PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

CellCept 250 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá kapsula obsahuje 250 mg mofetil-mykofenolátu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdé kapsuly (kapsuly)

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

CellCept je indikovaný v kombinácii s cyklosporínom a kortikosteroidmi na prevenciu akútneho odvrhnutia transplantátu u dospelých a pediatrických (vo veku od 1 do 18 rokov) pacientov po alogénnej transplantácii obličiek, srdca alebo pečene.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

Dávkovanie

Dospelí

Transplantácia obličiek
Liečba sa má začať podávať v priebehu 72 hodín od transplantácie. Odporúčané dávkovanie u pacientov po transplantácii obličiek je 1 g podávaný dvakrát denne (2 g denná dávka).

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

Transplantácia pečene
Liečba intravenóznym mofetil-mykofenolátom sa má podávať prvé 4 dni po transplantácii pečene, perorálne podávanie mofetil-mykofenolátu sa zahajuje hneď potom, ako to môže byť pacientom tolerované. Odporúčané perorálne dávkovanie u pacientov po transplantácii pečene je 1,5 g podávaných dvakrát denne (3 g denná dávka).

Pediatrická populácia (od 1 do 18 rokov)

Informácie o pediatrickom dávkovaní v tejto časti platia pre všetky perorálne liekové formy, ktoré sú dostupné pre lieky s obsahom mofetil-mykofenolátu. Rôzne perorálne liekové formy sa nemajú navzájom nahrádzať bez klinického dohľadu.

Odporúčaná začiatočná dávka mofetil-mykofenolátu pre pediatrických pacientov po transplantácii obličiek, srdca a pečene je 600 mg/m^2 (plochy povrchu tela (body surface area, BSA)) podávaných perorálne dvakrát denne (začiatočná celková denná dávka nemá prekročiť 2 g alebo 10 ml perorálnej suspenzie).

Dávka a lieková forma majú byť individuálne zvolené na základe klinického vyšetrenia. Ak je odporúčaná začiatočná dávka dobre znášaná, ale nedosiahne sa pri nej klinicky adekvátna imunosupresia pediatrických pacientov po transplantácii srdca a pečene, môže byť zvýšená na 900 mg/m^2 BSA dvakrát denne (maximálna celková denná dávka je 3 g alebo 15 ml perorálnej suspenzie). Odporúčaná udržiavacia dávka pre pediatrických pacientov po transplantácii obličiek zostáva na 600 mg/m^2 dvakrát denne (maximálna celková denná dávka je 2 g alebo 10 ml perorálnej suspenzie).

Mofetil-mykofenolát vo forme prášku na perorálnu suspenziu sa má používať u pacientov, ktorí nedokážu prehltnúť kapsuly a tablety a/alebo ktorých BSA je menšia ako 1,25 m^2 z dôvodu zvýšeného rizika dusenia sa. Pacientom s BSA od 1,25 do 1,5 m^2 sa môžu predpísať kapsuly mofetil-mykofenolátu v dávke 750 mg dvakrát denne (1,5 g denná dávka). Pacientom s BSA väčším ako 1,5 m^2 môžu byť kapsuly alebo tablety mofetil-mykofenolátu predpisované v dávke 1 g dvakrát denne (2 g denná dávka). Keďže sa v porovnaní s dospelými pacientmi v tejto vekovej skupine vyskytujú niektoré nežiaduce reakcie častejšie (pozri časť 4.8), môže byť potrebné prechodné zníženie dávky alebo prerušenie liečby. Toto je potrebné vziať do úvahy ako závažné klinické faktory vrátane závažnosti reakcie.

Osobitné populácie

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

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

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

Terapia počas rejekčných stavov
Dospelí
MPA (kyselina mykofenolová) je aktívnym metabolitom mofetil-mykofenolátu. Rejekcia obličkového štepu nespôsobuje zmeny vo farmakokinetike MPA; nevyžaduje si zníženie dávky alebo prerušenie liečby. Nie je dôvod na úpravu dávkovania po rejekcii srdcového štepu. Nie sú dostupné žiadne farmakokinetické údaje u pacientov po rejekcii pečeňového štepu.

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

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

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

4.3 Kontraindikácie

- CellCept sa nesmie používať u pacientov so známou precitlivenosťou na mofetil-mykofenolát, na kyselinu mykofenolovú alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1. Boli pozorované hypersenzitívne reakcie na tento liek (pozri časť 4.8).

- Tento liek nesmú používať ženy vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú vysoko účinné antikoncepčné metódy (pozri časť 4.6).

- Liečba sa nesmie začať u žien vo fertilnom veku bez potvrdeného výsledku tehotenského testu, ktorý by vylúčil náhodné užívanie počas gravidity (pozri časť 4.6).

- Tento liek sa nesmie používať v tehotenstve, iba ak neexistuje vhodná alternatívna liečba na prevenciu odvrhnutia transplantátu (pozri časť 4.6.).

- Tento liek sa nesmie používať u žien, ktoré dojčia (pozri časť 4.6.).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Novotvary

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

Infekcie

Pacienti liečení imunosupresívami vrátane mofetil-mykofenolátu majú zvýšené riziko oportúnnych infekcií (bakteriálnych, hubových, vírusových a protozoálnych), fatálnych infekcií a sepsy (pozri časť 4.8). Medzi tieto infekcie patria pôvodne latentné reaktivované vírusové infekcie, ako je napr. Reaktivovaná vírusová hepatitída typu B alebo typu C a infekcie spôsobené polyomavírusmi (nefropatia súvisiaca s BK vírusom, progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML) súvisiaca s JC vírusom). U pacientov nosičov liečených imunosupresívami boli hlásené prípady hepatitídy typu B alebo hepatitídy typu C. Tieto infekcie sú často spojené s vysokou imunosupresívnou záťažou a môžu viesť k vážnym alebo fatálnym stavom, ktoré majú lekári zohľadniť v diferenciálnej diagnóze u imunosupresívnych pacientov so zhoršenou funkciou obličiek alebo neurologickými príznakmi. Kyselina mykofenolová má cytostatický účinok na B- a T-lymfocyty, preto môže dôjsť k zhoršeniu závažnosti ochorenia COVID-19 a má sa zvážiť vhodný klinický postup.

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

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

Krv a imunitný systém

Pacienti liečení mofetil-mykofenolátom musia byť sledovaní z hľadiska možného vzniku neutropénie, ktorá môže mať súvislosť so samotnou liečbou, inými súčasne podávanými liekmi, vírusovými infekciami alebo kombináciou uvedených prípadov. U pacientov liečených mofetil-mykofenolátom sa musí vyšetrovať úplný krvný obraz týždenne počas prvého mesiaca, dvakrát mesačne počas druhého a tretieho mesiaca liečby a potom v mesačných intervaloch počas prvého roka liečby. Ak sa vyvinie neutropénia (absolútny počet neutrofilov < 1,3 x 10^3/µl), je vhodné prerušiť alebo ukončiť terapiu mofetil-mykofenolátom.

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

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

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

Gastrointestinálny trakt

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

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

Interakcie

Opatrnosť je potrebná pri zmene kombinovanej liečby z režimov obsahujúcich imunosupresíva, ktoré interferujú s enterohepatálnou recirkuláciou MPA, napr. Cyklosporín, na imunosupresíva bez tohto vplyvu, napr. Takrolimus, sirolimus, belatacept, alebo pri opačnej zmene, pretože to môže viesť k zmenám v expozícii MPA. Liečivá z iných skupín, ktoré interferujú s enterohepatálnym obehom MPA (napr. Cholestyramín, antibiotiká) sa majú používať opatrne z dôvodu ich potenciálu znižovať plazmatické hladiny mykofenolátu a jeho účinnosť (pozri tiež časť 4.5).

Mofetil-mykofenolát sa neodporúča podávať súčasne s azatioprínom, pretože uvedená kombinácia nebola preskúmaná.

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

Monitoring terapeutického účinku

Pri zmene liečby (napr. z cyklosporínu na takrolimus alebo opačne) je u pacientov s vysokým imunologickým rizikom (napr. riziko rejekcie, liečba antibiotikami, pridanie alebo vysadenie interagujúceho lieku) vhodné sledovať terapeutický účinok MPA, alebo sa má zabezpečiť adekvátna imunosupresívna liečba.

Osobitné populácie

Pediatrická populácia
Veľmi obmedzené informácie z obdobia po uvedení lieku na trh poukazujú na to, že u pacientov mladších ako 6 rokov sa v porovnaní so staršími pacientmi častejšie vyskytujú nasledujúce nežiaduce udalosti:

- lymfómy a iné nádorové ochorenia, najmä posttransplantačná lymfoproliferatívna porucha u pacientov po transplantácii srdca.
- poruchy krvi a lymfatického systému vrátane anémie a neutropénie u pacientov po transplantácii srdca. Toto sa týka detí mladších ako 6 rokov v porovnaní so staršími pacientmi a v porovnaní s pediatrickými pacientmi po transplantácii pečene/obličiek.
  U pacientov liečených mofetil-mykofenolátom sa musí vyšetrovať úplný krvný obraz týždenne počas prvého mesiaca, dvakrát mesačne počas druhého a tretieho mesiaca liečby a potom v mesačných intervaloch počas prvého roka liečby. Ak sa vyvinie neutropénia, môže byť vhodné prerušiť alebo ukončiť liečbu mofetil-mykofenolátom.
- poruchy gastrointestinálneho traktu vrátane hnačky a vracania.
  Tento liek sa má opatrne podávať pacientom s aktívnymi závažnými ochoreniami gastrointestinálneho traktu.

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

Teratogénne účinky

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

Antikoncepcia (pozri časť 4.6)

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

Odporúčanie týkajúce sa antikoncepcie u mužov, pozri časť 4.6.

Edukačné materiály

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

Dodatočné opatrenia

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

Obsah sodíka

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Aciklovir

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

Antacidá a inhibítory protónovej pumpy (PPI)

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

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

Lieky interferujúce s enterohepatálnou recirkuláciou sa musia podávať opatrne, nakoľko môžu znižovať účinnosť mofetil-mykofenolátu.

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

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

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

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

Norfloxacín a metronidazol
U zdravých dobrovoľníkov sa nepozorovala žiadna signifikantná interakcia, keď sa mofetil-mykofenolát podával súbežne s norfloxacínom alebo s metronidazolom samostatne. Naproti tomu, kombinácia norfloxacínu a metronidazolu po jednorazovej dávke mofetil-mykofenolátu znížila expozíciu MPA približne o 30 %.

Trimetoprim/sulfametoxazol
Nebol pozorovaný žiadny vplyv na biologickú dostupnosť MPA.

Lieky, ktoré ovplyvňujú glukuronidáciu (napríklad isavukonazol, telmisartan)

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

Isavukonazol
Počas súbežného podávania isavukonazolu sa pozorovalo zvýšenie expozície ($AUC_{0-\infty}$) MPA o 35 %.

Telmisartan
Súbežné podávanie telmisartanu a mofetil-mykofenolátu viedlo k približne 30 % zníženiu koncentrácií MPA. Telmisartan mení elimináciu MPA zosilnením expresie PPAR gama (gama receptor aktivovaný proliferátorom peroxizómu), čo následne vedie k zosilneniu expresie a aktivity izoformy 1A9 uridíndifosfát glukuronyltransferázy (UGT1A9). Pri porovnaní výskytu prípadov odvrhnutia transplantátu, výskytu prípadov straty štepu alebo profilov nežiaducich udalostí medzi pacientmi liečenými mofetil-mykofenolátom, ktorí súbežne užívali telmisartan a tými, ktorí ho súbežne neužívali, sa nepozorovali žiadne klinické dôsledky farmakokinetických liekových interakcií (drug-drug interactions).

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

Perorálne kontraceptíva
Súbežné podávanie mofetil-mykofenolátu neovplyvnilo farmakodynamiku a farmakokinetiku perorálnych kontraceptív v klinicky významnej miere (pozri tiež časť 5.2).

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

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

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

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

<u>Pediatrická populácia</u>

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Možné interakcie

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

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

Gravidita

Mofetil-mykofenolát je kontraindikovaný v priebehu gravidity, s výnimkou prípadu, ak nie je dostupná alternatívna liečba na prevenciu rejekcie transplantátu. Liečba nesmie začať bez preukázania negatívneho výsledku tehotenského testu, aby sa zabránilo náhodnému užívaniu v tehotenstve (pozri časť 4.3).

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

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

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

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

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

- Abnormalita ucha (napr. abnormálne formované alebo nevyvinuté vnútorné ucho), artrézia vonkajšieho zvukovodu (stredné ucho);
- Malformácie tváre ako rázštep pery, rázštep podnebia, mikrognácia (menšia dolná čelusť) a orbitálny hypertelorizmus (nadmerná vzdialenosť očí);
- Malformácie oka (napr. kolobóm);
- Vrodené srdcové poruchy ako napríklad defekt predsieňového a komorového septa;

- Malformácie prstov (napr. polydaktýlia, syndaktýlia);
- Tracheoezofageálne malformácie (napr. atrézia pažeráka);
- Malformácie nervového systému ako sú spina bifida;
- Abnormality obličiek.

Navyše sa objavili ojedinelé hlásenia nasledujúcich malformácií:
- Mikroftalmia;
- Vrodená cysta plexus chorioideus;
- Agenéza septum pellucidum;
- Agenéza čuchového nervu.

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

Dojčenie

Obmedzené údaje preukázali, že kyselina mykofenolová sa vylučuje do ľudského mlieka. Vzhľadom na možnosť závažných nežiaducich účinkov kyseliny mykofenolovej na dojčené deti je tento liek kontraindikovaný u dojčiacich matiek (pozri časť 4.3).

Muži

Dostupné obmedzené množstvo klinických údajov nepoukazuje na zvýšené riziko malformácií alebo potratu po expozícii otca mofetil-mykofenolátu.

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

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

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Mofetil-mykofenolát má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.
Tento liek môže spôsobiť somnolenciu, zmätenosť, závrat, tremor alebo hypotenziu, a preto sa odporúča, aby boli pacienti pri vedení vozidiel alebo obsluhe strojov obozretní.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Medzi najčastejšie a/alebo najzávažnejšie nežiaduce reakcie, ktoré súviseli s podávaním mofetil-mykofenolátu v kombinácii s cyklosporínom a kortikosteroidmi, patrili hnačka (až do 52,6 %), leukopénia (až do 45,8 %), bakteriálne infekcie (až do 39,9 %) a vracanie (až do 39,1 %). Okrem toho existujú dôkazy aj o zvýšenom výskyte niektorých druhov infekčných ochorení (pozri časť 4.4).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

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

Tabuľka 1 Nežiaduce reakcie v štúdiách skúmajúcich liečbu mofetil-mykofenolátom u dospelých a dospievajúcich alebo počas sledovania po uvedení lieku na trh

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

Nežiaduca reakcia (MedDRA) Trieda orgánových systémov	**Pacienti po transplantácii obličky**	**Pacienti po transplantácii pečene**	**Pacienti po transplantácii srdca**
Trombocytopénia	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Poruchy metabolizmu a výživy			
Acidóza	Časté	Časté	Veľmi časté
Hypercholesterolémia	Veľmi časté	Časté	Veľmi časté
Hyperglykémia	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Hyperkaliémia	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Hyperlipidémia	Časté	Časté	Veľmi časté
Hypokalciémia	Časté	Veľmi časté	Časté
Hypokaliémia	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Hypomagneziémia	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Hypofosfatémia	Veľmi časté	Veľmi časté	Časté
Hyperurikémia	Časté	Časté	Veľmi časté
Dna	Časté	Časté	Veľmi časté
Znížená telesná hmotnosť	Časté	Časté	Časté
Psychické poruchy			
Stav zmätenosti	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Depresia	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Nespavosť	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Nepokoj	Menej časté	Časté	Veľmi časté
Úzkosť	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Poruchy myslenia	Menej časté	Časté	Časté
Poruchy nervového systému			
Závrat	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Bolesť hlavy	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Hypertónia	Časté	Časté	Veľmi časté
Parestézia	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Somnolencia	Časté	Časté	Veľmi časté
Tremor	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Kŕče	Časté	Časté	Časté
Dyzgeúzia	Menej časté	Menej časté	Časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			
Tachykardia	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Poruchy ciev			
Hypertenzia	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Hypotenzia	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Lymfokéla	Menej časté	Menej časté	Menej časté
Žilová trombóza	Časté	Časté	Časté
Vazodilatácia	Časté	Časté	Veľmi časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			
Bronchiektázia	Menej časté	Menej časté	Menej časté
Kašeľ	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Dyspnoe	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Intersticiálna pľúcna choroba	Menej časté	Veľmi zriedkavé	Veľmi zriedkavé

Nežiaduca reakcia (MedDRA) Trieda orgánových systémov	Pacienti po transplantácii obličky	Pacienti po transplantácii pečene	Pacienti po transplantácii srdca
Pleurálny výpotok	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Pľúcna fibróza	Veľmi zriedkavé	Menej časté	Menej časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu			
Abdominálna distenzia	Časté	Veľmi časté	Časté
Bolesť brucha	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Kolitída	Časté	Časté	Časté
Zápcha	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Znížená chuť do jedla	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Hnačka	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Dyspepsia	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Ezofagitída	Časté	Časté	Časté
Eruktácia	Menej časté	Menej časté	Časté
Flatulencia	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Gastritída	Časté	Časté	Časté
Gastrointestinálne krvácanie	Časté	Časté	Časté
Gastrointestinálny vred	Časté	Časté	Časté
Hyperplázia gingivy	Časté	Časté	Časté
Ileus	Časté	Časté	Časté
Vredy v ústach	Časté	Časté	Časté
Nauzea	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Pankreatitída	Menej časté	Časté	Menej časté
Stomatitída	Časté	Časté	Časté
Vracanie	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Poruchy imunitného systému			
Hypersenzitivita	Menej časté	Časté	Časté
Anafylaktické reakcie	Neznáme	Neznáme	Neznáme
Hypogamaglobulinémia	Menej časté	Veľmi zriedkavé	Veľmi zriedkavé
Poruchy pečene a žlčových ciest			
Zvýšená hladina alkalickej fosfatázy v krvi	Časté	Časté	Časté
Zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi	Časté	Menej časté	Veľmi časté
Zvýšené hladiny pečeňových enzýmov	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Hepatitída	Časté	Veľmi časté	Menej časté
Hyperbilirubinémia	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Žltačka	Menej časté	Časté	Časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva			
Akné	Časté	Časté	Veľmi časté
Alopécia	Časté	Časté	Časté
Vyrážka	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Hypertrofia kože	Časté	Časté	Veľmi časté
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			
Artralgia	Časté	Časté	Veľmi časté

Nežiaduca reakcia (MedDRA) Trieda orgánových systémov	Pacienti po transplantácii obličky	Pacienti po transplantácii pečene	Pacienti po transplantácii srdca
Svalová slabosť	Časté	Časté	Veľmi časté
Poruchy obličiek a močových ciest			
Zvýšená hladina kreatinínu v krvi	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Zvýšená hladina urey v krvi	Menej časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Hematúria	Veľmi časté	Časté	Časté
Porucha funkcie obličiek	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			
Asténia	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Triaška	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Edém	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Hernia	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Nevoľnosť	Časté	Časté	Časté
Bolesť	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Pyrexia	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Akútny zápalový syndróm spojený s inhibítormi de novo syntézy purínov	Menej časté	Menej časté	Menej časté

Opis vybraných nežiaducich reakcií

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

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

Poruchy krvi a lymfatického systému
Cytopénie vrátane leukopénie, anémie, trombocytopénie a pancytopénie sú známymi rizikami súvisiacimi s mofetil-mykofenolátom a môžu viesť alebo prispieť k výskytu infekcií a hemorágií (pozri časť 4.4). Hlásené boli agranulocytóza a neutropénia; preto sa odporúča pravidelné sledovanie pacientov užívajúcich mofetil-mykofenolát (pozri časť 4.4). U pacientov liečených mofetil-mykofenolátom boli hlásené prípady aplastickej anémie a zlyhania funkcie kostnej drene, z ktorých niektoré boli fatálne.

