafilaktyczne	Nieznana	Nieznana	Nieznana
Hipogammaglobulinemia	Niezbyt często	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			
Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi	Często	Często	Często
Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi	Często	Niezbyt często	Bardzo często
Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	Często	Bardzo często	Bardzo często
Zapalenie wątroby	Często	Bardzo często	Niezbyt często
Hiperbilirubinemia	Często	Bardzo często	Bardzo często
Żółtaczkę	Niezbyt często	Często	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
Trądzik	Często	Często	Bardzo często
Łysienie	Często	Często	Często
Wysypka	Często	Bardzo często	Bardzo często
Przerost skóry	Często	Często	Bardzo często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
Bóle stawów	Często	Często	Bardzo często
Oslabienie mięśni	Często	Często	Bardzo często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			
Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Często	Bardzo często	Bardzo często
Zwiększenie stężenia mocznika we krwi	Niezbyt często	Bardzo często	Bardzo często
Krwiomocz	Bardzo często	Często	Często
Zaburzenia czynności nerek	Często	Bardzo często	Bardzo często

Działanie niepożądane	Przeszczepienie nerki	Przeszczepienie wątroby	Przeszczepienie serca
Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Częstość występowania	Częstość występowania
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Oslabienie	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Dreszcze	Często	Bardzo często	Bardzo często
Obrzęk	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Przepuklina	Często	Bardzo często	Bardzo często
Złe samopoczucie	Często	Często	Często
Ból	Często	Bardzo często	Bardzo często
Gorączka	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Ostry zespół zapalny związany z hamowaniem syntezy puryn <i>de novo</i>	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często

Opis wybranych działań niepożądanych

Nowotwory

U chorych, u których stosuje się leczenie immunosupresyjne w postaci terapii skojarzonej, w tym mykofenolanem mofetylu, zwiększone jest ryzyko wystąpienia chłoniaków i innych nowotworów, szczególnie skóry (patrz punkt 4.4). Dane 3 letnie na temat bezpieczeństwa stosowania leku u chorych po przeszczepieniu nerki lub serca nie wykazują nieoczekiwanych zmian w częstości występowania nowotworów w stosunku do wyników jednorocznych. Pacjenci po przeszczepieniu wątroby obserwowani byli co najmniej 1 rok lecz krócej niż 3 lata.

Zakażenia

U wszystkich pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi jest zwiększone ryzyko wystąpienia zakażeń bakteryjnych, wirusowych i grzybiczych (z których część może prowadzić do zgonu), w tym zakażeń wywołanych przez drobnoustroje oportunistyczne i reaktywacji utajonego zakażenia wirusowego. Ryzyko to zwiększa się w miarę zwiększania całkowitego działania immunosupresyjnego (patrz punkt 4.4). Najcięższymi zakażeniami były: posocznica, zapalenie otrzewnej, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie wsierdza, gruźlica i atypowe zakażenie prątkowe. W kontrolowanych badaniach klinicznych u chorych po przeszczepieniu nerki, serca i wątroby, otrzymujących mykofenolan mofetylu (2 g lub 3 g na dobę) w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi, w czasie co najmniej jednorocznej obserwacji, najczęstszymi infekcjami oportunistycznymi były: zakażenie skóry i śluzówek *Candida*, wiremia i objawowe zakażenie wirusem CMV, zakażenie wirusem *Herpes simplex*. Wiremia i objawowe zakażenie wirusem CMV wystąpiły u 13,5% chorych. U pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi, w tym mykofenolanem mofetylu, zgłaszano przypadki nefropatii związanej z wirusem BK, a także przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) związanej z wirusem JC.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Cytopenie, w tym leukopenia, niedokrwistość, małopłytkowość i pancytopenia, to znane zagrożenia związane ze stosowaniem mykofenolanu mofetylu i mogą one prowadzić lub przyczyniać się do wystąpienia zakażeń i krwotoków (patrz punkt 4.4). Zgłaszano agranulocytozę i neutropenię; dlatego zaleca się regularne monitorowanie pacjentów przyjmujących mykofenolan mofetylu (patrz punkt 4.4). Odnotowano przypadki niedokrwistości aplastycznej i niewydolności szpiku kostnego u pacjentów leczonych mykofenolanem mofetylu, z których część zakończyła się zgonem.

Zgłaszano przypadki wybiórczej aplazji czerwonych krwinek (PRCA) u pacjentów leczonych mykofenolanem mofetylu (patrz punkt 4.4).

U pacjentów leczonych mykofenolanem mofetylu, obserwowano pojedyncze przypadki nieprawidłowej morfologii neutrofilów, w tym nabytą anomalię Pelgera-Hueta. Te zmiany nie są związane z zaburzoną czynnością neutrofilów. Zmiany te mogą sugerować „przesunięcie w lewo” linii dojrzewania neutrofilów w badaniach hematologicznych, co może być błędnie interpretowane jako objaw zakażenia u pacjentów z obniżoną odpornością, takich jak pacjenci, którzy przyjmują mykofenolan mofetylu.

Zaburzenia żołądka i jelit

Najcięższymi zaburzeniami żołądka i jelit były owrzodzenie i krwotok, które są znanymi zagrożeniami związanymi ze stosowaniem mykofenolanu mofetylu. W rejestracyjnych badaniach klinicznych często zgłaszano występowanie wrzodów jamy ustnej, przełyku, żołądka, dwunastnicy i jelit, często powikłanych krwotokiem, a także krwawe wymioty, czarne stolce oraz krwotoczne postaci zapalenia żołądka i okrężnicy. Jednak najczęstszymi zaburzeniami żołądka i jelit były: biegunka, nudności i wymioty. Badanie endoskopowe pacjentów z biegunką związaną ze stosowaniem mykofenolanu mofetylu wykazało pojedyncze przypadki zaniku kosmków jelitowych (patrz punkt 4.4).

Nadwrażliwość

Raportowano reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioruchowy i reakcje anafilaktyczne.

Ciąża, połóg i okres okołoporodowy

Zgłaszano przypadki samoistnego poronienia u pacjentek narażonych na mykofenolan mofetylu, głównie w pierwszym trymestrze ciąży, patrz punkt 4.6.

Zaburzenia wrodzone

Po dopuszczeniu produktu do obrotu, zgłaszano przypadki wad wrodzonych u dzieci pacjentek narażonych na mykofenolan w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi, patrz punkt 4.6.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Zgłaszano pojedyncze przypadki choroby śródmiąższowej płuc i włóknienia płuc u pacjentów leczonych mykofenolanem mofetylu w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi; niektóre z tych przypadków kończyły się zgonem. Pojawiły się również zgłoszenia rozstrzeni płuc u dzieci i dorosłych.

Zaburzenia układu immunologicznego

Zgłaszano przypadki hipogammaglobulinemii u pacjentów przyjmujących mykofenolan mofetylu w połączeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

W badaniach rejestracyjnych bardzo często zgłaszano przypadki obrzęku, w tym obrzęków obwodowych, obrzęków twarzy i moszny. Bardzo często zgłaszano również bóle mięśniowo-szkieletowe, takie jak bóle mięśni oraz ból szyi i pleców.

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu opisywano ostry zespół zapalny związany z hamowaniem syntezy puryn *de novo*, jako paradoksalną reakcję prozapalną związaną ze stosowaniem mykofenolanu mofetylu oraz kwasu mykofenolowego, charakteryzującą się gorączką, bólem stawów, zapaleniem stawów, bólem mięśni oraz podwyższonymi markerami stanu zapalnego. Opublikowane opisy przypadków wskazały na szybką poprawę po odstawieniu produktu leczniczego.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Rodzaj i częstość występowania działań niepożądanych oceniano w długoterminowym badaniu klinicznym, do którego włączono 33 biorców przeszczepów nerek z populacji dzieci i młodzieży w

wieku od 3 do 18 lat, którym doustnie podawano mykofenolan mofetylu w dawce 23 mg/kg mc. dwa razy na dobę. Ogólnie profil bezpieczeństwa obserwowany u tych 33 dzieci i młodzieży był podobny do profilu bezpieczeństwa u dorosłych biorców allogenicznego przeszczepu narządów mięsnych.

Podobne obserwacje poczyniono w innym badaniu klinicznym, do którego włączono 100 biorców przeszczepu nerki z populacji dzieci i młodzieży w wieku od 1 roku do 18 lat. Rodzaj i częstość działań niepożądanych u pacjentów, którym doustnie podawano mykofenolan mofetylu w dawce 600 mg/m² pc., maksymalnie 1 g/m² pc. dwa razy na dobę były porównywalne z rodzajem i częstością działań niepożądanych obserwowanych u dorosłych pacjentów, którym podawano mykofenolan mofetylu w dawce 1 g dwa razy na dobę. Podsumowanie częściej występujących działań niepożądanych przedstawiono w tabeli 3 poniżej:

Tabela 3 Podsumowanie działań niepożądanych obserwowanych częściej w badaniu oceniającym mykofenolan mofetylu u 100 pacjentów pediatrycznych po przeszczepieniu nerki (dawki ustalane w oparciu o wiek/powierzchnię ciała [600 mg/m² pc., do 1 g/m² BID.]

Działanie niepożądane (MedDRA)	<6 lat (n=33)	6-11 lat (n=34)	12-18 lat (n=33)
Klasyfikacja układów i narządów			
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często (48,5%)	Bardzo często (44,1%)	Bardzo często (51,5%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
Leukopenia	Bardzo często (30,3%)	Bardzo często (29,4%)	Bardzo często (12,1%)
Niedokrwistość	Bardzo często (51,5%)	Bardzo często (32,4%)	Bardzo często (27,3%)
Zaburzenia żołądka i jelit			
Biegunka	Bardzo często (87,9%)	Bardzo często (67,6%)	Bardzo często (30,3%)
Wymioty	Bardzo często (69,7%)	Bardzo często (44,1%)	Bardzo często (36,4%)

Na podstawie ograniczonych danych dla podzbioru (tj. 33 ze 100 pacjentów) stwierdzono większą częstość występowania ciężkiej biegunki (często, 9,1%) oraz kandydozy śluzówkowo-skórnej (bardzo często, 21,2%) u dzieci w wieku poniżej 6 lat w porównaniu z kohortą starszych dzieci i młodzieży, w

której nie zgłoszono żadnego przypadku ciężkiej biegunki (0,0%), a kandydoza śluzówkowo-skórna występowała często (7,5%).

Przegląd dostępnego piśmiennictwa medycznego dotyczącego biorców przeszczepów wątroby i serca z populacji dzieci i młodzieży wykazuje, że rodzaj i częstość zgłaszanych działań niepożądanych są zgodne z tymi obserwowanymi u dzieci i młodzieży oraz u dorosłych po transplantacji nerki.

Bardzo ograniczone dane z okresu po wprowadzeniu do obrotu wskazują na większą częstość występowania następujących działań niepożądanych u pacjentów w wieku poniżej 6 lat w porównaniu ze starszymi pacjentami (patrz punkt 4.4):

- chłoniaki i inne nowotwory złośliwe, szczególnie potransplantacyjna choroba limfoproliferacyjna u pacjentów po przeszczepieniu serca
- zaburzenia krwi i układu chłonnego, w tym niedokrwistość i neutropenia u pacjentów po przeszczepieniu serca w wieku poniżej 6 lat w porównaniu ze starszymi pacjentami oraz w porównaniu z dziećmi i młodzieżą z grupy biorców przeszczepów wątroby/nerek
- zaburzenia żołądkowo-jelitowe, w tym biegunka i wymioty.

Pacjenci w wieku poniżej 2 lat po przeszczepieniu nerki mogą być bardziej narażeni na zakażenia i zdarzenia w obrębie układu oddechowego w porównaniu ze starszymi pacjentami. Jednak dane te należy interpretować ostrożnie z uwagi na bardzo ograniczoną liczbę zgłoszeń po wprowadzeniu do obrotu dotyczących tych samych pacjentów cierpiących na wiele zakażeń.

W razie wystąpienia działań niepożądanych można rozważyć czasowe zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia, jeśli będzie to konieczne klinicznie.

Osoby w podeszłym wieku

Osoby w podeszłym wieku (≥ 65 lat) zazwyczaj są narażone na zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych leku z powodu immunosupresji. U osób w podeszłym wieku, u których mykofenolan mofetylu stanowi składową złożonego schematu immunosupresji, może być znacznie zwiększone, w porównaniu z młodszymi chorymi, ryzyko wystąpienia pewnych zakażeń (w tym narządowej postaci zakażenia wirusem CMV), krwawienia z przewodu pokarmowego oraz obrzęku płuc.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Z badań klinicznych oraz z doświadczeń po wprowadzeniu leku na rynek otrzymano zgłoszenia przedawkowania mykofenolanu mofetylu. W ogromnej większości tych przypadków nie raportowano zdarzeń niepożądanych lub były one zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa produktu leczniczego i miały korzystny wynik. Jednak po wprowadzeniu do obrotu stwierdzono pojedyncze poważne przypadki, w tym przypadki śmiertelne.

Należy spodziewać się, że przedawkowanie mykofenolanu mofetylu może powodować nadmierne hamowanie czynności układu immunologicznego oraz zwiększać wrażliwość na infekcje i powodować hamowanie czynności szpiku kostnego (patrz punkt 4.4). W razie rozwinięcia się neutropenii, powinno się przerwać podawanie mykofenolanu mofetylu lub zmniejszyć jego dawkę (patrz punkt 4.4).

Nie należy się spodziewać, że za pomocą hemodializy można usunąć klinicznie znaczne ilości MPA i MPAG. Środki wiążące kwasy żółciowe, np. cholestyramina, mogą usunąć MPA poprzez zmniejszanie krążenia jelitowo-wątrobowego leku (patrz punkt 5.2).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, ATC kod L04AA06

Mechanizm działania

Mykofenolan mofetylu jest 2-morfolinoetylowym estrem MPA. MPA jest selektywnym, niekompetycyjnym i odwracalnym inhibitorem IMPDH, dlatego hamuje syntezę *de novo* nukleotydów guaninowych bez wbudowywania się w strukturę DNA. Proliferacja limfocytów T oraz B jest wybitnie uzależniona od syntezy puryn *de novo*, podczas gdy komórki innego typu dysponują alternatywnymi drogami syntezy. Dlatego MPA wywiera silniejsze działanie cytostatyczne na limfocyty niż na inne komórki.

Oprócz hamowania IMPDH, która skutkuje deprywacją limfocytów, MPA wpływa również na komórkowe punkty kontrolne odpowiedzialne za programowanie metaboliczne limfocytów.

Wykazano, że przy użyciu ludzkich limfocytów T CD4+ MPA przesuwaa aktywność transkrypcyjną w limfocytach ze stanu proliferacyjnego do procesów katabolicznych istotnych dla metabolizmu i przeżycia. Prowadzi to do stanu anergii limfocytów T, w którym komórki przestają reagować na swój swoisty antygen.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym mykofenolan mofetylu podlega szybkiemu i prawie całkowitemu wchłanianiu, a następnie całkowicie metabolizowany jest do aktywnego metabolitu, MPA. Hamowanie ostrego odrzucania przeszczepionej nerki dowodzi, że immunosupresyjne działanie mykofenolanu mofetylu jest skorelowane ze stężeniem MPA. Średnia biodostępność podanego doustnie mykofenolanu mofetylu, mierzona wartością pola pod krzywą (AUC) dla MPA wynosi 94% w stosunku do mykofenolanu mofetylu podanego dożylnie. Spożywany jednocześnie pokarm nie ma wpływu na stopień wchłaniania (AUC dla MPA) mykofenolanu mofetylu, podawanego w dawce 1,5 g dwa razy na dobę u pacjentów po przeszczepieniu nerki. Jednak maksymalne stężenie MPA ($MPA C_{max}$) zmniejszone jest o 40% w obecności pokarmu. Po podaniu doustnym nie jest możliwe oznaczenie stężenia mykofenolanu mofetylu w osoczu.

Dystrybucja

W wyniku krążenia jelitowo-wątrobowego, po około 6-12 godzinach od momentu podania leku zwykle występuje drugi szczyt stężenia MPA w osoczu. Wartość AUC dla MPA zmniejsza się o około 40% w przypadku jednoczesnego podawania cholestyraminy (4 g 3 razy na dobę), wskazuje to na znaczący udział krążenia jelitowo-wątrobowego.

MPA w klinicznie istotnych stężeniach wiąże się z albuminami osocza w 97%.

We wczesnym okresie po transplantacji (<40 dni po przeszczepieniu) u chorych po przeszczepieniu nerki, serca lub wątroby średnie wartości AUC dla MPA są o około 30% mniejsze i wartości C_{max} o około 40% mniejsze w porównaniu do późnego okresu po transplantacji (3-6 miesięcy po przeszczepieniu).

Metabolizm

MPA jest metabolizowany głównie przy udziale glukuronylotransferazy (izoforma UGT1A9) do nieaktywnego farmakologicznie fenolowego glukuronidu MPA (MPAG). *In vivo*, MPAG jest ponownie przekształcany do wolnego MPA w trakcie krążenia jelitowo-wątrobowego. Powstają również niewielkie ilości acyloglukuronidu (AcMPAG). AcMPAG jest farmakologicznie aktywny i

prawdopodobnie odpowiada za niektóre działania niepożądane mykofenolanu mofetylu (biegunka, leukopenia).

Eliminacja

Lek jest wydalany w niewielkich ilościach (<1% dawki) jako MPA w moczu. Doustne podanie mykofenolanu mofetylu znakowanego radioizotopem nastąpiło jego całkowite wydalenie, 93% podanej dawki wydalone zostało w moczu, a 6% z kałem. Większa część (około 87%) podanej dawki wydalana jest w moczu w postaci MPAG.

MPA i MPAG w stężeniach stwierdzanych w warunkach klinicznych nie są usuwane za pomocą hemodializy. Jednak, gdy stężenie MPAG w osoczu jest duże (>100 µg/ml), niewielkie ilości MPAG są usuwane. Poprzez wpływ na recyrkulację jelitowo-wątrobową leku, sekwestranty kwasów żółciowych, takie jak, cholestyramina, zmniejszają MPA AUC (patrz punkt 4.9).

Rozmieszczenie MPA w organizmie zależy od wielu transporterów. W rozmieszczenie MPA włączone są polipeptydy transportujące aniony organiczne (OATPs) oraz białko 2 oporności wielolekowej (MRP2); izoformy OATP, MRP2 oraz białko oporności raka piersi (BCRP) są transporterami związanymi z wydzielaniem glukuronidów z kwasami żółciowymi. Białko 1 oporności wielolekowej (MDR1) może również brać udział w transporcie MPA, ale jego udział wydaje się ograniczony do procesu wchłaniania. W nerce, MPA i jego metabolity mogą wchodzić w silną interakcje z nerkowymi transporterami anionów organicznych.

Krażenie jelitowo-wątrobowe utrudnia dokładne określenie parametrów dystrybucji MPA, stąd też można wskazać jedynie wartości pozorne. U zdrowych ochotników i pacjentów z chorobą autoimmunologiczną obserwowano przybliżone wartości klirensu wynoszące odpowiednio 10,6 l/h i 8,27 l/h oraz wartości okresu półtrwania wynoszące 17 godzin. U pacjentów po przeszczepieniu średnie wartości klirensu były większe (zakres 11,9-34,9 l/h), a średnie wartości okresu półtrwania krótsze (5-11 godzin), przy czym różnica między pacjentami po przeszczepieniu nerki, wątroby lub serca była niewielka. U poszczególnych pacjentów te parametry eliminacji różnią się w zależności od rodzaju stosowanego jednocześnie leczenia innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi, czasu po transplantacji, stężenia albumin w osoczu i czynności nerek. Czynniki te wyjaśniają, dlaczego obserwuje się zmniejszoną ekspozycję na mykofenolan, gdy mykofenolan mofetylu jest podawany jednocześnie z cyklosporyną (patrz punkt 4.5) i dlaczego stężenia w osoczu mają tendencję do zwiększania się w czasie w porównaniu do tego, co obserwuje się bezpośrednio po transplantacji.

Szczególne populacje pacjentów

Zaburzenie czynności nerek

W badaniu dotyczącym podania pojedynczej dawki leku (każda grupa liczyła 6 osób), średnia osoczowa wartość AUC dla MPA stwierdzana u chorych z ciężkimi przewlekłymi zaburzeniami czynności nerek (przesączanie kłębuszkowe <25 ml/ min / 1,73 m²) była o 28-75% większa w porównaniu ze średnimi wartościami obserwowanymi u zdrowych ochotników lub chorych z mniejszym zaburzeniem czynności nerek. Średnia wartość AUC dla MPAG po podaniu pojedynczej dawki leku była u chorych z ciężką niewydolnością nerek 3-6 razy większa niż u osób z łagodnym zaburzeniem czynności nerek lub u zdrowych ochotników, co wynika z nerkowej drogi eliminacji MPAG. Nie prowadzono badań dotyczących podawania wielokrotnych dawek mykofenolanu mofetylu chorym z ciężkimi przewlekłymi zaburzeniami czynności nerek. Brak danych dotyczących pacjentów po przeszczepieniu serca lub wątroby z ciężkimi przewlekłymi zaburzeniami czynności nerek.

Opóźniona czynność nerki przeszczepionej

U chorych, u których podjęcie czynności przez przeszczepioną nerkę było opóźnione, średnia wartość AUC_{0-12 h} dla MPA była porównywalna z wartością stwierdzaną u pacjentów bez opóźnionej czynności przeszczepu. Średnia osoczowa wartość AUC_{0-12 h} dla MPAG była u nich 2-3 razy większa niż u chorych, u których nie stwierdzono opóźnionej czynności przeszczepu. Możliwe jest przejściowe

zwiększenie wolnej frakcji oraz stężenia osoczkowego MPA u chorych z opóźnioną czynnością przeszczepionej nerki. Wydaje się, że nie ma potrzeby zmiany dawkowania mykofenolanu mofetylu.

Zaburzenie czynności wątroby

U ochotników z alkoholową marskością wątroby, uszkodzenie miększu tego narządu nie miało istotnego wpływu na proces wątrobowego sprzęgania MPA z kwasem glukuronowym. Wpływ choroby wątroby na przebieg tego procesu zależy prawdopodobnie od rodzaju schorzenia. Choroba wątroby z dominującym uszkodzeniem dróg żółciowych, taka jak pierwotna marskość żółciowa, może wykazywać odmienny wpływ.

Dzieci i młodzież

U 33 pediatrycznych biorców allogenicznych przeszczepów nerek ustalono, że dawką, po której przewidywano uzyskanie AUC_{0-12h} MPA najbardziej zbliżone do ekspozycji docelowej wynoszącej 27,2 h·mg/l, było 600 mg/m² pc. oraz że dawki obliczane w oparciu o wyliczaną pc. ograniczały zmienność międzyosobniczą (współczynnik zmienności (CV)) o około 10%. Dlatego preferuje się ustalanie dawki raczej w oparciu o pc., niż o masę ciała.

Parametry farmakokinetyczne oceniono u maksymalnie 55 pacjentów po przeszczepieniu nerki (w wieku od 1 roku do 18 lat), którzy otrzymywali 600 mg/m² pc., do 1 g/m² pc. mykofenolanu mofetylu doustnie dwa razy na dobę. Po takiej dawce osiągnięto wartości AUC dla MPA podobne do obserwowanych u pacjentów dorosłych po przeszczepieniu nerki, którzy otrzymywali mykofenolan mofetylu w dawce 1 g dwa razy na dobę we wczesnym i późnym okresie po przeszczepie, zgodnie z informacjami podanymi w Tabeli 4 poniżej. Wartości AUC dla MPA w tej grupie wiekowej dzieci i młodzieży były podobne we wczesnym i późnym okresie po przeszczepie.

W przypadku pediatrycznych biorców przeszczepów wątroby przeprowadzono otwarte badanie bezpieczeństwa, tolerancji i farmakokinetyki mykofenolanu mofetylu podawanego doustnie, z udziałem 7 pacjentów, u których możliwe było dokonanie oceny i którzy jednocześnie otrzymywali leczenie cyklosporyną i kortykosteroidem. Oszacowano dawkę, po której przewidywano uzyskanie ekspozycji 58 h·mg/l w stabilnym okresie po transplantacji. Średnia $\pm$ SD AUC_{0-12} (skorygowana względem dawki 600 mg/m² pc.) wyniosła 47,0 $\pm$ 21,8 h·mg/l, skorygowane C_{max} wyniosło 14,5 $\pm$ 4,21 mg/l, a mediana czasu do osiągnięcia stężenia maksymalnego wyniosła 0,75h. Dlatego, aby osiągnąć w badanej populacji docelową wartość AUC_{0-12} wynoszącą 58 h·mg/l w późnym okresie po transplantacji konieczne byłoby zastosowanie dawki z zakresu 740-806 mg/m² pc. dwa razy na dobę.

Porównanie wartości AUC MPA znormalizowanych względem dawki (600 mg/m² pc.) u 12 biorców przeszczepów nerek z populacji dzieci w wieku poniżej 6 lat po 9 miesiącach od transplantacji z analogicznymi wartościami u 7 pediatrycznych biorców przeszczepów wątroby [mediana wieku 17 miesięcy (zakres: 10-60 miesięcy w chwili włączenia do badania)] po 6 miesiącach i po okresie potransplantacyjnym wykazało, że dla takiej samej dawki wartości AUC były średnio o 23% mniejsze u pediatrycznych biorców przeszczepów wątroby niż u pediatrycznych biorców przeszczepów nerek. Jest to zgodne z potrzebą stosowania większych dawek u dorosłych biorców przeszczepów wątroby niż u dorosłych biorców przeszczepów nerek, aby osiągnąć taką samą ekspozycję.

U dorosłych biorców przeszczepów, którym podano takie same dawki mykofenolanu mofetylu, występuje podobna ekspozycja na MPA wśród biorców przeszczepów nerek i biorców przeszczepów serca. Zgodnie z ustalonym podobieństwem w ekspozycji na MPA pomiędzy pediatrycznymi i dorosłymi biorcami przeszczepów nerek po zastosowaniu dawek zalecanych dla każdej z tych grup, istniejące dane pozwalają wnioskować, że ekspozycja na MPA po zastosowaniu zalecanego dawkowania będzie podobna u pediatrycznych biorców przeszczepu serca i u dorosłych biorców przeszczepu serca.

Tabela 4 Średnie wyliczone parametry farmakokinetyki MPA według wieku i czasu po przeszczepieniu (nerki)

Grupa wiekowa (n)		Skorygowane C_{max} mg/l ^A średnia ± SD	Skorygowane AUC_{0-12} h·mg/l średnia ± SD (CI) ^A
7. doba			
<6 lat	(17)	13,2±7,16	27,4±9,54 (22,8-31,9)
6 - <12 lat	(16)	13,1±6,30	33,2±12,1 (27,3-39,2)
12-18 lat	(21)	11,7±10,7	26,3±9,14 (22,3-30,3) ^D
Wartość p ^B		-	-
<2 lat ^C	(6)	10,3±5,80	22,5±6,68 (17,2-27,8)
>18 lat	(141)		27,2±11,6
Miesiąc 3.			
<6 lat	(15)	22,7±10,1	49,7±18,2
6 - <12 lat	(14) ^E	27,8±14,3	61,9±19,6
12-18 lat	(17)	17,9±9,57	53,6±20,2 ^F
Wartość p ^B		-	-
<2 lat ^C	(4)	23,8±13,4	47,4±14,7
>18 lat	(104)		50,3±23,1
Miesiąc 9.			
<6 lat	(12)	30,4±9,16	60,9±10,7
6 - <12 lat	(11)	29,2±12,6	66,8±21,2
12-18 lat	(14)	18,1±7,29	56,7±14,0
Wartość p ^B		0,004	-
<2 lat ^C	(4)	25,6±4,25	55,8±11,6
>18 lat	(70)		53,5±18,3

AUC_{0-12h} = pole pod krzywą zależności stężenia od czasu dla zakresu czasu od 0 h do 12 h; CI=przedział ufności; C_{max} =stężenie maksymalne; MPA=kwas mykofenolowy; SD=odchylenie standardowe; n = liczba pacjentów; y=rok.