U pacientov liečených mofetil-mykofenolátom sa objavili prípady čistej aplázie červených krviniek (PRCA) (pozri časť 4.4).

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

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

Hypersenzitivita
Boli hlásené hypersenzitívne reakcie vrátane angioneurotického edému a anafylaktickej reakcie.

Stavy v gravidite, v šestonedelí a v perinatálnom období
U pacientok vystavených pôsobeniu mofetil-mykofenolátu boli hlásené prípady spontánnych potratov, prevažne v prvom trimestri, pozri časť 4.6.

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

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína
U pacientov liečených mofetil-mykofenolátom v kombinácii s inými imunosupresívami boli hlásené izolované prípady intersticiálnej pľúcnej choroby a pľúcnej fibrózy, niektoré boli fatálne. U detí a dospelých boli hlásené aj prípady bronchiektázií.

Poruchy imunitného systému
U pacientov liečených mofetil-mykofenolátom v kombinácii s inými imunosupresívami bola hlásená hypogamaglobulinémia.

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

Akútny zápalový syndróm spojený s inhibítormi de novo syntézy purínov bol popísaný zo skúseností po uvedení lieku na trh ako paradoxná prozápalová reakcia súvisiaca s mofetil-mykofenolátom a kyselinou mykofenolovou, charakterizovaná horúčkou, artralgiou, artritídou, bolesťou svalov a zvýšenými zápalovými markermi. Prípady z literatúry preukázali rýchle zlepšenie po vysadení lieku.

<u>Osobitné populácie</u>

Pediatrická populácia
Typ a frekvencia nežiaducich reakcií boli hodnotené v dlhodobom klinickom skúšaní, ktorého sa zúčastnilo 33 pediatrických pacientov po transplantácii obličiek, vo veku od 3 rokov do 18 rokov, ktorým bol mofetil-mykofenolát podávaný perorálne v dávke 23 mg/kg dvakrát denne. Celkovo bol bezpečnostný profil u týchto 33 detí a dospievajúcich podobný bezpečnostnému profilu pozorovanému u dospelých príjemcov aloštepov solídnych orgánov.

Podobné zistenia sa pozorovali v ďalšom klinickom skúšaní, ktorého sa zúčastnilo 100 pediatrických pacientov po transplantácii obličiek, vo veku od 1 do 18 rokov. Typ a frekvencia nežiaducich reakcií u pacientov, ktorým bol mofetil-mykofenolát podávaný perorálne v dávke 600 mg/m^2 až 1 g/m^2 dvakrát denne, boli porovnateľné s typom a frekvenciou nežiaducich reakcií pozorovaných u dospelých pacientov, ktorým bol podávaný 1 g mofetil-mykofenolátu dvakrát denne. Súhrn častejšie sa vyskytujúcich nežiaducich reakcií je uvedený nižšie v tabuľke 2.

Tabuľka 2 Súhrn nežiaducich reakcií pozorovaných častejšie v skúšaniach skúmajúcich mofetil-mykofenolát u 100 pediatrických pacientov po transplantácii obličiek (dávkovanie založené na veku/ploche povrchu tela [600 mg/m^2 až 1 g/m^2 dvakrát denne])

Nežiaduca reakcia **(MedDRA)** **Trieda orgánových systémov**	**< 6 rokov (n = 33)**	**6 - 11 rokov (n = 34)**	**12 - 18 rokov (n = 33)**
Infekcie a nákazy	Veľmi časté (48,5 %)	Veľmi časté (44,1 %)	Veľmi časté (51,5 %)
Poruchy krvi a lymfatického systému			
Leukopénia	Veľmi časté (30,3 %)	Veľmi časté (29,4 %)	Veľmi časté (12,1 %)
Anémia	Veľmi časté (51,5 %)	Veľmi časté (32,4 %)	Veľmi časté (27,3 %)
Poruchy gastrointestinálneho traktu			
Hnačka	Veľmi časté (87,9 %)	Veľmi časté (67,6 %)	Veľmi časté (30,3 %)
Vracanie	Veľmi časté (69,7 %)	Veľmi časté (44,1 %)	Veľmi časté (36,4 %)

Na základe obmedzených údajov týkajúcich sa podskupiny pacientov (t. j. 33 zo 100 pacientov) bol vyšší výskyt závažnej hnačky (častá, 9,1 %) a mukokutánna kandidóza (veľmi častá, 21,2 %) u detí mladších ako 6 rokov v porovnaní s kohortou starších pediatrických pacientov, v ktorej neboli hlásené žiadne prípady závažnej hnačky (0,0 %) a mukokutánna kandidoza bola častá (7,5 %).

Posúdenie dostupných údajov z medicínskej literatúry týkajúcich sa pacientov po transplantácii pečene a srdca ukazuje, že typ a frekvencia hlásených nežiaducich reakcií sa zhoduje s typom a frekvenciou nežiaducich reakcíí pozorovaných u pediatrických a dospelých pacientov po transplantácii obličiek.

Veľmi obmedzené údaje z obdobia po uvedení lieku na trh poukazujú na to, že u pacientov mladších ako 6 rokov sa v porovnaní so staršími pacientmi častejšie vyskytujú nasledujúce nežiaduce reakcie (pozri časť 4.4):
- lymfómy a iné nádorové ochorenia, najmä posttransplantačná lymfoproliferatívna porucha u pacientov po transplantácii srdca.
- poruchy krvi a lymfatického systému vrátane anémie a neutropénie u pacientov po transplantácii srdca mladších ako 6 rokov v porovnaní so staršími pacientmi a v porovnaní s pediatrickými pacientmi po transplantácii pečene/obličiek.
- poruchy gastrointestinálneho traktu vrátane hnačky a vracania.

Pacienti po transplantácii obličiek, ktorí sú mladší ako 2 roky, môžu mať vyššie riziko vzniku infekcií a respiračných udalostí v porovnaní so staršími pacientmi. Tieto údaje sa však majú interpretovať obozretne z dôvodu veľmi obmedzeného počtu hlásení z obdobia po uvedení lieku na trh, ktoré sa týkali tých istých pacientov trpiacich viacerými infekciami.

V prípade nežiaducich účinkov môže byť z klinického hľadiska potrebné dočasné zníženie dávky alebo prerušenie liečby.

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

Hlásenia o predávkovaní mofetil-mykofenolátom sa získali z klinických štúdií a počas postmarketingových skúseností. V prevažnej väčšine týchto prípadov buď neboli hlásené žiadne nežiaduce udalosti, alebo nežiaduce udalosti zodpovedali známemu bezpečnostnému profilu lieku a boli úspešne zvládnuté. V rámci postmarketingových skúseností však boli pozorované jednotlivé závažné nežiaduce udalosti vrátane smrteľného prípadu.

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresívne látky, ATC kód: L04AA06

Mechanizmus účinku

Mofetil-mykofenolát je 2-morfolinoetylester MPA. MPA je selektívnym, nekompetitívnym a reverzibilným inhibítorom IMPDH, ktorý inhibuje *de novo* syntézu guanozínových nukleotidov bez inkorporácie do DNA. Vzhľadom na to, že proliferácia T- a B-lymfocytov významne závisí od *de novo* syntézy purínov, zatiaľ čo iné bunkové typy môžu využívať náhradné metabolické dráhy, MPA má silnejšie cytostatické účinky na lymfocyty ako na iné bunkové typy.
Navyše k jeho inhibícii IMPDH a výslednému nedostatku lymfocytov, MPA ovplyvňuje aj kontrolné uzly („checkpointy“) bunkového cyklu, ktoré sú zodpovedné za metabolické programovanie lymfocytov. Preukázalo sa, za použitia ľudských CD4+ T-lymfocytov, že MPA spôsobuje posun transkripčných aktivít v lymfocytoch v smere od proliferatívneho stavu ku katabolickým procesom významným pre metabolizmus a prežívanie, čo vedie k anergickému stavu T-lymfocytov, v dôsledku ktorého tieto bunky nie sú schopné reagovať na svoj špecifický antigén.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

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

Distribúcia

V dôsledku enterohepatálnej recirkulácie sa približne 6 - 12 hodín po podaní lieku pozorujú sekundárne zvýšenia plazmatickej koncentrácie MPA. Pri podaní lieku spoločne s cholestyramínom (4 g trikrát denne) dochádza približne ku 40 % zníženiu AUC MPA, čo poukazuje na významný stupeň enterohepatálnej recirkulácie lieku. Pri klinicky významných koncentráciách je väzba MPA na plazmatický albumín 97 %.
V bezprostrednom posttransplantačnom období (< 40 dní od transplantácie) sú priemerné hodnoty AUC MPA približne o 30 % nižšie a C_{max} približne o 40 % nižšie u pacientov po transplantácii obličiek, srdca a pečene v porovnaní s neskorým posttransplantačným obdobím (3 – 6 mesiacov od transplantácie).

Biotransformácia

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

Eliminácia

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

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

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

Enterohepatálna recirkulácia interferuje s presným stanovením parametrov eliminácie MPA, je možné uviesť iba zdanlivé hodnoty. U zdravých dobrovoľníkov a u pacientov s autoimunitným ochorením sa v uvedenom poradí pozorovali približné hodnoty klírensu 10,6 l/h a 8,27 l/h a hodnota polčasu 17 h. U pacientov, ktorí podstúpili transplantáciu, boli priemerné hodnoty klírensu vyššie (rozmedzie 11,9 - 34,9 l/h) a priemerné hodnoty polčasu kratšie (5 - 11 h), s malým rozdielom medzi pacientmi po transplantácii obličiek, pečene alebo srdca. U jednotlivých pacientov sa tieto parametre eliminácie líšia v závislosti od typu súbežnej liečby inými imunosupresívami, času po transplantácii, plazmatickej koncentrácie albumínu a funkcie obličiek. Tieto faktory vysvetľujú, prečo je pozorovaná znížená expozícia mykofenolátu, keď je mofetil-mykofenolát súbežne podávaný s cyklosporínom (pozri časť 4.5), a prečo má plazmatická koncentrácia tendenciu v priebehu času narastať v porovnaní s hodnotami pozorovanými bezprostredne po transplantácii.

Osobitné populácie

Porucha funkcie obličiek
V štúdii s jednorazovým podaním lieku (6 jedincov/skupina) boli priemerné hodnoty plazmatickej AUC MPA u pacientov so závažnou chronickou poruchou funkcie obličiek (glomerulárna filtrácia < 25 ml/min/1,73 m^2) o 28 – 75 % vyššie ako u normálnych zdravých jedincov alebo jedincov s miernejšou poruchou funkcie obličiek. Priemerná hodnota AUC MPAG bola po jednorazovom podaní lieku jedincom so závažnou poruchou funkcie obličiek 3 – 6 x vyššia ako u jedincov s miernou poruchou funkcie obličiek alebo u normálnych zdravých jedincov. Tento fakt zodpovedá známemu spôsobu vylučovania MPAG obličkami. Štúdie s opakovaným podávaním mofetil-mykofenolátu sa nevykonali u pacientov so závažnou chronickou poruchou funkcie obličiek. Nie sú dostupné údaje o pacientoch po transplantácii srdca alebo pečene so závažnou chronickou poruchou funkcie obličiek.

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

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

Pediatrická populácia
U 33 pediatrických príjemcov obličkového aloštepu bolo zistené, že dávka, pri ktorej sa predpokladá dosiahnutie hodnoty $AUC_{0\text{-}12h}$ MPA najbližšej k cieľovej expozícii 27,2 h mg/l, bola 600 mg/m^2 a že dávky vypočítané na základe odhadovanej BSA znížili interindividuálnu variabilitu (variačný koeficient (coefficient of variation, CV)) asi o 10 %. Preto sa dávkovanie založené na BSA uprednostňuje pred dávkovaním založeným na telesnej hmotnosti.

Farmakokinetické parametre boli hodnotené až u 55 pediatrických pacientov po transplantácii obličiek (vo veku od 1 do 18 rokov), ktorým bol perorálne podávaný mofetil-mykofenolát v dávke 600 mg/m^2 až 1 g/m^2 dvakrát denne. Pri podaní tejto dávky boli dosiahnuté hodnoty AUC MPA podobné ako u dospelých pacientov po transplantácii obličiek, ktorí dostávali mofetil-mykofenolát v dávke 1 g dvakrát denne v bezprostrednom a neskorom posttransplantačnom období, ako je uvedené nižšie v tabuľke 3. Hodnoty AUC MPA v rôznych pediatrických vekových skupinách boli podobné v bezprostrednom a neskorom posttransplantačnom období.

Pokiaľ ide o pediatrických pacientov po transplantácii pečene, otvorená štúdia bezpečnosti, znášanlivosti a farmakokinetiky perorálne podávaného mofetil-mykofenolátu zahŕňala 7 hodnotiteľných pacientov, ktorí dostávali súbežnú liečbu cyklosporínom a kortikosteroidmi. Stanovila sa dávka, pri ktorej sa predpokladá dosiahnutie expozície 58 h mg/l v stabilnom posttransplantačnom období. Priemerná hodnota AUC_{0-12} (± štandardná odchýlka (standard deviation, SD)) (upravená vzhľadom na dávku 600 mg/m^2) bola 47,0 ± 21,8 h mg/l, upravená hodnota C_{max} bola 14,5 ± 4,21 mg/l, pričom medián času do dosiahnutia maximálnej koncentrácie bol 0,75 h. Na dosiahnutie cieľovej hodnoty AUC_{0-12} 58 h mg/l v neskorom posttransplantačnom období by preto v tejto skúmanej populácii bola potrebná dávka v rozmedzí 740 - 806 mg/m^2 dvakrát denne.

Porovnanie hodnôt AUC MPA normalizovaných vzhľadom na dávku (do 600 mg/m^2) u 12 pediatrických pacientov (mladších ako 6 rokov) po transplantácii obličiek po 9 mesiacoch od transplantácie s príslušnými hodnotami u 7 pediatrických pacientov po transplantácii pečene [medián veku 17 mesiacov (rozmedzie: 10 - 60 mesiacov v čase zaradenia do štúdie)] po 6 mesiacoch a neskoršej dobe od transplantácie odhalilo, že pri rovnakej dávke boli hodnoty AUC v priemere o 23 % nižšie u pediatrických pacientov po transplantácii pečene v porovnaní s pediatrickými pacientmi po transplantácii obličiek. To sa zhoduje s potrebou vyššieho dávkovania u dospelých pacientov po transplantácii pečene v porovnaní s dospelými pacientmi po transplantácii obličiek, aby sa dosiahla rovnaká expozícia.

U dospelých pacientov po transplantácii, ktorým bola podávaná rovnaká dávka mofetil-mykofenolátu, sa zistila podobná expozícia MPA u pacientov po transplantácii obličiek a pacientov po transplantácii srdca. V súlade so stanovenou podobnosťou expozície MPA medzi pediatrickými pacientmi po transplantácii obličiek a dospelými pacientmi po transplantácii obličiek pri podávaní ich príslušných schválených dávok existujúce údaje umožňujú konštatovať, že expozícia MPA pri podávaní odporúčaných dávok bude podobná u pediatrických pacientov po transplantácii srdca a dospelých pacientov po transplantácii srdca.

Tabuľka 3 Priemerné vypočítané hodnoty FK parametrov MPA podľa veku a času po transplantácii (pacienti po transplantácii obličiek)

Veková skupina (n)		**Upravená C_{max} mg/l[A] priemer ± SD**	**Upravená AUC_{0-12} h·mg/l priemer ± SD (IS)[A]**
7. deň			
< 6 r.	(17)	13,2 ± 7,16	27,4 ± 9,54 (22,8 - 31,9)
6 - < 12 r.	(16)	13,1 ± 6,30	33,2 ± 12,1 (27,3 - 39,2)
12 - 18 r.	(21)	11,7 ± 10,7	26,3 ± 9,14 (22,3 - 30,3)[D]
p-hodnota[B]		-	-
< 2 r.[C]	*(6)*	*10,3 ± 5,80*	*22,5 ± 6,68 (17,2 - 27,8)*
> 18 r.	(141)		27,2 ± 11,6
3. mesiac			
< 6 r.	(15)	22,7 ± 10,1	49,7 ± 18,2
6 - < 12 r.	(14)[E]	27,8 ± 14,3	61,9 ± 19,6
12 - 18 r.	(17)	17,9 ± 9,57	53,6 ± 20,2[F]
p-hodnota[B]		-	-
< 2 r.[C]	*(4)*	*23,8 ± 13,4*	*47,4 ± 14,7*
> 18 r.	(104)		50,3 ± 23,1

Veková skupina (n)		Upravená C_{max} mg/l[A] priemer ± SD	Upravená AUC_{0-12} h·mg/l priemer ± SD (IS)[A]
9. mesiac			
< 6 r.	(12)	30,4 ± 9,16	60,9 ± 10,7
6 - < 12 r.	(11)	29,2 ± 12,6	66,8 ± 21,2
12 - 18 r.	(14)	18,1 ± 7,29	56,7 ± 14,0
p-hodnota[B]		0,004	-
< 2 r.[C]	*(4)*	*25,6 ± 4,25*	*55,8 ± 11,6*
>18 r.	(70)		53,5 ± 18,3

AUC_{0-12h} = plocha pod časovou krivkou plazmatickej koncentrácie od času 0 h do času 12 h; IS = interval spoľahlivosti; C_{max} = maximálna koncentrácia; MPA = kyselina mykofenolová; SD = štandardná odchýlka (standard deviation); n = počet pacientov; r = rok.

[A] V pediatrických vekových skupinách sú C_{max} a AUC_{0-12h} upravené vzhľadom na dávku 600 mg/m^2 (95 % intervaly spoľahlivosti (IS) iba pre AUC_{0-12h} na 7. deň); v skupine dospelých je AUC_{0-12h} upravená vzhľadom na dávku 1 g.
[B] p-hodnota predstavuje kombinované p-hodnoty pre tri hlavné pediatrické vekové skupiny a je uvedená, iba ak je významná ($p < 0,05$).
[C] Skupina < 2-ročných je podskupina skupiny < 6-ročných: neboli vykonané žiadne štatistické porovnania.
[D] n = 20.
[E] Údaje pre jedného pacienta neboli dostupné z dôvodu chyby pri odbere vzorky.
[F] n = 16.

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

Pacienti užívajúci perorálne kontraceptíva
Štúdia súčasného podávania mofetil-mykofenolátu (1 g dvakrát denne) a kombinovaných perorálnych kontraceptív obsahujúcich etinylestradiol (0,02 mg až 0,04 mg) a levonorgestrel (0,05 mg až 0,20 mg), desogestrel (0,15 mg) alebo gestodén (0,05 až 0,10 mg) vykonaná u 18 žien (ktoré nepodstúpili transplantáciu a neužívali iné imunosupresíva) počas 3 po sebe nasledujúcich menštruačných cyklov, neukázala žiadny klinicky relevantný vplyv mofetil-mykofenolátu na zabránenie ovulácie perorálnymi kontraceptívami. Sérové hladiny LH, FSH a progesterónu neboli signifikantne ovplyvnené. Súbežné podávanie mofetil-mykofenolátu neovplyvnilo farmakokinetiku perorálnych kontraceptív v klinicky významnej miere (pozri tiež časť 4.5).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

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

V štúdiách na potkanoch a králikoch zameraných na teratogénnosť lieku boli opísané prípady resorpcie a malformácií plodu, ktoré sa vyskytli u potkanov po podaní dávky 6 mg/kg/deň (vrátane anoftalmie, agnácie a hydrocefalu) a u králikov po podaní dávky 90 mg/kg/deň (vrátane anomálií kardiovaskulárneho systému a obličiek ako je ektópia srdca, ektópia obličiek, diafragmatická a umbilikálna hernia), pričom u matky sa nezistili žiadne známky toxicity. Systémová expozícia pri tejto

dávke je približne rovnaká alebo nižšia ako 0,5-násobok klinickej expozície pri odporúčanom klinickom dávkovaní 2 g/deň u pacientov po transplantácii obličiek a približne 0,3-násobok klinickej expozície pri odporúčanom klinickom dávkovaní 3 g/deň u pacientov po transplantácii srdca (pozri časť 4.6).

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

Hodnotenie environmentálneho rizika (ERA)

Štúdie zamerané na hodnotenie environmentálneho rizika ukázali, že liečivo MPA môže predstavovať riziko pre podzemnú vodu prostredníctvom brehovej infiltrácie.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

CellCept kapsuly

predželatínovaný kukuričný škrob
sodná soľ kroskarmelózy
povidón (K-90)
stearát horečnatý

Obal kapsuly

želatína
indigokarmín (E132)
žltý oxid železitý (E172)
červený oxid železitý (E172)
oxid titaničitý (E171)
čierny oxid železitý (E172)
hydroxid draselný
šelak.

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

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

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistrové pretlačovacie pásy z PVC/hliníkovej fólie.

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

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Tento liek môže predstavovať riziko pre životné prostredie (pozri časť 5.3). Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

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

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

1. NÁZOV LIEKU

CellCept 500 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 500 mg mofetil-mykofenolátu (vo forme hydrochloridu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na koncentrát na infúzny roztok

Biely až takmer biely prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

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

Dávkovanie

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

Dospelí

Transplantácia obličiek
Odporúčané dávkovanie infúzneho roztoku mofetil-mykofenolátu u pacientov po transplantácii obličiek je 1 g podávaný dvakrát denne (2 g denná dávka).

Transplantácia pečene
Odporúčané dávkovanie infúzneho roztoku mofetil-mykofenolátu u pacientov po transplantácii pečene je 1 g podávaný dvakrát denne (2 g denná dávka). Intravenózny mofetil-mykofenolát sa má podávať prvé 4 dni po transplantácii pečene, perorálne podávanie mofetil-mykofenolátu sa zahajuje hneď potom, ako to môže byť pacientom tolerované. Odporúčaná perorálna dávka u pacientov po transplantácii pečene je 1,5 g podávaná dvakrát denne (3 g denná dávka).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť infúzneho roztoku mofetil-mykofenolátu neboli stanovené u pediatrických pacientov. K dispozícii nie sú žiadne farmakokinetické údaje o infúznom roztoku mofetil-mykofenolátu týkajúce sa pacientov po transplantácii obličiek a pečene. Pre pediatrické indikácie sú preto určené iba perorálne liekové formy z produktového radu mofetil-mykofenolátu.

Použitie u osobitnej populácie

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

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

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

Terapia počas rejekčných stavov

Dospelí
Kyselina mykofenolová (MPA) je aktívnym metabolitom mofetil-mykofenolátu. Rejekcia obličkového štepu nespôsobuje zmeny vo farmakokinetike MPA; nevyžaduje si zníženie dávky alebo prerušenie liečby. Nie sú dostupné žiadne farmakokinetické údaje počas odvrhnutia transplantátu pečene.

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

Spôsob podávania

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

Opatrenia pred zaobchádzaním alebo podaním lieku
Vzhľadom na dokázané teratogénne účinky mofetil-mykofenolátu u potkanov a zajacov, zabráňte priamemu kontaktu suchého prášku alebo pripraveného roztoku mofetil-mykofenolátu 500 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok s kožou alebo sliznicami. V prípade takého kontaktu postihnuté miesto dôkladne umyte mydlom a vodou; ak sa liek dostane do očí, je potrebné si ich vypláchnuť pod tečúcou vodou.

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

4.3 Kontraindikácie

- CellCept sa nesmie používať u pacientov so známou precitlivenosťou na mofetil-mykofenolát, na kyselinu mykofenolovú alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1. Boli pozorované hypersenzitívne reakcie na tento liek (pozri časť 4.8).

- Tento liek sa nesmie podávať pacientom, ktorí sú alergickí na polysorbát 80.

- Tento liek nesmú používať ženy vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú vysoko účinné antikoncepčné metódy (pozri časť 4.6).

- Liečba sa nesmie začať u žien vo fertilnom veku bez potvrdeného výsledku tehotenského testu, ktorý by vylúčil náhodné užívanie počas gravidity (pozri časť 4.6).

- Tento liek sa nesmie používať v tehotenstve, iba ak neexistuje vhodná alternatívna liečba na prevenciu odvrhnutia transplantátu (pozri časť 4.6.).

- Tento liek sa nesmie používať u žien, ktoré dojčia (pozri časť 4.6.)

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Novotvary

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

Infekcie

Pacienti liečení imunosupresívami vrátane mofetil-mykofenolátu majú zvýšené riziko oportúnnych infekcií (bakteriálnych, hubových, vírusových a protozoálnych), fatálnych infekcií a sepsy (pozri časť 4.8). Medzi tieto infekcie patria pôvodne latentné reaktivované vírusové infekcie, ako je napr. reaktivovaná vírusová hepatitída typu B alebo typu C a infekcie spôsobené polyomavírusmi (nefropatia súvisiaca s BK vírusom, progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML) súvisiaca s JC vírusom). U pacientov nosičov liečených imunosupresívami boli hlásené prípady hepatitídy typu B alebo hepatitídy typu C. Tieto infekcie sú často spojené s vysokou imunosupresívnou záťažou a môžu viesť k vážnym alebo fatálnym stavom, ktoré majú lekári zohľadniť v diferenciálnej diagnóze u imunosupresívnych pacientov so zhoršenou funkciou obličiek alebo neurologickými príznakmi. Kyselina mykofenolová má cytostatický účinok na B- a T-lymfocyty, preto môže dôjsť k zhoršeniu závažnosti ochorenia COVID-19 a má sa zvážiť vhodný klinický postup.

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

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

Krv a imunitný systém

Pacienti liečení mofetil-mykofenolátom musia byť sledovaní z hľadiska možného vzniku neutropénie, ktorá môže mať súvislosť so samotnou liečbou, inými súčasne podávanými liekmi, vírusovými infekciami alebo kombináciou uvedených prípadov. U pacientov liečených mofetil-mykofenolátom sa musí vyšetrovať úplný krvný obraz týždenne počas prvého mesiaca, dvakrát mesačne počas druhého a tretieho mesiaca liečby a potom v mesačných intervaloch počas prvého roka liečby. Ak sa vyvinie neutropénia (absolútny počet neutrofilov < 1,3 x 10^3/µl), je vhodné prerušiť alebo ukončiť terapiu mofetil-mykofenolátom.

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

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

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

Gastrointestinálny trakt

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

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

Interakcie

Opatrnosť je potrebná pri zmene kombinovanej liečby z režimov obsahujúcich imunosupresíva, ktoré interferujú s enterohepatálnou recirkuláciou MPA, napr. cyklosporín, na imunosupresíva bez tohto vplyvu, napr. takrolimus, sirolimus, belatacept, alebo pri opačnej zmene, pretože to môže viesť k zmenám v expozícii MPA. Liečivá z iných skupín, ktoré interferujú s enterohepatálnym obehom MPA (napr. cholestyramín, antibiotiká) sa majú používať opatrne z dôvodu ich potenciálu znižovať plazmatické hladiny mykofenolátu a jeho účinnosť (pozri tiež časť 4.5). Po intravenóznom podaní mofetil-mykofenolátu sa očakáva istá miera enterohepatálnej recirkulácie.

Mofetil-mykofenolát sa neodporúča podávať súčasne s azatioprínom, pretože uvedená kombinácia nebola preskúmaná.

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

Monitoring terapeutického účinku

Pri zmene liečby (napr. z cyklosporínu na takrolimus alebo opačne) je u pacientov s vysokým imunologickým rizikom (napr. riziko rejekcie, liečba antibiotikami, pridanie alebo vysadenie

interagujúceho lieku) vhodné sledovať terapeutický účinok MPA, alebo sa má zabezpečiť adekvátna imunosupresívna liečba.

Osobitné populácie

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

Teratogénne účinky

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

Antikoncepcia (pozri časť 4.6)

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

Odporúčanie týkajúce sa antikoncepcie u mužov, pozri časť 4.6.

Edukačné materiály

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

Dodatočné opatrenia

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

Obsah polysorbátu

Tento liek obsahuje 25 mg polysorbátu 80 v každej injekčnej liekovke. Polysorbáty môžu spôsobiť alergické reakcie.

Obsah sodíka

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Aciklovir

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

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

Lieky interferujúce s enterohepatálnou recirkuláciou sa musia podávať opatrne, nakoľko môžu znižovať účinnosť mofetil-mykofenolátu.

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

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

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

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

Norfloxacín a metronidazol
U zdravých dobrovoľníkov sa nepozorovala žiadna signifikantná interakcia, keď sa mofetil-mykofenolát podával súbežne s norfloxacínom alebo s metronidazolom samostatne. Naproti tomu, kombinácia norfloxacínu a metronidazolu po jednorazovej dávke mofetil-mykofenolátu znížila expozíciu MPA približne o 30 %.

Trimetoprim/sulfametoxazol
Nebol pozorovaný žiadny vplyv na biologickú dostupnosť MPA.

Lieky, ktoré ovplyvňujú glukuronidáciu (napríklad isavukonazol, telmisartan)

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

Isavukonazol
Počas súbežného podávania isavukonazolu sa pozorovalo zvýšenie expozície ($AUC_{0-\infty}$) MPA o 35 %.

Telmisartan
Súbežné podávanie telmisartanu a mofetil-mykofenolátu viedlo k približne 30 % zníženiu koncentrácií MPA. Telmisartan mení elimináciu MPA zosilnením expresie PPAR gama (gama receptor aktivovaný proliferátorom peroxizómu), čo následne vedie k zosilneniu expresie a aktivity izoformy 1A9 uridíndifosfát glukuronyltransferázy (UGT1A9). Pri porovnaní výskytu prípadov odvrhnutia transplantátu, výskytu prípadov straty štepu alebo profilov nežiaducich udalostí medzi pacientmi liečenými mofetil-mykofenolátom, ktorí súbežne užívali telmisartan a tými, ktorí ho súbežne neužívali, sa nepozorovali žiadne klinické dôsledky farmakokinetických liekových interakcií (drug-drug interactions).

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

Perorálne kontraceptíva
Súbežné podávanie mofetil-mykofenolátu neovplyvnilo farmakodynamiku a farmakokinetiku perorálnych kontraceptív v klinicky významnej miere (pozri tiež časť 5.2).

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

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

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

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

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Možné interakcie

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

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

Gravidita

Mofetil-mykofenolát je kontraindikovaný v priebehu gravidity, s výnimkou prípadu, ak nie je dostupná alternatívna liečba na prevenciu rejekcie transplantátu. Liečba nesmie začať bez preukázania negatívneho výsledku tehotenského testu, aby sa zabránilo náhodnému užívaniu v tehotenstve (pozri časť 4.3).

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

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

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

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

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

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

Navyše sa objavili ojedinelé hlásenia nasledujúcich malformácií:
- Mikroftalmia;
- Vrodená cysta plexus chorioideus;
- Agenéza septum pellucidum;
- Agenéza čuchového nervu.

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

Dojčenie

Obmedzené údaje preukázali, že kyselina mykofenolová sa vylučuje do ľudského mlieka. Vzhľadom na možnosť závažných nežiaducich účinkov kyseliny mykofenolovej na dojčené deti je tento liek kontraindikovaný u dojčiacich matiek (pozri časť 4.3).

Muži

Dostupné obmedzené množstvo klinických údajov nepoukazuje na zvýšené riziko malformácií alebo potratu po expozícii otca mofetil-mykofenolátu.

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

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

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Mofetil-mykofenolát má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Tento liek môže spôsobiť somnolenciu, zmätenosť, závrat, tremor alebo hypotenziu, a preto sa odporúča, aby boli pacienti pri vedení vozidiel alebo obsluhe strojov obozretní.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Medzi najčastejšie a/alebo najzávažnejšie nežiaduce reakcie, ktoré súviseli s podávaním mofetil-mykofenolátu v kombinácii s cyklosporínom a kortikosteroidmi, patrili hnačka (až do 52,6 %), leukopénia (až do 45,8 %), bakteriálne infekcie (až do 39,9 %) a vracanie (až do 39,1 %). Okrem toho existujú dôkazy aj o zvýšenom výskyte niektorých druhov infekčných ochorení (pozri časť 4.4).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

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

Tabuľka 1 Nežiaduce reakcie v štúdiách skúmajúcich liečbu mofetil-mykofenolátom u dospelých a dospievajúcich alebo počas sledovania po uvedení lieku na trh

Nežiaduca reakcia (MedDRA) Trieda orgánových systémov	**Pacienti po transplantácii obličky**	**Pacienti po transplantácii pečene**
	Frekvencia	Frekvencia
Infekcie a nákazy		
Bakteriálne infekcie	Veľmi časté	Veľmi časté
Hubové infekcie	Časté	Veľmi časté
Protozoálne infekcie	Menej časté	Menej časté
Vírusové infekcie	Veľmi časté	Veľmi časté
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)		
Benígny kožný nádor	Časté	Časté
Lymfóm	Menej časté	Menej časté

Nežiaduca reakcia (MedDRA) Trieda orgánových systémov	**Pacienti po transplantácii obličky**	**Pacienti po transplantácii pečene**
Lymfoproliferatívna porucha	Menej časté	Menej časté
Novotvar	Časté	Časté
Rakovina kože	Časté	Menej časté
Poruchy krvi a lymfatického systému		
Anémia	Veľmi časté	Veľmi časté
Čistá aplázia červených krviniek	Menej časté	Menej časté
Zlyhanie funkcie kostnej drene	Menej časté	Menej časté
Ekchymóza	Časté	Časté
Leukocytóza	Časté	Veľmi časté
Leukopénia	Veľmi časté	Veľmi časté
Pancytopénia	Časté	Časté
Pseudolymfóm	Menej časté	Menej časté
Trombocytopénia	Časté	Veľmi časté
Poruchy metabolizmu a výživy		
Acidóza	Časté	Časté
Hypercholesterolémia	Veľmi časté	Časté
Hyperglykémia	Časté	Veľmi časté
Hyperkaliémia	Časté	Veľmi časté
Hyperlipidémia	Časté	Časté
Hypokalciémia	Časté	Veľmi časté
Hypokaliémia	Časté	Veľmi časté
Hypomagneziémia	Časté	Veľmi časté
Hypofosfatémia	Veľmi časté	Veľmi časté
Hyperurikémia	Časté	Časté
Dna	Časté	Časté
Znížená telesná hmotnosť	Časté	Časté
Psychické poruchy		
Stav zmätenosti	Časté	Veľmi časté
Depresia	Časté	Veľmi časté
Nespavosť	Časté	Veľmi časté
Nepokoj	Menej časté	Časté
Úzkosť	Časté	Veľmi časté
Poruchy myslenia	Menej časté	Časté
Poruchy nervového systému		
Závrat	Časté	Veľmi časté
Bolesť hlavy	Veľmi časté	Veľmi časté
Hypertónia	Časté	Časté
Parestézia	Časté	Veľmi časté
Somnolencia	Časté	Časté
Tremor	Časté	Veľmi časté
Kŕče	Časté	Časté
Dyzgeúzia	Menej časté	Menej časté

Nežiaduca reakcia (MedDRA) Trieda orgánových systémov	**Pacienti po transplantácii obličky**	**Pacienti po transplantácii pečene**
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		
Tachykardia	Časté	Veľmi časté
Poruchy ciev		
Hypertenzia	Veľmi časté	Veľmi časté
Hypotenzia	Časté	Veľmi časté
Lymfokéla	Menej časté	Menej časté
Žilová trombóza	Časté	Časté
Vazodilatácia	Časté	Časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		
Bronchiektázia	Menej časté	Menej časté
Kašeľ	Veľmi časté	Veľmi časté
Dyspnoe	Veľmi časté	Veľmi časté
Intersticiálna pľúcna choroba	Menej časté	Veľmi zriedkavé
Pleurálny výpotok	Časté	Veľmi časté
Pľúcna fibróza	Veľmi zriedkavé	Menej časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu		
Abdominálna distenzia	Časté	Veľmi časté
Bolesť brucha	Veľmi časté	Veľmi časté
Kolitída	Časté	Časté
Zápcha	Veľmi časté	Veľmi časté
Znížená chuť do jedla	Časté	Veľmi časté
Hnačka	Veľmi časté	Veľmi časté
Dyspepsia	Veľmi časté	Veľmi časté
Ezofagitída	Časté	Časté
Eruktácia	Menej časté	Menej časté
Flatulencia	Časté	Veľmi časté
Gastritída	Časté	Časté
Gastrointestinálne krvácanie	Časté	Časté
Gastrointestinálny vred	Časté	Časté
Hyperplázia gingivy	Časté	Časté
Ileus	Časté	Časté
Vredy v ústach	Časté	Časté
Nauzea	Veľmi časté	Veľmi časté
Pankreatitída	Menej časté	Časté
Stomatitída	Časté	Časté
Vracanie	Veľmi časté	Veľmi časté
Poruchy imunitného systému		
Hypersenzitivita	Menej časté	Časté
Anafylaktické reakcie	Neznáme	Neznáme
Hypogamaglobulinémia	Menej časté	Veľmi zriedkavé

Nežiaduca reakcia (MedDRA) Trieda orgánových systémov	**Pacienti po transplantácii obličky**	**Pacienti po transplantácii pečene**
Poruchy pečene a žlčových ciest		
Zvýšená hladina alkalickej fosfatázy v krvi	Časté	Časté
Zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi	Časté	Menej časté
Zvýšené hladiny pečeňových enzýmov	Časté	Veľmi časté
Hepatitída	Časté	Veľmi časté
Hyperbilirubinémia	Časté	Veľmi časté
Žltačka	Menej časté	Časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva		
Akné	Časté	Časté
Alopécia	Časté	Časté
Vyrážka	Časté	Veľmi časté
Hypertrofia kože	Časté	Časté
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		
Artralgia	Časté	Časté
Svalová slabosť	Časté	Časté
Poruchy obličiek a močových ciest		
Zvýšená hladina kreatinínu v krvi	Časté	Veľmi časté
Zvýšená hladina urey v krvi	Menej časté	Veľmi časté
Hematúria	Veľmi časté	Časté
Porucha funkcie obličiek	Časté	Veľmi časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		
Asténia	Veľmi časté	Veľmi časté
Triaška	Časté	Veľmi časté
Edém	Veľmi časté	Veľmi časté
Hernia	Časté	Veľmi časté
Nevoľnosť	Časté	Časté
Bolesť	Časté	Veľmi časté
Pyrexia	Veľmi časté	Veľmi časté
Akútny zápalový syndróm spojený s inhibítormi de novo syntézy purínov	Menej časté	Menej časté

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

Opis vybraných nežiaducich reakcií

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

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

Poruchy krvi a lymfatického systému
Cytopénie vrátane leukopénie, anémie, trombocytopénie a pancytopénie sú známymi rizikami súvisiacimi s mofetil-mykofenolátom a môžu viesť alebo prispieť k výskytu infekcií a hemorágií (pozri časť 4.4). Hlásené boli agranulocytóza a neutropénia; preto sa odporúča pravidelné sledovanie pacientov užívajúcich mofetil-mykofenolát (pozri časť 4.4). U pacientov liečených CellCeptom boli hlásené prípady aplastickej anémie a zlyhania funkcie kostnej drene, z ktorých niektoré boli fatálne.

U pacientov liečených mofetil-mykofenolátom sa objavili prípady čistej aplázie červených krviniek (PRCA) (pozri časť 4.4).

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

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

Hypersenzitivita
Boli hlásené hypersenzitívne reakcie vrátane angioneurotického edému a anafylaktickej reakcie.