^A W pediatrycznych grupach wiekowych C_{max} i AUC_{0-12h} zostały skorygowane do dawki 600 mg/m² pc. (95% przedziały ufności (CI) wyłącznie dla AUC_{0-12h} w 7. dobie); w grupie dorosłych AUC_{0-12h} zostało skorygowane do dawki 1 g.

^B Wartość p odpowiada połączonej wartości p dla trzech głównych pediatrycznych grup wiekowych i została odnotowana wyłącznie, jeśli jest istotna (p <0,05).

^C Grupa <2 lat jest podzbiorem grupy dzieci w wieku <6 lat: nie przeprowadzono porównań statystycznych.

^D n=20.

^E Dane dla jednego pacjenta były niedostępne z powodu błędów pobrania próbki.

^F n=16.

Osoby w podeszłym wieku

Nie stwierdzono zmian w farmakokinetyce mykofenolanu mofetylu ani jego metabolitów u pacjentów w podeszłym wieku (≥65 lat) w porównaniu z młodszymi pacjentami po transplantacji.

Pacjentki przyjmujące doustne środki antykoncepcyjne

Przeprowadzono badanie, w którym 18 kobietom niepoddanym zabiegom transplantacji (nieotrzymującym innych leków immunosupresyjnych) podano jednocześnie mykofenolan mofetylu (1 g dwa razy na dobę) oraz doustny złożony środek antykoncepcyjny, zawierający etynyloestradiol (od 0,02 mg do 0,04 mg), lewonorgestrel (od 0,05 mg do 0,15 mg), dezogestrel (0,15 mg) lub gestoden (od 0,05 mg do 0,10 mg). Przez kolejne 3 cykle menstruacyjne mykofenolan mofetylu nie wpływał w sposób istotny klinicznie na hamowanie owulacji przez doustne środki antykoncepcyjne. Stężenia LH, FSH oraz progesteronu w surowicy nie zostały znacząco zmienione. Jednoczesne stosowanie mykofenolanu mofetylu nie wpływało w stopniu istotnym klinicznie na farmakokinetykę doustnych środków antykoncepcyjnych (patrz także punkt 4.5).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach eksperymentalnych mykofenolan mofetylu nie wykazywał działania rakotwórczego. Ogólna ekspozycja leku (AUC lub C_{max}), na którą narażone były zwierzęta po podaniu największej z dawek stosowanych w badaniach nad kancerogennym wpływem leku, była od 2 - 3 razy większa od ekspozycji pacjentów po przeszczepieniu nerki po podaniu zalecanej dawki stosowanej w warunkach klinicznych (2 g na dobę) oraz od 1,3 - 2 razy większa od ekspozycji pacjentów po przeszczepieniu serca po podaniu zalecanej dawki stosowanej w warunkach klinicznych (3 g na dobę).

Dwa testy genotoksyczności (*in vitro* – na komórkach chłoniaka mysiego oraz *in vivo* – test mikrojąderkowy na komórkach szpiku myszy) wykazały zdolność mykofenolanu mofetylu do wywoływania aberracji chromosomowych. Efekty te mogą być związane z farmakodynamicznym działaniem mykofenolanu mofetylu tzn. z jego hamującym wpływem na syntezę nukleotydów we wrażliwych komórkach. Inne testy *in vitro* do wykrywania mutacji genowych nie wykazały działania genotoksycznego.

W badaniach nad teratogennością (szczury oraz króliki) obumarcie i resorpcja płodu oraz wady wrodzone występowały u szczurów po podaniu dawki wynoszącej 6 mg/kg/dobę (wrodzony brak oczu, wrodzony brak żuchwy oraz wodogłowie) a u królików dawki wynoszącej 90 mg/kg/dobę (wrodzone wady układu sercowo-naczyniowego oraz nerek; takie jak: ektopia serca, ektopia nerek, przepuklina przeponowa i pępkowa) przy braku objawów toksycznych u matki. Ogólna ekspozycja na lek po podaniu tych dawek jest w przybliżeniu równa lub nieco mniejsza od połowy ekspozycji występującej w warunkach klinicznych po podaniu dawki wynoszącej 2 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu nerki oraz jest w przybliżeniu równa jednej trzeciej ekspozycji występującej w warunkach klinicznych po podaniu dawki wynoszącej 3 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu serca. (patrz punkt 4.6).

W badaniach nad toksycznością mykofenolanu mofetylu prowadzonych na szczurach, myszach, psach i małpach stwierdzono, że w pierwszym rzędzie uszkodzeniu ulegały układy krwiotwórczy i limfatyczny. Działanie takie występowało przy ogólnej ekspozycji równej lub mniejszej niż obserwowana w warunkach klinicznych po podaniu leku w zalecanej dawce 2 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu nerki. Objawy ze strony przewodu pokarmowego u psów występowały przy ekspozycji równej lub mniejszej od ekspozycji stwierdzanej w warunkach klinicznych po podaniu zalecanej dawki leku. Objawy ze strony przewodu pokarmowego i nerek wynikające z odwodnienia obserwowano również u małp po podaniu największej dawki leku (ogólna ekspozycja równa lub większa od ekspozycji klinicznej). Profil działań toksycznych mykofenolanu mofetylu stwierdzonych w badaniach na zwierzętach jest zgodny z profilem zdarzeń niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych, które obecnie dostarczają bardziej istotnych danych o bezpieczeństwie stosowania produktu w populacji pacjentów (patrz punkt 4.8).

Ocena ryzyka dla środowiska

Badania oceniające ryzyko dla środowiska wykazały, że substancja czynna, MPA, może stwarzać ryzyko dla wód gruntowych w mechanizmie filtracji brzegowej.

6. DANE FARMACEUTYCZNE:

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

CellCept 1 g/5 ml proszek do sporządzania zawiesiny doustnej

sorbitol
koloidalny bezwodny krzemu dwutlenek
sodu cytrynian
lecytyna sojowa

mieszanka aromatów owocowych
żywica ksantanowa
aspartam* (E951)
metylu parahydroksybenzoesan (E218)
bezwodny kwas cytrynowy

*odpowiada 2,78 mg fenyloalaniny w 5 ml zawiesiny.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi poza wymienionymi w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Okres ważności dla proszku do sporządzania zawiesiny doustnej wynosi 2 lata.

Okres ważności dla sporządzonej zawiesiny wynosi 2 miesiące.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej oraz sporządzona zawiesina: nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Każda butelka zawiera 35 g mykofenolanu mofetylu w 110 g proszku do sporządzania zawiesiny doustnej. Po sporządzeniu zawiesiny, jej objętość wynosi 175 ml, co zapewnia 160-165 ml objętości możliwej do wykorzystania. 5 ml przygotowanej zawiesiny zawiera 1 g mykofenolanu mofetylu. Opakowanie zawiera również nasadkę na butelkę oraz dwa doustne podajniki.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Zalecane jest, aby zawiesina produktu CellCept 1 g/5 ml proszek do sporządzania zawiesiny, sporządzana była przez farmaceutę bezpośrednio przed przekazaniem leku pacjentowi. Zaleca się noszenie jednorazowych rękawiczek ochronnych podczas odtwarzania produktu i przecierania zewnętrznej powierzchni butelki/nakrętki oraz blatu po odtworzeniu produktu.

Sporządzanie zawiesiny

1. Postukać w butelkę z proszkiem kilka razy, by proszek był sypki.
2. Odmierzyć 94 ml czystej wody w cylindrze z podziałką.
3. Połowę ilości czystej wody dodać do butelki i potrząsać zamkniętą butelką przez około 1 minutę.
4. Dodać pozostałą wodę i potrząsać zamkniętą butelką przez około 1 minutę.
5. Zdjąć nakrętkę (uniemożliwiającą otwieranie dzieciom) i nałożyć nasadkę na szyjkę butelki.
6. Zamknąć mocno butelkę za pomocą nakrętki uniemożliwiającej otwieranie dzieciom. Dzięki temu nasadka będzie prawidłowo umieszczona na butelce, zapewni to również ochronę butelki przed dziećmi.
7. Napisać datę ważności dla zawiesiny na nalepce na butelce. (Okres trwałości sporządzonej zawiesiny wynosi 2 miesiące).

Ten produkt leczniczy może stanowić zagrożenie dla środowiska (patrz punkt 5.3). Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 lutego 1996
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13 marca 2006

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CellCept 500 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka zawiera 500 mg mykofenolanu mofetylu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane (tabletki)

Tabletki owalne, barwy lawendowej, oznakowane napisem „CellCept 500” na jednej stronie i „Roche” na drugiej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy CellCept jest stosowany w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami w profilaktyce ostrego odrzucania przeszczepów u dorosłych oraz dzieci i młodzieży (w wieku od 1 roku do 18 lat) będących biorcami allogenicznymi przeszczepów nerek, serca lub wątroby.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinien rozpoczynać i kontynuować lekarz doświadczony w prowadzeniu pacjentów po przeszczepieniu narządów.

Dawkowanie

Dorośli

Przeszczepienie nerki

Leczenie należy rozpocząć w ciągu pierwszych 72 godzin po transplantacji. Dawka zalecana u pacjentów po przeszczepieniu nerki wynosi 1 g dwa razy na dobę (dawka dobową 2 g).

Przeszczepienie serca

Leczenie należy rozpocząć w ciągu pierwszych 5 dni po transplantacji. Dawka zalecana u pacjentów po przeszczepieniu serca wynosi 1,5 g dwa razy na dobę (dawka dobową 3 g).

Przeszczepienie wątroby

Przez pierwsze 4 dni po transplantacji wątroby należy stosować leczenie dożylną postacią mykofenolanu mofetylu, wprowadzając postać doustną mykofenolanu mofetylu, gdy tylko będzie to tolerowane. Zalecana doustna dawka u pacjentów po przeszczepieniu wątroby wynosi 1,5 g dwa razy na dobę (dawka dobową 3 g).

Dzieci i młodzież (w wieku od 1 roku do 18 lat)

Informacje dotyczące dawkowania u dzieci i młodzieży zawarte w tym punkcie odnoszą się do wszystkich doustnych postaci produktów zawierających mykofenolan mofetylu. Nie należy zamieniać różnych postaci doustnych bez nadzoru klinicznego.

Zalecana dawka początkowa mykofenolanu mofetylu u dzieci i młodzieży będących biorcami przeszczepów nerek, serca i wątroby wynosi 600 mg/m^2 (powierzchni ciała (pc.)) podawane doustnie

dwa razy na dobę (początkowa całkowita dawka dobową nie może przekraczać 2 g lub 10 ml zawiesiny doustnej).

Dawkę i postać produktu należy ustalać indywidualnie na podstawie oceny klinicznej. Jeśli zalecana dawka początkowa jest dobrze tolerowana, ale nie pozwala osiągnąć klinicznie wystarczającej immunosupresji u dzieci i młodzieży po przeszczepieniu serca lub wątroby, dawkę można zwiększyć do 900 mg/m² pc. dwa razy na dobę (maksymalna całkowita dawka dobową 3 g lub 15 ml zawiesiny doustnej). Zalecana dawka podtrzymująca u dzieci i młodzieży po przeszczepieniu nerki wynosi 600 mg/m² dwa razy na dobę (maksymalna całkowita dawka dobową wynosi 2 g lub 10 ml zawiesiny doustnej).

U pacjentów niezdolnych do połknięcia kapsułek ani tabletek i (lub) z pc. <1,25 m² powinien być stosowany mykofenolan mofetylu w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej ze względu na zwiększone ryzyko zadławienia. Pacjenci, których pc. wynosi od 1,25 do 1,5 m², mogą mieć przepisywany mykofenolan mofetylu w kapsułkach w dawce 750 mg dwa razy na dobę (dawka dobową 1,5 g). Pacjenci, którzy mają pc. powyżej 1,5 m², mogą mieć przepisywany mykofenolan mofetylu w kapsułkach lub tabletkach w dawce 1 g dwa razy na dobę (dawka dobową 2 g). W tej grupie wiekowej niektóre działania niepożądane występują z większą częstością niż u dorosłych (patrz punkt 4.8), dlatego może być potrzebne czasowe zmniejszenie dawki lub przerwanie podawania leku; należy wziąć pod uwagę istotne czynniki kliniczne, włączając w to nasilenie reakcji.

Stosowanie w szczególnych populacjach

Osoby w podeszłym wieku

Zalecana dawka wynosząca 1 g podawana dwa razy na dobę u pacjentów po przeszczepieniu nerki i 1,5 g dwa razy na dobę u pacjentów po przeszczepieniu serca lub wątroby odpowiednia jest również dla pacjentów w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów po przeszczepieniu nerek z ciężkimi przewlekłymi zaburzeniami czynności nerek (prędkość przesączania kłębuszkowe < 25 ml/min/1,73 m²), poza okresem bezpośrednio po przeszczepieniu nerki, należy unikać podawania dawki większej niż 1 g podawanej dwa razy na dobę. Chorych tych należy także uważnie obserwować. U pacjentów, u których podjęcie czynności przez przeszczepiony narząd opóźnia się, nie jest wymagana zmiana dawkowania leku (patrz punkt 5.2). Brak danych dotyczących pacjentów po przeszczepieniu serca lub wątroby z ciężkimi przewlekłymi zaburzeniami czynności nerek.

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby

Nie ma potrzeby zmiany dawkowania leku po przeszczepieniu nerki u pacjentów z ciężkim uszkodzeniem mięszu wątroby. Brak danych dotyczących pacjentów po przeszczepieniu serca z ciężkim uszkodzeniem mięszu wątroby.

Stosowanie podczas epizodu ostrego odrzucania przeszczepu

Dorośli

Kwas mykofenolowy (MPA) jest aktywnym metabolitem mykofenolanu mofetylu. Odrzucanie przeszczepionej nerki nie prowadzi do zmian farmakokinetyki MPA; nie jest wymagane zmniejszenie dawki ani przerwanie leczenia. Nie ma podstaw do modyfikacji dawki po wystąpieniu odrzucania przeszczepionego serca. Brak danych dotyczących farmakokinetyki podczas odrzucania przeszczepionej wątroby.

Dzieci i młodzież

Nie ma dostępnych danych dotyczących leczenia pierwszego epizodu odrzucania lub opornego na leczenie odrzucania przeszczepu u dzieci i młodzieży będących biorcami przeszczepów.

Sposób stosowania

Stosowanie doustne.

Zalecane środki ostrożności podczas obchodzenia się z produktem leczniczym lub jego podawania.

Ze względu na wykazane u szczurów i królików teratogenne działanie mykofenolanu mofetylu, tabletek nie należy kruszyć, aby uniknąć wdychania proszku lub bezpośredniego kontaktu proszku ze skórą lub błonami śluzowymi. Jeśli do takiego kontaktu dojdzie, należy dokładnie przemyć to miejsce wodą z mydłem; oczy należy wypłukać czystą wodą.

4.3 Przeciwwskazania

- Produktu leczniczego CellCept nie należy podawać pacjentom z nadwrażliwością na mykofenolan mofetylu, kwas mykofenolowy lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. Obserwowano występowanie reakcji nadwrażliwości na ten produkt leczniczy (patrz punkt 4.8).
- Leczenie nie powinno być stosowane u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują metod antykoncepcyjnych o wysokiej skuteczności (patrz punkt 4.6).
- Nie można rozpocząć leczenia u kobiety w wieku rozrodczym bez uzyskania wyniku testu ciążowego, aby wykluczyć niezamierzone stosowanie leku podczas ciąży (patrz punkt 4.6).
- Leczenia nie należy stosować podczas ciąży, chyba że nie ma odpowiedniej, innej metody zapobiegania odrzucaniu przeszczepu (patrz punkt 4.6).
- Leczenia nie należy stosować u kobiet karmiących piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nowotwory

U pacjentów, u których stosuje się leczenie immunosupresyjne w postaci terapii skojarzonej, w tym produktem leczniczym CellCept, zwiększone jest ryzyko rozwoju chłoniaków i innych nowotworów, szczególnie skóry (patrz punkt 4.8). Ryzyko wystąpienia choroby nowotworowej wydaje się bardziej związane z intensywnością i długim czasem leczenia niż z podawaniem określonego leku. Głównym zaleceniem służącym zmniejszeniu ryzyka nowotworu skóry jest ograniczenie narażenia jej na działanie promieni słonecznych i UV dzięki stosowaniu odzieży ochronnej oraz filtrów przeciwsłonecznych o wysokim wskaźniku ochrony.

Zakażenia

U pacjentów leczonych immunosupresyjnie, także mykofenolanem mofetylu, stwierdzono zwiększone ryzyko zakażeń oportunistycznych (bakteryjnych, grzybiczych, wirusowych oraz pasożytniczych), zakażeń zakończonych zgonem oraz sepsy (patrz punkt 4.8). Te zakażenia obejmują reaktywacje latentnych zakażeń wirusowych, takich jak reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C oraz zakażeń wywołane przez poliomawirusy (nefropatia związana z wirusem BK, postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa PML związana z wirusem JC). Zgłaszano przypadki reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C u będących nosicielami pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi. Wymienione powyżej zakażenia są często związane z dużym całkowitym obciążeniem immunosupresyjnym i mogą prowadzić do ciężkich lub zagrażających życiu stanów, które lekarz powinien uwzględnić w diagnostyce różnicowej u pacjentów leczonych immunosupresyjnie, u których stwierdzono pogarszającą się czynność nerek lub objawy neurologiczne. Kwas mykofenolowy działa cytostatycznie na limfocyty B i T, dlatego może wystąpić ciężki przebieg zakażenia COVID-19 i należy rozważyć odpowiednie postępowanie kliniczne.

Zgłaszano przypadki hipogammaglobulinemii związane z nawracającymi zakażeniami u pacjentów przyjmujących mykofenolan mofetylu w połączeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi. W kilku z tych przypadków, zmiana mykofenolanu mofetylu na inny alternatywny lek immunosupresyjny skutkowała normalizacją wartości IgG. U pacjentów przyjmujących mykofenolan mofetylu, u których pojawiają się nawracające infekcje, należy mierzyć poziom immunoglobulin. W przypadkach utrzymujących się klinicznie znaczących hipogammaglobulinemii, należy rozważyć odpowiednie postępowanie kliniczne, mając na uwadze silny wpływ cytostatyczny kwasu mykofenolowego na limfocyty T i B.

Opublikowano zgłoszenia rozstrzeni oskrzeli u dorosłych i dzieci, otrzymujących mykofenolan mofetylu w połączeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi. W kilku z tych przypadków, zmiana mykofenolanu mofetylu na inny alternatywny lek immunosupresyjny, skutkowała poprawą w zakresie objawów oddechowych. Ryzyko rozstrzeni oskrzeli może być związane z hipogammaglobulinemią lub bezpośrednim wpływem na płuco. Zgłaszano również pojedyncze przypadki śródmiąższowej choroby płuc i zwłóknienia płuc, niektóre z nich zakończyły się zgonem (patrz punkt 4.8). Zaleca się przebadanie pacjentów, u których rozwijają się utrzymujące się objawy ze strony płuc, takie jak kaszel i duszność.

Krew i układ odpornościowy

Pacjentów otrzymujących mykofenolan mofetylu należy monitorować w kierunku neutropenii, która może być związana z samym leczeniem, lekami towarzyszącymi, zakażeniami wirusowymi lub wynikać ze współistnienia tych czynników. Pacjenci leczeni mykofenolanem mofetylu w pierwszym miesiącu powinni mieć wykonywane pełne badanie morfologiczne krwi raz w tygodniu, w drugim i trzecim miesiącu leczenia dwa razy na miesiąc, a następnie raz w miesiącu, aż do końca pierwszego roku. W razie wystąpienia neutropenii (bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$), może być właściwe przerwanie bądź całkowite zaprzestanie podawania mykofenolanu mofetylu.

Stwierdzano przypadki wybiórczej aplazji czerwonych krwinek (PRCA) u pacjentów leczonych mykofenolanem mofetylu w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi. Nie wiadomo w jaki sposób mykofenolan mofetylu wywołuje PRCA. Redukcja dawki lub przerwanie leczenia mykofenolanem mofetylu może doprowadzić do ustąpienia PRCA. Zmiany w leczeniu mykofenolanem mofetylu można wprowadzać tylko zachowując właściwą opiekę nad biorcami, aby zminimalizować ryzyko odrzucenia przeszczepu (patrz punkt 4.8).

Należy poinformować pacjentów otrzymujących mykofenolan mofetylu o konieczności natychmiastowego zgłoszenia każdego objawu zakażenia, niespodziewanego wystąpienia siniaków, krwawienia lub innych objawów niewydolności szpiku kostnego.

Pacjenci powinni zostać poinformowani o możliwości zmniejszonej skuteczności szczepień w trakcie leczenia mykofenolanem mofetylu. Należy unikać stosowania żywych atenuowanych szczepionek (patrz punkt 4.5). Szczepienie przeciwko wirusowi grypy może być korzystne. Należy wziąć pod uwagę krajowe zalecenia dotyczące szczepień przeciwko wirusowi grypy.

Przewód pokarmowy

Podawanie mykofenolanu mofetylu było związane ze zwiększoną częstością objawów niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, w tym rzadkich przypadków owrzodzeń, krwawień i perforacji. U chorych z czynnym, poważnym procesem chorobowym dotyczącym przewodu pokarmowego, leczenie powinno być stosowane ze szczególną ostrożnością.

Mykofenolan jest inhibitorem IMPDH (dehydrogenazy inozynomonofosforanu). Należy unikać stosowania tego leku u chorych z rzadkim, wrodzonym niedoborem transferazy hipoksantynowo-guaninowo-fosforybozylowej (HGPRT), czyli w zespole Lesch-Nyhana lub Kelley-Seegmüllera.

Interakcje

Należy zachować ostrożność w wypadku zmiany stosowanego leczenia skojarzonego ze schematów zawierających lek immunosupresyjny, który ma wpływ na krążenie jelitowo-wątrobowe MPA, np. z cyklosporyny na inne produkty pozbawione tego wpływu, np. takrolimus, syrolimus, belatacept, lub odwrotnie, ponieważ może to zmienić ogólnoustrojowe stężenie MPA. Produkty lecznicze, które mają wpływ na krążenie jelitowo-wątrobowe MPA (np. cholestyramina, antybiotyki), należy stosować z ostrożnością, gdyż mogą one zmniejszyć stężenie mykofenolanu w osoczu i jego skuteczność (patrz również punkt 4.5).

Nie należy podawać mykofenolanu mofetylu jednocześnie z azatiopryną, gdyż nie prowadzono badań dotyczących wpływu takiego skojarzenia leków.

Nie określono stosunku ryzyka do korzyści dla skojarzonego stosowania mykofenolanu mofetylu z syrolimusem (patrz także punkt 4.5).

Monitorowanie stężenia terapeutycznego

W przypadku zmiany leczenia skojarzonego (np. z cyklosporyny na takrolimus lub odwrotnie) lub dla zapewnienia odpowiedniej immunosupresji u pacjentów z wysokim ryzykiem immunologicznym (np. ryzykiem odrzucania, leczonych antybiotykami, po dodaniu lub odstawieniu leku wchodzącego w interakcje) właściwe może być monitorowanie stężenia terapeutycznego MPA.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Bardzo ograniczone dane z okresu po wprowadzeniu do obrotu wskazują na większą częstość występowania u pacjentów w wieku poniżej 6 lat w porównaniu ze starszymi pacjentami następujących zdarzeń niepożądanych:

- chłoniaki i inne nowotwory złośliwe, szczególnie potransplantacyjna choroba limfoproliferacyjna u pacjentów po przeszczepieniu serca.
- zaburzenia krwi i układu chłonnego, w tym niedokrwistość i neutropenia u pacjentów po przeszczepieniu serca. Dotyczy to dzieci w wieku poniżej 6 lat w porównaniu ze starszymi pacjentami oraz w porównaniu z dziećmi i młodzieżą z grupy biorców przeszczepów wątroby/nerek.
Pacjenci przyjmujący mykofenolan mofetylu powinni mieć wykonywane pełne badanie morfologii krwi co tydzień w pierwszym miesiącu, dwa razy na miesiąc w drugim i trzecim miesiącu leczenia, a następnie co miesiąc w pierwszym roku. Jeśli wystąpi neutropenia, właściwe może być przerwanie lub zakończenie podawania mykofenolanu mofetylu.
- zaburzenia żołądka i jelit, w tym biegunka i wymioty.
Leczenie należy podawać z zachowaniem ostrożności u pacjentów z czynną ciężką chorobą układu pokarmowego.

Pacjenci w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych, takich jak niektóre zakażenia (w tym inwazyjna choroba cytomegalowirusowa), możliwe krwotoki z przewodu pokarmowego oraz obrzęk płuc, może być większe niż u młodszych pacjentów (patrz punkt 4.8).

Działanie teratogenne

Mykofenolan jest substancją o silnym działaniu teratogennym na człowieka. Po narażeniu na mykofenolan mofetylu w czasie ciąży zgłaszano przypadki samoistnych poronień (na poziomie 45% do 49%) i wady wrodzone (szacowany poziom 23% do 27%). Z tego względu leczenie jest przeciwwskazane w ciąży, chyba że nie ma odpowiedniej, alternatywnej metody zapobiegania odrzucaniu przeszczepu. Kobiety w wieku rozrodczym powinny zostać poinformowane o ryzyku i postępować zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w punkcie 4.6 (np. metody antykoncepcji, testy ciążowe) przed, w trakcie i po zakończeniu leczenia mykofenolanem mofetylu. Lekarz powinien upewnić się, że kobiety przyjmujące mykofenolan mofetylu zdają sobie sprawę z ryzyka szkodliwego wpływu na dziecko, z konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji oraz natychmiastowej konsultacji z lekarzem, w razie podejrzenia ciąży.

Antykoncepcja (patrz punkt 4.6)

Ze względu na przekonujące dowody kliniczne wykazujące duże ryzyko poronienia i wad wrodzonych, jeśli mykofenolan mofetylu jest stosowany w ciąży, należy dołożyć wszelkich starań, by nie dopuścić do zajścia w ciążę podczas leczenia. Dlatego kobiety w wieku rozrodczym przed rozpoczęciem leczenia mykofenolanem mofetylu, w trakcie leczenia i przez 6 tygodni po jego zakończeniu muszą stosować przynajmniej jedną skuteczną metodę antykoncepcji (patrz punkt 4.3), chyba że wybraną jej formą jest całkowite powstrzymanie się od współżycia. Zaleca się jednocześnie stosowanie dwóch uzupełniających się metod antykoncepcji, aby ograniczyć ryzyko nieskuteczności ich działania i niezamierzonej ciąży.

Porady dotyczące antykoncepcji u mężczyzn, patrz punkt 4.6.

Materiały edukacyjne

Aby pomóc pacjentom uniknąć narażenia płodu na mykofenolan i dostarczyć dodatkowe ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa, podmiot odpowiedzialny przygotowuje materiały edukacyjne dla przedstawicieli służby zdrowia. Materiały edukacyjne będą też służyć wzmocnieniu ostrzeżeń przed teratogennym działaniem mykofenolanu, dostarczą porad dotyczących antykoncepcji przed rozpoczęciem leczenia i zaleceń dotyczących konieczności wykonywania testów ciążowych. Lekarz powinien przekazać kobietom w wieku rozrodczym oraz, w stosownych przypadkach, pacjentom płci męskiej, pełną informację o ryzyku związanym z teratogennością i o środkach zapobiegania ciąży.

Dodatkowe środki ostrożności

Pacjenci nie powinni oddawać krwi podczas leczenia i przez co najmniej 6 tygodni po zaprzestaniu stosowania mykofenolanu mofetylu. Mężczyźni nie powinni oddawać nasienia w trakcie leczenia ani w ciągu 90 dni po zaprzestaniu stosowania mykofenolanu mofetylu.

Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za zasadniczo „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Acyklowir

Podczas jednoczesnego podawania mykofenolanu mofetylu i acyklowiru obserwowano większe stężenia w osoczu acyklowiru w porównaniu z sytuacją, gdy acyklowir był podawany oddzielnie. Zmiany farmakokinetyki (zwiększenie stężenia MPAG o 8%) MPAG (fenolowego glukuronidu MPA) były minimalne i nie mają znaczenia klinicznego. Ponieważ w przypadku zaburzenia czynności nerek dochodzi do zwiększenia w osoczu zarówno stężenia MPAG, jak i acyklowiru, możliwe jest dla

mykofenolanu mofetylu i acyklowiru, jak też jego proleku – walacyklowiru, konkurowanie o sekrecję cewkową i w konsekwencji dalsze zwiększenie ich stężenia.

Leki zobojętniające sok żołądkowy oraz inhibitory pompy protonowej (z ang. PPI)

Zaobserwowano zmniejszenie narażenia na MPA, gdy mykofenolan mofetylu podawano z lekami zobojętniającymi kwas żołądkowy, takimi jak wodorotlenek magnezu i glinu, i inhibitorami pompy protonowej, w tym lanzoprazolem i pantoprazolem. Nie stwierdzono istotnych różnic, kiedy porównywano odsetek odrzucania przeszczepu czy utraty przeszczepu u pacjentów stosujących mykofenolan mofetylu równocześnie z inhibitorami pompy protonowej i bez tych inhibitorów. Te wyniki można ekstrapolować na wszystkie leki zobojętniające sok żołądkowy, ponieważ zmniejszenie ekspozycji podczas jednoczesnego podawania mykofenolanu mofetylu z wodorotlenkiem magnezu i glinu było znacznie mniejsze niż wtedy, gdy mykofenolan mofetylu podawano z inhibitorami pompy protonowej.

Leki wpływające na recyrkulację jelitowo-wątrobową (np. cholestyramina, cyklosporyna A, antybiotyki)

Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania mykofenolanu mofetylu i leków, które mają wpływ na recyrkulację jelitowo-wątrobową, gdyż możliwe jest zmniejszenie skuteczności mykofenolanu mofetylu.

Cholestyramina

Jednorazowe podanie dawki 1,5 g mykofenolanu mofetylu zdrowym ochotnikom, leczonym uprzednio cholestyraminą w dawce 4 g trzy razy na dobę przez 4 dni, spowodowało zmniejszenie o 40% wartości pola pod krzywą (AUC) dla MPA (patrz punkt 4.4 oraz punkt 5.2). Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania mykofenolanu mofetylu i cholestyraminy, gdyż możliwe jest zmniejszenie skuteczności mykofenolanu mofetylu.

Cyklosporyna A

Mykofenolan mofetylu nie wywiera wpływu na farmakokinetykę cyklosporyny A (CsA). Natomiast po zaprzestaniu jego stosowania w skojarzeniu z CsA, należy spodziewać się zwiększenia wartości AUC MPA o około 30%. CsA wpływa na krążenie jelitowo-wątrobowe MPA, co skutkuje zmniejszeniem o 30-50% ekspozycji MPA u biorców przeszczepionej nerki leczonych mykofenolanem mofetylu i CsA, w porównaniu do pacjentów otrzymujących syrolimus lub belatacept oraz podobne dawki mykofenolanu mofetylu (patrz również punkt 4.4). I odwrotnie, należy się spodziewać zmian ekspozycji MPA po zmianie CsA na inny produkt immunosupresyjny, który nie wpływa na krążenie jelitowo-wątrobowe MPA.

Antybiotyki, które eliminują bakterie produkujące β -glukuronidazę w jelitach (np. antybiotyki z grupy aminoglikozydów, cefalosporyn, fluorochinolonu i penicyliny) mogą zaburzać krążenie jelitowo-wątrobowe MPAG/MPA i prowadzić do zmniejszenia ogólnoustrojowej ekspozycji MPA.

Dostępne są informacje na temat następujących antybiotyków:

Ciprofloksacyna lub amoksycylina w połączeniu z kwasem klawulanowym

Zgłaszano zmniejszenie stężenia minimalnego MPA o około 50% u biorców przeszczepionej nerki w okresie bezpośrednio po rozpoczęciu doustego przyjmowania ciprofloksacyny lub amoksycyliny w połączeniu z kwasem klawulanowym. Ten wpływ zmniejszał się w miarę stosowania antybiotyku i ustępował w ciągu kilku dni po zakończeniu antybiotykoterapii. Zmiany w stężeniu minimalnym nie muszą ściśle odzwierciedlać zmian w całkowitej ekspozycji MPA. Z tego względu zasadniczo nie są konieczne zmiany dawkowania mykofenolanu mofetylu, gdy nie stwierdza się klinicznych objawów zaburzenia czynności przeszczepu. Mimo to należy prowadzić ścisłą obserwację kliniczną podczas terapii skojarzonej oraz przez krótki okres po zakończeniu antybiotykoterapii.

Norfloksacyna i metronidazol

U zdrowych ochotników nie obserwowano znaczących interakcji w przypadku jednoczesnego podania mykofenolanu mofetylu z norfloksacyną lub metronidazolem. Natomiast skojarzenie norfloksacyny z

metronidazolem skutkowało zmniejszeniem ekspozycji MPA o około 30% po podaniu pojedynczej dawki mykofenolanu mofetylu.

Trimetoprim/sulfametoksazol

Nie obserwowano wpływu na biodostępność MPA.

Produkty lecznicze, które wpływają na glukuronidację (np. izawukonazol, telmisartan)

Jednoczesne podawanie leków wpływających na glukuronidację MPA może zmieniać jego ekspozycję. Dlatego też zaleca się zachowanie ostrożności, gdy leki te podawane są jednocześnie z mykofenolanem mofetylu.

Izawukonazol

Obserwowano zwiększenie ekspozycji na MPA ($AUC_{0-\infty}$) o 35% przy jednoczesnym podawaniu izawukonazolu.

Telmisartan

Jednoczesne stosowanie telmisartanu i mykofenolanu mofetylu skutkowało zmniejszeniem stężeń MPA o około 30%. Telmisartan zmienia wydalanie MPA poprzez zwiększenie ekspresji PPAR gamma (receptory aktywowane przez proliferatory peroksysomów, ang. peroxisome proliferator-activated receptor gamma), co z kolei zwiększa ekspresję i aktywność izoformy 1A9 urydyno-5'-difosforanu glukuronozylotransferazy (UGT1A9). Porównując odsetki odrzucania przeszczepu, utraty przeszczepu i profil zdarzeń niepożądanych u pacjentów otrzymujących mykofenolan mofetylu z, lub bez, jednoczesnego stosowania telmisartanu, nie zauważono klinicznych skutków farmakokinetyki interakcji lekowej.

Gancyklowir

Opierając się na wynikach badania dotyczącego podawania pojedynczej zalecanej doustnej dawki mykofenolanu mofetylu i dożylnego podawania gancyklowiru oraz na znanym wpływie zaburzenia czynności nerek na farmakokinetykę mykofenolanu mofetylu (patrz punkt 4.2) i gancyklowiru, należy oczekiwać, że jednoczesne podanie obu leków (konkurujących ze sobą o wydzielanie cewkowe) spowoduje zwiększenie stężenia MPAG i gancyklowiru w surowicy. Nie należy spodziewać się istotnego zaburzenia farmakokinetyki MPA i dlatego nie jest wymagana zmiana dawkowania mykofenolanu mofetylu. U chorych z niewydolnością nerek otrzymujących jednocześnie mykofenolan mofetylu i gancyklowir lub jego prolek walgancyklowir, należy dokładnie przestrzegać zaleceń dotyczących dawkowania gancyklowiru, a pacjenci powinni być uważnie monitorowani.

Doustne środki antykoncepcyjne

Jednoczesne podanie mykofenolanu mofetylu nie wpływa w sposób istotny klinicznie na farmakodynamikę ani farmakokinetykę doustnych środków antykoncepcyjnych (patrz również punkt 5.2).

Ryfampicyna

U pacjentów nieprzyjmujących również cyklosporyny, jednoczesne podawanie mykofenolanu mofetylu i ryfampicyny powoduje zmniejszoną o 18% do 70% ekspozycję (AUC_{0-12h}) MPA. W przypadku równoczesnego podawania ryfampicyny, należy monitorować ekspozycję MPA i odpowiednio dostosować dawkę mykofenolanu mofetylu, w celu utrzymania efektu klinicznego.

Sewelamer

W przypadku jednoczesnego podawania mykofenolanu mofetylu z sewelamerem obserwowano zmniejszenie wartości C_{max} i AUC_{0-12h} MPA o odpowiednio 30% i 25%, nie stwierdzono żadnych następstw klinicznych (np. odrzucanie przeszczepu). Mimo to, zaleca się podawanie mykofenolanu mofetylu przynajmniej jedną godzinę przed zażyciem lub trzy godziny po przyjęciu sewelameru w celu zminimalizowania wpływu na wchłanianie MPA. Brak danych dotyczących jednoczesnego podawania mykofenolanu mofetylu z innymi niż sewelamer lekami wiążącymi fosforany.

Takrolimus

U pacjentów po przeszczepieniu wątroby, u których rozpoczęto podawanie mykofenolanu mofetylu i takrolimusu, wartości AUC i C_{max} MPA, aktywnego metabolitu mykofenolanu mofetylu, nie zostały znacząco zmienione przez jednoczesne podanie takrolimusu. Jednakże stwierdzono zwiększenie wartości AUC dla takrolimusu o około 20%, po wielokrotnym podaniu mykofenolanu mofetylu (1,5 g dwa razy na dobę) biorcom przeszczepionej wątroby otrzymującym takrolimus. Natomiast u pacjentów po przeszczepieniu nerki mykofenolan mofetylu wydaje się nie wpływać na stężenie takrolimusu (patrz również punkt 4.4).

Żywe szczepionki

Nie należy stosować żywych szczepionek u chorych z zaburzoną odpowiedzią immunologiczną. Wytwarzanie przeciwciał w odpowiedzi na inne szczepionki może być zmniejszone (patrz również punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Możliwe interakcje

Jednoczesne podawanie probenecydu i mykofenolanu mofetylu u małą trzykrotnie zwiększa wartość AUC MPAG. Tym samym inne leki, o których wiadomo, że podlegają wydzielaniu cewkowemu, mogą konkurować z MPAG o ten mechanizm wydzielania, co może prowadzić do zwiększenia stężenia w osoczu MPAG lub innej substancji wydzielanej drogą sekrecji cewkowej.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Należy unikać zajścia w ciążę podczas przyjmowania mykofenolanu mofetylu. Z tego względu kobiety w wieku rozrodczym przed rozpoczęciem leczenia, w trakcie leczenia i przez 6 tygodni po jego zakończeniu muszą stosować przynajmniej jedną skuteczną metodę antykoncepcji (patrz punkt 4.3), chyba że wybraną jej formą jest całkowite powstrzymanie się od współżycia. Poleca się jednocześnie stosowanie dwóch uzupełniających się metod antykoncepcji.

Ciąża

Mykofenolan mofetylu jest przeciwwskazany w ciąży, chyba że nie jest dostępna odpowiednia, alternatywna metoda zapobiegania odrzucaniu przeszczepu. Aby uniknąć niezamierzonego stosowania produktu podczas ciąży, nie należy rozpoczynać leczenia bez uzyskania od pacjentki ujemnego wyniku testu ciążowego (patrz punkt 4.3).

Rozpoczynając terapię kobiety w wieku rozrodczym muszą być świadome zwiększonego ryzyka utraty ciąży i wad wrodzonych dziecka oraz uzyskać zalecenia dotyczące zapobiegania i planowania ciąży.

Przed rozpoczęciem leczenia, pacjentki w wieku rozrodczym powinny uzyskać ujemny wynik dwóch testów ciążowych o czułości przynajmniej 25 mIU/ml, z surowicy lub moczu, aby wykluczyć niezamierzone narażenie płodu na mykofenolan. Zaleca się wykonanie drugiego testu 8-10 dni po pierwszym. Jeśli przeszczepiany narząd pochodzi od zmarłego dawcy i nie jest możliwe wykonanie dwóch testów w odstępie 8-10 dni przed rozpoczęciem leczenia (ze względu termin uzależniony od dostępności narządu do transplantacji), test ciążowy musi zostać wykonany bezpośrednio przed rozpoczęciem leczenia, a kolejny test 8-10 dni później. Testy ciążowe powinny być powtarzane zgodnie z wymogami klinicznymi (np. po zgłoszeniu jakichkolwiek nieprawidłowości związanych z antykoncepcją). Należy omówić z pacjentem wyniki każdego testu ciążowego. Należy poinformować pacjentkę o potrzebie niezwłocznego zgłoszenia się do lekarza, gdy zauważy objawy ciąży.

Mykofenolan jest substancją o silnym działaniu teratogennym na człowieka, podawany w czasie ciąży zwiększa ryzyko wystąpienia samoistnych poronień i wad wrodzonych.

- Zgłaszano przypadki samoistnych poronień u 45-49% kobiet w ciąży narażonych na mykofenolan mofetylu, wobec 12 do 33% u pacjentek po przeszczepieniu narządów mięsnych leczonych lekami immunosupresyjnymi innymi niż mykofenolan mofetylu.
- W oparciu o dane z piśmiennictwa medycznego, wady wrodzone występowały w 23 do 27% przypadków żywych urodzeń jeśli matka była narażona w czasie ciąży na mykofenolan mofetylu (w porównaniu do 2 -3% żywych urodzeń w całkowitej populacji i około 4 do 5% żywych urodzeń w przypadku pacjentek po przeszczepieniu narządów mięsnych leczonych lekami immunosupresyjnymi innymi niż mykofenolan mofetylu).

Po dopuszczeniu produktu do obrotu, u dzieci pacjentek przyjmujących w czasie ciąży mykofenolan w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi zaobserwowano przypadki wrodzonych wad rozwojowych, w tym przypadki licznych wad rozwojowych. Najczęściej zgłaszano następujące wady wrodzone:

- nieprawidłowości ucha (np. nieprawidłowo uformowane lub brak ucha zewnętrznego), zarośnięcie zewnętrznego kanału słuchowego (ucho środkowe);
- wady twarzy, takie jak rozszczep wargi, rozszczep podniebienia, małozuchwie oraz hiperteloryzm oczny;
- nieprawidłowości oka (np. szczelina; *coloboma*);
- wrodzone wady serca, takie jak ubytki przegrody przedsionka i komory;
- wady palców (np. polidaktylia, syndaktylia);
- wady tchawicy i przełyku (np. zarośnięcie przełyku);
- wady układu nerwowego takie jak rozszczep kręgosłupa;
- nieprawidłowości nerek.

Ponadto, odnotowano pojedyncze przypadki następujących wad:

- małocze;
- wrodzona torbiel splotu naczyń i naczyń;
- niewykształcenie przegrody przezroczystej;
- niewykształcenie nerwu węchowego.

Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały toksyczne działanie leku na rozród (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Ograniczone dane pokazują, że kwas mykofenolowy przenika do mleka ludzkiego. Ze względu na możliwość wystąpienia poważnych działań niepożądanych wywołanych przez kwas mykofenolowy u dzieci karmionych piersią, stosowanie leczenia jest przeciwwskazane u kobiet karmiących piersią (patrz punkt 4.3).

Mężczyźni

Ograniczone dostępne dane kliniczne nie wskazują na zwiększone ryzyko wad wrodzonych u dziecka ani poronienia po ekspozycji ojca na mykofenolan mofetylu.

MPA ma silne działanie teratogenne. Nie wiadomo, czy MPA jest obecny w nasieniu. Obliczenia dokonane w oparciu o dane pochodzące od zwierząt wykazują, że maksymalna ilość MPA, która może zostać przeniesiona do organizmu kobiety, jest tak mała, że jego działanie jest mało prawdopodobne. W badaniach na zwierzętach wykazano tylko niewielkie genotoksyczne działanie mykofenolanu stosowanego w stężeniach większych niż stężenia uzyskane po podaniu dawek terapeutycznych u ludzi, dlatego nie można całkowicie wykluczyć ryzyka genotoksycznego działania na komórki nasienia.

Z tego względu zaleca się następujące środki ostrożności: seksualnie aktywni mężczyźni lub ich partnerki powinni stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia mężczyzny i przez co najmniej 90 dni po zakończeniu przyjmowania mykofenolanu mofetylu. Mężczyźni w wieku rozrodczym

powinni mieć świadomość zagrożeń związanych z poczęciem dziecka i omówić je z wykwalifikowanym personelem medycznym.

Płodność

Mykofenolan mofetylu nie wykazał wpływu na płodność samców szczurów po podaniu doustnej dawki wynoszącej do 20 mg/kg/dobę. Ogólnoustrojowa ekspozycja po podaniu takiej dawki jest 2-3 razy większa niż ekspozycja, do której dochodzi w warunkach klinicznych po podaniu zalecanej dawki 2 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu nerki oraz 1,3-2 razy większa niż ekspozycja, do której dochodzi w warunkach klinicznych po podaniu zalecanej dawki 3 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu serca. W badaniach nad ustaleniem wpływu leku na płodność i reprodukcję u samic szczurów wykazano, że podawanie doustnej dawki leku wynoszącej 4,5 mg/kg/dobę powodowało wystąpienie wad wrodzonych w pierwszym pokoleniu (w tym wrodzonego braku oczu, wrodzonego braku żuchwy, wodogłowia) przy braku objawów toksyczności u matki. Ogólnoustrojowa ekspozycja na lek po podaniu takiej dawki stanowiła około połowę ekspozycji występującej w warunkach klinicznych po podaniu dawki wynoszącej 2 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu nerki i około jednej trzeciej ekspozycji po podaniu dawki wynoszącej 3 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu serca. Nie stwierdzono wpływu na płodność ani rozrodczość matek czy osobników z następnych pokoleń.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Mykofenolan mofetylu wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Leczenie może powodować senność, splątanie, zawroty głowy, drżenie lub hipotensję i dlatego zaleca się pacjentom zachowanie ostrożności podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęstszych i (lub) najcięższych działań niepożądanych związanych z podawaniem mykofenolanu mofetylu w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami należały: biegunka (do 52,6%), leukopenia (do 45,8%), zakażenia bakteryjne (do 39,9%) i wymioty (do 39,1%). Stwierdzono także częstsze występowanie niektórych zakażeń (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane występujące w badaniach klinicznych oraz zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu wymieniono w Tabeli 1 według systemu klasyfikacji układów i narządów MedDRA wraz z podaniem częstości ich występowania. Kategorie częstości opisujące każde działanie niepożądane są zgodne z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Z uwagi na duże różnice częstości występowania konkretnych działań niepożądanych w różnych wskazaniach transplantologicznych, częstość występowania przedstawiono oddzielnie dla pacjentów po transplantacji nerki, wątroby i serca.

Tabela 1 Działania niepożądane występujące w badaniach dotyczących leczenia mykofenolanem mofetylu u dorosłych i młodzieży lub odnotowane w ramach nadzoru po wprowadzeniu do obrotu

Działanie niepożądane	Przeszczepienie nerki	Przeszczepienie wątroby	Przeszczepienie serca
Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Częstość występowania	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			
Zakażenia bakteryjne	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Zakażenia grzybicze	Często	Bardzo często	Bardzo często
Zakażenia pierwotniacze	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Zakażenia wirusowe	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)			
Łagodny nowotwór skóry	Często	Często	Często
Chłoniak	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Choroba limfoproliferacyjna	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Nowotwór	Często	Często	Często
Rak skóry	Często	Niezbyt często	Często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
Niedokrwistość	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Wybiórcza aplazja czerwonych krwinek	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Niewydolność szpiku kostnego	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Krwawy wylew podskórny	Często	Często	Bardzo często
Leukocytoza	Często	Bardzo często	Bardzo często
Leukopenia	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Pancytopenia	Często	Często	Niezbyt często
Chłoniak rzekomy	Niezbyt często	Niezbyt często	Często
Małopłytkowość	Często	Bardzo często	Bardzo często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
Kwasica	Często	Często	Bardzo często
Hipercholesterolemia	Bardzo często	Często	Bardzo często
Hiperglikemia	Często	Bardzo często	Bardzo często
Hiperkaliemia	Często	Bardzo często	Bardzo często
Hiperlipidemia	Często	Często	Bardzo często
Hipokalcemia	Często	Bardzo często	Często
Hipokaliemia	Często	Bardzo często	Bardzo często
Hipomagnezemia	Często	Bardzo często	Bardzo często
Hipofosfatemia	Bardzo często	Bardzo często	Często
Hiperurykemia	Często	Często	Bardzo często
Dna moczanowa	Często	Często	Bardzo często
Zmniejszenie masy ciała	Często	Często	Często

Działanie niepożądane	Przeszczepienie nerki	Przeszczepienie wątroby	Przeszczepienie serca
Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Częstość występowania	Częstość występowania
Zaburzenia psychiczne			
Stan splątania	Często	Bardzo często	Bardzo często
Depresja	Często	Bardzo często	Bardzo często
Bezsenna	Często	Bardzo często	Bardzo często
Pobudzenie	Niezbyt często	Często	Bardzo często
Lęk	Często	Bardzo często	Bardzo często
Nietypowe myślenie	Niezbyt często	Często	Często
Zaburzenia układu nerwowego			
Zawroty głowy	Często	Bardzo często	Bardzo często
Ból głowy	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Hipertonía	Często	Często	Bardzo często
Parestezie	Często	Bardzo często	Bardzo często
Senność	Często	Często	Bardzo często
Drżenie	Często	Bardzo często	Bardzo często
Drgawki	Często	Często	Często
Zaburzenia smaku	Niezbyt często	Niezbyt często	Często
Zaburzenia serca			
Tachykardia	Często	Bardzo często	Bardzo często
Zaburzenia naczyniowe			
Nadciśnienie	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Hipotensja	Często	Bardzo często	Bardzo często
Torbiel limfatyczna	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Zakrzepica żylna	Często	Często	Często
Rozszerzenie naczyń	Często	Często	Bardzo często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
Rozstrzenie oskrzeli	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Kaszel	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Duszność	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Choroba śródmiąższowa płuc	Niezbyt często	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
Wysięk opłucnowy	Często	Bardzo często	Bardzo często
Zwłóknienie płuc	Bardzo rzadko	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit			
Uczucie rozdęcia brzucha	Często	Bardzo często	Często
Ból brzucha	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Zapalenie okrężnicy	Często	Często	Często
Zaparcie	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Zmniejszone łaknienie	Często	Bardzo często	Bardzo często
Biegunka	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Niestrawność	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Zapalenie przełyku	Często	Często	Często

Działanie niepożądane	Przeszczepienie nerki	Przeszczepienie wątroby	Przeszczepienie serca
Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Częstość występowania	Częstość występowania
Odbijanie ze zwracaniem treści pokarmowej	Niezbyt często	Niezbyt często	Często
Wzdęcia	Często	Bardzo często	Bardzo często
Zapalenie żołądka	Często	Często	Często
Krwotok z przewodu pokarmowego	Często	Często	Często
Wrzód przewodu pokarmowego	Często	Często	Często
Przerost dziąseł	Często	Często	Często
Niedrożność jelita	Często	Często	Często
Owrzodzenie ust	Często	Często	Często
Nudności	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Zapalenie trzustki	Niezbyt często	Często	Niezbyt często
Zapalenie jamy ustnej	Często	Często	Często
Wymioty	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Zaburzenia układu immunologicznego			
Nadwrażliwość	Niezbyt często	Często	Często
Reakcje anafilaktyczne	Nieznana	Nieznana	Nieznana
Hipogammaglobulinemia	Niezbyt często	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			
Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi	Często	Często	Często
Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi	Często	Niezbyt często	Bardzo często
Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	Często	Bardzo często	Bardzo często
Zapalenie wątroby	Często	Bardzo często	Niezbyt często
Hiperbilirubinemia	Często	Bardzo często	Bardzo często
Żółtaczką	Niezbyt często	Często	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
Trądzik	Często	Często	Bardzo często
Łysienie	Często	Często	Często
Wysypka	Często	Bardzo często	Bardzo często
Przerost skóry	Często	Często	Bardzo często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
Bóle stawów	Często	Często	Bardzo często
Oslabienie mięśni	Często	Często	Bardzo często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			
Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Często	Bardzo często	Bardzo często
Zwiększenie stężenia mocznika we krwi	Niezbyt często	Bardzo często	Bardzo często
Krwimocz	Bardzo często	Często	Często

Działanie niepożądane	Przeszczepienie nerki	Przeszczepienie wątroby	Przeszczepienie serca
Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Częstość występowania	Częstość występowania
Zaburzenia czynności nerek	Często	Bardzo często	Bardzo często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Oslabienie	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Dreszcze	Często	Bardzo często	Bardzo często
Obrzęk	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Przepuklina	Często	Bardzo często	Bardzo często
Złe samopoczucie	Często	Często	Często
Ból	Często	Bardzo często	Bardzo często
Gorączka	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Ostry zespół zapalny związany z hamowaniem syntezy puryn <i>de novo</i>	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często

Opis wybranych działań niepożądanych

Nowotwory

U chorych, u których stosuje się leczenie immunosupresyjne w postaci terapii skojarzonej, w tym mykofenolanem mofetylu, zwiększone jest ryzyko wystąpienia chłoniaków i innych nowotworów, szczególnie skóry (patrz punkt 4.4). Dane 3 letnie na temat bezpieczeństwa stosowania leku u chorych po przeszczepieniu nerki lub serca nie wykazują nieoczekiwanych zmian w częstości występowania nowotworów w stosunku do wyników jednorocznych. Pacjenci po przeszczepieniu wątroby obserwowani byli co najmniej 1 rok lecz krócej niż 3 lata.

Infekcje

U wszystkich pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi jest zwiększone ryzyko wystąpienia zakażeń bakteryjnych, wirusowych i grzybiczych (z których część może prowadzić do zgonu), w tym zakażeń wywołanych przez drobnoustroje oportunistyczne i reaktywacji utajonego zakażenia wirusowego. Ryzyko to zwiększa się w miarę zwiększania całkowitego działania immunosupresyjnego (patrz punkt 4.4). Najcięższymi zakażeniami były: posocznica, zapalenie otrzewnej, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie wsierdza, gruźlica i atypowe zakażenie prątkowe. W kontrolowanych badaniach klinicznych u chorych po przeszczepieniu nerki, serca i wątroby, otrzymujących mykofenolan mofetylu (2 g lub 3 g na dobę) w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi, w czasie co najmniej jednorocznej obserwacji, najczęstszymi infekcjami oportunistycznymi były: zakażenie skóry i śluzówek *Candida*, wiremia i objawowe zakażenie wirusem CMV, zakażenie wirusem *Herpes simplex*. Wiremia i objawowe zakażenie wirusem CMV wystąpiły u 13,5% chorych. U pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi, w tym mykofenolanem mofetylu, zgłaszano przypadki nefropatii związanej z wirusem BK, a także przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) związanej z wirusem JC.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Cytopenie, w tym leukopenia, niedokrwistość, małopłytkowość i pancytopenia, to znane zagrożenia związane ze stosowaniem mykofenolanu mofetylu i mogą one prowadzić lub przyczyniać się do wystąpienia zakażeń i krwotoków (patrz punkt 4.4). Zgłaszano agranulocytozę i neutropenię; dlatego zaleca się regularne monitorowanie pacjentów przyjmujących mykofenolan mofetylu (patrz punkt 4.4). Odnotowano przypadki niedokrwistości aplastycznej i niewydolności szpiku kostnego u pacjentów leczonych mykofenolanem mofetylu, z których część zakończyła się zgonem.