Stavy v gravidite, v šestonedelí a v perinatálnom období
U pacientok vystavených pôsobeniu mofetil-mykofenolátu boli hlásené prípady spontánnych potratov, prevažne v prvom trimestri, pozri časť 4.6.

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

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína
U pacientov liečených mofetil-mykofenolátom v kombinácii s inými imunosupresívami boli hlásené izolované prípady intersticiálnej pľúcnej choroby a pľúcnej fibrózy, niektoré boli fatálne. U detí a dospelých boli hlásené aj prípady bronchiektázií.

Poruchy imunitného systému
U pacientov liečených mofetil-mykofenolátom v kombinácii s inými imunosupresívami bola hlásená hypogamaglobulinémia.

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

Akútny zápalový syndróm spojený s inhibítormi de novo syntézy purínov bol popísaný zo skúseností po uvedení lieku na trh ako paradoxná prozápalová reakcia súvisiaca s mofetil-mykofenolátom a kyselinou mykofenolovou, charakterizovaná horúčkou, artralgiou, artritídou, bolesťou svalov a zvýšenými zápalovými markermi. Prípady z literatúry preukázali rýchle zlepšenie po vysadení lieku.

Osobitné populácie

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

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

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresívne látky, ATC kód: L04AA06

Mechanizmus účinku

Mofetil-mykofenolát je 2-morfolinoetylester MPA. MPA je selektívnym, nekompetitívnym a reverzibilným inhibítorom IMPDH, ktorý inhibuje *de novo* syntézu guanozínových nukleotidov bez inkorporácie do DNA. Vzhľadom na to, že proliferácia T- a B-lymfocytov významne závisí od *de novo* syntézy purínov, zatiaľ čo iné bunkové typy môžu využívať náhradné metabolické dráhy, MPA má silnejšie cytostatické účinky na lymfocyty ako na iné bunkové typy.
Navyše k jeho inhibícii IMPDH a výslednému nedostatku lymfocytov, MPA ovplyvňuje aj kontrolné uzly („checkpointy“) bunkového cyklu, ktoré sú zodpovedné za metabolické programovanie lymfocytov. Preukázalo sa, za použitia ľudských CD4+ T-lymfocytov, že MPA spôsobuje posun transkripčných aktivít v lymfocytoch v smere od proliferatívneho stavu ku katabolickým procesom významným pre metabolizmus a prežívanie, čo vedie k anergickému stavu T-lymfocytov, v dôsledku ktorého tieto bunky nie sú schopné reagovať na svoj špecifický antigén.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribúcia

Po intravenóznom podaní sa mofetil-mykofenolát rýchlo a úplne metabolizuje na aktívny metabolit MPA. Východiskovú látku mofetil-mykofenolát je možné namerať v systémovej cirkulácii počas intravenóznej infúzie. Pri klinicky významných koncentráciách je väzba MPA na plazmatický albumín 97 %.
V dôsledku enterohepatálnej recirkulácie sa približne 6 – 12 hodín po podaní lieku pozorujú sekundárne zvýšenia plazmatickej koncentrácie MPA. Pri podaní lieku spoločne s cholestyramínom (4 g trikrát denne) dochádza približne ku 40 % zníženiu AUC MPA, čo poukazuje na významný stupeň enterohepatálnej recirkulácie lieku.
V bezprostrednom posttransplantačnom období (< 40 dní od transplantácie) sú priemerné hodnoty AUC MPA približne o 30 % nižšie a C_{max} približne o 40 % nižšie u pacientov po transplantácii obličiek, srdca a pečene v porovnaní s neskorým posttransplantačným obdobím (3 – 6 mesiacov od transplantácie).

Biotransformácia

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

Eliminácia

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

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

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

Enterohepatálna recirkulácia interferuje s presným stanovením parametrov eliminácie MPA, je možné uviesť iba zdanlivé hodnoty. U zdravých dobrovoľníkov a u pacientov s autoimunitným ochorením sa v uvedenom poradí pozorovali približné hodnoty klírensu 10,6 l/h a 8,27 l/h a hodnota polčasu 17 h. U pacientov, ktorí podstúpili transplantáciu, boli priemerné hodnoty klírensu vyššie (rozmedzie 11,9 - 34,9 l/h) a priemerné hodnoty polčasu kratšie (5 - 11 h), s malým rozdielom medzi pacientmi po transplantácii obličiek, pečene alebo srdca. U jednotlivých pacientov sa tieto parametre eliminácie líšia v závislosti od typu súbežnej liečby inými imunosupresívami, času po transplantácii, plazmatickej koncentrácie albumínu a funkcie obličiek. Tieto faktory vysvetľujú, prečo je pozorovaná znížená expozícia mykofenolátu, keď je mofetil-mykofenolát súbežne podávaný s cyklosporínom (pozri časť 4.5), a prečo má plazmatická koncentrácia tendenciu v priebehu času narastať v porovnaní s hodnotami pozorovanými bezprostredne po transplantácii.

Ekvivalent s perorálnymi liekovými formami

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

Osobitné populácie

Porucha funkcie obličiek
V štúdii s jednorazovým podaním lieku (6 jedincov/skupina) boli priemerné hodnoty plazmatickej AUC MPA u pacientov so závažnou chronickou poruchou funkcie obličiek (glomerulárna filtrácia < 25 ml/min/1,73 m^2) o 28 – 75 % vyššie ako u normálnych zdravých jedincov alebo jedincov s miernejšou poruchou funkcie obličiek. Priemerná hodnota AUC MPAG bola po jednorazovom podaní lieku jedincom so závažnou poruchou funkcie obličiek 3 – 6 x vyššia ako u jedincov s miernou poruchou funkcie obličiek alebo u normálnych zdravých jedincov. Tento fakt zodpovedá známemu spôsobu vylučovania MPAG obličkami. Štúdie s opakovaným podávaním mofetil-mykofenolátu sa nevykonali u pacientov so závažnou chronickou poruchou funkcie obličiek. Nie sú dostupné údaje o pacientoch po transplantácii pečene so závažnou chronickou poruchou funkcie obličiek.

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

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

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

Pacienti užívajúci perorálne kontraceptíva
Štúdia súčasného podávania mofetil-mykofenolátu (1 g dvakrát denne) a kombinovaných perorálnych kontraceptív obsahujúcich etinylestradiol (0,02 mg až 0,04 mg) a levonorgestrel (0,05 mg až 0,20 mg), desogestrel (0,15 mg) alebo gestodén (0,05 až 0,10 mg) vykonaná u 18 žien (ktoré nepodstúpili transplantáciu a neužívali iné imunosupresíva) počas 3 po sebe nasledujúcich menštruačných cyklov, neukázala žiadny klinicky relevantný vplyv mofetil-mykofenolátu na zabránenie ovulácie perorálnymi kontraceptívami. Sérové hladiny LH, FSH a progesterónu neboli signifikantne ovplyvnené. Súbežné podávanie mofetil-mykofenolátu neovplyvnilo farmakokinetiku perorálnych kontraceptív v klinicky významnej miere (pozri tiež časť 4.5).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

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

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

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

<u>Hodnotenie environmentálneho rizika (ERA)</u>

Štúdie zamerané na hodnotenie environmentálneho rizika ukázali, že liečivo MPA môže predstavovať riziko pre podzemnú vodu prostredníctvom brehovej infiltrácie.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

CellCept 500 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok

polysorbát 80
kyselina citrónová
kyselina chlorovodíková
chlorid sodný.

6.2 Inkompatibility

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

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

6.3 Čas použiteľnosti

Prášok na koncentrát na infúzny roztok:

3 roky.

Rekonštituovaný roztok a infúzny roztok:

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

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Prášok na koncentrát na infúzny roztok :

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Rekonštituovaný roztok a infúzny roztok:

Uchovávajte pri teplote 15 – 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

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

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Príprava infúzneho roztoku (6 mg/ml)

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

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

Krok 1

a. Na prípravu každej 1 g dávky sa používajú dve injekčné liekovky CellCept 500 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok. Obsah každej injekčnej liekovky rozpustite pridaním 14 ml 5 % glukózy na intravenóznu infúziu.

b. Injekčnou liekovkou jemne zatraste, aby sa liek rozpustil. Výsledný roztok má žltú farbu.

c. Pred ďalším riedením skontrolujte výsledný roztok , či nemá inú farbu a či neobsahuje pevné častice. Ak spozorujete, že roztok obsahuje pevné častice alebo má inú farbu, injekčnú liekovku zlikvidujte.

Krok 2

a. Ďalej zrieďte obsah dvoch injekčných liekoviek s rekonštituovaným práškom (približne 2 x 15 ml) do 140 ml 5 % glukózy na intravenóznu infúziu. Výsledná koncentrácia roztoku je 6 mg/ml mofetil-mykofenolátu.

b. Skontrolujte infúzny roztok, či nemá inú farbu a či neobsahuje pevné častice. Ak spozorujete, že roztok obsahuje pevné častice alebo má inú farbu, injekčnú liekovku zlikvidujte.

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

Tento liek môže predstavovať riziko pre životné prostredie (pozri časť 5.3). Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

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

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

1. NÁZOV LIEKU

CellCept 1 g/5 ml prášok na perorálnu suspenziu

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na perorálnu suspenziu

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

CellCept 1 g/5 ml prášok na perorálnu suspenziu je indikovaný v kombinácii s cyklosporínom a kortikosteroidmi na prevenciu akútneho odvrhnutia transplantátu u dospelých a pediatrických (vo veku od 1 do 18 rokov) pacientov po alogénnej transplantácii obličiek, srdca alebo pečene.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

Dávkovanie

Dospelí

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

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

Transplantácia pečene
Liečba intravenóznym mofetil-mykofenolátom sa má podávať prvé 4 dni po transplantácii pečene, perorálne podávanie mofetil-mykofenolátu sa zahajuje hneď potom, ako to môže byť pacientom tolerované. Odporúčané perorálne dávkovanie u pacientov po transplantácii pečene je 1,5 g podávaných dvakrát denne (3 g denná dávka).

Pediatrická populácia (od 1 do 18 rokov)

Informácie o pediatrickom dávkovaní v tejto časti platia pre všetky perorálne liekové formy, ktoré sú dostupné pre lieky s obsahom mofetil-mykofenolátu. Rôzne perorálne liekové formy sa nemajú navzájom nahrádzať bez klinického dohľadu.

Odporúčaná začiatočná dávka mofetil-mykofenolátu pre pediatrických pacientov po transplantácii obličiek, srdca a pečene je 600 mg/m^2 (plochy povrchu tela (body surface area, BSA)) podávaných

perorálne dvakrát denne (začiatočná celková denná dávka nemá prekročiť 2 g alebo 10 ml perorálnej suspenzie).

Dávka a lieková forma majú byť individuálne zvolené na základe klinického vyšetrenia. Ak je odporúčaná začiatočná dávka dobre znášaná, ale nedosiahne sa pri nej klinicky adekvátna imunosupresia u pediatrických pacientov po transplantácii srdca a pečene, môže byť zvýšená na 900 mg/m^2 BSA dvakrát denne (maximálna celková denná dávka je 3 g alebo 15 ml perorálnej suspenzie). Odporúčaná udržiavacia dávka pre pediatrických pacientov po transplantácii obličiek zostáva na 600 mg/m^2 dvakrát denne (maximálna celková denná dávka je 2 g alebo 10 ml perorálnej suspenzie).

Mofetil-mykofenolát vo forme prášku na perorálnu suspenziu sa má používať u pacientov, ktorí nedokážu prehltnúť kapsuly a tablety a/alebo ktorých BSA je menšia ako 1,25 m^2 z dôvodu zvýšeného rizika dusenia sa. Pacientom s BSA od 1,25 do 1,5 m^2 sa môžu predpísať kapsuly mofetil-mykofenolátu v dávke 750 mg dvakrát denne (1,5 g denná dávka). Pacientom s BSA väčším ako 1,5 m^2 môžu byť kapsuly alebo tablety mofetil-mykofenolátu predpisované v dávke 1 g dvakrát denne (2 g denná dávka). Keďže sa v porovnaní s dospelými pacientmi v tejto vekovej skupine vyskytujú niektoré nežiaduce reakcie častejšie (pozri časť 4.8), môže byť potrebné prechodné zníženie dávky alebo prerušenie liečby. Toto je potrebné vziať do úvahy ako závažné klinické faktory vrátane závažnosti reakcie.
V nasledujúcej tabuľke je uvedená konverzia dávky (mg) na objem (ml) s použitím perorálneho dávkovača pre rôzne kategórie BSA.

Tabuľka 1 Konverzia dávky (mg) na objem (ml) suspenzie (1 g/5 ml) s použitím perorálneho dávkovača

Veľkosť dávky 600 mg/m^2			**Veľkosť dávky 900 mg/m^2**		
Plocha povrchu tela (m^2) dieťaťa[A]	**Celková dávka, ktorá sa má podať dvakrát denne**		**Plocha povrchu tela (m^2) dieťaťa[A]**	**Celková dávka, ktorá sa má podať dvakrát denne**	
	mg	**ml (s perorálnym dávkovačom)**		**mg**	**ml s perorálnym dávkovačom)**
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	1 000	5,0 [B]
1,25	750	3,75	1,22	1 100	5,5 [B]
1,33	800	4,0	1,33	1 200	6,0 [B]

V tabuľke sú uvedené dávky a objemy teoreticky vypočítané pre dve dávkovacie schémy. Keďže perorálny dávkovač má stupnicu s dielikmi iba po 0,25 ml (čo zodpovedá zvýšeniu dávky o 50 mg), objem v ml má byť zaokrúhlený na najbližší dielik stupnice.

[A] na základe Mostellerovho vzorca pre výpočet plochy povrchu tela (body surface area, BSA):

$BSA\ (m^2) = \sqrt{(\text{Height (cm)} \times \text{Weight (kg)})/3600}$

$BSA\ (m) = \sqrt{\frac{\text{Height (cm)} \times \text{Weight (kg)}}{3600}}$ [B] Dávky nad 5 ml majú byť odobraté v dvoch častiach, pričom každá časť má mať aspoň 1 ml. Ak je to možné, prejdite na pevnú perorálnu liekovú formu u pacientov, ktorí ju dokážu prehltnúť.

Osobitné populácie

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

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

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

Terapia počas rejekčných stavov

Dospelí
MPA (kyselina mykofenolová) je aktívnym metabolitom mofetil-mykofenolátu. Rejekcia obličkového štepu nespôsobuje zmeny vo farmakokinetike MPA; nevyžaduje si zníženie dávky alebo prerušenie liečby. Nie je dôvod na úpravu dávkovania po rejekcii srdcového štepu. Nie sú dostupné žiadne farmakokinetické údaje u pacientov po rejekcii pečeňového štepu.

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

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

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

Opatrenia pred zaobchádzaním alebo podaním lieku
Vzhľadom na dokázané teratogénne účinky mofetil-mykofenolátu u potkanov a zajacov zabráňte vdýchnutiu alebo priamemu kontaktu suchého prášku s kožou alebo sliznicami, ako aj priamemu kontaktu rekonštituovanej suspenzie s kožou. V prípade takého kontaktu postihnuté miesto dôkladne umyte mydlom a vodou; ak sa liek dostane do očí, je potrebné si ich vypláchnuť pod tečúcou vodou.

Informácie o rekonštitúcii lieku pred použitím, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

- CellCept sa nesmie používať u pacientov so známou precitlivenosťou na mofetil-mykofenolát, na kyselinu mykofenolovú alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1. Boli pozorované hypersenzitívne reakcie na tento liek (pozri časť 4.8).

- Tento liek nesmú používať ženy vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú vysoko účinné antikoncepčné metódy (pozri časť 4.6).

- Liečba sa nesmie začať u žien vo fertilnom veku bez potvrdeného výsledku tehotenského testu, ktorý by vylúčil náhodné používanie počas gravidity (pozri časť 4.6).

- Tento liek sa nesmie používať v tehotenstve, iba ak neexistuje vhodná alternatívna liečba na prevenciu odvrhnutia transplantátu (pozri časť 4.6.).

- Tento liek sa nesmie používať u žien, ktoré dojčia (pozri časť 4.6.).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Novotvary

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

Infekcie

Pacienti liečení imunosupresívami vrátane mofetil-mykofenolátu majú zvýšené riziko oportúnnych infekcií (bakteriálnych, hubových, vírusových a protozoálnych), fatálnych infekcií a sepsy (pozri časť 4.8). Medzi tieto infekcie patria pôvodne latentné reaktivované vírusové infekcie, ako je napr. reaktivovaná vírusová hepatitída typu B alebo typu C a infekcie spôsobené polyomavírusmi (nefropatia súvisiaca s BK vírusom, progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML) súvisiaca s JC vírusom). U pacientov nosičov liečených imunosupresívami boli hlásené prípady hepatitídy typu B alebo hepatitídy typu C. Tieto infekcie sú často spojené s vysokou imunosupresívnou záťažou a môžu viesť k vážnym alebo fatálnym stavom, ktoré majú lekári zohľadniť v diferenciálnej diagnóze u imunosupresívnych pacientov so zhoršenou funkciou obličiek alebo neurologickými príznakmi. Kyselina mykofenolová má cytostatický účinok na B- a T-lymfocyty, preto môže dôjsť k zhoršeniu závažnosti ochorenia COVID-19 a má sa zvážiť vhodný klinický postup.

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

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

Krv a imunitný systém

Pacienti liečení mofetil-mykofenolátom musia byť sledovaní z hľadiska možného vzniku neutropénie, ktorá môže mať súvislosť so samotnou liečbou, inými súčasne podávanými liekmi, vírusovými infekciami alebo kombináciou uvedených prípadov. U pacientov liečených mofetil-mykofenolátom sa musí vyšetrovať úplný krvný obraz týždenne počas prvého mesiaca, dvakrát mesačne počas druhého a tretieho mesiaca liečby a potom v mesačných intervaloch počas prvého roka liečby. Ak sa

vyvinie neutropénia (absolútny počet neutrofilov < 1,3 x 10^3/µl), je vhodné prerušiť alebo ukončiť terapiu mofetil-mykofenolátom.

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

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

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

Gastrointestinálny trakt

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

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

Interakcie

Opatrnosť je potrebná pri zmene kombinovanej liečby z režimov obsahujúcich imunosupresíva, ktoré interferujú s enterohepatálnou recirkuláciou MPA, napr. cyklosporín, na imunosupresíva bez tohto vplyvu, napr. takrolimus, sirolimus, belatacept, alebo pri opačnej zmene, pretože to môže viesť k zmenám v expozícii MPA. Liečivá z iných skupín, ktoré interferujú s enterohepatálnym obehom MPA (napr. cholestyramín, antibiotiká) sa majú používať opatrne z dôvodu ich potenciálu znižovať plazmatické hladiny mykofenolátu a jeho účinnosť (pozri tiež časť 4.5).

Mofetil-mykofenolát sa neodporúča podávať súčasne s azatioprínom, pretože uvedená kombinácia nebola preskúmaná.

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

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

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

Monitoring terapeutického účinku

Pri zmene liečby (napr. z cyklosporínu na takrolimus alebo opačne) je u pacientov s vysokým imunologickým rizikom (napr. riziko rejekcie, liečba antibiotikami, pridanie alebo vysadenie interagujúceho lieku) vhodné sledovať terapeutický účinok MPA, alebo sa má zabezpečiť adekvátna imunosupresívna liečba.