Zgłaszano przypadki wybiórczej aplazji czerwonych krwinek (PRCA) u pacjentów leczonych mykofenolanem mofetylu (patrz punkt 4.4).

U pacjentów leczonych mykofenolanem mofetylu, obserwowano pojedyncze przypadki nieprawidłowej morfologii neutrofilów, w tym nabytą anomalię Pelgera-Hueta. Te zmiany nie są związane z zaburzoną czynnością neutrofilów. Zmiany te mogą sugerować „przesunięcie w lewo” linii dojrzewania neutrofilów w badaniach hematologicznych, co może być błędnie interpretowane jako objaw zakażenia u pacjentów z obniżoną odpornością, takich jak pacjenci, którzy przyjmują mykofenolan mofetylu.

Zaburzenia żołądka i jelit

Najcięższymi zaburzeniami żołądka i jelit były owrzodzenie i krwotok, które są znanymi zagrożeniami związanymi ze stosowaniem mykofenolanu mofetylu. W rejestracyjnych badaniach klinicznych często zgłaszano występowanie wrzodów jamy ustnej, przełyku, żołądka, dwunastnicy i jelit, często powikłanych krwotokiem, a także krwawe wymioty, czarne stolce oraz krwotoczne postaci zapalenia żołądka i okrężnicy. Jednak najczęstszymi zaburzeniami żołądka i jelit były: biegunka, nudności i wymioty. Badanie endoskopowe pacjentów z biegunką związaną ze stosowaniem mykofenolanu mofetylu wykazało pojedyncze przypadki zaniku kosmków jelitowych (patrz punkt 4.4).

Nadwrażliwość

Raportowano reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioruchowy i reakcje anafilaktyczne.

Ciąża, połóg i okres okołoporodowy

Zgłaszano przypadki samoistnego poronienia u pacjentek narażonych na mykofenolan mofetylu, głównie w pierwszym tryestrze ciąży, patrz punkt 4.6.

Zaburzenia wrodzone

Po dopuszczeniu produktu do obrotu, zgłaszano przypadki wad wrodzonych u dzieci pacjentek narażonych na mykofenolan w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi, patrz punkt 4.6.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Zgłaszano pojedyncze przypadki choroby śródmiąższowej płuc i włókienia płuc u pacjentów leczonych mykofenolanem mofetylu w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi; niektóre z tych przypadków kończyły się zgonem. Pojawiły się również zgłoszenia rozstrzeni płuc u dzieci i dorosłych.

Zaburzenia układu immunologicznego

Zgłaszano przypadki hipogammaglobulinemii u pacjentów przyjmujących mykofenolan mofetylu w połączeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

W badaniach rejestracyjnych bardzo często zgłaszano przypadki obrzęku, w tym obrzęków obwodowych, obrzęków twarzy i nosy. Bardzo często zgłaszano również bóle mięśniowo-szkieletowe, takie jak bóle mięśni oraz ból szyi i pleców.

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu opisywano ostry zespół zapalny związany z hamowaniem syntezy puryn *de novo*, jako paradoksalną reakcję prozapalną związaną ze stosowaniem mykofenolanu mofetylu oraz kwasu mykofenolowego, charakteryzującą się gorączką, bólem stawów, zapaleniem stawów, bólem mięśni oraz podwyższonymi markerami stanu zapalnego. Opublikowane opisy przypadków wskazały na szybką poprawę po odstawieniu produktu leczniczego.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Rodzaj i częstość występowania działań niepożądanych oceniano w długoterminowym badaniu klinicznym, do którego włączono 33 biorców przeszczepów nerek z populacji dzieci i młodzieży w wieku od 3 do 18 lat, którym doustnie podawano mykofenolan mofetylu w dawce 23 mg/kg mc. dwa

razy na dobę. Ogólnie profil bezpieczeństwa obserwowany u tych 33 dzieci i młodzieży był podobny do profilu bezpieczeństwa u dorosłych biorców allogenicznych przeszczepów narządów miękkich.

Podobne obserwacje poczyniono w innym badaniu klinicznym, do którego włączono 100 biorców przeszczepu nerki z populacji dzieci i młodzieży w wieku od 1 roku do 18 lat. Rodzaj i częstość działań niepożądanych u pacjentów, którym doustnie podawano mykofenolan mofetylu w dawce 600 mg/m² pc., maksymalnie 1 g/m² pc. dwa razy na dobę były na ogół porównywalne z rodzajem i częstością działań niepożądanych obserwowanych u dorosłych pacjentów, którym podawano mykofenolan mofetylu w dawce 1 g dwa razy na dobę. Podsumowanie częściej występujących działań niepożądanych przedstawiono w tabeli 2 poniżej:

Tabela 2 Podsumowanie działań niepożądanych obserwowanych częściej w badaniu oceniającym mykofenolan mofetylu u 100 pacjentów pediatrycznych po przeszczepieniu nerki (dawkowanie ustalane w oparciu o wiek/powierzchnię ciała [600 mg/m² pc., do 1 g/m² BID.]

Działanie niepożądane (MedDRA)	<6 lat (n=33)	6-11 lat (n=34)	12-18 lat (n=33)
Klasyfikacja układów i narządów			
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często (48,5%)	Bardzo często (44,1%)	Bardzo często (51,5%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
Leukopenia	Bardzo często (30,3%)	Bardzo często (29,4%)	Bardzo często (12,1%)
Niedokrwistość	Bardzo często (51,5%)	Bardzo często (32,4%)	Bardzo często (27,3%)
Zaburzenia żołądka i jelit			
Biegunka	Bardzo często (87,9%)	Bardzo często (67,6%)	Bardzo często (30,3%)
Wymioty	Bardzo często (69,7%)	Bardzo często (44,1%)	Bardzo często (36,4%)

Na podstawie ograniczonych danych dla podzbioru (tj. 33 ze 100 pacjentów) stwierdzono większą częstość występowania ciężkiej biegunki (często, 9,1%) oraz kandydozy śluzówkowo-skórnej (bardzo często, 21,2%) u dzieci w wieku poniżej 6 lat w porównaniu z kohortą starszych dzieci i młodzieży, w której nie zgłoszono żadnego przypadku ciężkiej biegunki (0,0%), a kandydoza śluzówkowo-skórna występowała często (7,5%).

Przegląd dostępnego piśmiennictwa medycznego dotyczącego biorców przeszczepów wątroby i serca z populacji dzieci i młodzieży wykazuje, że rodzaj i częstość zgłaszanych działań niepożądanych są zgodne z tymi obserwowanymi u dzieci i młodzieży oraz u dorosłych po transplantacji nerki.

Bardzo ograniczone dane z okresu po wprowadzeniu do obrotu wskazują na większą częstość występowania następujących działań niepożądanych u pacjentów w wieku poniżej 6 lat w porównaniu ze starszymi pacjentami (patrz punkt 4.4):

- chłoniaki i inne nowotwory złośliwe, szczególnie potransplantacyjna choroba limfoproliferacyjna u pacjentów po przeszczepieniu serca
- zaburzenia krwi i układu chłonnego, w tym niedokrwistość i neutropenia u pacjentów po przeszczepieniu serca w wieku poniżej 6 lat w porównaniu ze starszymi pacjentami oraz w porównaniu z dziećmi i młodzieżą z grupy biorców przeszczepów wątroby/nerek
- zaburzenia żołądkowo-jelitowe, w tym biegunka i wymioty.

Pacjenci w wieku poniżej 2 lat po przeszczepieniu nerki mogą być bardziej narażeni na zakażenia i zdarzenia w obrębie układu oddechowego w porównaniu ze starszymi pacjentami. Jednak dane te

należy interpretować ostrożnie z uwagi na bardzo ograniczoną liczbę zgłoszeń po wprowadzeniu do obrotu dotyczących tych samych pacjentów cierpiących na wiele zakażeń.

W razie wystąpienia działań niepożądanych można rozważyć czasowe zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia, jeśli będzie to konieczne klinicznie.

Osoby w podeszłym wieku

Osoby w podeszłym wieku (≥ 65 lat) zazwyczaj są narażone na zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych leku z powodu immunosupresji. U osób w podeszłym wieku, u których mykofenolan mofetylu stanowi składową złożonego schematu immunosupresji, może być znacznie zwiększone, w porównaniu z młodszymi chorymi, ryzyko wystąpienia pewnych zakażeń (w tym narządowej postaci zakażenia wirusem CMV), krwawienia z przewodu pokarmowego oraz obrzęku płuc.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Z badań klinicznych oraz z doświadczeń po wprowadzeniu leku na rynek otrzymano zgłoszenia przedawkowania mykofenolanu mofetylu. W ogromnej większości tych przypadków nie raportowano zdarzeń niepożądanych lub były one zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa produktu leczniczego i miały korzystny wynik. Jednak po wprowadzeniu do obrotu stwierdzono pojedyncze poważne przypadki, w tym przypadki śmiertelne.

Należy spodziewać się, że przedawkowanie mykofenolanu mofetylu może powodować nadmierne hamowanie czynności układu immunologicznego oraz zwiększać wrażliwość na infekcje i powodować hamowanie czynności szpiku kostnego (patrz punkt 4.4). W razie rozwinięcia się neutropenii, powinno się przerwać podawanie mykofenolanu mofetylu lub zmniejszyć jego dawkę (patrz punkt 4.4).

Nie należy się spodziewać, że za pomocą hemodializy można usunąć klinicznie znaczne ilości MPA i MPAG. Środki wiążące kwasy żółciowe, np. cholestyramina, mogą usunąć MPA poprzez zmniejszanie krążenia jelitowo-wątrobowego leku (patrz punkt 5.2).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, ATC kod L04AA06

Mechanizm działania

Mykofenolan mofetylu jest 2-morfolinoetylowym estrem MPA. MPA jest selektywnym, niekompetycyjnym i odwracalnym inhibitorem IMPDH, dlatego hamuje syntezę *de novo* nukleotydów guaninowych bez wbudowywania się w strukturę DNA. Proliferacja limfocytów T oraz B jest wybitnie uzależniona od syntezy puryn *de novo*, podczas gdy komórki innego typu dysponują alternatywnymi drogami syntezy. Dlatego MPA wywiera silniejsze działanie cytostatyczne na limfocyty niż na inne komórki.

Oprócz hamowania IMPDH, która skutkuje deprywacją limfocytów, MPA wpływa również na komórkowe punkty kontrolne odpowiedzialne za programowanie metaboliczne limfocytów. Wykazano, że przy użyciu ludzkich limfocytów T CD4+ MPA przesuwaa aktywność transkrypcyjną w limfocytach ze stanu proliferacyjnego do procesów katabolicznych istotnych dla metabolizmu i przeżycia. Prowadzi to do stanu anergii limfocytów T, w którym komórki przestają reagować na swój swoisty antygen.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym mykofenolanu mofetylu podlega szybkiemu i prawie całkowitemu wchłanianiu, a następnie całkowicie metabolizowany jest do aktywnego metabolitu, MPA. Hamowanie ostrego odrzucania przeszczepionej nerki dowodzi, że immunosupresyjne działanie mykofenolanu mofetylu jest skorelowane ze stężeniem MPA. Średnia biodostępność podanego doustnie mykofenolanu mofetylu, mierzona wartością pola pod krzywą (AUC) dla MPA wynosi 94% w stosunku do mykofenolanu mofetylu podanego dożylnie. Spożywany jednocześnie pokarm nie ma wpływu na stopień wchłaniania (AUC dla MPA) mykofenolanu mofetylu, podawanego w dawce 1,5 g dwa razy na dobę u pacjentów po przeszczepieniu nerki. Jednak maksymalne stężenie MPA ($MPA C_{max}$) zmniejszone jest o 40% w obecności pokarmu. Po podaniu doustnym nie jest możliwe oznaczenie stężenia mykofenolanu mofetylu w osoczu.

Dystrybucja

W wyniku krążenia jelitowo-wątrobowego, po około 6-12 godzinach od momentu podania leku zwykle występuje drugi szczyt stężenia MPA w osoczu. Wartość AUC dla MPA zmniejsza się o około 40% w przypadku jednoczesnego podawania cholestyraminy (4 g 3 razy na dobę), wskazuje to na znaczący udział krążenia jelitowo-wątrobowego.

MPA w klinicznie istotnych stężeniach wiąże się z albuminami osocza w 97%.

We wczesnym okresie po transplantacji (<40 dni po przeszczepieniu) u chorych po przeszczepieniu nerki, serca lub wątroby średnie wartości AUC dla MPA są o około 30% mniejsze i wartości C_{max} o około 40% mniejsze w porównaniu do późnego okresu po transplantacji (3-6 miesięcy po przeszczepieniu).

Metabolizm

MPA jest metabolizowany głównie przy udziale glukuronylotransferazy (izoforma UGT1A9) do nieaktywnego farmakologicznie fenolowego glukuronidu MPA (MPAG). *In vivo*, MPAG jest ponownie przekształcany do wolnego MPA w trakcie krążenia jelitowo-wątrobowego. Powstają również niewielkie ilości acyloglukuronidu (AcMPAG). AcMPAG jest farmakologicznie aktywny i prawdopodobnie odpowiada za niektóre działania niepożądane mykofenolanu mofetylu (biegunka, leukopenia).

Eliminacja

Lek jest wydalany w niewielkich ilościach (<1% dawki) jako MPA w moczu. Doustne podanie mykofenolanu mofetylu znakowanego radioizotopem nastąpiło jego całkowite wydalenie, 93% podanej dawki wydalone zostało w moczu, a 6% z kałem. Większa część (około 87%) podanej dawki wydalaną jest w moczu w postaci MPAG.

MPA i MPAG w stężeniach stwierdzanych w warunkach klinicznych nie są usuwane za pomocą hemodializy. Jednak, gdy stężenie MPAG w osoczu jest duże (>100 µg/ml), niewielkie ilości MPAG są usuwane. Poprzez wpływ na recyrkulację jelitowo-wątrobową leku, sekwestranty kwasów żółciowych, takie jak, cholestyramina, zmniejszają MPA AUC (patrz punkt 4.9).

Rozmieszczenie MPA w organizmie zależy od wielu transporterów. W rozmieszczenie MPA włączone są polipeptydy transportujące aniony organiczne (OATPs) oraz białko 2 oporności wielolekowej (MRP2); izoformy OATP, MRP2 oraz białko oporności raka piersi (BCRP) są

transporterami związanymi z wydzielaniem glukuronidów z kwasami żółciowymi. Białko 1 oporności wielolekowej (MDR1) może również brać udział w transporcie MPA, ale jego udział wydaje się ograniczony do procesu wchłaniania. W nerce, MPA i jego metabolity mogą wchodzić w silną interakcje z nerkowymi transporterami anionów organicznych.

Krążenie jelitowo-wątrobowe utrudnia dokładne określenie parametrów dystrybucji MPA, stąd też można wskazać jedynie wartości pozorne. U zdrowych ochotników i pacjentów z chorobą autoimmunologiczną obserwowano przybliżone wartości klirensu wynoszące odpowiednio 10,6 l/h i 8,27 l/h oraz wartości okresu półtrwania wynoszące 17 godzin. U pacjentów po przeszczepieniu średnie wartości klirensu były większe (zakres 11,9-34,9 l/h), a średnie wartości okresu półtrwania krótsze (5-11 godzin), przy czym różnica między pacjentami po przeszczepieniu nerki, wątroby lub serca była niewielka. U poszczególnych pacjentów te parametry eliminacji różnią się w zależności od rodzaju stosowanego jednocześnie leczenia innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi, czasu po transplantacji, stężenia albumin w osoczu i czynności nerek. Czynniki te wyjaśniają, dlaczego obserwuje się zmniejszoną ekspozycję na mykofenolan, gdy mykofenolan mofetylu jest podawany jednocześnie z cyklosporyną (patrz punkt 4.5) i dlaczego stężenia w osoczu mają tendencję do zwiększania się w czasie w porównaniu do tego, co obserwuje się bezpośrednio po transplantacji.

Szczególne populacje pacjentów

Zaburzenie czynności nerek

W badaniu dotyczącym podania pojedynczej dawki leku (każda grupa liczyła 6 osób), średnia osoczowa wartość AUC dla MPA stwierdzana u chorych z ciężkimi przewlekłymi zaburzeniami czynności nerek (przesączanie kłębuszkowe <25 ml/min / $1,73$ m²) była o 28-75% większa w porównaniu ze średnimi wartościami obserwowanymi u zdrowych ochotników lub chorych z mniejszym zaburzeniem czynności nerek. Średnia wartość AUC dla MPAG po podaniu pojedynczej dawki leku była u chorych z ciężką niewydolnością nerek 3-6 razy większa niż u osób z łagodnym zaburzeniem czynności nerek lub u zdrowych ochotników, co wynika z nerkowej drogi eliminacji MPAG. Nie prowadzono badań dotyczących podawania wielokrotnych dawek mykofenolanu mofetylu chorym z ciężkimi przewlekłymi zaburzeniami czynności nerek. Brak danych dotyczących pacjentów po przeszczepieniu serca lub wątroby z ciężkimi przewlekłymi zaburzeniami czynności nerek.

Opóźniona czynność nerki przeszczepionej

U chorych, u których podjęcie czynności przez przeszczepioną nerkę było opóźnione, średnia wartość $AUC_{0-12\text{ h}}$ dla MPA była porównywalna z wartością stwierdzaną u pacjentów bez opóźnionej czynności przeszczepu. Średnia osoczowa wartość $AUC_{0-12\text{ h}}$ dla MPAG była u nich 2-3 razy większa niż u chorych, u których nie stwierdzono opóźnionej czynności przeszczepu. Możliwe jest przejściowe zwiększenie wolnej frakcji oraz stężenia osoczowego MPA u chorych z opóźnioną czynnością przeszczepionej nerki. Wydaje się, że nie ma potrzeby zmiany dawkowania mykofenolanu mofetylu.

Zaburzenie czynności wątroby

U ochotników z alkoholową marskością wątroby, uszkodzenie miększu tego narządu nie miało istotnego wpływu na proces wątrobowego sprzęgania MPA z kwasem glukuronowym. Wpływ choroby wątroby na przebieg tego procesu zależy prawdopodobnie od rodzaju schorzenia. Choroba wątroby z dominującym uszkodzeniem dróg żółciowych, taka jak pierwotna marskość żółciowa, może wykazywać odmienny wpływ.

Dzieci i młodzież

U 33 pediatrycznych biorców allogenicznych przeszczepów nerek ustalono, że dawką, po której przewidywano uzyskanie $AUC_{0-12\text{ h}}$ MPA najbardziej zbliżone do ekspozycji docelowej wynoszącej 27,2 h·mg/l było 600 mg/m² pc. oraz że dawki obliczane w oparciu o wyliczaną pc. ograniczały zmienność międzyosobniczą (współczynnik zmienności (CV)) o około 10%. Dlatego preferuje się ustalanie dawki raczej w oparciu o pc., niż o masę ciała.

Parametry farmakokinetyczne oceniono u maksymalnie 55 pacjentów po przeszczepieniu nerki (w wieku od 1 roku do 18 lat), którzy otrzymywali 600 mg/m² mykofenolanu mofetylu doustnie dwa razy

na dobę. Po takiej dawce osiągnięto wartości AUC dla MPA podobne do obserwowanych u pacjentów dorosłych po przeszczepieniu nerki, którzy otrzymywali mykofenolan mofetylu w dawce 1 g dwa razy na dobę we wczesnym i późnym okresie po przeszczepie zgodnie z informacjami podanymi w Tabeli 3 poniżej. Wartości AUC dla MPA w tej grupie wiekowej dzieci i młodzieży były podobne we wczesnym i późnym okresie po przeszczepie.

W przypadku pediatrycznych biorców przeszczepów wątroby przeprowadzono otwarte badanie bezpieczeństwa, tolerancji i farmakokinetyki mykofenolanu mofetylu podawanego doustnie, z udziałem 7 pacjentów, u których możliwe było dokonanie oceny i którzy jednocześnie otrzymywali leczenie cyklosporyną i kortykosteroidem. Oszacowano dawkę, po której przewidywano uzyskanie ekspozycji 58 h·mg/l w stabilnym okresie po transplantacji. Średnia $\pm$ SD AUC₀₋₁₂ (skorygowana względem dawki 600 mg/m² pc.) wyniosła 47,0 $\pm$ 21,8 h·mg/l, skorygowane C_{max} wyniosło 14,5 $\pm$ 4,21 mg/l, a mediana czasu do osiągnięcia stężenia maksymalnego wyniosła 0,75h. Dlatego, aby osiągnąć w badanej populacji docelową wartość AUC₀₋₁₂ wynoszącą 58 h·mg/l w późnym okresie po transplantacji konieczne byłoby zastosowanie dawki z zakresu 740-806 mg/m² pc. dwa razy na dobę.

Porównanie wartości AUC MPA znormalizowanych względem dawki (600 mg/m² pc.) u 12 biorców przeszczepów nerek z populacji dzieci w wieku poniżej 6 lat po 9 miesiącach od transplantacji z analogicznymi wartościami u 7 pediatrycznych biorców przeszczepów wątroby [mediana wieku 17 miesięcy (zakres: 10-60 miesięcy w chwili włączenia do badania)] po 6 miesiącach i po okresie potransplantacyjnym wykazało, że dla takiej samej dawki wartości AUC były średnio o 23% mniejsze u pediatrycznych biorców przeszczepów wątroby niż u pediatrycznych biorców przeszczepów nerek. Jest to zgodne z potrzebą stosowania większych dawek u dorosłych biorców przeszczepów wątroby niż u dorosłych biorców przeszczepów nerek, aby osiągnąć taką samą ekspozycję.

U dorosłych biorców przeszczepów, którym podano takie same dawki mykofenolanu mofetylu, występuje podobna ekspozycja na MPA wśród biorców przeszczepów nerek i biorców przeszczepów serca. Zgodnie z ustalonym podobieństwem w ekspozycji na MPA pomiędzy pediatrycznymi i dorosłymi biorcami przeszczepów nerek po zastosowaniu dawek zalecanych dla każdej z tych grup, istniejące dane pozwalają wnioskować, że ekspozycja na MPA po zastosowaniu zalecanego dawkowania będzie podobna u pediatrycznych biorców przeszczepu serca i u dorosłych biorców przeszczepu serca.

Tabela 3 Średnie wyliczone parametry farmakokinetyki MPA według wieku i czasu po przeszczepieniu (nerki)

Grupa wiekowa (n)		Skorygowane C_{max} mg/l ^A średnia ± SD	Skorygowane AUC_{0-12} h·mg/l średnia ± SD (CI) ^A
7. doba			
<6 lat	(17)	13,2±7,16	27,4±9,54 (22,8-31,9)
6 - <12 lat	(16)	13,1±6,30	33,2±12,1 (27,3-39,2)
12-18 lat	(21)	11,7±10,7	26,3±9,14 (22,3-30,3) ^D
Wartość p ^B		-	-
<2 lat ^C	(6)	10,3±5,80	22,5±6,68 (17,2-27,8)
>18 lat	(141)		27,2±11,6
Miesiąc 3.			
<6 lat	(15)	22,7±10,1	49,7±18,2
6 - <12 lat	(14) ^E	27,8±14,3	61,9±19,6
12-18 lat	(17)	17,9±9,57	53,6±20,2 ^F
Wartość p ^B		-	-
<2 lat ^C	(4)	23,8±13,4	47,4±14,7
>18 lat	(104)		50,3±23,1
Miesiąc 9.			
<6 lat	(12)	30,4±9,16	60,9±10,7
6 - <12 lat	(11)	29,2±12,6	66,8±21,2
12-18 lat	(14)	18,1±7,29	56,7±14,0
Wartość p ^B		0,004	-
<2 lat ^C	(4)	25,6±4,25	55,8±11,6
>18 lat	(70)		53,5±18,3

AUC_{0-12h} = pole pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu dla zakresu czasu od 0 h do 12 h; CI=przedział ufności; C_{max} =stężenie maksymalne; MPA=kwas mykofenolowy; SD=odchylenie standardowe; n = liczba pacjentów; y=rok.

^A W pediatrycznych grupach wiekowych C_{max} i AUC_{0-12h} zostały skorygowane do dawki 600 mg/m² pc.(95% przedziały ufności (CI) wyłącznie dla AUC_{0-12h} w 7. dobie); w grupie dorosłych AUC_{0-12h} zostało skorygowane do dawki 1 g.

^B Wartość p odpowiada połączonej wartości p dla trzech głównych grup wiekowych i została odnotowana wyłącznie, jeśli jest istotna (p <0,05).

^C Grupa <2 lat jest podzbiorem grupy dzieci w wieku <6 lat: nie przeprowadzono porównań statystycznych.

^D n=20.

^E Dane dla jednego pacjenta były niedostępne z powodu błędów pobrania próbki.

^F n=16.

Osoby w podeszłym wieku

Nie stwierdzono zmian w farmakokinetyce mykofenolanu mofetylu ani jego metabolitów u pacjentów w podeszłym wieku (≥65 lat) w porównaniu z młodszymi pacjentami po transplantacji.

Pacjentki przyjmujące doustne środki antykoncepcyjne

Przeprowadzono badanie, w którym 18 kobietom niepoddanym zabiegom transplantacji (nieotrzymującym innych leków immunosupresyjnych) podano jednocześnie mykofenolan mofetylu (1 g dwa razy na dobę) oraz doustny złożony środek antykoncepcyjny, zawierający etynyloestradiol (od 0,02 mg do 0,04 mg), lewonorgestrel (od 0,05 mg do 0,15 mg), dezogestrel (0,15 mg) lub gestoden (od 0,05 mg do 0,10 mg). Przez kolejne 3 cykle menstruacyjne mykofenolan mofetylu nie wpływał w sposób istotny klinicznie na hamowanie owulacji przez doustne środki antykoncepcyjne. Stężenia LH, FSH oraz progesteronu w surowicy nie zostały znacząco zmienione. Jednoczesne stosowanie mykofenolanu mofetylu nie wpływało w stopniu istotnym klinicznie na farmakokinetykę doustnych środków antykoncepcyjnych (patrz także punkt 4.5).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach eksperymentalnych mykofenolan mofetylu nie wykazywał działania rakotwórczego. Ogólna ekspozycja na lek (AUC lub C_{max}), na którą narażone były zwierzęta po podaniu największej z dawek stosowanych w badaniach nad kancerogennym wpływem leku, była od 2 - 3 razy większa od ekspozycji pacjentów po przeszczepieniu nerki po podaniu zalecanej dawki stosowanej w warunkach klinicznych (2 g na dobę) oraz od 1,3 - 2 razy większa od ekspozycji pacjentów po przeszczepieniu serca po podaniu zalecanej dawki stosowanej w warunkach klinicznych (3 g na dobę).

Dwa testy genotoksyczności (*in vitro* – na komórkach chłoniaka mysiego oraz *in vivo* – test mikrojąderkowy na komórkach szpiku myszy) wykazały zdolność mykofenolanu mofetylu do wywoływania aberracji chromosomowych. Efekty te mogą być związane z farmakodynamicznym działaniem mykofenolanu mofetylu tzn. z jego hamującym wpływem na syntezę nukleotydów we wrażliwych komórkach. Inne testy *in vitro* do wykrywania mutacji genowych nie wykazały działania genotoksycznego.