Osobitné populácie

Pediatrická populácia
Veľmi obmedzené informácie z obdobia po uvedení lieku na trh poukazujú na to, že u pacientov mladších ako 6 rokov sa v porovnaní so staršími pacientmi častejšie vyskytujú nasledujúce nežiaduce udalosti:

- lymfómy a iné nádorové ochorenia, najmä posttransplantačná lymfoproliferatívna porucha u pacientov po transplantácii srdca.
- poruchy krvi a lymfatického systému vrátane anémie a neutropénie u pacientov po transplantácii srdca. Toto sa týka detí mladších ako 6 rokov v porovnaní so staršími pacientmi a v porovnaní s pediatrickými pacientmi po transplantácii pečene/obličiek.
  U pacientov liečených mofetil-mykofenolátom sa musí vyšetrovať úplný krvný obraz týždenne počas prvého mesiaca, dvakrát mesačne počas druhého a tretieho mesiaca liečby a potom v mesačných intervaloch počas prvého roka liečby. Ak sa vyvinie neutropénia, môže byť vhodné prerušiť alebo ukončiť liečbu mofetil-mykofenolátom.
- poruchy gastrointestinálneho traktu vrátane hnačky a vracania.
  Tento liek sa má opatrne podávať pacientom s aktívnymi závažnými ochoreniami gastrointestinálneho traktu.

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

Teratogénne účinky

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

Antikoncepcia (pozri časť 4.6)

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

Odporúčanie týkajúce sa antikoncepcie u mužov, pozri časť 4.6.

Edukačné materiály

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

Dodatočné opatrenia

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

Obsah metyl-parahydroxybenzoátu

Tento liek obsahuje metyl-parahydroxybenzoát (E218), ktorý môže vyvolať alergické reakcie (možno oneskorené).

Obsah sodíka

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Aciklovir

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

Antacidá a inhibítory protónovej pumpy (PPI)

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

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

Lieky interferujúce s enterohepatálnou recirkuláciou sa musia podávať opatrne, nakoľko môžu znižovať účinnosť mofetil-mykofenolátu.

Cholestyramín
U zdravých jedincov užívajúcich cholestyramín v dávke 4 g trikrát denne (TID) počas 4 dní sa po podaní jednorazovej dávky 1,5 g mofetil-mykofenolátu zistilo zníženie AUC MPA o 40 % (pozri časť

4.4 a časť 5.2). Je potrebná opatrnosť pri súbežnom podávaní z dôvodu potenciálneho zníženia účinnosti mofetil-mykofenolátu.

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

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

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

Norfloxacín a metronidazol
U zdravých dobrovoľníkov sa nepozorovala žiadna signifikantná interakcia, keď sa mofetil-mykofenolát podával súbežne s norfloxacínom alebo s metronidazolom samostatne. Naproti tomu, kombinácia norfloxacínu a metronidazolu po jednorazovej dávke mofetil-mykofenolátu znížila expozíciu MPA približne o 30 %.

Trimetoprim/sulfametoxazol
Nebol pozorovaný žiadny vplyv na biologickú dostupnosť MPA.

<u>Lieky, ktoré ovplyvňujú glukuronidáciu (napríklad isavukonazol, telmisartan)</u>

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

Isavukonazol
Počas súbežného podávania isavukonazolu sa pozorovalo zvýšenie expozície ($AUC_{0-\infty}$) MPA o 35 %.

Telmisartan
Súbežné podávanie telmisartanu a mofetil-mykofenolátu viedlo k približne 30 % zníženiu koncentrácií MPA. Telmisartan mení elimináciu MPA zosilnením expresie PPAR gama (gama receptor aktivovaný proliferátorom peroxizómu), čo následne vedie k zosilneniu expresie a aktivity izoformy 1A9 uridíndifosfát glukuronyltransferázy (UGT1A9). Pri porovnaní výskytu prípadov odvrhnutia transplantátu, výskytu prípadov straty štepu alebo profilov nežiaducich udalostí medzi pacientmi liečenými mofetil-mykofenolátom, ktorí súbežne užívali telmisartan a tými, ktorí ho súbežne neužívali, sa nepozorovali žiadne klinické dôsledky farmakokinetických liekových interakcií (drug-drug interactions).

Ganciklovir
Z výsledkov štúdie založenej na jednodávkovom podávaní odporúčaných dávok perorálne podávaného mofetil-mykofenolátu a intravenózne podávaného ganciklovíru a známych účinkov poruchy funkcie

obličiek na farmakokinetiku mofetil-mykofenolátu (pozri časť 4.2) a ganciklovíru sa očakáva, že súčasné podávanie týchto liekov (ktoré kompetitujú v mechanizme renálnej tubulárnej sekrécie) bude viesť k zvýšeniu koncentrácií MPAG a ganciklovíru. Neočakáva sa významná zmena farmakokinetiky MPA a úprava dávky mofetil-mykofenolátu nie je požadovaná. U pacientov s poruchou funkcie obličiek, ktorým sa podáva súčasne mofetil-mykofenolát a ganciklovír alebo jeho „prodrug“ formy, napr. valgancyklovir, má byť dodržané odporúčané dávkovanie pre ganciklovír a pacienti majú byť starostlivo monitorovaní.

Perorálne kontraceptíva
Súbežné podávanie mofetil-mykofenolátu neovplyvnilo farmakodynamiku a farmakokinetiku perorálnych kontraceptív v klinicky významnej miere (pozri tiež časť 5.2).

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

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

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

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

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Možné interakcie

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

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

Gravidita

Mofetil-mykofenolát je kontraindikovaný v priebehu gravidity, s výnimkou prípadu, ak nie je dostupná alternatívna liečba na prevenciu rejekcie transplantátu. Liečba nesmie začať bez preukázania negatívneho výsledku tehotenského testu, aby sa zabránilo náhodnému používaniu v tehotenstve (pozri časť 4.3).

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

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

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

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

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

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

Navyše sa objavili ojedinelé hlásenia nasledujúcich malformácií:

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

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

Dojčenie

Obmedzené údaje preukázali, že kyselina mykofenolová sa vylučuje do ľudského mlieka. Vzhľadom na možnosť závažných nežiaducich účinkov kyseliny mykofenolovej na dojčené deti je tento liek kontraindikovaný u dojčiacich matiek (pozri časť 4.3).

Muži

Dostupné obmedzené množstvo klinických údajov nepoukazuje na zvýšené riziko malformácií alebo potratu po expozícii otca mofetil-mykofenolátu.

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

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

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať so stroje

Mofetil-mykofenolát má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.
Tento liek môže spôsobiť somnolenciu, zmätenosť, závrat, tremor alebo hypotenziu, a preto sa odporúča, aby boli pacienti pri vedení vozidiel alebo obsluhe strojov obozretní.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Medzi najčastejšie a/alebo najzávažnejšie nežiaduce reakcie, ktoré súviseli s podávaním mofetil-mykofenolátu v kombinácii s cyklosporínom a kortikosteroidmi, patrili hnačka (až do 52,6 %), leukopénia (až do 45,8 %), bakteriálne infekcie (až do 39,9 %) a vracanie (až do 39,1 %). Okrem toho existujú dôkazy aj o zvýšenom výskyte niektorých druhov infekčných ochorení (pozri časť 4.4).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie, ktoré boli hlásené v klinických skúšaniach a po uvedení lieku na trh, sú uvedené v tabuľke 2 podľa triedy orgánových systémov (*system organ class*, SOC) MedDRA spolu s frekvenciami ich výskytu. Príslušná kategória frekvencie pre každú nežiaducu reakciu je založená na nasledovnej konvencii: veľmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), veľmi zriedkavé (< 1/10 000) a neznáme (z dostupných údajov). Vzhľadom na to, že medzi pacientmi po transplantáciách rôznych orgánov, po ktorých je CellCept indikovaný, boli pozorované veľké rozdiely vo frekvencii niektorých nežiaducich reakcií, frekvencia je prezentovaná osobitne pre pacientov po transplantácii obličky, pacientov po transplantácii pečene a pacientov po transplantácii srdca.

Tabuľka 2 Nežiaduce reakcie v štúdiách skúmajúcich liečbu mofetil-mykofenolátom u dospelých a dospievajúcich alebo počas sledovania po uvedení lieku na trh

Nežiaduca reakcia (MedDRA) Trieda orgánových systémov	**Pacienti po transplantácii obličky**	**Pacienti po transplantácii pečene**	**Pacienti po transplantácii srdca**
	Frekvencia	Frekvencia	Frekvencia
Infekcie a nákazy			
Bakteriálne infekcie	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Hubové infekcie	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Protozoálne infekcie	Menej časté	Menej časté	Menej časté
Vírusové infekcie	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)			
Benígny kožný nádor	Časté	Časté	Časté
Lymfóm	Menej časté	Menej časté	Menej časté
Lymfoproliferatívna porucha	Menej časté	Menej časté	Menej časté
Novotvar	Časté	Časté	Časté
Rakovina kože	Časté	Menej časté	Časté
Poruchy krvi a lymfatického systému			
Anémia	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Čistá aplázia červených krviniek	Menej časté	Menej časté	Menej časté
Zlyhanie funkcie kostnej drene	Menej časté	Menej časté	Menej časté
Ekchymóza	Časté	Časté	Veľmi časté
Leukocytóza	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Leukopénia	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Pancytopénia	Časté	Časté	Menej časté
Pseudolymfóm	Menej časté	Menej časté	Časté
Trombocytopénia	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté

Nežiaduca reakcia (MedDRA) Trieda orgánových systémov	Pacienti po transplantácii obličky	Pacienti po transplantácii pečene	Pacienti po transplantácii srdca
Poruchy metabolizmu a výživy			
Acidóza	Časté	Časté	Veľmi časté
Hypercholesterolémia	Veľmi časté	Časté	Veľmi časté
Hyperglykémia	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Hyperkaliémia	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Hyperlipidémia	Časté	Časté	Veľmi časté
Hypokalciémia	Časté	Veľmi časté	Časté
Hypokaliémia	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Hypomagneziémia	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Hypofosfatémia	Veľmi časté	Veľmi časté	Časté
Hyperurikémia	Časté	Časté	Veľmi časté
Dna	Časté	Časté	Veľmi časté
Znížená telesná hmotnosť	Časté	Časté	Časté
Psychické poruchy			
Stav zmätenosti	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Depresia	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Nespavosť	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Nepokoj	Menej časté	Časté	Veľmi časté
Úzkosť	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Poruchy myslenia	Menej časté	Časté	Časté
Poruchy nervového systému			
Závrat	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Bolesť hlavy	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Hypertónia	Časté	Časté	Veľmi časté
Parestézia	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Somnolencia	Časté	Časté	Veľmi časté
Tremor	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Kŕče	Časté	Časté	Časté
Dyzgeúzia	Menej časté	Menej časté	Časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			
Tachykardia	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Poruchy ciev			
Hypertenzia	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Hypotenzia	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Lymfokéla	Menej časté	Menej časté	Menej časté
Žilová trombóza	Časté	Časté	Časté
Vazodilatácia	Časté	Časté	Veľmi časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			
Bronchiektázia	Menej časté	Menej časté	Menej časté
Kašeľ	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Dyspnoe	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Intersticiálna pľúcna choroba	Menej časté	Veľmi zriedkavé	Veľmi zriedkavé
Pleurálny výpotok	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté

Nežiaduca reakcia (MedDRA) Trieda orgánových systémov	Pacienti po transplantácii obličky	Pacienti po transplantácii pečene	Pacienti po transplantácii srdca
Pľúcna fibróza	Veľmi zriedkavé	Menej časté	Menej časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu			
Abdominálna distenzia	Časté	Veľmi časté	Časté
Bolesť brucha	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Kolitída	Časté	Časté	Časté
Zápcha	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Znížená chuť do jedla	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Hnačka	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Dyspepsia	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Ezofagitída	Časté	Časté	Časté
Eruktácia	Menej časté	Menej časté	Časté
Flatulencia	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Gastritída	Časté	Časté	Časté
Gastrointestinálne krvácanie	Časté	Časté	Časté
Gastrointestinálny vred	Časté	Časté	Časté
Hyperplázia gingivy	Časté	Časté	Časté
Ileus	Časté	Časté	Časté
Vredy v ústach	Časté	Časté	Časté
Nauzea	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Pankreatitída	Menej časté	Časté	Menej časté
Stomatitída	Časté	Časté	Časté
Vracanie	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Poruchy imunitného systému			
Hypersenzitivita	Menej časté	Časté	Časté
Anafylaktické reakcie	Neznáme	Neznáme	Neznáme
Hypogamaglobulinémia	Menej časté	Veľmi zriedkavé	Veľmi zriedkavé
Poruchy pečene a žlčových ciest			
Zvýšená hladina alkalickej fosfatázy v krvi	Časté	Časté	Časté
Zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi	Časté	Menej časté	Veľmi časté
Zvýšené hladiny pečeňových enzýmov	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Hepatitída	Časté	Veľmi časté	Menej časté
Hyperbilirubinémia	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Žltačka	Menej časté	Časté	Časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva			
Akné	Časté	Časté	Veľmi časté
Alopécia	Časté	Časté	Časté
Vyrážka	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Hypertrofia kože	Časté	Časté	Veľmi časté
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			
Artralgia	Časté	Časté	Veľmi časté
Svalová slabosť	Časté	Časté	Veľmi časté

Nežiaduca reakcia (MedDRA) Trieda orgánových systémov	Pacienti po transplantácii obličky	Pacienti po transplantácii pečene	Pacienti po transplantácii srdca
Poruchy obličiek a močových ciest			
Zvýšená hladina kreatinínu v krvi	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Zvýšená hladina urey v krvi	Menej časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Hematúria	Veľmi časté	Časté	Časté
Porucha funkcie obličiek	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			
Asténia	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Triaška	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Edém	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Hernia	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Nevoľnosť	Časté	Časté	Časté
Bolesť	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Pyrexia	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Akútny zápalový syndróm spojený s inhibítormi de novo syntézy purínov	Menej časté	Menej časté	Menej časté

Opis vybraných nežiaducich reakcií

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

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

Poruchy krvi a lymfatického systému
Cytopénie vrátane leukopénie, anémie, trombocytopénie a pancytopénie sú známymi rizikami súvisiacimi s mofetil-mykofenolátom a môžu viesť alebo prispieť k výskytu infekcií a hemorágií (pozri časť 4.4). Hlásené boli agranulocytóza a neutropénia; preto sa odporúča pravidelné sledovanie pacientov užívajúcich mofetil-mykofenolát (pozri časť 4.4). U pacientov liečených mofetil-mykofenolátom boli hlásené prípady aplastickej anémie a zlyhania funkcie kostnej drene, z ktorých niektoré boli fatálne.

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

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

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

Hypersenzitivita
Boli hlásené hypersenzitívne reakcie vrátane angioneurotického edému a anafylaktickej reakcie.

Stavy v gravidite, v šestonedelí a v perinatálnom období
U pacientok vystavených pôsobeniu mofetil-mykofenolátu boli hlásené prípady spontánnych potratov, prevažne v prvom trimestri, pozri časť 4.6.

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

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína
U pacientov liečených mofetil-mykofenolátom v kombinácii s inými imunosupresívami boli hlásené izolované prípady intersticiálnej pľúcnej choroby a pľúcnej fibrózy, niektoré boli fatálne. U detí a dospelých boli hlásené aj prípady bronchiektázií.

Poruchy imunitného systému
U pacientov, ktorí užívali mofetil-mykofenolát v kombinácii s inými imunosupresívami, bola hlásená hypogamaglobulinémia.

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

Akútny zápalový syndróm spojený s inhibítormi de novo syntézy purínov bol popísaný zo skúseností po uvedení lieku na trh ako paradoxná prozápalová reakcia súvisiaca s mofetil-mykofenolátom a kyselinou mykofenolovou, charakterizovaná horúčkou, artralgiou, artritídou, bolesťou svalov a zvýšenými zápalovými markermi. Prípady z literatúry preukázali rýchle zlepšenie po vysadení lieku.

<u>Osobitné populácie</u>

Pediatrická populácia
Typ a frekvencia nežiaducich reakcií boli hodnotené v dlhodobom klinickom skúšaní, ktorého sa zúčastnilo 33 pediatrických pacientov po transplantácii obličiek, vo veku od 3 rokov do 18 rokov, ktorým bol mofetil-mykofenolát podávaný perorálne v dávke 23 mg/kg dvakrát denne. Celkovo bol bezpečnostný profil u týchto 33 detí a dospievajúcich podobný bezpečnostnému profilu pozorovanému u dospelých príjemcov aloštepov solídnych orgánov.

Podobné zistenia sa pozorovali v ďalšom klinickom skúšaní, ktorého sa zúčastnilo 100 pediatrických pacientov po transplantácii obličiek, vo veku od 1 do 18 rokov. Typ a frekvencia nežiaducich reakcií u pacientov, ktorým bol mofetil-mykofenolát podávaný perorálne v dávke 600 mg/m^2 až 1 g/m^2 dvakrát denne, boli porovnateľné s typom a frekvenciou nežiaducich reakcií pozorovaných u dospelých pacientov, ktorým bol podávaný 1 g mofetil-mykofenolátu dvakrát denne. Súhrn častejšie sa vyskytujúcich nežiaducich reakcií je uvedený nižšie v tabuľke 3.

Tabuľka 3 Súhrn nežiaducich reakcií pozorovaných častejšie v skúšaniach skúmajúcich mofetil-mykofenolát u 100 pediatrických pacientov po transplantácii obličiek (dávkovanie založené na veku/ploche povrchu tela [600 mg/m^2 až 1 g/m^2 dvakrát denne])

Nežiaduca reakcia **(MedDRA)** **Trieda orgánových systémov**	**< 6 rokov (n = 33)**	**6 - 11 rokov (n = 34)**	**12 - 18 rokov (n = 33)**
Infekcie a nákazy	Veľmi časté (48,5 %)	Veľmi časté (44,1 %)	Veľmi časté (51,5 %)
Poruchy krvi a lymfatického systému			
Leukopénia	Veľmi časté (30,3 %)	Veľmi časté (29,4 %)	Veľmi časté (12,1 %)
Anémia	Veľmi časté (51,5 %)	Veľmi časté (32,4 %)	Veľmi časté (27,3 %)
Poruchy gastrointestinálneho traktu			
Hnačka	Veľmi časté (87,9 %)	Veľmi časté (67,6 %)	Veľmi časté (30,3 %)
Vracanie	Veľmi časté (69,7 %)	Veľmi časté (44,1 %)	Veľmi časté (36,4 %)

Na základe obmedzených údajov týkajúcich sa podskupiny pacientov (t. j. 33 zo 100 pacientov) bol vyšší výskyt závažnej hnačky (častá, 9,1 %) a mukokutánnej kandidózy (veľmi častá, 21,2 %) u detí mladších ako 6 rokov v porovnaní s kohortou starších pediatrických pacientov, v ktorej neboli hlásené žiadne prípady závažnej hnačky (0,0 %) a mukokutánna kandidóza bola častá (7,5 %).

Posúdenie dostupných údajov z medicínskej literatúry týkajúcich sa pediatrických pacientov po transplantácii pečene a srdca ukazuje, že typ a frekvencia hlásených nežiaducich reakcií sa zhoduje s typom a frekvenciou nežiaducich reakcií pozorovaných u pediatrických a dospelých pacientov po transplantácii obličiek.

Veľmi obmedzené údaje z obdobia po uvedení lieku na trh poukazujú na to, že u pacientov mladších ako 6 rokov sa v porovnaní so staršími pacientmi častejšie vyskytujú nasledujúce nežiaduce reakcie (pozri časť 4.4):
- lymfómy a iné nádorové ochorenia, najmä posttransplantačná lymfoproliferatívna porucha u pacientov po transplantácii srdca.
- poruchy krvi a lymfatického systému vrátane anémie a neutropénie u pacientov po transplantácii srdca mladších ako 6 rokov v porovnaní so staršími pacientmi a v porovnaní s pediatrickými pacientmi po transplantácii pečene/obličiek.
- poruchy gastrointestinálneho traktu vrátane hnačky a vracania.

Pacienti po transplantácii obličiek, ktorí sú mladší ako 2 roky, môžu mať vyššie riziko vzniku infekcií a respiračných udalostí v porovnaní so staršími pacientmi. Tieto údaje sa však majú interpretovať obozretne z dôvodu veľmi obmedzeného počtu hlásení z obdobia po uvedení lieku na trh, ktoré sa týkali tých istých pacientov trpiacich viacerými infekciami.