W badaniach nad teratogennością (szczury oraz króliki) obumarcie i resorpcja płodu oraz wady wrodzone występowały u szczurów po podaniu dawki wynoszącej 6 mg/kg/dobę (wrodzony brak oczu, wrodzony brak żuchwy oraz wodogłowie) a u królików dawki wynoszącej 90 mg/kg/dobę (wrodzone wady układu sercowo-naczyniowego oraz nerek; takie jak: ektopia serca, ektopia nerek, przepuklina przeponowa i pępkowa) przy braku objawów toksycznych u matki. Ogólna ekspozycja na lek po podaniu tych dawek jest w przybliżeniu równa lub nieco mniejsza od połowy ekspozycji występującej w warunkach klinicznych po podaniu dawki wynoszącej 2 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu nerki oraz jest w przybliżeniu równa jednej trzeciej ekspozycji występującej w warunkach klinicznych po podaniu dawki wynoszącej 3 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu serca (patrz punkt 4.6).

W badaniach nad toksycznością mykofenolanu mofetylu prowadzonych na szczurach, myszach, psach i małpach stwierdzono, że w pierwszym rzędzie uszkodzeniu ulegały układy krwiotwórczy i limfatyczny. Działanie takie występowało przy ogólnej ekspozycji równej lub mniejszej niż obserwowana w warunkach klinicznych po podaniu leku w zalecanej dawce 2 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu nerki. Objawy ze strony przewodu pokarmowego u psów występowały przy ekspozycji równej lub mniejszej od ekspozycji stwierdzanej w warunkach klinicznych po podaniu zalecanej dawki leku. Objawy ze strony przewodu pokarmowego i nerek wynikające z odwodnienia obserwowano również u małp po podaniu największej dawki leku (ogólna ekspozycja równa lub większa od ekspozycji klinicznej). Profil działań toksycznych mykofenolanu mofetylu stwierdzonych w badaniach na zwierzętach jest zgodny z profilem zdarzeń niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych, które obecnie dostarczają bardziej istotnych danych o bezpieczeństwie stosowania produktu w populacji pacjentów (patrz punkt 4.8).

Ocena ryzyka dla środowiska

Badania oceniające ryzyko dla środowiska wykazały, że substancja czynna, MPA, może stwarzać ryzyko dla wód gruntowych w mechanizmie filtracji brzegowej.

6. DANE FARMACEUTYCZNE:

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

CellCept tabletki

celuloza mikrokrystaliczna
poliwidon (K-90)
kroskarmeloza sodowa
magnezu stearynian

Otoczka tabletki

hydroksypropylometyloceluloza
hydroksypropylceluloza
tytanu dwutlenek (E171)
glikol politetylenowy 400
indygotyna (E132)
żelaza tlenek czerwony (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/aluminium

CellCept 500 mg tabletki powlekane: 1 opakowanie zawiera 50 tabletek (w blisterach po 10 sztuk)
opakowania zbiorcze zawierające 150 tabletek (3 opakowania po 50 sztuk)

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Ten produkt leczniczy może stanowić zagrożenie dla środowiska (patrz punkt 5.3). Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/005/002 CellCept (50 tabletek)
EU/1/96/005/004 CellCept (150 (3x50) tabletek w opakowaniu zbiorczym)

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 lutego 1996
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13 marca 2006

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

- CellCept 500 mg proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji
- CellCept 1 g/5 ml proszek do sporządzania zawiesiny doustnej:

Roche Pharma AG, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Niemcy.

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

- CellCept 250 mg kapsułki
- CellCept 500 mg tabletki powlekane

Roche Pharma AG, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Niemcy.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny (MAH) podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Podmiot odpowiedzialny (MAH) musi uzgodnić z właściwym organem krajowym kwestie dotyczące treści i formatu programu edukacyjnego oraz kwestionariusza obserwacji ciąży, w tym mediów komunikacyjnych, zasad dystrybucji oraz wszelkich innych aspektów programu.

Program edukacyjny ma na celu zapewnienie, że pracownicy służby zdrowia i pacjenci są świadomi działania teratogennego i mutagennego, konieczności wykonywania testów ciążowych przed rozpoczęciem leczenia produktem CellCept, wymagań dotyczących antykoncepcji zarówno u mężczyzn jak i kobiet i sposobu postępowania w przypadku ciąży podczas leczenia produktem CellCept.

Podmiot odpowiedzialny zapewni, że w każdym państwie członkowskim, gdzie CellCept jest wprowadzany do obrotu, wszyscy pracownicy służby zdrowia i pacjenci, którzy mogą przepisywać, podawać lub stosować produkt CellCept otrzymają następujący pakiet edukacyjny:

- Materiały edukacyjne dla lekarzy
- Pakiet informacyjny dla pacjenta

Materiały edukacyjne dla przedstawicieli służby zdrowia powinny zawierać:

- Charakterystykę Produktu Leczniczego
- Przewodnik dla pracowników służby zdrowia

Pakiet informacyjny dla pacjenta powinien zawierać:

- Ulotkę dla pacjenta
- Przewodnik dla pacjentów

Materiały edukacyjne zawierać następujące kluczowe elementy:

Powinny zostać udostępnione oddzielne przewodniki dla pracowników służby zdrowia i pacjentów. Dla pacjentów, tekst dotyczący mężczyzn powinien być odpowiednio oddzielony od tekstu odnoszącego się do kobiet. Następujące obszary powinny być uwzględnione w tych wytycznych:

- Wprowadzenie w każdym przewodniku ma informować czytelnika, że celem przewodnika jest poinformowanie czytelnika, iż należy unikać ekspozycji płodu oraz jak zminimalizować ryzyko wystąpienia wad wrodzonych i poronień związanych z mykofenolanem mofetylu. Będzie w nim wyjaśnione, że chociaż ten poradnik jest bardzo ważny, nie dostarcza pełnej informacji na temat mykofenolanu mofetylu i należy także uważnie przeczytać ChPL (pracownicy służby zdrowia) oraz ulotkę (pacjenci) dostarczane z lekiem.
- Podstawowe informacje na temat teratogennego i mutagennego działania mykofenolanu mofetylu u ludzi. Ta sekcja dostarczy ważnych informacji dotyczących teratogennego i mutagennego działania mykofenolanu mofetylu. Będą w niej przedstawione szczegółowe informacje na temat charakteru i skali zagrożenia, zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL. Informacje zawarte w tej części ułatwią właściwe zrozumienie ryzyka i wyjaśnią przesłanki dla wprowadzanych środków zapobiegania ciąży. W wytycznych powinno być również wspomniane, że pacjenci nie powinni dawać tego leku innej osobie.
- Doradztwo pacjentów: W tej sekcji podkreślone będzie znaczenie gruntownej, informacyjnej i stałej komunikacji między pacjentem a pracownikiem służby zdrowia na temat zagrożeń dotyczących ciąży związanych z mykofenolanem mofetylu i właściwych strategii minimalizacji w tym alternatywnych opcji terapeutycznych, w stosownych przypadkach. Konieczność planowania ciąży będzie podkreślona.
- Konieczność unikania narażenia płodu: wymagania dotyczące antykoncepcji dla pacjentów w wieku rozrodczym przed, w trakcie i po zakończeniu leczenia mykofenolanem mofetylu. Zostaną wyjaśnione wymagania dotyczące antykoncepcji u aktywnych seksualnie mężczyzn (w tym mężczyzn po wazektomii) i pacjentek w wieku rozrodczym. Będzie wyraźnie podana konieczność antykoncepcji, przed, w trakcie i po zakończeniu leczenia mykofenolanem mofetylu, łącznie ze szczegółami dotyczącymi okresu, w którym stosowanie antykoncepcji należy kontynuować po zakończeniu leczenia.

Ponadto w tekście dotyczącym kobiet powinny być wyjaśnione wymagania dotyczące wykonania testu ciążowego przed i podczas terapii mykofenolanem mofetylu; w tym zalecenie uzyskania dwóch

negatywnych testów ciążowych przed rozpoczęciem leczenia i znaczenia terminów tych testów. Zostanie również wyjaśniona konieczność wykonywania późniejszych testów ciążowych podczas leczenia.

- Informację, że pacjenci nie powinni oddawać krwi podczas leczenia lub przez co najmniej 6 tygodni po zaprzestaniu stosowania mykofenolanu mofetylu. Ponadto, mężczyźni nie powinni oddawać nasienia w trakcie leczenia i przez 90 dni po zaprzestaniu stosowania mykofenolanu mofetylu.
- Doradztwo w zakresie działania w przypadku ciąży lub podejrzenia wystąpienia w trakcie lub krótko po zakończeniu leczenia mykofenolanem mofetylu. Pacjenci zostaną poinformowani, że nie należy przerywać przyjmowania mykofenolanu mofetylu, ale muszą natychmiast skontaktować się z lekarzem. Wyjaśnienie, że prawidłowy tok postępowania, oparty na ocenie indywidualnej stosunku korzyści do ryzyka, zostanie ustalony na podstawie oceny każdego przypadku przez wymianę informacji pomiędzy lekarzem prowadzącym i pacjentem.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE (PUDEŁKO TEKTUROWE)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

CellCept 250 mg kapsułki twarde
mykofenolan mofetylu

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda kapsułka zawiera 250 mg mykofenolanu mofetylu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

100 kapsułek twardych
300 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku
Do stosowania doustnego

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Z kapsułkami należy obchodzić się ostrożnie
Nie otwierać ani nie kruszyć kapsułek. Należy unikać inhalacji lub bezpośredniego kontaktu ze skórą
proszku zawartego w kapsułce

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/005/001	100 kapsułek twardych
EU/1/96/005/003	300 kapsułek twardych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

cellcept 250 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE (PUDEŁKO TEKTUROWE) OPAKOWANIA
ZBIORCZEGO (Z BLUE BOX)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CellCept 250 mg kapsułki twarde
mykofenolan mofetylu

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda kapsułka zawiera 250 mg mykofenolanu mofetylu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Opakowanie zbiorcze: 300 (3 opakowania po 100) kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku
Do stosowania doustnego

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Z kapsułkami należy obchodzić się ostrożnie
Nie otwierać ani nie kruszyć kapsułek. Należy unikać inhalacji lub bezpośredniego kontaktu ze skórą
proszku zawartego w kapsułce

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/005/007

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJEM

cellcept 250 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKTUROWE PUDEŁKO POŚREDNIE OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (BEZ BLUE BOX)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

CellCept 250 mg kapsułki twarde
mykofenolan mofetylu

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda kapsułka zawiera 250 mg mykofenolanu mofetylu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

100 kapsułek twardych. Elementy składowe opakowania zbiorczego, nie mogą być sprzedawane osobno

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku
Do stosowania doustnego

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Z kapsułkami należy obchodzić się ostrożnie
Nie otwierać ani nie kruszyć kapsułek. Należy unikać inhalacji lub bezpośredniego kontaktu ze skórą proszku zawartego w kapsułce

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/005/007

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

cellcept 250 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CellCept 250 mg kapsułki
mykofenolan mofetylu

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration GmbH

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE (PUDEŁKO TEKTUROWE)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CellCept 500 mg proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji
mykofenolan mofetylu

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda fiolka zawiera 500 mg mykofenolanu mofetylu (w postaci chlorowodorku).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także: polisorbat 80, kwas cytrynowy, kwas solny, chlorek sodu. W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z ulotką.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji
4 fiolki

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku
Wyłącznie do wlewów dożylnych
Rozpuścić i rozcieńczyć przed użyciem

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Unikać bezpośredniego kontaktu roztworu ze skórą

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)
Termin ważności po rozpuszczeniu: 3 godziny

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/005/005

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

CellCept 500 mg proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji
mykofenolan mofetylu
Wyłącznie do wlewów dożylnych

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE (PUDEŁKO TEKTUROWE)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CellCept 1 g/5 ml proszek do sporządzania zawiesiny doustnej
mykofenolan mofetylu

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda butelka zawiera 35 g mykofenolanu mofetylu w 110 g proszku do sporządzania zawiesiny doustnej.

5 ml sporządzonej zawiesiny zawiera 1 g mykofenolanu mofetylu.

Po sporządzeniu zawiesiny otrzymuje się 160-165 ml objętości możliwej do wykorzystania.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także: aspartam (E951) oraz parahydroksybenzoesan metylowy (E218). W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z ulotką.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej

1 butelka, 1 nasadka na butelkę oraz 2 doustne podajniki

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

Do stosowania doustnego po sporządzeniu zawiesiny

Wstrząsnąć butelką przed użyciem

Zalecane jest, aby zawiesina sporządzana była przez farmaceutę bezpośrednio przed przekazaniem leku pacjentowi

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie wdychać proszku przed sporządzeniem zawiesiny i unikać kontaktu proszku ze skórą

Unikać kontaktu ze skórą sporządzonej zawiesiny

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Termin ważności po sporządzeniu zawiesiny: 2 miesiące

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/005/006

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA BRAJEM**

cellcept 1 g/5 ml

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA BUTELKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CellCept 1 g/5 ml proszek do sporządzania zawiesiny doustnej
mykofenolan mofetylu

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda butelka zawiera 35 g mykofenolanu mofetylu w 110 g proszku do sporządzania zawiesiny doustnej.
5 ml sporządzonej zawiesiny zawiera 1 g mykofenolanu mofetylu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także: aspartam (E951) oraz parahydroksybenzoesan metylowy (E218). W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z ulotką.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku
Do stosowania doustnego po sporządzeniu zawiesiny

Wstrząsnąć butelką przed użyciem

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie wdychać proszku przed sporządzeniem zawiesiny i unikać kontaktu proszku ze skórą
Unikać kontaktu ze skórą sporządzonej zawiesiny

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP
Termin ważności po sporządzeniu zawiesiny: 2 miesiące
Zużyć przed

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE
--

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
--

EU/1/96/005/006

13. NUMER SERII

Lot

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE (PUDEŁKO TEKTUROWE)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CellCept 500 mg tabletki powlekane
mykofenolan mofetylu

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda tabletka zawiera 500 mg mykofenolanu mofetylu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

50 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku
Do stosowania doustnego
Nie kruszyć tabletek

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Z tabletkami należy obchodzić się ostrożnie

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/005/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJEM

cellcept 500 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE (PUDEŁKO TEKTUROWE) OPAKOWANIA
ZBIORCZEGO (Z BLUE BOX)**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CellCept 500 mg tabletki powlekane
mykofenolan mofetylu

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda tabletka zawiera 500 mg mykofenolanu mofetylu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Opakowanie zbiorcze: 150 (3 opakowania po 50) tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku
Do stosowania doustnego
Nie kruszyć tabletek

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Z tabletkami należy obchodzić się ostrożnie

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/005/004

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJEM

cellcept 500 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKTUROWE PUDEŁKO POŚREDNIE OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (BEZ BLUE BOX)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

CellCept 500 mg tabletki powlekane
mykofenolan mofetylu

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda tabletka zawiera 500 mg mykofenolanu mofetylu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

50 tabletek powlekanych. Element opakowania zbiorczego, nie może być sprzedawany oddzielnie

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku
Do stosowania doustnego
Nie kruszyć tabletek

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Z tabletkami należy obchodzić się ostrożnie

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/005/004

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJEM

cellcept 500 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CellCept 500 mg tabletki
mykofenolan mofetylu

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche (logo)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

CellCept 250 mg kapsułki twarde mykofenolan mofetylu

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek CellCept i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku CellCept
3. Jak stosować lek CellCept
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek CellCept
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek CellCept i w jakim celu się go stosuje

Lek CellCept zawiera mykofenolan mofetylu.

- Należy on do grupy leków zwanych lekami immunosupresyjnymi.

Lek CellCept jest stosowany u dorosłych i dzieci w celu zapobiegania odrzucaniu przeszczepionego narządu:

- nerki, serca lub wątroby.

Lek CellCept należy stosować razem z innymi lekami:

- cyklosporyną i kortykosteroidami.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku CellCept

OSTRZEŻENIE

Mykofenolan wywołuje wady wrodzone i poronienia. Jeśli pacjentka jest kobietą w wieku rozrodczym, która może zajść w ciążę, musi przed rozpoczęciem leczenia przedstawić ujemny wynik testu ciążowego i stosować się do zaleceń dotyczących antykoncepcji podanych przez lekarza.

Lekarz omówi z pacjentem terapię i przekaze pisemne informacje, w szczególności dotyczące wpływu mykofenolanu na nienarodzone dzieci. Należy przeczytać uważnie informację i postępować zgodnie z instrukcjami.

Jeśli pacjent nie zrozumie w pełni tych instrukcji, należy zwrócić się do lekarza, aby wyjaśnił je ponownie przed przyjęciem mykofenolanu. Należy zapoznać się także z dalszymi informacjami przedstawionymi w tym punkcie w części "Ostrzeżenia i środki ostrożności", "Antykoncepcja" i "Ciąża i karmienie piersią".

Kiedy nie stosować leku CellCept:

- Jeśli pacjent ma uczulenie na mykofenolan mofetylu, kwas mykofenolowy lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6).
- Jeśli pacjentka jest zdolna do zajścia w ciążę i przed pierwszym przepisaniem leku nie dostarczyła wyniku testu ciążowego wykluczającego ciążę, ponieważ mykofenolan powoduje wady wrodzone i poronienia.
- W przypadku ciąży, planowania ciąży lub podejrzenia ciąży.
- W przypadku niestosowania skutecznej antykoncepcji (patrz Antykoncepcja, ciąża, i karmienie piersią).
- W trakcie karmienia piersią.

Nie należy stosować tego leku, jeśli którykolwiek z powyższych przypadków dotyczy pacjenta. W razie wątpliwości, należy przed przyjęciem leku CellCept skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku CellCept należy porozmawiać z lekarzem:

- jeżeli pacjent ma ponad 65 lat, ponieważ w porównaniu z młodszymi pacjentami może być narażony na zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, takich jak niektóre zakażenia wirusowe, krwawienie z przewodu pokarmowego i obrzęk płuc
- jeżeli występują objawy zakażenia, takie jak gorączka lub ból gardła
- jeżeli występują jakiegokolwiek niespodziewane siniaki lub krwawienia
- jeżeli kiedykolwiek występowały lub występują problemy dotyczące przewodu pokarmowego, takie jak choroba wrzodowa żołądka
- jeżeli pacjentka planuje ciążę lub zaszła w ciążę w czasie gdy ona lub jej partner stosowali lek CellCept
- jeżeli u pacjenta występuje dziedziczny niedobór enzymów, taki jak zespół Lescha-Nyhana i Kelleya-Seegmiller

Jeśli którykolwiek z powyższych przypadków dotyczy pacjenta (lub gdy pacjent nie jest tego pewny) należy, przed rozpoczęciem leczenia lekiem CellCept, porozmawiać z lekarzem.

Promieniowanie słoneczne

Lek CellCept osłabia system obronny organizmu. W wyniku tego występuje zwiększone ryzyko raka skóry. Należy ograniczyć ekspozycję na promienie słoneczne i UV. Można to osiągnąć poprzez:

- noszenie odzieży ochronnej zakrywającej także głowę, szyję, ramiona i nogi
- stosowanie filtrów przeciwsłonecznych o wysokim wskaźniku ochrony.

Dzieci

U dzieci, zwłaszcza w wieku poniżej 6 lat, wystąpienie niektórych działań niepożądanych może być bardziej prawdopodobne niż u dorosłych. Do działań takich należą biegunka, wymioty, zakażenia, zmniejszenie liczby czerwonych krwinek i zmniejszenie liczby białych krwinek we krwi oraz, ewentualnie, nowotwór układu chłonnego lub skóry.

Kapsułki są odpowiednie tylko dla dzieci, które są w stanie połknąć lek w postaci stałej bez ryzyka zadławienia się. Dlatego lek należy podawać wyłącznie zgodnie z zaleceniami lekarza.

W razie wątpliwości dotyczących wszelkich kwestii związanych z leczeniem dziecka należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem leku.

Lek CellCept a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować. Dotyczy to również leków otrzymywanych bez recepty, takich jak leki ziołowe. Jest to spowodowane tym, że lek CellCept może wpływać na działanie niektórych leków. Również niektóre leki mogą wpływać na działanie leku CellCept.

W szczególności, przed rozpoczęciem stosowania leku CellCept, należy poinformować lekarza lub farmaceutę o stosowaniu któregokolwiek z następujących leków:

- azatiopryny lub innych leków, które hamują układ odpornościowy – podawanych po zabiegu transplantacji
- cholestyraminy – stosowanej do leczenia wysokich stężeń cholesterolu
- ryfampicyny – antybiotyku stosowanego w zapobieganiu lub leczeniu zakażenia, takich jak gruźlica (TB)
- leków zobojętniających sok żołądkowy lub inhibitorów pompy protonowej – stosowanych w przypadku problemów z kwasowością w żołądku, takich jak niestrawność
- leków wiążących fosforany – stosowanych u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek w celu zmniejszenia wchłaniania fosforanów do krwi
- antybiotyków – stosowanych w leczeniu zakażeń bakteryjnych
- izawukonazolu – stosowanego w leczeniu zakażeń grzybiczych
- telmisartanu – stosowanego w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi

Szczepionki

W razie konieczności zaszczepienia się (żywą szczepionką) podczas przyjmowania leku CellCept, należy wcześniej omówić to z lekarzem lub farmaceutą. Lekarz powinien doradzić jaką szczepionkę należy podać.

Pacjent nie może oddawać krwi podczas leczenia lekiem CellCept i co najmniej przez 6 tygodni po zakończeniu leczenia. Mężczyźni nie mogą oddawać nasienia w trakcie leczenia lekiem CellCept i przez co najmniej 90 dni po zakończeniu leczenia.

Stosowanie leku CellCept z jedzeniem i piciem

Przyjmowanie pokarmów i napojów nie ma wpływu na leczenie lekiem CellCept.

Antykoncepcja u kobiet przyjmujących lek CellCept

Jeśli pacjentka jest w wieku rozrodczym i może zajść w ciążę, w trakcie leczenia lekiem CellCept musi stosować skuteczną metodę zapobiegania ciąży. Dotyczy to okresu:

- przed rozpoczęciem stosowania leku CellCept
- podczas całego okresu terapii lekiem CellCept
- przez 6 tygodni po zakończeniu przyjmowania leku CellCept

Należy porozmawiać z lekarzem o najbardziej odpowiedniej metodzie zapobiegania ciąży. Wybór będzie zależał od indywidualnej sytuacji pacjentki. Najlepiej, by pacjentka stosowała dwie metody antykoncepcji, ponieważ zmniejszy to ryzyko niezamierzonej ciąży. **Należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem, jeśli pacjentka uważa, że antykoncepcja może nie być skuteczna lub jeśli pacjentka zapomniała przyjąć tabletkę antykoncepcyjną.**

Pacjentka nie jest zdolna do zajścia w ciążę, jeśli dotyczy jej którekolwiek z poniższych kryteriów:

- jest w okresie pomenopauzalnym, tzn. ma ponad 50 lat i od ponad roku nie miesiączkuje (jeśli miesiączkowanie ustało z powodu leczenia nowotworu, ciągle istnieje możliwość zajścia w ciążę);
- przeszła operację usunięcia jajowodów i obydwu jajników (obustronna resekcja przydatków);
- przeszła operację wycięcia macicy (histerektomia);
- jajniki pacjentki przestały pracować (przedwczesna niewydolność jajników potwierdzona przez specjalistę ginekologa);
- urodziła się z jednym z następujących rzadkich zaburzeń, które skutkują niepłodnością: genotyp XY, zespół Turnera lub niewykształcenie macicy;
- jest dzieckiem lub nastolatką, która nie zaczęła jeszcze miesiączkować.

Antykoncepcja u mężczyzn przyjmujących lek CellCept

Dostępne dane nie wskazują na zwiększone ryzyko poronienia lub wad wrodzonych u dziecka, w przypadku gdy ojciec przyjmuje mykofenolan. Jednak ryzyka tego nie można całkowicie wykluczyć. W ramach środków ostrożności zaleca się, by pacjent lub jego partnerka stosowali skuteczną antykoncepcję podczas leczenia i przez 90 dni po zakończeniu przyjmowania leku CellCept.

Planując dziecko, należy porozmawiać z lekarzem o ryzyku i innych sposobach leczenia.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią oraz podejrzewa, że może być w ciąży lub planuje mieć dziecko, powinna zwrócić się do lekarza lub farmaceuty przed przyjęciem tego leku. Lekarz poinformuje pacjentkę o ryzyku związanym z ciążą i innym leczeniu, które można podjąć, aby zapobiec odrzucaniu przeszczepionego narządu, jeśli:

- pacjentka planuje ciążę,
- u pacjentki nie wystąpiło krwawienie miesięczne lub wystąpiło nietypowe krwawienie miesięczne lub kobieta podejrzewa, że jest w ciąży,
- pacjentka współżyła bez użycia skutecznych metod antykoncepcji.

Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie leczenia mykofenolanem.

Należy jednak w dalszym ciągu przyjmować lek CellCept, do czasu skontaktowania z lekarzem.

Ciąża

Mykofenolan powoduje bardzo często poronienia (50%) oraz ciężkie wady wrodzone u nienarodzonego dziecka (23-27%). Do zgłaszanych wad wrodzonych należały wady uszu, oczu, twarzy (rozszerzenie wargi/podniebienia), wady rozwojowe palców, serca, przełyku (przewód łączący gardło z żołądkiem), nerek i układu nerwowego (na przykład rozszerzenie kręgosłupa (nieprawidłowo uformowane kości kręgosłupa)). U dziecka pacjentki leczonej mykofenolanem może wystąpić jedna z tych anomalii lub więcej niż jedna.

Jeśli pacjentka jest w wieku rozrodczym musi przed rozpoczęciem leczenia dostarczyć ujemny wynik testu ciążowego i stosować się do zaleceń dotyczących antykoncepcji podanych przez lekarza. Lekarz może poprosić o wykonanie przed rozpoczęciem leczenia więcej niż jednego testu, aby upewnić się, że pacjentka nie jest w ciąży.

Karmienie piersią

Nie należy stosować leku CellCept w przypadku karmienia piersią, ponieważ niewielkie ilości leku mogą przenikać do mleka matki.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

CellCept wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i posługiwanie się narzędziami, czy na obsługę maszyn. Jeśli pacjent odczuwa senność, odrętwienie lub splątanie, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce i nie prowadzić pojazdów, ani nie posługiwać się narzędziami i nie obsługiwać maszyn do czasu poprawy samopoczucia.

Lek CellCept zawiera sód

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na kapsułkę, co oznacza, że jest on zasadniczo „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek CellCept

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy ponownie skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Jaką dawkę leku należy przyjąć

Dawka leku zależy od rodzaju przeszczepu, który przeszedł pacjent. Dawki zazwyczaj stosowane przedstawiono poniżej. Leczenie będzie kontynuowane tak długo, jak długo trzeba będzie zapobiegać odrzucaniu przeszczepionego narządu.

Przeszczepienie nerki

Dorośli

- Pierwsza dawka leku jest podawana w ciągu 3 dni od zabiegu transplantacji.
- Dawką dobową jest 8 kapsułek (2 g leku) przyjmowanych w dwóch oddzielnych dawkach.
- Należy przyjmować 4 kapsułki rano i 4 kapsułki wieczorem.

Dzieci

- Kapsułki są odpowiednie tylko dla dzieci, które są w stanie połknąć lek w postaci stałej bez ryzyka zadławienia się. Dlatego lek należy podawać wyłącznie zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem leku.
- Dawka leku może być różna w zależności od wielkości dziecka.
- Lekarz dziecka zaleci odpowiednią dawkę leku w zależności od wzrostu i masy ciała dziecka (powierzchni ciała mierzonej w metrach kwadratowych „m²”). Zalecana dawka początkowa leku wynosi 600 mg/m² pc. dwa razy na dobę. Zalecana dawka podtrzymująca wynosi 600 mg/m² pc. dwa razy na dobę (maksymalna całkowita dawka dobową wynosi 2 g). Dawkę należy ustalać indywidualnie na podstawie oceny klinicznej lekarza.