V prípade nežiaducich účinkov môže byť z klinického hľadiska potrebné dočasné zníženie dávky alebo prerušenie liečby.

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

Hlásenia o predávkovaní mofetil-mykofenolátom sa získali z klinických štúdií a počas postmarketingových skúseností. V prevažnej väčšine týchto prípadov buď neboli hlásené žiadne nežiaduce udalosti, alebo nežiaduce udalosti zodpovedali známemu bezpečnostnému profilu lieku a boli úspešne zvládnuté. V rámci postmarketingových skúseností však boli pozorované jednotlivé závažné nežiaduce udalosti vrátane smrteľného prípadu.

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresívne látky, ATC kód: L04AA06

Mechanizmus účinku

Mofetil-mykofenolát je 2-morfolinoetylester MPA. MPA je selektívnym, nekompetitívnym a reverzibilným inhibítorom IMPDH, ktorý inhibuje *de novo* syntézu guanozínových nukleotidov bez inkorporácie do DNA. Vzhľadom na to, že proliferácia T- a B-lymfocytov výrazne závisí od *de novo* syntézy purínov, zatiaľ čo iné bunkové typy môžu využívať náhradné metabolické dráhy, MPA má silnejšie cytostatické účinky na lymfocyty ako na iné bunkové typy.
Navyše k jeho inhibícii IMPDH a výslednému nedostatku lymfocytov, MPA ovplyvňuje aj kontrolné uzly („checkpointy“) bunkového cyklu, ktoré sú zodpovedné za metabolické programovanie lymfocytov. Preukázalo sa, za použitia ľudských CD4+ T-lymfocytov, že MPA spôsobuje posun transkripčných aktivít v lymfocytoch v smere od proliferatívneho stavu ku katabolickým procesom významným pre metabolizmus a prežívanie, čo vedie k anergickému stavu T-lymfocytov, v dôsledku ktorého tieto bunky nie sú schopné reagovať na svoj špecifický antigén.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

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

Distribúcia

V dôsledku enterohepatálnej recirkulácie sa približne 6 – 12 hodín po podaní lieku pozorujú sekundárne zvýšenia plazmatickej koncentrácie MPA. Pri podaní lieku spoločne s cholestyramínom (4 g TID) dochádza približne ku 40 % zníženiu AUC MPA, čo poukazuje na významný stupeň enterohepatálnej recirkulácie lieku.
Pri klinicky významných koncentráciách je väzba MPA na plazmatický albumín 97 %.
V bezprostrednom posttransplantačnom období (< 40 dní od transplantácie) sú priemerné hodnoty AUC MPA približne o 30 % nižšie a C_{max} približne o 40 % nižšie u pacientov po transplantácii obličiek, srdca a pečene v porovnaní s neskorým posttransplantačným obdobím (3 – 6 mesiacov od transplantácie).

Biotransformácia

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

Eliminácia

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

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

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

Enterohepatálna recirkulácia interferuje s presným stanovením parametrov eliminácie MPA, je možné uviesť iba zdanlivé hodnoty. U zdravých dobrovoľníkov a u pacientov s autoimunitným ochorením sa

v uvedenom poradí pozorovali približné hodnoty klírensu 10,6 l/h a 8,27 l/h a hodnota polčasu 17 h. U pacientov, ktorí podstúpili transplantáciu, boli priemerné hodnoty klírensu vyššie (rozmedzie 11,9 - 34,9 l/h) a priemerné hodnoty polčasu kratšie (5 - 11 h), s malým rozdielom medzi pacientmi po transplantácii obličiek, pečene alebo srdca. U jednotlivých pacientov sa tieto parametre eliminácie líšia v závislosti od typu súbežnej liečby inými imunosupresívami, času po transplantácii, plazmatickej koncentrácie albumínu a funkcie obličiek. Tieto faktory vysvetľujú, prečo je pozorovaná znížená expozícia mykofenolátu, keď je mofetil-mykofenolát súbežne podávaný s cyklosporínom (pozri časť 4.5), a prečo má plazmatická koncentrácia tendenciu v priebehu času narastať v porovnaní s hodnotami pozorovanými bezprostredne po transplantácii.

Osobitné populácie

Porucha funkcie obličiek
V štúdii s jednorazovým podaním lieku (6 jedincov/skupina) boli priemerné hodnoty plazmatickej AUC MPA u pacientov so závažnou chronickou poruchou funkciou obličiek (glomerulárna filtrácia < 25 ml/min/1,73 m^2) o 28 – 75 % vyššie ako u normálnych zdravých jedincov alebo jedincov s miernejšou poruchou funkcie obličiek. Priemerná hodnota AUC MPAG bola po jednorazovom podaní lieku jedincom so závažnou poruchou funkcie obličiek 3 – 6 x vyššia ako u jedincov s miernou poruchou funkcie obličiek alebo u normálnych zdravých jedincov. Tento fakt zodpovedá známemu spôsobu vylučovania MPAG obličkami. Štúdie s opakovaným podávaním mofetil-mykofenolátu sa nevykonali u pacientov so závažnou chronickou poruchou funkcie obličiek. Nie sú dostupné údaje o pacientoch po transplantácii srdca alebo pečene so závažnou chronickou poruchou funkcie obličiek.

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

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

Pediatrická populácia
U 33 pediatrických príjemcov obličkového aloštepu sa zistilo, že dávka, pri ktorej sa predpokladá dosiahnutie hodnoty $AUC_{0\text{-}12h}$ MPA najbližšej k cieľovej expozícii 27,2 h mg/l, bola 600 mg/m^2 a že dávky vypočítané na základe odhadovanej BSA znížili interindividuálnu variabilitu (variačný koeficient (coefficient of variation, CV)) asi o 10 %. Preto sa dávkovanie založené na BSA uprednostňuje pred dávkovaním založeným na telesnej hmotnosti.

Farmakokinetické parametre boli hodnotené až u 55 pediatrických pacientov po transplantácii obličiek (vo veku od 1 do 18 rokov), ktorým bol perorálne podávaný mofetil-mykofenolát v dávke 600 mg/m^2 až 1 g/m^2 dvakrát denne. Pri podaní tejto dávky boli dosiahnuté hodnoty AUC MPA podobné ako u dospelých pacientov po transplantácii obličiek, ktorí dostávali mofetil-mykofenolát v dávke 1 g dvakrát denne v bezprostrednom a neskorom posttransplantačnom období, ako je uvedené nižšie v tabuľke 4. Hodnoty AUC MPA v rôznych vekových pediatrických skupinách boli podobné v bezprostrednom a neskorom posttransplantačnom období.

Pokiaľ ide o pediatrických pacientov po transplantácii pečene, otvorená štúdia bezpečnosti, znášanlivosti a farmakokinetiky perorálne podávaného mofetil-mykofenolátu zahŕňala 7 hodnotiteľných pacientov, ktorí dostávali súbežnú liečbu cyklosporínom a kortikosteroidmi. Stanovila sa dávka, pri ktorej sa predpokladá dosiahnutie expozície 58 h mg/l v stabilnom posttransplantačnom období. Priemerná hodnota AUC_{0-12} (± štandardná odchýlka (standard deviation, SD)) (upravená vzhľadom na dávku 600 mg/m^2) bola 47,0 ± 21,8 h mg/l, upravená hodnota C_{max} bola 14,5 ± 4,21 mg/l, pričom medián času do dosiahnutia maximálnej koncentrácie bol 0,75 h. Na dosiahnutie cieľovej hodnoty AUC_{0-12} 58 h mg/l v neskorom posttransplantačnom období by preto v tejto skúmanej populácii bola potrebná dávka v rozmedzí 740 - 806 mg/m^2 dvakrát denne.

Porovnanie hodnôt AUC MPA normalizovaných vzhľadom na dávku (600 mg/m^2) u 12 pediatrických pacientov (mladších ako 6 rokov) po transplantácii obličiek po 9 mesiacoch od transplantácie s príslušnými hodnotami u 7 pediatrických pacientov po transplantácii pečene [medián veku 17 mesiacov (rozmedzie: 10 - 60 mesiacov v čase zaradenia do štúdie)] po 6 mesiacoch a neskoršej dobe od transplantácie odhalilo, že pri rovnakej dávke boli hodnoty AUC v priemere o 23 % nižšie u pediatrických pacientov po transplantácii pečene v porovnaní s pediatrickými pacientmi po transplantácii obličiek. To sa zhoduje s potrebou vyššieho dávkovania u dospelých pacientov po transplantácii pečene v porovnaní s dospelými pacientmi po transplantácii obličiek, aby sa dosiahla rovnaká expozícia.

U dospelých pacientov po transplantácii, ktorým bola podávaná rovnaká dávka mofetil-mykofenolátu, sa zistila podobná expozícia MPA u pacientov po transplantácii obličiek a pacientov po transplantácii srdca. V súlade so stanovenou podobnosťou expozície MPA medzi pediatrickými pacientmi po transplantácii obličiek a dospelými pacientmi po transplantácii obličiek pri podávaní ich príslušných schválených dávok existujúce údaje umožňujú konštatovať, že expozícia MPA pri podávaní odporúčaných dávok bude podobná u pediatrických pacientov po transplantácii srdca a dospelých pacientov po transplantácii srdca.

Tabuľka 4 Priemerné vypočítané hodnoty FK parametrov MPA podľa veku a času po transplantácii (pacienti po transplantácii obličiek)

Veková skupina (n)		**Upravená C_{max} mg/l[A] priemer ± SD**	**Upravená AUC_{0-12} h·mg/l priemer ± SD (IS)[A]**
7. deň			
< 6 r.	(17)	13,2 ± 7,16	27,4 ± 9,54 (22,8 - 31,9)
6 - < 12 r.	(16)	13,1 ± 6,30	33,2 ± 12,1 (27,3 - 39,2)
12 - 18 r.	(21)	11,7 ± 10,7	26,3 ± 9,14 (22,3 - 30,3)[D]
p-hodnota[B]		-	-
< 2 r.[C]	*(6)*	*10,3 ± 5,80*	*22,5 ± 6,68 (17,2 - 27,8)*
> 18 r.	(141)		27,2 ± 11,6
3. mesiac			
< 6 r.	(15)	22,7 ± 10,1	49,7 ± 18,2
6 - < 12 r.	(14)[E]	27,8 ± 14,3	61,9 ± 19,6
12 - 18 r.	(17)	17,9 ± 9,57	53,6 ± 20,2[F]
p-hodnota[B]		-	-
< 2 r.[C]	*(4)*	*23,8 ± 13,4*	*47,4 ± 14,7*
> 18 r.	(104)		50,3 ± 23,1

Veková skupina (n)		Upravená C_{max} mg/l[A] priemer ± SD	Upravená AUC_{0-12} h·mg/l priemer ± SD (IS)[A]
9. mesiac			
< 6 r.	(12)	30,4 ± 9,16	60,9 ± 10,7
6 - < 12 r.	(11)	29,2 ± 12,6	66,8 ± 21,2
12 - 18 r.	(14)	18,1 ± 7,29	56,7 ± 14,0
p-hodnota[B]		0,004	-
< 2 r.[C]	*(4)*	*25,6 ± 4,25*	*55,8 ± 11,6*
> 18 r.	(70)		53,5 ± 18,3

AUC_{0-12h} = plocha pod časovou krivkou plazmatickej koncentrácie od času 0 h do času 12 h; IS = interval spoľahlivosti; C_{max} = maximálna koncentrácia; MPA = kyselina mykofenolová; SD = štandardná odchýlka (standard deviation); n = počet pacientov; r = rok.

[A] V pediatrických vekových skupinách sú C_{max} a AUC_{0-12h} upravené vzhľadom na dávku 600 mg/m^2 (95 % intervaly spoľahlivosti (IS) iba pre AUC_{0-12h} na 7. deň); v skupine dospelých je AUC_{0-12h} upravená vzhľadom na dávku 1 g.
[B] p-hodnota predstavuje kombinované p-hodnoty pre tri hlavné pediatrické vekové skupiny a je uvedená, iba ak je významná ($p < 0,05$).
[C] Skupina < 2-ročných je podskupina skupiny < 6-ročných: neboli vykonané žiadne štatistické porovnania.
[D] n = 20.
[E] Údaje pre jedného pacienta neboli dostupné z dôvodu chyby pri odbere vzorky.
[F] n = 16.

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

Pacienti užívajúci perorálne kontraceptíva
Štúdia súčasného podávania mofetil-mykofenolátu (1 g dvakrát denne) a kombinovaných perorálnych kontraceptív obsahujúcich etinylestradiol (0,02 mg až 0,04 mg) a levonorgestrel (0,05 mg až 0,20 mg), desogestrel (0,15 mg) alebo gestodén (0,05 až 0,10 mg) vykonaná u 18 žien (ktoré nepodstúpili transplantáciu a neužívali iné imunosupresíva) počas 3 po sebe nasledujúcich menštruačných cykloch, neukázala žiadny klinicky relevantný vplyv mofetil-mykofenolátu na zabránenie ovulácie perorálnymi kontraceptívami. Sérové hladiny LH, FSH a progesterónu neboli signifikantne ovplyvnené. Súbežné podávanie mofetil-mykofenolátu neovplyvnilo farmakokinetiku perorálnych kontraceptív v klinicky významnej miere (pozri tiež časť 4.5).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

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

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

klinickom dávkovaní 2 g/deň u pacientov po transplantácii obličiek a približne 0,3-násobok násobok klinickej expozície pri odporúčanom klinickom dávkovaní 3 g/deň u pacientov po transplantácii srdca (pozri časť 4.6).

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

Hodnotenie environmentálneho rizika (ERA)

Štúdie zamerané na hodnotenie environmentálneho rizika ukázali, že liečivo MPA môže predstavovať riziko pre podzemnú vodu prostredníctvom brehovej infiltrácie.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

CellCept 1 g/5 ml prášok na perorálnu suspenziu

sorbitol
koloidný bezvodý oxid kremičitý
citrónan sodný
sójový lecitín
zmiešaná ovocná aróma
xantánová guma
aspartám* (E951)
metyl-parahydroxybenzoát (E218)
bezvodá kyselina citrónová

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

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Čas použiteľnosti

Čas použiteľnosti prášku na perorálnu suspenziu je 2 roky.
Čas použiteľnosti rekonštituovanej suspenzie je 2 mesiace.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

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

6.5 Druh obalu a obsah balenia

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

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

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

Príprava suspenzie

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

Tento liek môže predstavovať riziko pre životné prostredie (pozri časť 5.3). Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

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

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

1. NÁZOV LIEKU

CellCept 500 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 500 mg mofetil-mykofenolátu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalené tablety (tablety)

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

CellCept je indikovaný v kombinácii s cyklosporínom a kortikosteroidmi na prevenciu akútneho odvrhnutia transplantátu u dospelých a pediatrických (vo veku od 1 do 18 rokov) pacientov po alogénnej transplantácii obličiek, srdca alebo pečene.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

Dávkovanie

Dospelí

Transplantácia obličiek
Liečba sa má začať podávať v priebehu 72 hodín od transplantácie. Odporúčané dávkovanie u pacientov po transplantácii obličiek je 1 g podávaný dvakrát denne (2 g denná dávka).

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

Transplantácia pečene
Liečba intravenóznym mofetil-mykofenolátom sa má podávať prvé 4 dni po transplantácii pečene, perorálne podávanie mofetil-mykofenolátu sa zahajuje hneď potom, ako to môže byť pacientom tolerované. Odporúčané perorálne dávkovanie u pacientov po transplantácii pečene je 1,5 g podávaných dvakrát denne (3 g denná dávka).

Pediatrická populácia (od 1 do 18 rokov)

Informácie o pediatrickom dávkovaní v tejto časti platia pre všetky perorálne liekové formy, ktoré sú dostupné pre lieky s obsahom mofetil-mykofenolátu. Rôzne perorálne liekové formy sa nemajú navzájom nahrádzať bez klinického dohľadu.

Odporúčaná začiatočná dávka mofetil-mykofenolátu pre pediatrických pacientov po transplantácii obličiek, srdca a pečene je 600 mg/m^2 (plochy povrchu tela (body surface area, BSA)) podávaných perorálne dvakrát denne (začiatočná celková denná dávka nemá prekročiť 2 g alebo 10 ml perorálnej suspenzie). Dávka a lieková forma majú byť individuálne zvolené na základe klinického vyšetrenia. Ak je odporúčaná začiatočná dávka dobre znášaná, ale nedosiahne sa pri nej klinicky adekvátna imunosupresia u pediatrických pacientov po transplantácii srdca a pečene, môže byť zvýšená na 900 mg/m^2 BSA dvakrát denne (maximálna celková denná dávka je 3 g alebo 15 ml perorálnej suspenzie). Odporúčaná udržiavacia dávka pre pediatrických pacientov po transplantácii obličiek zostáva 600 mg/m^2 dvakrát denne (maximálna celková denná dávka je 2 g alebo 10 ml perorálnej suspenzie).

Mofetil-mykofenolát vo forme prášku na perorálnu suspenziu sa má používať u pacientov, ktorí nedokážu prehltnúť kapsuly a tablety a/alebo ktorých BSA je menšia ako 1,25 m^2 z dôvodu zvýšeného rizika dusenia sa. Pacientom s BSA od 1,25 do 1,5 m^2 sa môžu predpísať kapsuly mofetil-mykofenolátu v dávke 750 mg dvakrát denne (1,5 g denná dávka). Pacientom s BSA väčším ako 1,5 m^2 môžu byť kapsuly alebo tablety mofetil-mykofenolátu predpisované v dávke 1 g dvakrát denne (2 g denná dávka). Keďže sa v porovnaní s dospelými pacientmi v tejto vekovej skupine vyskytujú niektoré nežiaduce reakcie častejšie (pozri časť 4.8), môže byť potrebné prechodné zníženie dávky alebo prerušenie liečby. Toto je potrebné vziať do úvahy ako závažné klinické faktory vrátane závažnosti reakcie.

Osobitné populácie

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

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

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

Terapia počas rejekčných stavov

Dospelí
Kyselina mykofenolová (MPA) je aktívnym metabolitom mofetil-mykofenolátu. Rejekcia obličkového štepu nespôsobuje zmeny vo farmakokinetike MPA; nevyžaduje si zníženie dávky alebo prerušenie liečby. Nie je dôvod na úpravu dávkovania po rejekcii srdcového štepu. Nie sú dostupné žiadne farmakokinetické údaje u pacientov po rejekcii pečeňového štepu.

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

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Opatrenia pred zaobchádzaním alebo podaním lieku
Vzhľadom na dokázané teratogénne účinky mofetil-mykofenolátu u potkanov a zajacov sa tablety nesmú drviť, aby sa zabránilo vdýchnutiu alebo priamemu kontaktu prášku s kožou alebo sliznicami. V prípade takého kontaktu postihnuté miesto dôkladne umyte mydlom a vodou; ak sa liek dostane do očí, je potrebné si ich vypláchnuť pod tečúcou vodou.

4.3 Kontraindikácie

- CellCept sa nesmie používať u pacientov so známou precitlivenosťou na mofetil-mykofenolát, na kyselinu mykofenolovú, alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1. Boli pozorované hypersenzitívne reakcie na tento liek (pozri časť 4.8).

- Tento liek nesmú používať ženy vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú vysoko účinné antikoncepčné metódy (pozri časť 4.6).

- Liečba sa nesmie začať u žien vo fertilnom veku bez potvrdeného výsledku tehotenského testu, ktorý by vylúčil náhodné užívanie počas gravidity (pozri časť 4.6).

- Tento liek sa nesmie používaťv tehotenstve, iba ak neexistuje vhodná alternatívna liečba na prevenciu odvrhnutia transplantátu (pozri časť 4.6.).

- Tento liek sa nesmie používať u žien, ktoré dojčia (pozri časť 4.6.)

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Novotvary

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

Infekcie

Pacienti liečení imunosupresívami vrátane mofetil-mykofenolátu majú zvýšené riziko oportúnnych infekcií (bakteriálnych, hubových, vírusových a protozoálnych), fatálnych infekcií a sepsy (pozri časť 4.8). Medzi tieto infekcie patria pôvodne latentné reaktivované vírusové infekcie, ako je napr. reaktivovaná vírusová hepatitída typu B alebo typu C a infekcie spôsobené polyomavírusmi (nefropatia súvisiaca s BK vírusom, progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML) súvisiaca s JC vírusom). U pacientov nosičov liečených imunosupresívami boli hlásené prípady hepatitídy typu B alebo hepatitídy typu C. Tieto infekcie sú často spojené s vysokou imunosupresívnou záťažou a môžu viesť k vážnym alebo fatálnym stavom, ktoré majú lekári zohľadniť v diferenciálnej diagnóze u imunosupresívnych pacientov so zhoršenou funkciou obličiek alebo neurologickými príznakmi. Kyselina mykofenolová má cytostatický účinok na B- a T-lymfocyty, preto môže dôjsť k zhoršeniu závažnosti ochorenia COVID-19 a má sa zvážiť vhodný klinický postup.

U pacientov, ktorí užívali mofetil-mykofenolát v kombinácii s inými imunosupresívami, boli hlásené prípady hypogamaglobulinémie súvisiacej s recidivujúcimi infekciami. V niektorých z týchto prípadov viedla zmena liečby z mofetil-mykofenolátu na alternatívne imunosupresívum k návratu hladín IgG v sére do referenčného rozpätia. U pacientov liečených mofetil-mykofenolátom, u ktorých vzniknú recidivujúce infekcie, sa majú merať hladiny imunoglobulínov v sére. V prípade pretrvávajúcej,

klinicky významnej hypogamaglobulinémie sa má zvážiť vhodný klinický postup pri zohľadnení silných cytostatických účinkov, ktoré má kyselina mykofenolová na T- a B-lymfocyty.

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

Krv a imunitný systém

Pacienti liečení mofetil-mykofenolátom musia byť sledovaní z hľadiska možného vzniku neutropénie, ktorá môže mať súvislosť so samotnou liečbou, inými súčasne podávanými liekmi, vírusovými infekciami alebo kombináciou uvedených prípadov. U pacientov liečených mofetil-mykofenolátom sa musí vyšetrovať úplný krvný obraz týždenne počas prvého mesiaca, dvakrát mesačne počas druhého a tretieho mesiaca liečby a potom v mesačných intervaloch počas prvého roka liečby. Ak sa vyvinie neutropénia (absolútny počet neutrofilov < 1,3 x 10^3/µl), je vhodné prerušiť alebo ukončiť terapiu mofetil-mykofenolátom.

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

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

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

Gastrointestinálny trakt

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

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

Interakcie

Opatrnosť je potrebná pri zmene kombinovanej liečby z režimov obsahujúcich imunosupresíva, ktoré interferujú s enterohepatálnou recirkuláciou MPA, napr. cyklosporín, na imunosupresíva bez tohto vplyvu, napr. takrolimus, sirolimus, belatacept, alebo pri opačnej zmene, pretože to môže viesť k zmenám v účinnosti expozícii MPA. Liečivá z iných skupín, ktoré interferujú s enterohepatálnym obehom MPA (napr. cholestyramín, antibiotiká) sa majú používať opatrne z dôvodu ich potenciálu znižovať plazmatické hladiny a účinnosť mykofenolátu a jeho účinnosť (pozri tiež časť 4.5).

Mofetil-mykofenolát sa neodporúča podávať súčasne s azatioprínom, pretože uvedená kombinácia nebola preskúmaná.

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

Monitoring terapeutického účinku

Pri zmene liečby (napr. z cyklosporínu na takrolimus alebo opačne) je u pacientov s vysokým imunologickým rizikom (napr. riziko rejekcie, liečba antibiotikami, pridanie alebo vysadenie interagujúceho lieku) vhodné sledovať terapeutický účinok MPA, alebo sa má zabezpečiť adekvátna imunosupresívna liečba.

Osobitné populácie

Pediatrická populácia
Veľmi obmedzené informácie z obdobia po uvedení lieku na trh poukazujú na to, že u pacientov mladších ako 6 rokov sa v porovnaní so staršími pacientmi častejšie vyskytujú nasledujúce nežiaduce udalosti:

- lymfómy a iné nádorové ochorenia, najmä posttransplantačná lymfoproliferatívna porucha u pacientov po transplantácii srdca.
- poruchy krvi a lymfatického systému vrátane anémie a neutropénie u pacientov po transplantácii srdca. Toto sa týka detí mladších ako 6 rokov v porovnaní so staršími pacientmi a v porovnaní s pediatrickými pacientmi po transplantácii pečene/obličiek.
  U pacientov liečených mofetil-mykofenolátom sa musí vyšetrovať úplný krvný obraz týždenne počas prvého mesiaca, dvakrát mesačne počas druhého a tretieho mesiaca liečby a potom v mesačných intervaloch počas prvého roka liečby. Ak sa vyvinie neutropénia, môže byť vhodné prerušiť alebo ukončiť liečbu mofetil-mykofenolátom.
- poruchy gastrointestinálneho traktu vrátane hnačky a vracania.
  Tento liek sa má opatrne podávať pacientom s aktívnymi závažnými ochoreniami gastrointestinálneho traktu.

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

Teratogénne účinky

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

Antikoncepcia (pozri časť 4.6)

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

Odporúčanie týkajúce sa antikoncepcie u mužov, pozri časť 4.6.

Edukačné materiály

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

Dodatočné opatrenia

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

Obsah sodíka

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Aciklovir

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

Antacidá a inhibítory protónovej pumpy (PPI)

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

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

Lieky interferujúce s enterohepatálnou recirkuláciou sa musia podávať opatrne, nakoľko môžu znižovať účinnosť mofetil-mykofenolátu.

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

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

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

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

Norfloxacín a metronidazol
U zdravých dobrovoľníkov sa nepozorovala žiadna signifikantná interakcia, keď sa mofetil-mykofenolát podával súbežne s norfloxacínom alebo s metronidazolom samostatne. Naproti tomu, kombinácia norfloxacínu a metronidazolu po jednorazovej dávke mofetil-mykofenolátu znížila expozíciu MPA približne o 30 %.

Trimetoprim/sulfametoxazol
Nebol pozorovaný žiadny vplyv na biologickú dostupnosť MPA.

Lieky, ktoré ovplyvňujú glukuronidáciu (napríklad isavukonazol, telmisartan)

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

Isavukonazol
Počas súbežného podávania isavukonazolu sa pozorovalo zvýšenie expozície ($AUC_{0-\infty}$) MPA o 35 %.

Telmisartan
Súbežné podávanie telmisartanu a mofetil-mykofenolátu viedlo k približne 30 % zníženiu koncentrácií MPA. Telmisartan mení elimináciu MPA zosilnením expresie PPAR gama (gama receptor aktivovaný proliferátorom peroxizómu), čo následne vedie k zosilneniu expresie a aktivity izoformy 1A9 uridíndifosfát glukuronyltransferázy (UGT1A9). Pri porovnaní výskytu prípadov odvrhnutia

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

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

Perorálne kontraceptíva
Súbežné podávanie mofetil-mykofenolátu neovplyvnilo farmakodynamiku a farmakokinetiku perorálnych kontraceptív v klinicky významnej miere (pozri tiež časť 5.2).

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

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

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

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

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Možné interakcie

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

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

Gravidita

Mofetil-mykofenolát je kontraindikovaný v priebehu gravidity, s výnimkou prípadu, ak nie je dostupná alternatívna liečba na prevenciu rejekcie transplantátu. Liečba nesmie začať bez preukázania negatívneho výsledku tehotenského testu, aby sa zabránilo náhodnému užívaniu v tehotenstve (pozri časť 4.3).

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

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

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

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

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

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

Navyše sa objavili ojedinelé hlásenia nasledujúcich malformácií:
- Mikroftalmia;
- Vrodená cysta plexus chorioideus;
- Agenéza septum pellucidum;
- Agenéza čuchového nervu.

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

Dojčenie

Obmedzené údaje preukázali, že kyselina mykofenolová sa vylučuje do ľudského mlieka. Vzhľadom na možnosť závažných nežiaducich účinkov kyseliny mykofenolovej na dojčené deti je tento liek kontraindikovaný u dojčiacich matiek (pozri časť 4.3).

Muži

Dostupné obmedzené množstvo klinických údajov nepoukazuje na zvýšené riziko malformácií alebo potratu po expozícii otca mofetil-mykofenolátu.

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

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

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Mofetil-mykofenolát má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.
Tento liek môže spôsobiť somnolenciu, zmätenosť, závrat, tremor alebo hypotenziu, a preto sa odporúča, aby boli pacienti pri vedení vozidiel alebo obsluhe strojov obozretní.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Medzi najčastejšie a/alebo najzávažnejšie nežiaduce reakcie, ktoré súviseli s podávaním mofetil-mykofenolátu v kombinácii s cyklosporínom a kortikosteroidmi, patrili hnačka (až do 52,6 %), leukopénia (až do 45,8 %), bakteriálne infekcie (až do 39,9 %) a vracanie (až do 39,1 %). Okrem toho existujú dôkazy aj o zvýšenom výskyte niektorých druhov infekčných ochorení (pozri časť 4.4).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

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

Tabuľka 1 Nežiaduce reakcie v štúdiách skúmajúcich liečbu mofetil-mykofenolátom u dospelých a dospievajúcich alebo počas sledovania po uvedení lieku na trh

Nežiaduca reakcia (MedDRA) Trieda orgánových systémov	**Pacienti po transplantácii obličky**	**Pacienti po transplantácii pečene**	**Pacienti po transplantácii srdca**
	Frekvencia	Frekvencia	Frekvencia
Infekcie a nákazy			
Bakteriálne infekcie	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Hubové infekcie	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Protozoálne infekcie	Menej časté	Menej časté	Menej časté
Vírusové infekcie	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)			
Benígny kožný nádor	Časté	Časté	Časté
Lymfóm	Menej časté	Menej časté	Menej časté
Lymfoproliferatívna porucha	Menej časté	Menej časté	Menej časté
Novotvar	Časté	Časté	Časté
Rakovina kože	Časté	Menej časté	Časté
Poruchy krvi a lymfatického systému			
Anémia	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Čistá aplázia červených krviniek	Menej časté	Menej časté	Menej časté
Zlyhanie funkcie kostnej drene	Menej časté	Menej časté	Menej časté
Ekchymóza	Časté	Časté	Veľmi časté
Leukocytóza	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Leukopénia	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Pancytopénia	Časté	Časté	Menej časté
Pseudolymfóm	Menej časté	Menej časté	Časté
Trombocytopénia	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté

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

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

Nežiaduca reakcia (MedDRA) Trieda orgánových systémov	Pacienti po transplantácii obličky	Pacienti po transplantácii pečene	Pacienti po transplantácii srdca
Poruchy kože a podkožného tkaniva			
Akné	Časté	Časté	Veľmi časté
Alopécia	Časté	Časté	Časté
Vyrážka	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Hypertrofia kože	Časté	Časté	Veľmi časté
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			
Artralgia	Časté	Časté	Veľmi časté
Svalová slabosť	Časté	Časté	Veľmi časté
Poruchy obličiek a močových ciest			
Zvýšená hladina kreatinínu v krvi	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Zvýšená hladina urey v krvi	Menej časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Hematúria	Veľmi časté	Časté	Časté
Porucha funkcie obličiek	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			
Asténia	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Triaška	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Edém	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Hernia	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Nevoľnosť	Časté	Časté	Časté
Bolesť	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Pyrexia	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Akútny zápalový syndróm spojený s inhibítormi de novo syntézy purínov	Menej časté	Menej časté	Menej časté

Opis vybraných nežiaducich reakcií

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

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

Poruchy krvi a lymfatického systému
Cytopénie vrátane leukopénie, anémie, trombocytopénie a pancytopénie sú známymi rizikami súvisiacimi s mofetil-mykofenolátom a môžu viesť alebo prispieť k výskytu infekcií a hemorágií (pozri časť 4.4). Hlásené boli agranulocytóza a neutropénia; preto sa odporúča pravidelné sledovanie pacientov užívajúcich mofetil-mykofenolát (pozri časť 4.4). U pacientov liečených mofetil-mykofenolátom boli hlásené prípady aplastickej anémie a zlyhania funkcie kostnej drene, z ktorých niektoré boli fatálne.

U pacientov liečených mofetil-mykofenolátom sa objavili prípady čistej aplázie červených krviniek (PRCA) (pozri časť 4.4).

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

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

Hypersenzitivita
Boli hlásené hypersenzitívne reakcie vrátane angioneurotického edému a anafylaktickej reakcie.

Stavy v gravidite, v šestonedelí a v perinatálnom období
U pacientok vystavených pôsobeniu mofetil-mykofenolátu boli hlásené prípady spontánnych potratov, prevažne v prvom trimestri, pozri časť 4.6.

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

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína
U pacientov liečených mofetil-mykofenolátom v kombinácii s inými imunosupresívami boli hlásené izolované prípady intersticiálnej pľúcnej choroby a pľúcnej fibrózy, niektoré boli fatálne. U detí a dospelých boli hlásené aj prípady bronchiektázií.

Poruchy imunitného systému
U pacientov liečených mofetil-mykofenolátom v kombinácii s inými imunosupresívami bola hlásená hypogamaglobulinémia.

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

Akútny zápalový syndróm spojený s inhibítormi de novo syntézy purínov bol popísaný zo skúseností po uvedení lieku na trh ako paradoxná prozápalová reakcia súvisiaca s mofetil-mykofenolátom a kyselinou mykofenolovou, charakterizovaná horúčkou, artralgiou, artritídou, bolesťou svalov a zvýšenými zápalovými markermi. Prípady z literatúry preukázali rýchle zlepšenie po vysadení lieku.

Osobitné populácie

Pediatrická populácia
Typ a frekvencia nežiaducich reakcií boli hodnotené v dlhodobom klinickom skúšaní, ktorého sa zúčastnilo 33 pediatrických pacientov po transplantácii obličiek, vo veku od 3 rokov do 18 rokov, ktorým bol mofetil-mykofenolát podávaný perorálne v dávke 23 mg/kg dvakrát denne. Celkovo bol bezpečnostný profil u týchto 33 detí a dospievajúcich podobný bezpečnostnému profilu pozorovanému u dospelých príjemcov aloštepov solídnych orgánov.

Podobné zistenia sa pozorovali v ďalšom klinickom skúšaní, ktorého sa zúčastnilo 100 pediatrických pacientov po transplantácii obličiek, vo veku od 1 do 18 rokov. Typ a frekvencia nežiaducich reakcií u pacientov, ktorým bol mofetil-mykofenolát podávaný perorálne v dávke 600 mg/m^2 až 1 g/m^2 dvakrát denne, boli porovnateľné s typom a frekvenciou nežiaducich reakcií pozorovaných u dospelých pacientov, ktorým bol podávaný 1 g mofetil-mykofenolátu dvakrát denne. Súhrn častejšie sa vyskytujúcich nežiaducich reakcií je uvedený nižšie v tabuľke 2.

Tabuľka 2 Súhrn nežiaducich reakcií pozorovaných častejšie v skúšaniach skúmajúcich mofetil-mykofenolát u 100 pediatrických pacientov po transplantácii obličiek (dávkovanie založené na veku/ploche povrchu tela [600 mg/m^2 až 1 g/m^2 dvakrát denne])

Nežiaduca reakcia **(MedDRA)** **Trieda orgánových systémov**	**< 6 rokov (n = 33)**	**6 - 11 rokov (n = 34)**	**12 - 18 rokov (n = 33)**
Infekcie a nákazy	Veľmi časté (48,5 %)	Veľmi časté (44,1 %)	Veľmi časté (51,5 %)
Poruchy krvi a lymfatického systému			
Leukopénia	Veľmi časté (30,3 %)	Veľmi časté (29,4 %)	Veľmi časté (12,1 %)
Anémia	Veľmi časté (51,5 %)	Veľmi časté (32,4 %)	Veľmi časté (27,3 %)
Poruchy gastrointestinálneho traktu			
Hnačka	Veľmi časté (87,9 %)	Veľmi časté (67,6 %)	Veľmi časté (30,3 %)
Vracanie	Veľmi časté (69,7 %)	Veľmi časté (44,1 %)	Veľmi časté (36,4 %)

Na základe obmedzených údajov týkajúcich sa podskupiny pacientov (t. j. 33 zo 100 pacientov) bol vyšší výskyt závažnej hnačky (častá, 9,1 %) a mukokutánnej kandidozy (veľmi častá, 21,2 %) u detí mladších ako 6 rokov v porovnaní s kohortou starších pediatrických pacientov, v ktorej neboli hlásené žiadne prípady závažnej hnačky (0,0 %) a mukokutánna kandidoza bola častá (7,5 %).

Posúdenie dostupných údajov z medicínskej literatúry týkajúcich sa pacientov po transplantácii pečene a srdca ukazuje, že typ a frekvencia hlásených nežiaducich reakcií sa zhoduje s typom a frekvenciou nežiaducich reakcií pozorovaných u pediatrických a dospelých pacientov po transplantácii obličiek.

Veľmi obmedzené údaje z obdobia po uvedení lieku na trh poukazujú na to, že u pacientov mladších ako 6 rokov sa v porovnaní so staršími pacientmi častejšie vyskytujú nasledujúce nežiaduce reakcie (pozri časť 4.4):

- lymfómy a iné nádorové ochorenia, najmä posttransplantačná lymfoproliferatívna porucha u pacientov po transplantácii srdca.
- poruchy krvi a lymfatického systému vrátane anémie a neutropénie u pacientov po transplantácii srdca mladších ako 6 rokov v porovnaní so staršími pacientmi a v porovnaní s pediatrickými pacientmi po transplantácii pečene/obličiek.
- poruchy gastrointestinálneho traktu vrátanie hnačky a vracania.

Pacienti po transplantácii obličiek, ktorí sú mladší ako 2 roky, môžu mať vyššie riziko vzniku infekcií a respiračných udalostí v porovnaní so staršími pacientmi. Tieto údaje sa však majú interpretovať obozretne z dôvodu veľmi obmedzeného počtu hlásení z obdobia po uvedení lieku na trh, ktoré sa týkali tých istých pacientov trpiacich viacerými infekciami

V prípade nežiaducich účinkov môže byť z klinického hľadiska potrebné dočasné zníženie dávky alebo prerušenie liečby.

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

Hlásenia o predávkovaní mofetil-mykofenolátom sa získali z klinických štúdií a počas postmarketingových skúseností. V prevažnej väčšine týchto prípadov buď neboli hlásené žiadne nežiaduce udalosti, alebo nežiaduce udalosti zodpovedali známemu bezpečnostnému profilu lieku a boli úspešne zvládnuté. V rámci postmarketingových skúseností však boli pozorované jednotlivé závažné nežiaduce udalosti vrátane smrteľného prípadu.

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresívne látky, ATC kód: L04AA06

Mechanizmus účinku

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

Navyše k jeho inhibícii IMPDH a výslednému nedostatku lymfocytov, MPA ovplyvňuje aj kontrolné uzly („checkpointy“) bunkového cyklu, ktoré sú zodpovedné za metabolické programovanie lymfocytov. Preukázalo sa, za použitia ľudských CD4+ T-lymfocytov, že MPA spôsobuje posun transkripčných aktivít v lymfocytoch v smere od proliferatívneho stavu ku katabolickým procesom významným pre metabolizmus a prežívanie, čo vedie k anergickému stavu T-lymfocytov, v dôsledku ktorého tieto bunky nie sú schopné reagovať na svoj špecifický antigén.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

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

Distribúcia

V dôsledku enterohepatálnej recirkulácie sa približne 6 - 12 hodín po podaní lieku pozorujú sekundárne zvýšenia plazmatickej koncentrácie MPA. Pri podaní lieku spoločne s cholestyramínom (4 g TID) dochádza približne ku 40 % zníženiu AUC MPA, čo poukazuje na významný stupeň enterohepatálnej recirkulácie lieku.
Pri klinicky významných koncentráciách je väzba MPA na plazmatický albumín 97 %.
V bezprostrednom posttransplantačnom období (< 40 dní od transplantácie) sú priemerné hodnoty AUC MPA približne o 30 % nižšie a C_{max} približne o 40 % nižšie u pacientov po transplantácii obličiek, srdca a pečene v porovnaní s neskorým posttransplantačným obdobím (3 – 6 mesiacov od transplantácie).

Biotransformácia

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

Eliminácia

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

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

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

Enterohepatálna recirkulácia interferuje s presným stanovením parametrov eliminácie MPA, je možné uviesť iba zdanlivé hodnoty. U zdravých dobrovoľníkov a u pacientov s autoimunitným ochorením sa v uvedenom poradí pozorovali približné hodnoty klírensu 10,6 l/h a 8,27 l/h a hodnota polčasu 17 h. U pacientov, ktorí podstúpili transplantáciu, boli priemerné hodnoty klírensu vyššie (rozmedzie 11,9 - 34,9 l/h) a priemerné hodnoty polčasu kratšie (5 - 11 h), s malým rozdielom medzi pacientmi po transplantácii obličiek, pečene alebo srdca. U jednotlivých pacientov sa tieto parametre eliminácie líšia v závislosti od typu súbežnej liečby inými imunosupresívami, času po transplantácii, plazmatickej koncentrácie albumínu a funkcie obličiek. Tieto faktory vysvetľujú, prečo je pozorovaná znížená expozícia mykofenolátu, keď je mofetil-mykofenolát súbežne podávaný s cyklosporínom (pozri časť 4.5), a prečo má plazmatická koncentrácia tendenciu v priebehu času narastať v porovnaní s hodnotami pozorovanými bezprostredne po transplantácii.

Osobitné populácie

Porucha funkcie obličiek
V štúdii s jednorazovým podaním lieku (6 jedincov/skupina) boli priemerné hodnoty plazmatickej AUC MPA u pacientov so závažnou chronickou poruchou funkcie obličiek (glomerulárna filtrácia < 25 ml/min/1,73 m^2) o 28 – 75 % vyššie ako u normálnych zdravých jedincov alebo jedincov s miernejšou poruchou funkcie obličiek. Priemerná hodnota AUC MPAG bola po jednorazovom podaní lieku jedincom so závažnou poruchou funkcie obličiek 3 – 6 x vyššia ako u jedincov s miernou poruchou funkcie obličiek alebo u normálnych zdravých jedincov. Tento fakt zodpovedá známemu spôsobu vylučovania MPAG obličkami. Štúdie s opakovaným podávaním mofetil-mykofenolátu sa nevykonali u pacientov so závažnou chronickou poruchou funkcie obličiek. Nie sú dostupné údaje o pacientoch po transplantácii srdca alebo pečene so závažnou chronickou poruchou funkcie pečene.

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

Porucha funkcie pečene
U dobrovoľníkov s alkoholickou cirhózou sa zistilo iba minimálne ovplyvnenie glukuronizačných procesov MPA v pečeni v dôsledku ochorenia parenchýmu pečene. Vplyv ochorenia pečene na tieto

procesy pravdepodobne závisí od typu ochorenia. Ochorenie pečene s prevahou postihnutia žlčových ciest, ako je napríklad primárna biliárna cirhóza, môže preukázať iný vplyv.

Pediatrická populácia
U 33 pediatrických príjemcov obličkového aloštepu sa zistilo, že dávka, pri ktorej sa predpokladá dosiahnutie hodnoty AUC_{0-12h} MPA najbližšej k cieľovej expozícii 27,2 h mg/l, bola 600 mg/m^2 a že dávky vypočítané na základe odhadovanej BSA znížili interindividuálnu variabilitu (variačný koeficient (coefficient of variation, CV)) asi o 10 %. Preto sa dávkovanie založené na BSA uprednostňuje pred dávkovaním založeným na telesnej hmotnosti.

Farmakokinetické parametre boli hodnotené až u 55 pediatrických pacientov po transplantácii obličiek (vo veku od 1 do 18 rokov), ktorým bol perorálne podávaný mofetil-mykofenolát v dávke 600 mg/m^2 až 1 g/m^2 dvakrát denne. Pri podaní tejto dávky boli dosiahnuté hodnoty AUC MPA podobné ako u dospelých pacientov po transplantácii obličiek, ktorí dostávali mofetil-mykofenolát v dávke 1 g dvakrát denne v bezprostrednom a neskorom posttransplantačnom období, ako je uvedené nižšie v tabuľke 3. Hodnoty AUC MPA v rôznych pediatrických vekových skupinách boli podobné v bezprostrednom a neskorom posttransplantačnom období.

Pokiaľ ide o pediatrických pacientov po transplantácii pečene, otvorená štúdia bezpečnosti, znášanlivosti a farmakokinetiky perorálne podávaného mofetil-mykofenolátu zahŕňala 7 hodnotiteľných pacientov, ktorí dostávali súbežnú liečbu cyklosporínom a kortikosteroidmi. Stanovila sa dávka, pri ktorej sa predpokladá dosiahnutie expozície 58 h mg/l v stabilnom posttransplantačnom období. Priemerná hodnota AUC_{0-12} (± štandardná odchýlka (standard deviation, SD)) (upravená vzhľadom na dávku 600 mg/m^2) bola 47,0 ± 21,8 h mg/l, upravená hodnota C_{max} bola 14,5 ± 4,21 mg/l, pričom medián času do dosiahnutia maximálnej koncentrácie bol 0,75 h. Na dosiahnutie cieľovej hodnoty AUC_{0-12} 58 h mg/l v neskorom posttransplantačnom období by preto v tejto skúmanej populácii bola potrebná dávka v rozmedzí 740 - 806 mg/m^2 dvakrát denne.

Porovnanie hodnôt AUC MPA normalizovaných vzhľadom na dávku (600 mg/m^2) u 12 pediatrických pacientov (mladších ako 6 rokov) po transplantácii obličiek po 9 mesiacoch od transplantácie s príslušnými hodnotami u 7 pediatrických pacientov po transplantácii pečene [medián veku 17 mesiacov (rozmedzie: 10 - 60 mesiacov v čase zaradenia do štúdie)] po 6 mesiacoch a neskoršej dobe od transplantácie odhalilo, že pri rovnakej dávke boli hodnoty AUC v priemere o 23 % nižšie u pediatrických pacientov po transplantácii pečene v porovnaní s pediatrickými pacientmi po transplantácii obličiek. To sa zhoduje s potrebou vyššieho dávkovania u dospelých pacientov po transplantácii pečene v porovnaní s dospelými pacientmi po transplantácii obličiek, aby sa dosiahla rovnaká expozícia.

U dospelých pacientov po transplantácii, ktorým bola podávaná rovnaká dávka mofetil-mykofenolátu, sa zistila podobná expozícia MPA u pacientov po transplantácii obličiek a pacientov po transplantácii srdca. V súlade so stanovenou podobnosťou expozície MPA medzi pediatrickými pacientmi po transplantácii obličiek a dospelými pacientmi po transplantácii obličiek pri podávaní ich príslušných schválených dávok existujúce údaje umožňujú konštatovať, že expozícia MPA pri podávaní odporúčaných dávok bude podobná u pediatrických pacientov po transplantácii srdca a dospelých pacientov po transplantácii srdca.

Tabuľka 3 Priemerné vypočítané hodnoty FK parametrov MPA podľa veku a času po transplantácii (pacienti po transplantácii obličiek)

Veková skupina (n)		Upravená C_{max} mg/l[A] priemer ± SD	Upravená AUC_{0-12} h·mg/l priemer ± SD (IS)[A]
7. deň			
< 6 r.	(17)	13,2 ± 7,16	27,4 ± 9,54 (22,8 - 31,9)
6 - < 12 r.	(16)	13,1 ± 6,30	33,2 ± 12,1 (27,3 - 39,2)
12 - 18 r.	(21)	11,7 ± 10,7	26,3 ± 9,14 (22,3 - 30,3)[D]
p-hodnota[B]		-	-
< 2 r.[C]	*(6)*	*10,3 ± 5,80*	*22,5 ± 6,68 (17,2 - 27,8)*
> 18 r.	(141)		27,2 ± 11,6
3. mesiac			
< 6 r.	(15)	22,7 ± 10,1	49,7 ± 18,2
6 - < 12 r.	(14)[E]	27,8 ± 14,3	61,9 ± 19,6
12 - 18 r.	(17)	17,9 ± 9,57	53,6 ± 20,2[F]
p-hodnota[B]		-	-
< 2 r.[C]	*(4)*	*23,8 ± 13,4*	*47,4 ± 14,7*
> 18 r.	(104)		50,3 ± 23,1
9. mesiac			
< 6 r.	(12)	30,4 ± 9,16	60,9 ± 10,7
6 - < 12 r.	(11)	29,2 ± 12,6	66,8 ± 21,2
12 - 18 r.	(14)	18,1 ± 7,29	56,7 ± 14,0
p-hodnota[B]		0,004	-
< 2 r.[C]	*(4)*	*25,6 ± 4,25*	*55,8 ± 11,6*
> 18 r.	(70)		53,5 ± 18,3

AUC_{0-12h} = plocha pod časovou krivkou plazmatickej koncentrácie od času 0 h do času 12 h; IS = interval spoľahlivosti; C_{max} = maximálna koncentrácia; MPA = kyselina mykofenolová; SD = štandardná odchýlka (standard deviation); n = počet pacientov; r = rok.

[A] V pediatrických vekových skupinách sú C_{max} a AUC_{0-12h} upravené vzhľadom na dávku 600 mg/m^2 (95 % intervaly spoľahlivosti (IS) iba pre AUC_{0-12h} na 7. deň); v skupine dospelých je AUC_{0-12h} upravená vzhľadom na dávku 1 g.
[B] p-hodnota predstavuje kombinované p-hodnoty pre tri hlavné pediatrické vekové skupiny a je uvedená, iba ak je významná ($p < 0,05$).
[C] Skupina < 2-ročných je podskupina skupiny < 6-ročných: neboli vykonané žiadne štatistické porovnania.
[D] n = 20.
[E] Údaje pre jedného pacienta neboli dostupné z dôvodu chyby pri odbere vzorky.
[F] n = 16.

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

Pacienti užívajúci perorálne kontraceptíva
Štúdia súčasného podávania mofetil-mykofenolátu (1 g dvakrát denne) a kombinovaných perorálnych kontraceptív obsahujúcich etinylestradiol (0,02 mg až 0,04 mg) a levonorgestrel (0,05 mg až 0,20 mg), desogestrel (0,15 mg) alebo gestodén (0,05 až 0,10 mg) vykonaná u 18 žien (ktoré nepodstúpili transplantáciu a neužívali iné imunosupresíva) počas 3 po sebe nasledujúcich menštruačných cyklov, neukázala žiadny klinicky relevantný vplyv mofetil-mykofenolátu na zabránenie ovulácie perorálnymi kontraceptívami. Sérové hladiny LH, FSH a progesterónu neboli signifikantne ovplyvnené. Súbežné

podávanie mofetil-mykofenolátu neovplyvnilo farmakokinetiku perorálnych kontraceptív v klinicky významnej miere (pozri tiež časť 4.5).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

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

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

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

<u>Hodnotenie environmentálneho rizika (ERA)</u>

Štúdie zamerané na hodnotenie environmentálneho rizika ukázali, že liečivo MPA môže predstavovať riziko pre podzemnú vodu prostredníctvom brehovej infiltrácie.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

CellCept tablety

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

Obal tablety

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

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistrové pretlačovacie pásy z PVC/hliníkovej fólie.

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

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Tento liek môže predstavovať riziko pre životné prostredie (pozri časť 5.3). Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

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

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

PRÍLOHA II

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

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

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

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

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

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

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

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

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

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

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizíka**

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

MAH musí zabezpečiť, že v každom členskom štáte, kde je CellCept dostupný na trhu, všetci zdravotnícki pracovníci a pacienti, u ktorých je predpoklad predpísania, vydania a používania lieku, obdržia nasledovný edukačný balík:
- Edukačný materiál pre lekára
- Informačný balík pre pacienta

Edukačný materiál pre zdravotníckeho pracovníka má obsahovať:
- Súhrn charakteristických vlastností lieku
- Príručku pre zdravotníckych pracovníkov

Informačný balík pre pacienta má obsahovať:
- Písomnú informáciu pre pacienta
- Príručku pre pacienta

Edukačné materiály majú obsahovať nasledovné kľúčové zložky:

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

- Úvodná časť každej príručky bude čitateľa informovať, že účelom príručky je informovať o nutnosti zabrániť expozícii plodu a minimalizovanie rizika vrodených malformácií a potratu, ktoré sú spojené s mofetil-mykofenolátom. Vysvetlí tiež, že napriek tomu, že táto príručka je veľmi dôležitá, neposkytuje úplné informácie o mofetil-mykofenoláte, a že SPC (zdravotnícki pracovníci) a informácia pre pacienta (pacienti), ktoré sú dodávané súčasne s liekom, musia byť tiež starostlivo prečítané.

- Základné informácie o teratogenite a mutagenite mofetil-mykofenolátu u ľudí. Táto časť poskytne dôležité základné informácie týkajúce sa teratogenity a mutagenity mofetil-mykofenolátu. Poskytne detaily o povahe a rozsahu rizika, v súlade s informáciami uvedenými v SPC. Informácie poskytnuté v tejto časti umožnia správne porozumenie rizika a vysvetlia nutnosť opatrení na zabránenie otehotneniu. Príručka tiež uvedie, že pacienti nesmú poskytnúť liek žiadnej inej osobe.

- Poradenstvo pre pacientov: Táto časť zdôrazní dôležitosť dôkladného, informatívneho a neustáleho dialógu medzi pacientom a zdravotníckym pracovníkom v oblasti rizika gravidity spojeného s mofetil-mykofenolátom a náležitej stratégie na minimalizáciu rizika, vrátane alternatívneho výberu liečby, ak to bude vhodné. Potreba plánovania tehotenstva bude zdôraznená.

- Nevyhnutnosť zabrániť expozícii plodu: Požiadavky na antikoncepciu u pacientov vo fertilnom veku pred liečbou, počas a po liečbe mofetil-mykofenolátom. Požiadavky na antikoncepciu u sexuálne aktívnych pacientov - mužov (vrátane pacientov po vazektómii) a pacientok vo fertilnom veku budú vysvetlené. Zreteľne sa uvedie nutnosť antikoncepcie pred liečbou, počas a po liečbe mofetil-mykofenolátom, vrátane detailov trvania obdobia po ukončení liečby, počas ktorého bude nutné antikoncepciu používať.

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

- Odporúčanie, že pacienti nesmú darovať krv v priebehu liečby a po dobu najmenej 6 týždňov po ukončení liečby mofetil-mykofenolátom. Navyše, muži nesmú darovať spermie v priebehu liečby alebo 90 dní od ukončenia liečby mofetil-mykofenolátom.

- Odporúčanie na opatrenie v prípade otehotnenia alebo podozrenia na otehotnenie v priebehu liečby mofetil-mykofenolátom alebo krátko po jej ukončení. Pacienti budú informovaní o tom, že nesmú ukončiť liečbu mofetil-mykofenolátom, ale budú musieť okamžite kontaktovať lekára. Vysvetlí sa, že na základe zhodnotenia individuálneho pomeru prínosu a rizika, na základe rozhovoru ošetrujúceho lekára a pacienta, bude posúdený a riešený každý individuálny prípad.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

CellCept 250 mg tvrdé kapsuly
mofetil-mykofenolát

2. LIEČIVO

Každá kapsula obsahuje 250 mg mofetil-mykofenolátu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

100 tvrdých kapsúl
300 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa
Na vnútorné použitie

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

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

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

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

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

cellcept 250 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA MULTIBALENIA (VRÁTANE BLUE BOXU)

1. NÁZOV LIEKU

CellCept 250 mg tvrdé kapsuly
mofetil-mykofenolát

2. LIEČIVO

Každá kapsula obsahuje 250 mg mofetil-mykofenolátu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Multibalenie: 300 (3 balenia po 100) tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa
Na vnútorné použitie

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

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

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

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

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/96/005/007

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

cellcept 250 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

VNÚTORNÁ ŠKATUĽKA MULTIBALENIA (BEZ BLUE BOXU)

1. NÁZOV LIEKU

CellCept 250 mg tvrdé kapsuly
mofetil-mykofenolát

2. LIEČIVO

Každá kapsula obsahuje 250 mg mofetil-mykofenolátu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

100 tvrdých kapsúl. Jednotlivé časti multibalenia sa nemôžu predávať samostatne

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa
Na vnútorné použitie

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

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

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

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

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/96/005/007

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

cellcept 250 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTROVÁ FÓLIA

1. NÁZOV LIEKU

CellCept 250 mg kapsuly
mofetil-mykofenolát

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Roche Registration GmbH

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

CellCept 500 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok
mofetil-mykofenolát

2. LIEČIVO

Každá injekčná liekovka obsahuje 500 mg mofetil-mykofenolátu (vo forme hydrochloridu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Tiež obsahuje polysorbát 80, kyselinu citrónovú, kyselinu chlorovodíkovú a chlorid sodný. Pre ďalšie informácie pozri písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na koncentrát na infúzny roztok
4 injekčné liekovky

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

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

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

Chráňte pokožku pred priamym kontaktom s infúznym roztokom

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Čas použiteľnosti po zriedení: 3 hodiny

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/96/005/005

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

OZNAČENIE INJEKČNEJ LIEKOVKY

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

CellCept 500 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok
mofetil-mykofenolát
Len na intravenózne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

CellCept 1 g/5 ml prášok na perorálnu suspenziu
mofetil-mykofenolát

2. LIEČIVO

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

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Tiež obsahuje aspartám (E951) a metyl-parahydroxybenzoát (E218). Pre ďalšie informácie pozri písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

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

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

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

Pred použitím fľašu pretrepať

Odporúča sa, aby suspenziu pred vydaním pacientovi pripravil lekárnik

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

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

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Čas použiteľnosti po zriedení: 2 mesiace

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/96/005/006

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

cellcept 1 g/5 ml

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

ŠTÍTOK NA FĽAŠI

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

CellCept 1 g/5 ml prášok na perorálnu suspenziu
mofetil-mykofenolát

2. LIEČIVO

1 fľaša obsahuje 35 g mofetil-mykofenolátu v 110 g prášku na perorálnu suspenziu.
5 ml zriedenej suspenzie obsahuje 1 g mofetil-mykofenolátu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Tiež obsahuje aspartám (E951) a metyl-parahydroxybenzoát (E218). Pre ďalšie informácie pozri písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na perorálnu suspenziu

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

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

Pred použitím fľašu pretrepať

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

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

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Čas použiteľnosti po zriedení: 2 mesiace
Použiteľné do

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/96/005/006

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

CellCept 500 mg filmom obalené tablety
mofetil-mykofenolát

2. LIEČIVO

Každá tableta obsahuje 500 mg mofetil-mykofenolátu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

50 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

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

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

S tabletami zaobchádzajte opatrne

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/96/005/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

cellcept 500 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA MULTIBALENIA (VRÁTANE BLUE BOXU)

1. NÁZOV LIEKU

CellCept 500 mg filmom obalené tablety
mofetil-mykofenolát

2. LIEČIVO

Každá tableta obsahuje 500 mg mofetil-mykofenolátu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

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

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

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

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

S tabletami zaobchádzajte opatrne

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/96/005/004

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

cellcept 500 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VNÚTORNÁ ŠKATUĽKA MULTIBALENIA (BEZ BLUE BOXU)

1. NÁZOV LIEKU

CellCept 500 mg filmom obalené tablety
mofetil-mykofenolát