Przeszczepienie serca

Dorośli

- Pierwsza dawka leku jest podawana w ciągu 5 dni od zabiegu transplantacji.
- Dawka dobową wynosi 12 kapsułek (3 g leku) przyjmowanych w dwóch oddzielnych dawkach.
- Należy przyjmować 6 kapsułek rano i 6 kapsułek wieczorem.

Dzieci

- Kapsułki są odpowiednie tylko dla dzieci, które są w stanie połknąć lek w postaci stałej bez ryzyka zadławienia się. Dlatego lek należy podawać wyłącznie zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem leku.
- Dawka leku może być różna w zależności od wielkości dziecka.
- Lekarz dziecka określi odpowiednią dawkę w zależności od wzrostu i masy ciała dziecka (powierzchnię ciała – mierzoną w metrach kwadratowych „m²”). Zalecana dawka początkowa wynosi 600 mg/m² pc. dwa razy na dobę. Dawkę należy ustalać indywidualnie na podstawie oceny klinicznej lekarza. Jeśli lek jest dobrze tolerowany, dawkę można w razie konieczności zwiększyć do 900 mg/m² pc. dwa razy na dobę (maksymalna całkowita dawka dobową to 3 g).

Przeszczepienie wątroby

Dorośli

- Pierwsza dawka leku CellCept w postaci doustnej powinna być podana po upływie co najmniej 4 dni od transplantacji oraz kiedy pacjent będzie w stanie połknąć lek.
- Dawka dobową wynosi 12 kapsułek (3 g leku) przyjmowanych w dwóch oddzielnych dawkach.
- Należy przyjmować 6 kapsułek rano i 6 kapsułek wieczorem.

Dzieci

- Kapsułki są odpowiednie tylko dla dzieci, które są w stanie połknąć lek w postaci stałej bez ryzyka zadławienia się. Dlatego lek należy podawać wyłącznie zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem leku.
- Dawka leku może być różna w zależności od wielkości dziecka.
- Lekarz dziecka określi odpowiednią dawkę w zależności od wzrostu i masy ciała dziecka (powierzchnię ciała – mierzoną w metrach kwadratowych „m²”). Zalecana dawka początkowa wynosi 600 mg/m² pc. dwa razy na dobę. Dawkę należy ustalać indywidualnie na podstawie oceny klinicznej lekarza. Jeśli lek jest dobrze tolerowany, dawkę można w razie konieczności zwiększyć do 900 mg/m² pc. dwa razy na dobę (maksymalna całkowita dawka dobową to 3 g).

Przyjmowanie leku

Należy połykać kapsułki w całości, popijając szklanką wody.

- Kapsułek nie należy łamać ani zgniatać
- Nie należy przyjmować kapsułek uszkodzonych, otwartych czy podzielonych.

Należy zachować ostrożność, by nie dopuścić do kontaktu proszku z uszkodzonej kapsułki z oczami lub jamą ustną.

- Jeżeli to nastąpi, należy przepłukać dużą ilością czystej wody.

Należy zachować ostrożność, by nie dopuścić do kontaktu proszku z uszkodzonej kapsułki ze skórą.

- Jeżeli to nastąpi, należy umyć skórę dokładnie wodą z mydłem.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku CellCept

Jeśli zastosowano większą niż zalecana dawkę leku CellCept, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub bezpośrednio udać się do szpitala. W ten sam sposób należy postąpić, gdy inna osoba przypadkowo przyjmie lek. Należy zabrać ze sobą opakowanie leku.

Pominięcie zastosowania leku CellCept

Jeśli lek nie został przyjęty o czasie, należy przyjąć kolejną dawkę tak szybko, jak to możliwe. Następnie należy przyjmować lek jak zwykle. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku CellCept

Nie należy przerywać leczenia lekiem CellCept bez porozumienia z lekarzem. Przerwanie leczenia może zwiększyć prawdopodobieństwo odrzucania przeszczepionego narządu.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy natychmiast skonsultować się z lekarzem, jeśli wystąpią następujące poważne działania niepożądane - mogą wymagać pilnego leczenia:

- objawy zakażenia, takie jak gorączka lub ból gardła
- niewyjaśnione siniaki lub krwawienie
- wysypka, świąd, pokrzywka, duszność lub trudności w oddychaniu, świszczący oddech lub kaszel, wrażenie bliskiego omdlenia, zawroty głowy, zaburzenia świadomości, niedociśnienie, z lub bez łagodnego uogólnionego świądu, zaczerwienienie skóry i obrzęk twarzy/gardła (objawy ciężkiej reakcji alergicznej)

Typowe zaburzenia

Do najczęściej spotykanych zaburzeń należą: biegunka, zmniejszenie liczby białych lub czerwonych krwinek we krwi, zakażenia i wymioty. Lekarz będzie regularnie zlecał wykonanie badania krwi, aby sprawdzać czy nie doszło do zmian w zakresie:

- liczby komórek krwi lub objawów infekcji.

Zwalczanie zakażeń

Lek CellCept osłabia system obronny organizmu. Działanie to hamuje proces odrzucania przeszczepu. W wyniku tego, organizm nie będzie jednak zwalczał zakażeń tak skutecznie, jak zwykle. Oznacza to, że pacjenci częściej niż zazwyczaj mogą zapadać na choroby zakaźne. Należą do nich zakażenia mózgu, skóry, jamy ustnej, żołądka i jelit, płuc i układu moczowego.

Nowotwory tkanki limfoidalnej i skóry

U bardzo małej liczby pacjentów leczonych lekiem CellCept rozwinęły się nowotwory tkanki limfoidalnej i skóry, co może się zdarzyć u pacjentów przyjmujących tego typu lek (immunosupresyjny).

Ogólnoustrojowe działania niepożądane

Pacjent może odczuwać ogólnoustrojowe działania niepożądane. Należą do nich ciężkie reakcje nadwrażliwości (takie jak: anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy), gorączka, uczucie przemęczenia, zaburzenia snu, bóle (takie jak: żołądka, w klatce piersiowej, stawowe lub mięśniowe), bóle głowy, objawy grypopodobne i obrzęki.

Pozostałe działania niepożądane mogą dotyczyć:

Zaburzeń skóry, takich jak:

- trądzik, opryszczka, pólpasiec, przerost skóry, utrata włosów, wysypka, świąd.

Zaburzeń układu moczowego, takich jak:

- obecność krwi w moczu.

Zaburzeń układu pokarmowego i jamy ustnej, takich jak:

- obrzęk dziąseł i owrzodzenia jamy ustnej,
- zapalenie trzustki, jelita grubego lub żołądka,
- zaburzenia żołądkowo-jelitowe w tym krwawienie,
- zaburzenia wątroby,
- biegunka, zaparcie, mdłości (nudności), niestrawność, utrata łaknienia, wzdęcia.

Zaburzeń układu nerwowego, takich jak:

- zawroty głowy, senność, uczucie drętwienia,
- drżenie, skurcze mięśniowe, drgawki,
- lęk lub depresja, zaburzenia myślenia lub nastroju.

Zaburzeń serca oraz naczyń krwionośnych, takich jak:

- zmiana wartości ciśnienia tętniczego krwi, przyspieszona czynność serca, rozszerzenie naczyń krwionośnych.

Zaburzeń ze strony płuc, takich jak:

- zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli,
- zadyszka, kaszel, który może być związany z rozstrzeniami oskrzeli (stanem, w którym drogi oddechowe są nietypowo rozszerzone) lub zwłóknieniem płuc (zbliznowaceniem płuc). Należy zgłosić lekarzowi, jeśli rozwinie się utrzymujący się kaszel lub duszność.
- płyn w płucach lub w klatce piersiowej,
- dolegliwości ze strony zatok.

Innych zaburzeń, takich jak:

- zmniejszenie masy ciała, dna moczanowa, duże stężenie cukru we krwi, krwawienia, siniaki.

Dodatkowe działania niepożądane występujące u dzieci i młodzieży

U dzieci, zwłaszcza w wieku poniżej 6 lat, ryzyko wystąpienia niektórych działań niepożądanych jest większe niż u dorosłych. Są to: biegunka, wymioty, zakażenia, zmniejszenie liczby czerwonych i białych krwinek we krwi, a także chłoniak lub rak skóry.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek CellCept

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na tekturowym pudełku po EXP.
- Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
- Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu zabezpieczenia przed wilgocią.

- Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek CellCept

- Substancją czynną leku jest mykofenolan mofetylu.
Każda kapsułka zawiera 250 mg mykofenolanu mofetylu.
- Inne składniki leku to:
- CellCept kapsułki: skrobia kukurydziana żelowana, kroscarmeloza sodowa, poliwidon (K-90), magnezu stearynian (patrz punkt 2 „Lek CellCept zawiera sól”)
- Otoczki kapsułek: żelatyna, indygokarmin (E132), żelaza tlenek żółty (E172), żelaza tlenek czerwony (E172), tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek czarny (E172), potasu wodorotlenek, szelak

Jak wygląda lek CellCept i co zawiera opakowanie

- CellCept kapsułki są podłużne, z jednej strony niebieskie, a z drugiej brązowe. Z napisem „CellCept 250” nadrukowanym w kolorze czarnym na wieczku kapsułki i „Roche” na trzonie kapsułki.
- Dostępny jest w opakowaniach po 100 lub 300 kapsułek (obydwa w blistrach po 10 sztuk) lub w opakowaniu zbiorczym zawierającym 300 kapsułek (3 opakowania po 100 sztuk). Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach Wyhlen
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**België/Belgique/Belgien,
Luxembourg/Luxemburg**
N.V. Roche S.A.
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Lietuva
UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

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

Nederland
Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438000

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Österreich

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

Ελλάδα, Κύπρος

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

România

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

Hrvatska

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

Slovenija

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

Ireland, Malta

Roche Products (Ireland) Ltd.
Ireland/L-Irlanda
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Slovenská republika

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

Ísland

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

Suomi/Finland

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

Italia

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

Sverige

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu>

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

CellCept 500 mg proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji mykofenolan mofetylu

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek CellCept i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku CellCept
3. Jak stosować lek CellCept
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek CellCept
6. Zawartość opakowania i inne informacje
7. Przygotowanie leku

1. Co to jest lek CellCept i w jakim celu się go stosuje

Lek CellCept zawiera mykofenolan mofetylu.

- Należy on do grupy leków zwanych lekami immunosupresyjnymi.

Lek CellCept jest stosowany w celu zapobiegania odrzucaniu przeszczepionego narządu:

- nerki lub wątroby.

Lek CellCept należy stosować razem z innymi lekami:

- cyklosporyną i kortykosteroidami.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku CellCept

OSTRZEŻENIE

Mykofenolan wywołuje wady wrodzone i poronienia. Jeśli pacjentka jest kobietą w wieku rozrodczym, która może zajść w ciążę, musi przed rozpoczęciem leczenia przedstawić ujemny wynik testu ciążowego i stosować się do zaleceń dotyczących antykoncepcji podanych przez lekarza.

Lekarz omówi z pacjentem terapię i przekaze pisemne informacje, w szczególności dotyczące wpływu mykofenolanu na nienarodzone dzieci. Należy przeczytać uważnie informacje i postępować zgodnie z instrukcjami.

Jeśli pacjent nie zrozumie w pełni tych instrukcji, należy zwrócić się do lekarza, aby wyjaśnił je ponownie przed przyjęciem mykofenolanu. Należy zapoznać się także z dalszymi informacjami przedstawionymi w tym punkcie w części "Ostrzeżenia i środki ostrożności", "Antykoncepcja" i "Ciąża i karmienie piersią".

Kiedy nie stosować leku CellCept:

- Jeśli pacjent ma uczulenie na mykofenolan mofetylu, kwas mykofenolowy, polisorbat 80 lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6).

- Jeśli pacjentka jest zdolna do zajścia w ciążę i przed pierwszym przepisaniem leku nie dostarczyła wyniku testu ciążowego wykluczającego ciążę, ponieważ mykofenolan powoduje wady wrodzone i poronienia.
- W przypadku ciąży, planowania ciąży lub podejrzenia ciąży.
- W przypadku niestosowania skutecznej antykoncepcji (patrz antykoncepcja, ciąża i karmienie piersią).
- W trakcie karmienia piersią.

Nie należy stosować tego leku, jeśli którykolwiek z powyższych przypadków dotyczy pacjenta. W razie wątpliwości, należy przed przyjęciem leku CellCept skonsultować się z lekarzem lub pielęgniarką.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku CellCept należy porozmawiać z lekarzem lub pielęgniarką:

- jeżeli pacjent ma ponad 65 lat, ponieważ w porównaniu z młodszymi pacjentami może być narażony na zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, takich jak niektóre zakażenia wirusowe, krwawienie z przewodu pokarmowego i obrzęk płuc
- jeżeli występują objawy zakażenia, takie jak gorączka lub ból gardła
- jeżeli występują jakiegokolwiek niespodziewane siniaki lub krwawienia
- jeżeli kiedykolwiek występowały lub występują problemy dotyczące przewodu pokarmowego, takie jak choroba wrzodowa żołądka
- jeżeli pacjentka planuje ciążę lub zaszła w ciążę w czasie gdy ona lub jej partner stosowali lek CellCept
- jeżeli u pacjenta występuje dziedziczny niedobór enzymów, taki jak zespół Lescha-Nyhana i Kelleya-Seegmiller

Jeśli którykolwiek z powyższych przypadków dotyczy pacjenta (lub gdy pacjent nie jest tego pewny) należy, przed rozpoczęciem leczenia lekiem CellCept, porozmawiać z lekarzem lub pielęgniarką.

Promieniowanie słoneczne

Lek CellCept osłabia system obronny organizmu. W wyniku tego występuje zwiększone ryzyko raka skóry. Należy ograniczyć ekspozycję na promienie słoneczne i UV. Można to osiągnąć poprzez:

- noszenie odzieży ochronnej zakrywającej także głowę, szyję, ramiona i nogi
- stosowanie filtrów przeciwsłonecznych o wysokim wskaźniku ochrony.

Dzieci

Nie należy podawać tego leku dzieciom, ponieważ nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności infuzji u pacjentów pediatrycznych.

Lek CellCept a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarkę o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować. Dotyczy to również leków otrzymywanych bez recepty, takich jak leki ziołowe. Jest to spowodowane tym, że lek CellCept może wpływać na działanie niektórych leków. Również niektóre leki mogą wpływać na działanie leku CellCept.

W szczególności, przed rozpoczęciem stosowania leku CellCept, należy poinformować lekarza lub farmaceutę o stosowaniu któregośkolwiek z następujących leków:

- azatiopryny lub innych leków, które hamują układ odpornościowy – podawanych po zabiegu transplantacji
- cholestyraminy – stosowanej do leczenia wysokich stężeń cholesterolu
- ryfampicyny – antybiotyku stosowanego w zapobieganiu i leczeniu zakażenia, takich jak gruźlica (TB)
- leków wiążących fosforany – stosowanych u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek w celu zmniejszenia wchłaniania fosforanów do krwi
- antybiotyków – stosowanych w leczeniu zakażeń bakteryjnych
- izawukonazolu – stosowanego w leczeniu zakażeń grzybiczych
- telmisartanu – stosowanego w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi

Szczepionki

W razie konieczności zaszczepienia się (żywą szczepionką) podczas przyjmowania leku CellCept należy wcześniej omówić to z lekarzem lub farmaceutą. Lekarz powinien doradzić jaką szczepionkę należy podać.

Pacjent nie może oddawać krwi podczas leczenia lekiem CellCept i co najmniej przez 6 tygodni po zakończeniu leczenia. Mężczyźni nie mogą oddawać nasienia w trakcie leczenia lekiem CellCept i przez co najmniej 90 dni po zakończeniu leczenia.

Antykoncepcja u kobiet przyjmujących lek CellCept

Jeśli pacjentka jest w wieku rozrodczym i może zajść w ciążę, w trakcie leczenia lekiem CellCept musi stosować skuteczną metodę zapobiegania ciąży. Dotyczy to okresu:

- przed rozpoczęciem stosowania leku CellCept
- podczas całego okresu terapii lekiem CellCept
- przez 6 tygodni po zakończeniu przyjmowania leku CellCept

Należy porozmawiać z lekarzem o najbardziej odpowiedniej metodzie zapobiegania ciąży. Wybór będzie zależał od indywidualnej sytuacji pacjentki. Najlepiej, by pacjentka stosowała dwie metody antykoncepcji, ponieważ zmniejszy to ryzyko niezamierzonej ciąży. **Należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem, jeśli pacjentka uważa, że antykoncepcja może nie być skuteczna lub jeśli pacjentka zapomniała przyjąć tabletkę antykoncepcyjną.**

Pacjentka nie jest zdolna do zajścia w ciążę, jeśli dotyczy jej którekolwiek z poniższych kryteriów:

- jest w okresie pomenopauzalnym, tzn. ma ponad 50 lat i od ponad roku nie miesiączkuje (jeśli miesiączkowanie ustało z powodu leczenia nowotworu, ciągle istnieje możliwość zajścia w ciążę);
- przeszła operację usunięcia jajowodów i obydwu jajników (obustronna resekcja przydatków);
- przeszła operację wycięcia macicy (histerektomia);
- jajniki pacjentki przestały pracować (przedwczesna niewydolność jajników, która została potwierdzona przez specjalistę ginekologa);
- urodziła się z jednym z następujących rzadkich zaburzeń, które skutkują niepłodnością: genotyp XY, zespół Turnera lub niewykształcenie macicy;
- jest dzieckiem lub nastolatką, która nie zaczęła jeszcze miesiączkować.

Antykoncepcja u mężczyzn przyjmujących lek CellCept

Dostępne dane nie wskazują na zwiększone ryzyko poronienia lub wad wrodzonych u dziecka, w przypadku gdy ojciec przyjmuje mykofenolan. Jednak ryzyka tego nie można całkowicie wykluczyć. W ramach środków ostrożności zaleca się, by pacjent lub jego partnerka stosowali skuteczną antykoncepcję podczas leczenia i przez 90 dni po zakończeniu przyjmowania leku CellCept.

Planując dziecko, należy porozmawiać z lekarzem o ryzyku i innych sposobach leczenia.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, oraz podejrzewa, że może być w ciąży lub planuje mieć dziecko, powinna zwrócić się do lekarza lub farmaceuty przed przyjęciem tego leku. Lekarz poinformuje pacjentkę o ryzyku związanym z ciążą i innym leczeniu, które można podjąć, aby zapobiec odrzucaniu przeszczepionego narządu, jeśli:

- pacjentka planuje ciążę,
- u pacjentki nie wystąpiło krwawienie miesięczne lub wystąpiło nietypowe krwawienie miesięczne lub kobieta podejrzewa, że jest w ciąży,
- pacjentka współżyła bez użycia skutecznych metod antykoncepcji.

Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie leczenia mykofenolanem.

Należy jednak w dalszym ciągu przyjmować lek CellCept, do czasu skontaktowania z lekarzem.

Ciąża

Mykofenolan powoduje bardzo często poronienia (50%) oraz ciężkie wady wrodzone u nienarodzonego dziecka (23-27%). Do zgłaszanych wad wrodzonych należały wady uszu, oczu, twarzy (rozszczip wargi/podniebienia), wady rozwojowe palców, serca, przełyku (przewód łączący gardło z żołądkiem), nerek i układu nerwowego (na przykład rozszczip kręgosłupa (nieprawidłowo uformowane kości kręgosłupa)). U dziecka pacjentki leczonej mykofenolanem może wystąpić jedna z tych anomalii lub więcej niż jedna.

Jeśli pacjentka jest w wieku rozrodczym musi przed rozpoczęciem leczenia dostarczyć ujemny wynik testu ciążowego i stosować się do zaleceń dotyczących antykoncepcji podanych przez lekarza. Lekarz może poprosić o wykonanie przed rozpoczęciem leczenia więcej niż jednego testu, aby upewnić się, że pacjentka nie jest w ciąży.

Karmienie piersią

Nie należy stosować leku CellCept w przypadku karmienia piersią, ponieważ niewielkie ilości leku mogą przenikać do mleka matki.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

CellCept wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i posługiwanie się narzędziami czy na obsługę maszyn. Jeśli pacjent odczuwa senność, odrętwienie lub splątanie, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce i nie prowadzić pojazdów, ani nie posługiwać się narzędziami i nie obsługiwać maszyn do czasu poprawy samopoczucia.

Lek CellCept zawiera polisorbát

Ten lek zawiera 25 mg polisorbátu 80 w każdej fiołce. Polisorbáty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli wiadomo, że u pacjenta występują reakcje alergiczne.

Lek CellCept zawiera sól

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, co oznacza, że jest on zasadniczo „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek CellCept

CellCept jest zwykle podawany przez lekarza lub pielęgniarke w szpitalu. Lek jest podawany w postaci wlewu dożylnego (infuzji).

Jaką dawkę leku należy przyjąć

Dawka leku, zależy od rodzaju przeszczepu, który przeszedł pacjent. Dawki zazwyczaj stosowane przedstawiono poniżej. Leczenie będzie kontynuowane tak długo, jak długo trzeba będzie zapobiegać odrzucaniu przeszczepionego narządu.

Przeszczepienie nerki

Dorośli

- Pierwsza dawka leku jest podawana w ciągu 24 godzin od zabiegu transplantacji.
- Dawka dobową wynosi 2 g leku przyjmowane w 2 oddzielnych dawkach.
- Należy przyjmować 1 g rano i 1 g wieczorem.

Przeszczepienie wątroby

Dorośli

- Pierwsza dawka leku powinna być podana tak szybko jak tylko to możliwe po transplantacji.
- Pacjent będzie otrzymywał lek przez co najmniej 4 dni.
- Dawka dobową wynosi 2 g leku i podawana jest w dwóch oddzielnych dawkach.
- Pacjent będzie otrzymywał 1 g rano i 1 g wieczorem.
- Gdy pacjent będzie w stanie połykać, będzie otrzymywał ten lek w postaci doustnej.

Przygotowanie leku

Lek występuje w postaci proszku. Przygotowanie wymaga przed użyciem zmieszania z glukozą. Lekarz lub pielęgniarka przygotowują lek i podadzą go pacjentowi. Będą postępować zgodnie z instrukcjami zawartymi w pkt 7 "Przygotowanie leku".

Zastosowanie większej niż zalecana dawka leku CellCept

Jeśli pacjent ma wrażenie, że została mu podana zbyt duża dawka leku, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub pielęgniarką.

Pominięcie zastosowania leku CellCept

Jeśli dawka leku CellCept została pominięta, kolejna dawka zostanie podana pacjentowi tak szybko, jak to możliwe. Następnie leczenie będzie kontynuowane jak zwykle.

Przerwanie stosowania leku CellCept

Nie należy przerywać leczenia lekiem CellCept bez porozumienia z lekarzem. Przerwanie leczenia może zwiększyć prawdopodobieństwo odrzucania przeszczepionego narządu.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy natychmiast skonsultować się z lekarzem lub pielęgniarką jeśli wystąpią następujące poważne działania niepożądane - mogą wymagać pilnego leczenia:

- objawy zakażenia, takie jak gorączka lub ból gardła
- niewyjaśnione siniaki lub krwawienie
- wysypka, świąd, pokrzywka, duszność lub trudności w oddychaniu, świszczący oddech lub kaszel, wrażenie bliskiego omdlenia, zawroty głowy, zaburzenia świadomości, niedociśnienie, z lub bez łagodnego uogólnionego świądu, zaczerwienienie skóry i obrzęk twarzy/gardła (objawy ciężkiej reakcji alergicznej)

Typowe zaburzenia

Do najczęściej spotykanych zaburzeń należą: biegunka, zmniejszenie liczby białych lub czerwonych krwinek we krwi, zakażenia i wymioty. Lekarz będzie regularnie zlecał wykonanie badania krwi, aby sprawdzać czy nie doszło do zmian w zakresie:

- liczby komórek krwi lub objawów infekcji.

Zwalczanie zakażeń

Lek CellCept osłabia system obronny organizmu. Działanie to hamuje proces odrzucania przeszczepu. W wyniku tego organizm nie będzie jednak zwalczał zakażeń tak skutecznie, jak zwykle. Oznacza to, że pacjenci częściej niż zazwyczaj mogą zapadać na choroby zakaźne. Należą do nich zakażenia mózgu, skóry, jamy ustnej, żołądka i jelit, płuc i układu moczowego.

Nowotwory tkanki limfoidalnej i skóry

U bardzo małej liczby pacjentów leczonych lekiem CellCept rozwinęły się nowotwory tkanki limfoidalnej i skóry, co może się zdarzyć u pacjentów przyjmujących tego typu lek (immunosupresyjny).

Ogólnoustrojowe działania niepożądane

Pacjent może odczuwać ogólnoustrojowe działania niepożądane. Należą do nich ciężkie reakcje nadwrażliwości (takie jak: anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy), gorączka, uczucie przemęczenia, zaburzenia snu, bóle (takie jak: żołądka, w klatce piersiowej, stawowe lub mięśniowe), bóle głowy, objawy grypopodobne i obrzęki.

Pozostałe działania niepożądane mogą dotyczyć:

Zaburzeń skórnych, takich jak:

- trądzik, opryszczka, pólpasiec, przerost skóry, utrata włosów, wysypka, świąd.

Zaburzeń układu moczowego, takich jak:

- obecność krwi w moczu.

Zaburzeń układu pokarmowego i jamy ustnej, takich jak:

- obrzęk dziąseł i owrzodzenia jamy ustnej,
- zapalenie trzustki, jelita grubego lub żołądka,
- zaburzenia żołądkowo-jelitowe w tym krwawienie,
- zaburzenia wątroby,
- biegunka, zaparcie, mdłości (nudności), niestrawność, utrata łaknienia, wzdęcia.

Zaburzeń układu nerwowego, takich jak:

- senność lub uczucie drętwienia,
- drżenie, skurcze mięśniowe, drgawki,
- lęk lub depresja, zaburzenia myślenia lub nastroju.

Zaburzeń serca oraz naczyń krwionośnych, takich jak:

- zmiana wartości ciśnienia tętniczego krwi, skrzepy we krwi, przyspieszona czynność serca,
- ból, zaczerwienienie i obrzęk naczyń krwionośnych, w które miała miejsce infuzja.

Zaburzeń ze strony płuc, takich jak:

- zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli,
- zadyszka, kaszel, który może być związany z rozstrzeniami oskrzeli (stanem, w którym drogi oddechowe są nietypowo rozszerzone) lub zwłóknieniem płuc (zbliznowaceniem płuc). Należy zgłosić lekarzowi, jeśli rozwinie się utrzymujący się kaszel lub duszność.
- płyn w płucach lub w klatce piersiowej,
- dolegliwości ze strony zatok.

Innych zaburzeń takich jak:

- zmniejszenie masy ciała, dna moczanowa, duże stężenie cukru we krwi, krwawienia, siniaki.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek CellCept

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na tekturowym pudełku i etykiecie na fiolce po EXP.
- Proszku do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji: nie należy przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
- Rozpuszczony lek i roztwór do infuzji należy przechowywać w temperaturze 15°C - 30°C.
- Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek CellCept

- Substancją czynną leku jest mykofenolan mofetylu.
Każda fiolka zawiera 500 mg mykofenolanu mofetylu.
- Inne składniki leku to: polisorbát 80, kwas cytrynowy, kwas solny, chlorek sodu (patrz punkt 2 „Lek CellCept zawiera polisorbát” i „Lek CellCept zawiera sól”).

Jak wygląda lek CellCept i co zawiera opakowanie

- CellCept jest dostarczany w postaci proszku o barwie białej do białawej w fiolkach o pojemności 20 ml ze szkła I klasy czystości z szarymi uszczelkami z gumy butylowej oraz aluminiowymi plombami z łatwymi do zdjęcia plastikowymi kapturkami.
- Roztwór po rekonstytucji jest lekko żółty.
- Lek dostępny jest w opakowaniach zawierających 4 fiolki.

7. Przygotowanie leku

Metoda i droga podawania

Lek CellCept 500 mg proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji nie zawiera przeciwbakteryjnych środków konserwujących, dlatego w czasie rozpuszczania leku i przygotowywania roztworu do infuzji należy ściśle przestrzegać zasad aseptyki.

Zawartość każdej fiolki leku CellCept 500 mg proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji należy rozpuścić w 14 ml 5% roztworu glukozy do wlewów dożylnych. Dalsze rozcieńczenie w 5% roztworze glukozy jest niezbędne dla uzyskania końcowego stężenia 6 mg/ml. Oznacza to, że do przygotowania dawki wynoszącej 1 g mykofenolanu mofetylu, rozpuszczoną zawartość dwóch fiolek (zawierających około 2 x 15 ml) należy rozcieńczyć w 140 ml 5% roztworu glukozy do wlewów dożylnych. Jeżeli roztwór do infuzji nie został przygotowany bezpośrednio przed użyciem, infuzję należy rozpocząć nie później niż w ciągu 3 godzin od rozpuszczenia leku i sporządzenia roztworu do infuzji.

Należy zachować ostrożność i nie dopuścić, by przygotowany lek dostał się do oczu.

- Gdy to nastąpi, należy przepłukać spojówkę dużą ilością czystej wody.

Należy zachować ostrożność, aby nie dopuścić do kontaktu przygotowanego leku ze skórą.

- Gdy to nastąpi, należy umyć skórę dokładnie wodą z mydłem.

CellCept 500 mg proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji należy podać we wlewie dożylnym. Należy kontrolować szybkość wlewu, aby czas wlewu wynosił 2 godziny.

Leku CellCept w postaci roztworu do podawania dożylnego nigdy nie należy podawać w szybkim wstrzyknięciu, ani w bolusie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach Wyhlen
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**België/Belgique/Belgien,
Luxembourg/Luxemburg**
N.V. Roche S.A.
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Lietuva
UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

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

Nederland
Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438000

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

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

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

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

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

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

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

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

France
Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

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

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

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

Ireland, Malta

Roche Products (Ireland) Ltd.
Ireland/L-Irlanda
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Slovenská republika

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

Ísland

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

Suomi/Finland

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

Italia

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

Sverige

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu>

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

CellCept 1 g/5 ml proszek do sporządzania zawiesiny doustnej mykofenolan mofetylu

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek CellCept i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku CellCept
3. Jak stosować lek CellCept
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek CellCept
6. Zawartość opakowania i inne informacje
7. Przygotowanie leku

1. Co to jest lek CellCept i w jakim celu się go stosuje

Lek CellCept zawiera mykofenolan mofetylu.

- Należy on do grupy leków zwanych lekami immunosupresyjnymi.

Lek CellCept jest stosowany u dorosłych i dzieci w celu zapobiegania odrzucaniu przeszczepionego narządu:

- nerki, serca lub wątroby.

Lek CellCept należy stosować razem z innymi lekami:

- cyklosporyną i kortykosteroidami.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku CellCept

OSTRZEŻENIE

Mykofenolan wywołuje wady wrodzone i poronienia. Jeśli pacjentka jest kobietą w wieku rozrodczym, która może zajść w ciążę, musi przed rozpoczęciem leczenia przedstawić ujemny wynik testu ciążowego i stosować się do zaleceń dotyczących antykoncepcji podanych przez lekarza.

Lekarz omówi z pacjentem terapię i przekaze pisemne informacje, w szczególności dotyczące wpływu mykofenolanu na nienarodzone dzieci. Należy przeczytać uważnie informacje i postępować zgodnie z instrukcjami.

Jeśli pacjent nie zrozumie w pełni tych instrukcji, należy zwrócić się do lekarza, aby wyjaśnił je ponownie przed przyjęciem mykofenolanu. Należy zapoznać się także z dalszymi informacjami przedstawionymi w tym punkcie w części "Ostrzeżenia i środki ostrożności", "Antykoncepcja" i "Ciąża i karmienie piersią".

Kiedy nie stosować leku CellCept:

- Jeśli pacjent ma uczulenie na mykofenolan mofetylu, kwas mykofenolowy lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6).
- Jeśli pacjentka jest zdolna do zajścia w ciążę przed pierwszym przepisaniem leku i nie dostarczyła wyniku testu ciążowego wykluczającego ciążę, ponieważ mykofenolan powoduje wady wrodzone i poronienia.
- W przypadku ciąży, planowania ciąży lub podejrzenia ciąży.
- W przypadku niestosowania skutecznej antykoncepcji (patrz Antykoncepcja, ciąża i karmienie piersią).
- W trakcie karmienia piersią.

Nie należy stosować tego leku, jeśli którykolwiek z powyższych przypadków dotyczy pacjenta. W razie wątpliwości, należy przed przyjęciem leku CellCept skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku CellCept należy porozmawiać z lekarzem:

- jeżeli pacjent ma ponad 65 lat, ponieważ w porównaniu z młodszymi pacjentami może być narażony na zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, takich jak niektóre zakażenia wirusowe, krwawienie z przewodu pokarmowego i obrzęk płuc
- jeżeli występują objawy zakażenia, takie jak gorączka lub ból gardła
- jeżeli występują jakiegokolwiek niespodziewane siniaki lub krwawienia
- jeżeli kiedykolwiek występowały lub występują problemy dotyczące przewodu pokarmowego, takie jak choroba wrzodowa żołądka
- jeżeli występuje rzadka dolegliwość metaboliczna zwana „fenyloketonurią”, która występuje rodzinnie
- jeżeli pacjentka planuje ciążę lub zaszła w ciążę w czasie gdy ona lub jej partner stosowali lek CellCept
- jeżeli u pacjenta występuje dziedziczny niedobór enzymów, taki jak zespół Lescha-Nyhana i Kelleya-Seegmüllera

Jeśli którykolwiek z powyższych przypadków dotyczy pacjenta (lub gdy pacjent nie jest tego pewny) należy, przed rozpoczęciem leczenia lekiem CellCept, porozmawiać z lekarzem.

Promieniowanie słoneczne

Lek CellCept osłabia system obronny organizmu. W wyniku tego występuje zwiększone ryzyko raka skóry. Należy ograniczyć ekspozycję na promienie słoneczne i UV. Można to osiągnąć poprzez:

- noszenie odzieży ochronnej zakrywającej także głowę, szyję, ramiona i nogi
- stosowanie filtrów przeciwsłonecznych o wysokim wskaźniku ochrony.

Dzieci

U dzieci, zwłaszcza w wieku poniżej 6 lat, wystąpienie niektórych działań niepożądanych może być bardziej prawdopodobne niż u dorosłych. Do działań takich należą: biegunka, wymioty, zakażenia, zmniejszenie liczby czerwonych krwinek i zmniejszenie liczby białych krwinek we krwi oraz, ewentualnie, nowotwór układu chłonnego lub skóry.

Nie należy podawać tego leku dzieciom w wieku poniżej 1 roku, ponieważ na podstawie ograniczonych danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności w tej grupie wiekowej nie można ustalić zaleceń dotyczących dawkowania.

W razie wątpliwości dotyczących wszelkich kwestii związanych z leczeniem dziecka należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem leku.

Lek CellCept a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować. Dotyczy to również leków otrzymywanych bez recepty, takich jak leki ziołowe. Jest to spowodowane tym, że lek CellCept może wpływać na działanie niektórych leków. Również niektóre leki mogą wpływać na działanie leku CellCept.

W szczególności, przed rozpoczęciem stosowania leku CellCept, należy poinformować lekarza lub farmaceutę o stosowaniu któregokolwiek z następujących leków:

- azatiopryny lub innych leków, które hamują układ odpornościowy – podawanych po zabiegu transplantacji
- cholestyraminy – stosowanej do leczenia wysokich stężeń cholesterolu
- ryfampicyny – antybiotyku stosowanego w zapobieganiu i leczeniu zakażenia, takich jak gruźlica (TB)
- leków zobojętniających sok żołądkowy lub inhibitorów pompy protonowej – stosowanych w przypadku problemów z kwasowością w żołądku takich jak niestrawność
- leków wiążących fosforany – stosowanych u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek w celu zmniejszenia wchłaniania fosforanów do krwi
- antybiotyków – stosowanych w leczeniu zakażeń bakteryjnych
- izawukonazolu – stosowanego w leczeniu zakażeń grzybiczych
- telmisartanu – stosowanego w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi.

Szczepionki

W razie konieczności zaszczepienia się (żywą szczepionką) podczas przyjmowania leku CellCept należy wcześniej omówić to z lekarzem lub farmaceutą. Lekarz powinien doradzić, jaką szczepionkę należy podać.

Pacjent nie może oddawać krwi podczas leczenia lekiem CellCept i co najmniej przez 6 tygodni po zakończeniu leczenia. Mężczyźni nie mogą oddawać nasienia w trakcie leczenia lekiem CellCept i przez co najmniej 90 dni po zakończeniu leczenia.

Stosowanie leku CellCept z jedzeniem i piciem

Przyjmowanie pokarmów i napojów nie ma wpływu na leczenie lekiem CellCept.

Antykoncepcja u kobiet przyjmujących lek CellCept

Jeśli pacjentka jest w wieku rozrodczym i może zajść w ciążę, w trakcie leczenia lekiem CellCept musi stosować skuteczną metodę zapobiegania ciąży. Dotyczy to okresu:

- przed rozpoczęciem stosowania leku CellCept
- podczas całego okresu terapii lekiem CellCept
- przez 6 tygodni po zakończeniu przyjmowania leku CellCept

Należy porozmawiać z lekarzem o najbardziej odpowiedniej metodzie zapobiegania ciąży. Wybór będzie zależał od indywidualnej sytuacji pacjentki. Najlepiej, by pacjentka stosowała dwie metody antykoncepcji, ponieważ zmniejszy to ryzyko niezamierzonej ciąży. **Należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem, jeśli pacjentka uważa, że antykoncepcja może nie być skuteczna lub jeśli pacjentka zapomniała przyjąć tabletkę antykoncepcyjną.**

Pacjentka nie jest zdolna do zajścia w ciążę, jeśli dotyczy jej którekolwiek z poniższych kryteriów:

- jest w okresie pomenopauzalnym, tzn. ma ponad 50 lat i od ponad roku nie miesiączkuje (jeśli miesiączkowanie ustało z powodu leczenia nowotworu, ciągle istnieje możliwość zajścia w ciążę);
- przeszła operację usunięcia jajowodów i obydwu jajników (obustronna resekcja przydatków);
- przeszła operację wycięcia macicy (histerektomia);
- jajniki pacjentki przestały pracować (przedwczesna niewydolność jajników potwierdzona przez specjalistę ginekologa);
- urodziła się z jednym z następujących rzadkich zaburzeń, które skutkują niepłodnością: genotyp XY, zespół Turnera lub niewykształcenie macicy;
- jest dzieckiem lub nastolatką, która nie zaczęła jeszcze miesiączkować.

Antykoncepcja u mężczyzn przyjmujących lek CellCept

Dostępne dane nie wskazują na zwiększone ryzyko poronienia lub wad wrodzonych u dziecka, w przypadku gdy ojciec przyjmuje mykofenolan. Jednak ryzyka tego nie można całkowicie wykluczyć. W ramach środków ostrożności zaleca się, by pacjent lub jego partnerka stosowali skuteczną antykoncepcję podczas leczenia i przez 90 dni po zakończeniu przyjmowania leku CellCept.

Planując dziecko, należy porozmawiać z lekarzem o ryzyku i innych sposobach leczenia.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, oraz podejrzewa, że może być w ciąży lub planuje mieć dziecko, powinna zwrócić się do lekarza lub farmaceuty przed przyjęciem tego leku. Lekarz poinformuje pacjentkę o ryzyku związanym z ciążą i innym leczeniu, które można podjąć, aby zapobiec odrzucaniu przeszczepionego narządu, jeśli:

- pacjentka planuje ciążę,
- u pacjentki nie wystąpiło krwawienie miesięczne lub wystąpiło nietypowe krwawienie miesięczne lub kobieta podejrzewa, że jest w ciąży,
- pacjentka współżyła bez użycia skutecznych metod antykoncepcji.

Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie leczenia mykofenolanem.

Należy jednak w dalszym ciągu przyjmować lek CellCept, do czasu skontaktowania z lekarzem.

Ciąża

Mykofenolan powoduje bardzo często poronienia (50%) oraz ciężkie wady wrodzone u nienarodzonego dziecka (23-27%). Do zgłaszanych wad wrodzonych należały wady uszu, oczu, twarzy (rozszerzenie wargi/podniebienia), wady rozwojowe palców, serca, przełyku (przewód łączący gardło z żołądkiem), nerek i układu nerwowego (na przykład rozszerzenie kręgosłupa (nieprawidłowo uformowane kości kręgosłupa)). U dziecka pacjentki leczonej mykofenolanem może wystąpić jedna z tych anomalii lub więcej niż jedna.

Jeśli pacjentka jest w wieku rozrodczym musi przed rozpoczęciem leczenia dostarczyć ujemny wynik testu ciążowego i stosować się do zaleceń dotyczących antykoncepcji podanych przez lekarza. Lekarz może poprosić o wykonanie przed rozpoczęciem leczenia więcej niż jednego testu, aby upewnić się, że pacjentka nie jest w ciąży.

Karmienie piersią

Nie należy stosować leku CellCept w przypadku karmienia piersią, ponieważ niewielkie ilości leku mogą przenikać do mleka matki.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

CellCept wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i posługiwanie się narzędziami czy na obsługę maszyn. Jeśli pacjent odczuwa senność, odrętwienie lub splątanie, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce i nie prowadzić pojazdów, ani nie posługiwać się narzędziami i nie obsługiwać maszyn do czasu poprawy samopoczucia.

Ważne informacje dotyczące substancji pomocniczych leku CellCept:

- Lek CellCept zawiera aspartam. Jeśli u pacjenta występuje rzadka dolegliwość metaboliczna zwana „fenyloketonurią”, należy o tym poinformować lekarza przed rozpoczęciem przyjmowania leku.
- Lek CellCept zawiera sorbitol (rodzaj cukru). Pacjenci, u których stwierdzono nietolerancję lub niezdolność do trawienia pewnych cukrów, przed zażyciem leku powinni poinformować o tym lekarza.

Lek CellCept zawiera metylu parahydroksybenzoosan

Ten produkt leczniczy zawiera metylu parahydroksybenzoosan (E218), który może powodować reakcje alergiczne (możliwe reakcje typu późnego).

Lek CellCept zawiera sól

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, co oznacza, że jest on zasadniczo „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek CellCept

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy ponownie skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Jaką dawkę leku należy przyjąć

Dawka leku, zależy od rodzaju przeszczepu, który przeszedł pacjent. Dawki zazwyczaj stosowane przedstawiono poniżej. Leczenie będzie kontynuowane tak długo, jak długo trzeba będzie zapobiegać odrzucaniu przeszczepionego narządu.

Przeszczepienie nerki

Dorośli

- Pierwsza dawka leku jest podawana w ciągu 3 dni od zabiegu transplantacji.
- Dawką dobową jest 10 ml zawiesiny (2 g leku) przyjmowane w dwóch oddzielnych dawkach.
- Należy przyjmować 5 ml zawiesiny rano i 5 ml zawiesiny wieczorem.

Dzieci (w wieku od 1 roku do 18 lat)

- Dawka leku może być różna w zależności od wielkości dziecka.
- Lekarz zaleci odpowiednią dawkę leku w zależności od wzrostu i masy ciała dziecka (powierzchni ciała mierzonej w metrach kwadratowych „m²”). Zalecana dawka początkowa leku wynosi 600 mg/m² pc. dwa razy na dobę. Zalecana dawka podtrzymująca wynosi 600 mg/m² pc. dwa razy na dobę (maksymalna całkowita dawka dobową wynosi 2 g lub 10 ml zawiesiny doustnej). Dawkę należy ustalać indywidualnie na podstawie oceny klinicznej lekarza.

Przeszczepienie serca

Dorośli

- Pierwsza dawka leku jest podawana w ciągu 5 dni od zabiegu transplantacji.
- Dawka dobową wynosi 15 ml zawiesiny (3 g leku) przyjmowane w dwóch oddzielnych dawkach.
- Należy przyjmować 7,5 ml zawiesiny rano i 7,5 ml zawiesiny wieczorem.

Dzieci (w wieku od 1 roku do 18 lat)

- Dawka leku może być różna w zależności od wielkości dziecka.
- Lekarz dziecka określi odpowiednią dawkę w zależności od wzrostu i masy ciała dziecka (powierzchnię ciała – mierzoną w metrach kwadratowych „m²”). Zalecana dawka początkowa wynosi 600 mg/m² pc. dwa razy na dobę. Dawkę należy ustalać indywidualnie na podstawie oceny klinicznej lekarza. Jeśli lek jest dobrze tolerowany, dawkę można w razie konieczności zwiększyć do 900 mg/m² pc. dwa razy na dobę (maksymalna całkowita dawka dobową to 3 g lub 15 ml zawiesiny doustnej).

Przeszczepienie wątroby

Dorośli

- Pierwsza dawka leku CellCept w postaci doustnej powinna być podana od 4 dnia po transplantacji oraz kiedy pacjent będzie w stanie połknąć lek.
- Dawka dobową wynosi 15 ml zawiesiny (3 g leku) przyjmowane w dwóch oddzielnych dawkach.
- Należy przyjmować 7,5 ml zawiesiny rano i 7,5 ml zawiesiny wieczorem.

Dzieci (w wieku od 1 roku do 18 lat)

- Dawka leku może być różna w zależności od wielkości dziecka.
- Lekarz dziecka określi odpowiednią dawkę w zależności od wzrostu i masy ciała dziecka (powierzchnię ciała – mierzoną w metrach kwadratowych „m²”). Zalecana dawka początkowa wynosi 600 mg/m² pc. dwa razy na dobę. Dawkę należy ustalać indywidualnie na podstawie oceny klinicznej lekarza. Jeśli lek jest dobrze tolerowany, dawkę można w razie konieczności zwiększyć do 900 mg/m² pc. dwa razy na dobę (maksymalna całkowita dawka dobową to 3 g lub 15 ml zawiesiny doustnej).

Przygotowanie leku

Lek występuje w postaci proszku. Przed użyciem należy zmieszać go z oczyszczoną wodą. Farmaceuta zwykle przygotowuje lek dla pacjenta. Jeśli pacjent musi go przygotować samodzielnie należy zapoznać się z punktem 7. "Przygotowanie leku".

Przyjmowanie leku

Potrzebne będą:

- Butelka z przygotowaną zawiesiną doustną, z zamocowaną nasadką i założoną nakrętką.
- Jeden z dwóch dozowników doustnych o pojemności 5 ml (do wielokrotnego użycia) dołączonych do opakowania.

Nie używać jeśli opakowanie jest uszkodzone lub brakuje w nim jakichkolwiek elementów lub są one uszkodzone.

- Należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą, jeśli w opakowaniu brakuje obydwu dozowników doustnych lub są one uszkodzone (np. oznaczenie miary dawki jest niewyraźnie widoczne lub dozownik trudno używać). Lekarz lub farmaceuta poinformują, w jaki sposób kontynuować przyjmowanie leku.

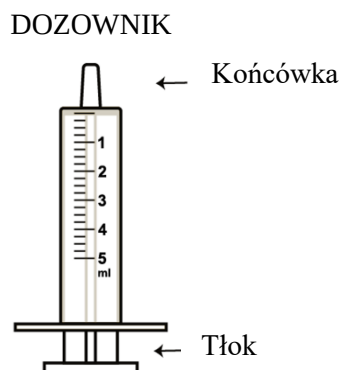
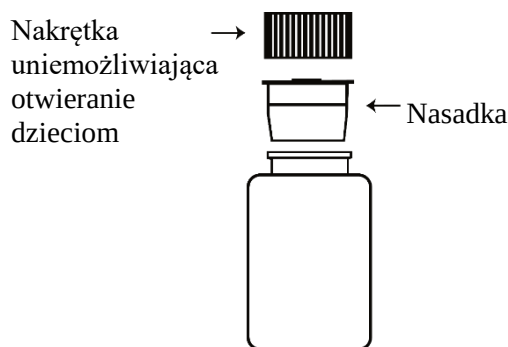
Dozownik doustny należy używać i czyścić zgodnie z niniejszą instrukcją, aby uniknąć ewentualnego zanieczyszczenia. Przed i po użyciu należy umyć ręce.

Należy uważać, aby zawiesina nie znalazła się na skórze lub wewnątrz jamy nosowej. Należy zachować ostrożność, by nie dopuścić, by przygotowany lek dostał się do oczu.

- Jeżeli to nastąpi, należy przepłukać spojówki zwykłą wodą.

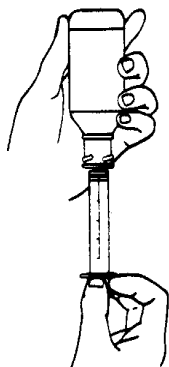
Należy zachować ostrożność, by nie dopuścić do kontaktu przygotowanego leku ze skórą.

- Jeżeli to nastąpi, należy umyć skórę dokładnie wodą z mydłem.



1. Przed każdym użyciem wstrząsać zamkniętą butelką przez około 5 sekund.
2. Zdjąć nakrętkę uniemożliwiającą otwieranie dzieciom.
3. Wziąć dozownik i całkowicie wcisnąć tłok w kierunku końcówki dozownika.
4. Następnie umieścić końcówkę dozownika ściśle w nasadce.

5. Cały zestaw (butelkę z dozownikiem - patrz rysunek poniżej) odwrócić do góry dnem.



6. Powoli wyciągnąć tłok.
- Wyciągać tłok, aż do uzyskania pożądanej ilości leku w dozowniku. Zatrzymać tłok na znaczniku wskazującym potrzebną dawkę.
7. Odwrócić cały zestaw z powrotem do pozycji wyjściowej.
- Trzymając za dozownik, ostrożnie wyciągnąć go z nasadki. Nasadka powinna pozostać w butelce.
8. Podać lek bezpośrednio do jamy ustnej i upewnić się, że został połknięty.
- Nie mieszać leku z żadnym innym płynem podczas połykania. Po każdym użyciu zamykać butelkę nakrętką uniemożliwiającą otwieranie dzieciom.
 - Aby uniknąć zadławienia lub wymiotów pacjent przyjmując lek powinien być wyprostowany, a dozownik doustny umieszczony w jamie ustnej z końcówką skierowaną w stronę policzka. Należy powoli wciskać tłok do oporu, unikając wstrzykiwania na siłę na tylną ścianę gardła.
9. Wyczyścić dozownik.
- Bezpośrednio po użyciu rozłożyć dozownik na części i umyć oba elementy pod bieżącą wodą, aż do usunięcia wszelkich pozostałości. Jeśli nie ma dostępu do czystej wody z kranu, należy przepłukać czystą wodą (np. wodą destylowaną).
 - Aby uniknąć uszkodzenia dozownika, nie należy go sterylizować ani wkładać do wrzącej wody. Do czyszczenia nie używać wilgotnych chusteczek.
 - Pozostawić do wyschnięcia na powietrzu przed ponownym użyciem. Nie używać ściereczek ani chusteczek do osuszania.
 - Przechowywać dozownik w suchym miejscu, z dala od światła słonecznego.
 - Nie wyrzucać dozownika, ponieważ służy on do wielokrotnego użycia. Dopiero po ostatnim użyciu wyrzucić dozownik doustny zgodnie z lokalnymi przepisami.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku CellCept

Jeśli zastosowano większą niż zalecana dawkę leku CellCept należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub bezpośrednio udać się do szpitala. W ten sam sposób należy postąpić, gdy inna osoba przypadkowo przyjmie lek. Należy zabrać ze sobą opakowanie leku.

Pominięcie zastosowania leku CellCept

Jeśli lek nie został przyjęty o czasie, należy przyjąć kolejną dawkę, tak szybko, jak to możliwe. Następnie należy przyjmować lek jak zwykle. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku CellCept

Nie należy przerywać leczenia lekiem CellCept bez porozumienia z lekarzem. Przerwanie leczenia może zwiększyć prawdopodobieństwo odrzucania przeszczepionego narządu.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy natychmiast skonsultować się z lekarzem, jeśli wystąpią następujące poważne działania niepożądane - mogą wymagać pilnego leczenia:

- objawy zakażenia, takie jak gorączka lub ból gardła
- niewyjaśnione siniaki lub krwawienie
- wysypka, świąd, pokrzywka, duszność lub trudności w oddychaniu, świszczący oddech lub kaszel, wrażenie bliskiego omdlenia, zawroty głowy, zaburzenia świadomości, niedociśnienie, z lub bez łagodnego uogólnionego świądu, zaczerwienienie skóry i obrzęk twarzy/gardła (objawy ciężkiej reakcji alergicznej)

Typowe zaburzenia

Do najczęściej spotykanych zaburzeń należą: biegunka, zmniejszenie liczby białych lub czerwonych krwinek we krwi, zakażenia i wymioty. Lekarz będzie regularnie zlecał wykonanie badania krwi, aby sprawdzać czy nie doszło do zmian w zakresie:

- liczby komórek krwi lub objawów infekcji.

Zwalczanie zakażeń

Lek CellCept osłabia system obronny organizmu. Działanie to hamuje proces odrzucania przeszczepu. W wyniku tego organizm nie będzie jednak zwalczał zakażeń tak skutecznie, jak zwykle. Oznacza to, że pacjenci częściej niż zazwyczaj mogą zapadać na choroby zakaźne. Należą do nich zakażenia mózgu, skóry, jamy ustnej, żołądka i jelit, płuc i układu moczowego.

Nowotwory tkanki limfoidalnej i skóry

U bardzo małej liczby pacjentów leczonych lekiem CellCept rozwinęły się nowotwory tkanki limfoidalnej i skóry, co może się zdarzyć u pacjentów przyjmujących tego typu lek (immunosupresyjny).

Ogólnoustrojowe działania niepożądane

Pacjent może odczuwać ogólnoustrojowe działania niepożądane. Należą do nich ciężkie reakcje nadwrażliwości (takie jak: anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy), gorączka, uczucie przemęczenia, zaburzenia snu, bóle (takie jak: żołądka, w klatce piersiowej, stawowe lub mięśniowe), bóle głowy, objawy grypopodobne i obrzęki.

Pozostałe działania niepożądane mogą dotyczyć:

Zaburzeń skórnych, takich jak:

- trądzik, opryszczka, pólpasiec, przerost skóry, utrata włosów, wysypka, świąd.

Zaburzeń układu moczowego, takich jak:

- obecność krwi w moczu.

Zaburzeń układu pokarmowego i jamy ustnej, takich jak:

- obrzęk dziąseł i owrzodzenia jamy ustnej,
- zapalenie trzustki, jelita grubego lub żołądka,
- zaburzenia żołądkowo-jelitowe w tym krwawienie,
- zaburzenia wątroby,
- biegunka, zaparcie, mdłości (nudności), niestrawność, utrata łaknienia, wzdęcia.

Zaburzeń układu nerwowego, takich jak:

- zawroty głowy, senność, uczucie drętwienia,
- drżenie, skurcze mięśniowe, drgawki,
- lęk lub depresja, zaburzenia myślenia lub nastroju.

Zaburzeń serca oraz naczyń krwionośnych, takich jak:

- zmiana wartości ciśnienia tętniczego krwi, przyspieszona czynność serca, rozszerzenie naczyń krwionośnych.

Zaburzeń ze strony płuc, takich jak:

- zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli,
- zadyszka, kaszel, który może być związany z rozstrzeniami oskrzeli (stanem, w którym drogi oddechowe są nietypowo rozszerzone) lub zwłóknieniem płuc (zbliznowaceniem płuc). Należy zgłosić lekarzowi, jeśli rozwinie się utrzymujący się kaszel lub duszność.
- płyn w płucach lub w klatce piersiowej,
- dolegliwości ze strony zatok.

Innych zaburzeń takich jak:

- zmniejszenie masy ciała, dna moczanowa, duże stężenie cukru we krwi, krwawienia, siniaki.

Dodatkowe działania niepożądane występujące u dzieci i młodzieży

U dzieci, zwłaszcza w wieku poniżej 6 lat, ryzyko wystąpienia niektórych działań niepożądanych jest większe niż u dorosłych. Są to: biegunka, wymioty, zakażenia, zmniejszenie liczby czerwonych i białych krwinek we krwi, a także chłoniak lub rak skóry.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek CellCept

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie na butelce po EXP.
- Termin ważności dla sporządzonej zawiesiny wynosi 2 miesiące. Nie należy stosować zawiesiny po przekroczeniu terminu przydatności.
- Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej: nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
- Sporządzona zawiesina: nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
- Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpady. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje**Co zawiera lek CellCept**

- Substancją czynną leku jest mykofenolan mofetylu.
Każda butelka zawiera 35 g mykofenolanu mofetylu.
- Inne składniki leku to sorbitol, koloidalny bezwodny krzem dwutlenek, sodu cytrynian, lecytyna sojowa, mieszanka aromatów owocowych, żywica ksantanowa, aspartam* (E951), metylu parahydroksybenzoatan (E218), bezwodny kwas cytrynowy. Patrz również punkt 2 „Ważne informacje dotyczące substancji pomocniczych leku CellCept”, „Lek CellCept zawiera metylu parahydroksybenzoatan” i „Lek CellCept zawiera sól”.

*odpowiada 2,78 mg fenyloalaniny w 5 ml zawiesiny.

Jak wygląda lek CellCept i co zawiera opakowanie

- Każda butelka 110 g proszku do sporządzania zawiesiny doustnej zawiera 35 g mykofenolanu mofetylu. Należy rozpuścić w 94 ml wody oczyszczonej. Po sporządzeniu zawiesiny, jej objętość wynosi 175 ml, co zapewnia 160-165 ml objętości możliwej do wykorzystania. 5 ml przygotowanej zawiesiny zawiera 1 g mykofenolanu mofetylu.
- Opakowanie zawiera również nasadkę na butelkę oraz dwa doustne podajniki.

7. Przygotowanie leku

Farmaceuta zwykle przygotowuje lek dla pacjenta. Jeśli pacjent musi go przygotować samodzielnie należy postępować według kroków wymienionych poniżej:

Należy unikać wdychania suchego proszku. Należy również uważać, aby proszek nie znalazł się na skórze, wewnątrz jamy ustnej lub nosa.

Należy zachować ostrożność i nie dopuścić, by przygotowany lek dostał się do oczu.

- Gdy to nastąpi, należy przepłukać spojówki zwykłą wodą.

Należy zachować ostrożność by nie dopuścić do kontaktu przygotowanego leku ze skórą.

- Gdy to nastąpi, należy umyć skórę dokładnie wodą z mydłem.

1. Postukać w butelkę z proszkiem kilka razy, by proszek był sypki.
2. Odmierzyć 94 ml czystej wody w cylindrze z podziałką.
3. Połowę ilości czystej wody dodać do butelki.
 - Potrząsać zamkniętą butelką przez około 1 minutę.
4. Dodać pozostałą wodę.
 - Potrząsać zamkniętą butelką przez około 1 minutę.
5. Zdjąć nakrętkę (uniemożliwiającą otwieranie dzieciom) i nałożyć nasadkę na szyjkę butelki.
6. Zamknąć mocno butelkę za pomocą nakrętki uniemożliwiającej otwieranie dzieciom.
 - Zapewni to, że nasadka i nakrętka uniemożliwiająca otwieranie dzieciom umieszczone są we właściwym miejscu.
7. Napisać datę ważności dla zawiesiny na nalepce na butelce.
 - Sporządzona zawiesina może być używana przez 2 miesiące.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach Wyhlen
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**België/Belgique/Belgien,
Luxembourg/Luxemburg**
N.V. Roche S.A.
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Lietuva
UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

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

Nederland
Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438000

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

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

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

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

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

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

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

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

France
Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

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

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

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

Ireland, Malta
Roche Products (Ireland) Ltd.
Ireland/L-Irlanda
Tel: +353 (0) 1 469 0700

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

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

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

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu>

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

CellCept 500 mg tabletki powlekane mykofenolan mofetylu

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek CellCept i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku CellCept
3. Jak stosować lek CellCept
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek CellCept
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek CellCept i w jakim celu się go stosuje

Lek CellCept zawiera mykofenolan mofetylu.

- Należy on do grupy leków zwanych lekami immunosupresyjnymi.

Lek CellCept jest stosowany u dorosłych i dzieci w celu zapobiegania odrzucaniu przeszczepionego narządu:

- nerki, serca lub wątroby.

Lek CellCept należy stosować razem z innymi lekami:

- cyklosporyną i kortykosteroidami.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku CellCept

OSTRZEŻENIE

Mykofenolan wywołuje wady wrodzone i poronienia. Jeśli pacjentka jest kobietą w wieku rozrodczym, która może zajść w ciążę, musi przed rozpoczęciem leczenia przedstawić ujemny wynik testu ciążowego i stosować się do zaleceń dotyczących antykoncepcji podanych przez lekarza.

Lekarz omówi z pacjentem terapię i przekaze pisemne informacje, w szczególności dotyczące wpływu mykofenolanu na nienarodzone dzieci. Należy przeczytać uważnie informacje i postępować zgodnie z instrukcjami.

Jeśli pacjent nie zrozumie w pełni tych instrukcji, należy zwrócić się do lekarza, aby wyjaśnił je ponownie przed przyjęciem mykofenolanu. Należy zapoznać się także z dalszymi informacjami przedstawionymi w tym punkcie w części "Ostrzeżenia i środki ostrożności", "Antykoncepcja", "Ciąża i karmienie piersią".

Kiedy nie stosować leku CellCept:

- Jeśli pacjent ma uczulenie na mykofenolan mofetylu, kwas mykofenolowy lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6).
- Jeśli pacjentka jest zdolna do zajścia w ciążę i przed pierwszym przepisaniem leku nie dostarczyła wyniku testu ciążowego wykluczającego ciążę, ponieważ mykofenolan powoduje wady wrodzone i poronienia.
- W przypadku ciąży, planowania ciąży lub podejrzenia ciąży.
- W przypadku niestosowania skutecznej antykoncepcji (patrz Antykoncepcja, ciąża i karmienie piersią).
- W trakcie karmienia piersią.

Nie należy stosować tego leku, jeśli którykolwiek z powyższych przypadków dotyczy pacjenta. W razie wątpliwości, należy przed przyjęciem leku CellCept skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku CellCept należy porozmawiać z lekarzem:

- jeżeli pacjent ma ponad 65 lat, ponieważ w porównaniu z młodszymi pacjentami może być narażony na zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, takich jak niektóre zakażenia wirusowe, krwawienie z przewodu pokarmowego i obrzęk płuc
- jeżeli występują objawy zakażenia, takie jak gorączka lub ból gardła
- jeżeli występują jakiegokolwiek niespodziewane siniaki lub krwawienia
- jeżeli kiedykolwiek występowały lub występują problemy dotyczące przewodu pokarmowego, takie jak choroba wrzodowa żołądka
- jeżeli pacjentka planuje ciążę lub zaszła w ciążę w czasie gdy ona lub jej partner stosowali lek CellCept
- jeżeli u pacjenta występuje dziedziczny niedobór enzymów, taki jak zespół Lescha-Nyhana i Kelleja-Seegmüllera

Jeśli którykolwiek z powyższych przypadków dotyczy pacjenta (lub gdy pacjent nie jest tego pewny) należy przed rozpoczęciem leczenia lekiem CellCept porozmawiać z lekarzem.

Promieniowanie słoneczne

Lek CellCept osłabia system obronny organizmu. W wyniku tego występuje zwiększone ryzyko raka skóry. Należy ograniczyć ekspozycję na promienie słoneczne i UV. Można to osiągnąć poprzez:

- noszenie odzieży ochronnej zakrywającej także głowę, szyję, ramiona i nogi
- stosowanie filtrów przeciwsłonecznych o wysokim wskaźniku ochrony.

Dzieci

U dzieci, zwłaszcza w wieku poniżej 6 lat, wystąpienie niektórych działań niepożądanych może być bardziej prawdopodobne niż u dorosłych. Do działań takich należą: biegunka, wymioty, zakażenia, zmniejszenie liczby czerwonych krwinek i zmniejszenie liczby białych krwinek we krwi oraz, ewentualnie, nowotwór układu chłonnego lub skóry.

Tabletki są odpowiednie tylko dla dzieci, które są w stanie połknąć lek w postaci stałej bez ryzyka zadławienia się. Dlatego lek należy podawać wyłącznie zgodnie z zaleceniami lekarza.

W razie wątpliwości dotyczących wszelkich kwestii związanych z leczeniem dziecka należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem leku.

Lek CellCept a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować. Dotyczy to również leków otrzymywanych bez recepty, takich jak leki ziołowe. Jest to spowodowane tym, że lek CellCept może wpływać na działanie niektórych leków. Również niektóre leki mogą wpływać na działanie leku CellCept.

W szczególności przed rozpoczęciem stosowania leku CellCept należy poinformować lekarza lub farmaceutę o stosowaniu któregośkolwiek z następujących leków:

- azatiopryny lub innych leków, które hamują układ odpornościowy – podawanych po zabiegu transplantacji

- cholestyraminy – stosowanej do leczenia wysokich stężeń cholesterolu
- ryfampicyny – antybiotyku stosowanego w zapobieganiu lub leczeniu zakażenia, takich jak gruźlica (TB)
- leków zobojętniających sok żołądkowy lub inhibitorów pompy protonowej – stosowanych w przypadku problemów z kwasowością w żołądku takich jak niestrawność
- leków wiążących fosforany – stosowanych u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek w celu zmniejszenia wchłaniania fosforanów do krwi
- antybiotyków – stosowanych w leczeniu zakażeń bakteryjnych
- izawukonazolu – stosowanego w leczeniu zakażeń grzybiczych
- telmisartanu – stosowanego w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi

Szczepionki

W razie konieczności zaszczepienia się (żywą szczepionką) podczas przyjmowania leku CellCept należy wcześniej omówić to z lekarzem lub farmaceutą. Lekarz powinien doradzić, jaką szczepionkę należy podać.

Pacjent nie może oddawać krwi podczas leczenia lekiem CellCept i co najmniej przez 6 tygodni po zakończeniu leczenia. Mężczyźni nie mogą oddawać nasienia w trakcie leczenia lekiem CellCept i przez co najmniej 90 dni po zakończeniu leczenia.

Stosowanie leku CellCept z jedzeniem i piciem

Przyjmowanie pokarmów i napojów nie ma wpływu na leczenie lekiem CellCept.

Antykoncepcja u kobiet przyjmujących lek CellCept

Jeśli pacjentka jest w wieku rozrodczym i może zajść w ciążę, w trakcie leczenia lekiem CellCept musi stosować skuteczną metodę zapobiegania ciąży. Dotyczy to okresu:

- przed rozpoczęciem stosowania leku CellCept
- podczas całego okresu terapii lekiem CellCept
- przez 6 tygodni po zakończeniu przyjmowania leku CellCept

Należy porozmawiać z lekarzem o najbardziej odpowiedniej metodzie zapobiegania ciąży. Wybór będzie zależał od indywidualnej sytuacji pacjentki. Najlepiej, by pacjentka stosowała dwie metody antykoncepcji, ponieważ zmniejszy to ryzyko niezamierzonej ciąży. **Należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem, jeśli pacjentka uważa, że antykoncepcja może nie być skuteczna lub jeśli pacjentka zapomniała przyjąć tabletkę antykoncepcyjną.**

Pacjentka nie jest zdolna do zajścia w ciążę, jeśli dotyczy jej którekolwiek z poniższych kryteriów:

- jest w okresie pomenopauzalnym, tzn. ma ponad 50 lat i od ponad roku nie miesiączkuje (jeśli miesiączkowanie ustało z powodu leczenia nowotworu, ciągle istnieje możliwość zajścia w ciążę);
- przeszła operację usunięcia jajowodów i obydwu jajników (obustronna resekcja przydatków);
- przeszła operację wycięcia macicy (histerektomia);
- jajniki pacjentki przestały pracować (przedwczesna niewydolność jajników potwierdzona przez specjalistę ginekologa);
- urodziła się z jednym z następujących rzadkich zaburzeń, które skutkują niepłodnością: genotyp XY, zespół Turnera lub niewykształcenie macicy;
- jest dzieckiem lub nastolatką, która nie zaczęła jeszcze miesiączkować.

Antykoncepcja u mężczyzn przyjmujących lek CellCept

Dostępne dane nie wskazują na zwiększone ryzyko poronienia lub wad wrodzonych u dziecka, w przypadku gdy ojciec przyjmuje mykofenolan. Jednak ryzyka tego nie można całkowicie wykluczyć. W ramach środków ostrożności zaleca się, by pacjent lub jego partnerka stosowali skuteczną antykoncepcję podczas leczenia i przez 90 dni po zakończeniu przyjmowania leku CellCept.

Planując dziecko, należy porozmawiać z lekarzem o ryzyku i innych sposobach leczenia.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, oraz podejrzewa, że może być w ciąży lub planuje mieć dziecko, powinna zwrócić się do lekarza lub farmaceuty przed przyjęciem tego leku. Lekarz poinformuje pacjentkę o ryzyku związanym z ciążą i innym leczeniu, które można podjąć, aby zapobiec odrzucaniu przeszczepionego narządu, jeśli:

- pacjentka planuje ciążę,
- u pacjentki nie wystąpiło krwawienie miesięczne lub wystąpiło nietypowe krwawienie miesięczne lub kobieta podejrzewa, że jest w ciąży,
- pacjentka współżyła bez użycia skutecznych metod antykoncepcji.

Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie leczenia mykofenolanem.

Należy jednak w dalszym ciągu przyjmować lek CellCept, do czasu skontaktowania z lekarzem.

Ciąża

Mykofenolan powoduje bardzo często poronienia (50%) oraz ciężkie wady wrodzone u nienarodzonego dziecka (23-27%). Do zgłaszanych wad wrodzonych należały wady uszu, oczu, twarzy (rozszerzenie wargi/podniebienia), wady rozwojowe palców, serca, przełyku (przewód łączący gardło z żołądkiem), nerek i układu nerwowego (na przykład rozszerzenie kręgosłupa (nieprawidłowo uformowane kości kręgosłupa)). U dziecka pacjentki leczonej mykofenolanem może wystąpić jedna z tych anomalii lub więcej niż jedna.

Jeśli pacjentka jest w wieku rozrodczym musi przed rozpoczęciem leczenia dostarczyć ujemny wynik testu ciążowego i stosować się do zaleceń dotyczących antykoncepcji podanych przez lekarza. Lekarz może poprosić o wykonanie przed rozpoczęciem leczenia więcej niż jednego testu, aby upewnić się, że pacjentka nie jest w ciąży.

Karmienie piersią

Nie należy stosować leku CellCept w przypadku karmienia piersią, ponieważ niewielkie ilości leku mogą przenikać do mleka matki.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

CellCept wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i posługiwanie się narzędziami czy na obsługę maszyn. Jeśli pacjent odczuwa senność, odrętwienie lub splątanie, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce i nie prowadzić pojazdów, ani nie posługiwać się narzędziami i nie obsługiwać maszyn do czasu poprawy samopoczucia.

Lek CellCept zawiera sól

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę, co oznacza, że jest on zasadniczo „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek CellCept

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy ponownie skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Jaką dawkę leku należy przyjąć

Dawka leku zależy od rodzaju przeszczepu, który przeszedł pacjent. Dawki zazwyczaj stosowane przedstawiono poniżej. Leczenie będzie kontynuowane tak długo, aby zapobiec odrzucaniu przeszczepionego narządu.

Przeszczepienie nerki

Dorośli

- Pierwsza dawka leku jest podawana w ciągu 3 dni po zabiegu transplantacji.
- Dawką dobową są 4 tabletki (2 g leku) przyjmowane w dwóch oddzielnych dawkach.
- Należy przyjmować 2 tabletki rano i 2 tabletki wieczorem.

Dzieci

- Tabletki są odpowiednie tylko dla dzieci, które są w stanie połknąć lek w postaci stałej bez ryzyka zadławienia się. Dlatego lek należy podawać wyłącznie zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem leku.
- Dawka leku może być różna w zależności od wielkości dziecka.
- Lekarz dziecka zaleci odpowiednią dawkę leku w zależności od wzrostu i masy ciała dziecka (powierzchni ciała mierzonej w metrach kwadratowych „m²”). Zalecana dawka początkowa leku wynosi 600 mg/m² pc. dwa razy na dobę. Zalecana dawka podtrzymująca wynosi 600 mg/m² pc. dwa razy na dobę (maksymalna całkowita dawka dobową wynosi 2 g). Dawkę należy ustalać indywidualnie na podstawie oceny klinicznej lekarza.

Przeszczepienie serca

Dorośli

- Pierwsza dawka leku jest podawana w ciągu 5 dni po zabiegu transplantacji.
- Dawka dobową wynosi 6 tabletek (3 g leku) przyjmowane w dwóch oddzielnych dawkach.
- Należy przyjmować 3 tabletki rano i 3 tabletki wieczorem.

Dzieci

- Tabletki są odpowiednie tylko dla dzieci, które są w stanie połknąć lek w postaci stałej bez ryzyka zadławienia się. Dlatego lek należy podawać wyłącznie zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem leku.
- Dawka leku może być różna w zależności od wielkości dziecka.
- Lekarz dziecka zaleci odpowiednią dawkę leku w zależności od wzrostu i masy ciała dziecka (powierzchni ciała mierzonej w metrach kwadratowych „m²”). Zalecana dawka początkowa leku wynosi 600 mg/m² pc. dwa razy na dobę. Dawkę należy ustalać indywidualnie na podstawie oceny klinicznej lekarza. Jeśli lek jest dobrze tolerowany, dawkę można w razie konieczności zwiększyć do 900 mg/m² pc. dwa razy na dobę (maksymalna całkowita dawka dobową to 3 g).

Przeszczepienie wątroby

Dorośli

- Pierwsza dawka leku CellCept w postaci doustnej powinna być podana od 4 dnia po transplantacji oraz kiedy pacjent będzie w stanie połknąć lek.
- Dawka dobową wynosi 6 tabletek (3 g leku) przyjmowane w dwóch oddzielnych dawkach.
- Należy przyjmować 3 tabletki rano i 3 tabletki wieczorem.

Dzieci

- Tabletki są odpowiednie tylko dla dzieci, które są w stanie połknąć lek w postaci stałej bez ryzyka zadławienia się. Dlatego lek należy podawać wyłącznie zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem leku.
- Dawka leku może być różna w zależności od wielkości dziecka.
- Lekarz dziecka zaleci odpowiednią dawkę leku w zależności od wzrostu i masy ciała dziecka (powierzchni ciała mierzonej w metrach kwadratowych „m²”). Zalecana dawka początkowa leku wynosi 600 mg/m² pc. dwa razy na dobę. Dawkę należy ustalać indywidualnie na podstawie oceny klinicznej lekarza. Jeśli lek jest dobrze tolerowany, dawkę można w razie konieczności zwiększyć do 900 mg/m² pc. dwa razy na dobę (maksymalna całkowita dawka dobową to 3 g).

Przyjmowanie leku

- Należy połykać tabletki w całości, popijając szklanką wody.
- Tabletek nie należy łamać ani zgniatać.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku CellCept

Jeśli zastosowano większą niż zalecana dawkę leku CellCept należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub bezpośrednio udać się do szpitala. W ten sam sposób należy postąpić, gdy inna osoba przypadkowo przyjmie lek. Należy zabrać ze sobą opakowanie leku.

Pominięcie zastosowania leku CellCept

Jeśli lek nie został przyjęty o czasie, należy przyjąć kolejną dawkę tak szybko, jak to możliwe. Następnie należy przyjmować lek jak zwykle. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku CellCept

Nie należy przerywać leczenia lekiem CellCept bez porozumienia z lekarzem. Przerwanie leczenia może zwiększyć prawdopodobieństwo odrzucania przeszczepionego narządu.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy natychmiast skonsultować się z lekarzem, jeśli wystąpią następujące poważne działania niepożądane - mogą wymagać pilnego leczenia:

- objawy zakażenia, takie jak gorączka lub ból gardła
- niewyjaśnione siniaki lub krwawienie
- wysypka, świąd, pokrzywka, duszność lub trudności w oddychaniu, świszczący oddech lub kaszel, wrażenie bliskiego omdlenia, zawroty głowy, zaburzenia świadomości, niedociśnienie, z lub bez łagodnego uogólnionego świądu, zaczerwienienie skóry i obrzęk twarzy/gardła (objawy ciężkiej reakcji alergicznej)

Typowe zaburzenia

Do najczęściej spotykanych zaburzeń należą: biegunka, zmniejszenie liczby białych lub czerwonych krwinek we krwi, zakażenia i wymioty. Lekarz będzie regularnie zlecał wykonanie badania krwi, aby sprawdzać czy nie doszło do zmian w zakresie:

- liczby komórek krwi lub objawów infekcji.

Zwalczanie zakażeń

Lek CellCept osłabia system obronny organizmu. Działanie to hamuje proces odrzucania przeszczepu. W wyniku tego organizm nie będzie jednak zwalczał zakażeń tak skutecznie, jak zwykle. Oznacza to, że pacjenci częściej niż zazwyczaj mogą zapadać na choroby zakaźne. Należą do nich zakażenia mózgu, skóry, jamy ustnej, żołądka i jelit, płuc i układu moczowego.

Nowotwory tkanki limfoidalnej i skóry

U bardzo małej liczby pacjentów leczonych lekiem CellCept rozwinęły się nowotwory tkanki limfoidalnej i skóry, co może się zdarzyć u pacjentów przyjmujących tego typu lek (immunosupresyjny).

Ogólnoustrojowe działania niepożądane

Pacjent może odczuwać ogólnoustrojowe działania niepożądane. Należą do nich ciężkie reakcje nadwrażliwości (takie jak: anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy), gorączka, uczucie przemęczenia, zaburzenia snu, bóle (takie jak: żołądka, w klatce piersiowej, stawowe lub mięśniowe), bóle głowy, objawy grypopodobne i obrzęki.

Pozostałe działania niepożądane mogą dotyczyć:

Zaburzeń skórnych, takich jak

- trądzik, opryszczka, pólpasiec, przerost skóry, utrata włosów, wysypka, świąd.

Zaburzeń układu moczowego, takich jak

- obecność krwi w moczu.

Zaburzeń układu pokarmowego i jamy ustnej, takich jak

- obrzęk dziąseł i owrzodzenia jamy ustnej,
- zapalenie trzustki, jelita grubego lub żołądka,
- zaburzenia żołądkowo-jelitowe w tym krwawienie,
- zaburzenia wątroby,
- biegunka, zaparcie, mdłości (nudności), niestrawność, utrata łaknienia, wzdęcia.

Zaburzeń układu nerwowego, takich jak

- zawroty głowy, senność, uczucie drętwienia,
- drżenie, skurcze mięśniowe, drgawki,
- lęk lub depresja, zaburzenia myślenia lub nastroju.

Zaburzeń serca oraz naczyń krwionośnych, takich jak:

- zmiana wartości ciśnienia tętniczego krwi, przyspieszona czynność serca, rozszerzenie naczyń krwionośnych.

Zaburzeń ze strony płuc, takich jak:

- zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli,
- zadyszka, kaszel, który może być związany z rozstrzeniami oskrzeli (stanem, w którym drogi oddechowe są nietypowo rozszerzone) lub zwłóknieniem płuc (zbliznowaceniem płuc). Należy zgłosić lekarzowi, jeśli rozwinie się utrzymujący się kaszel lub duszność.
- płyn w płucach lub w klatce piersiowej,
- dolegliwości ze strony zatok.

Innych zaburzeń takich jak:

- zmniejszenie masy ciała, dna moczanowa, duże stężenie cukru we krwi, krwawienia, siniaki.

Dodatkowe działania niepożądane występujące u dzieci i młodzieży

U dzieci, zwłaszcza w wieku poniżej 6 lat, ryzyko wystąpienia niektórych działań niepożądanych jest większe niż u dorosłych. Są to: biegunka, wymioty, zakażenia, zmniejszenie liczby czerwonych i białych krwinek we krwi, a także chłoniak lub rak skóry.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek CellCept

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na tekturowym pudełku po EXP.
- Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
- Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.
- Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek CellCept tabletki powlekane

- Substancją czynną leku jest mykofenolan mofetylu.

Każda tabletką zawiera 500 mg mykofenolanu mofetylu.

- Inne składniki leku to:

- CellCept tabletki: celuloza mikrokrystaliczna, poliwidon (K-90), kroskarmeloza sodowa, magnezu stearynian (patrz punkt 2 „Lek CellCept zawiera sól”).
- Otoczka tabletki: hydroksypropylometyloceluloza, hydroksypropyloceluloza, tytanu dwutlenek (E171), glikol politetylenowy 400, indygotyna (E132), żelaza tlenek czerwony (E 172).

Jak wygląda lek CellCept i co zawiera opakowanie

- Tabletki leku CellCept są owalne i mają barwę lawendową. Mają wryty napis „CellCept 500” na jednej stronie i „Roche” na drugiej.
- Są dostępne w opakowaniach po 50 tabletek (w blistrach po 10 sztuk) lub w opakowaniach zbiorczych zawierających 150 tabletek (3 opakowania po 50 sztuk). Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach Wyhlen
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**België/Belgique/Belgien,
Luxembourg/Luxemburg**
N.V. Roche S.A.
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Lietuva
UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

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

Nederland
Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438000

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

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα, Κύπρος

Roche (Hellas) A.E.
Ελλάδα
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, Malta

Roche Products (Ireland) Ltd.
Ireland/L-Irlanda
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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu>

ANNEKS IV

WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY ZMIANY WARUNKÓW POZWOLENIA (POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących mykofenolanu mofetylu, kwasu mykofenolowego, wnioski naukowe przyjęte przez PRAC są następujące:

W świetle dostępnych danych dotyczących reakcji anafilaktycznych pochodzących z piśmiennictwa i zgłoszeń spontanicznych, w tym przypadków o bliskim związku czasowym, dodatnim wyniku próby odstawienia i/lub ponownego podania, komitet PRAC uważa, że występowanie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem mykofenolanu mofetylu, kwasu mykofenolowego i reakcjami anafilaktycznymi jest co najmniej uzasadnioną możliwością. Komitet PRAC stwierdził, że druki informacyjne produktów leczniczych zawierających mykofenolan mofetylu, kwas mykofenolowy należy odpowiednio zmienić.

Komitet CHMP, po zapoznaniu się z zaleceniem PRAC, zgadza się z ogólnymi wnioskami PRAC i uzasadnieniem zalecenia.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących mykofenolanu mofetylu, kwasu mykofenolowego, CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego zawierającego (produktów leczniczych zawierających) jako substancję czynną (substancje czynne) mykofenolan mofetylu, kwas mykofenolowy pozostaje niezmieniony, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Komitet CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu.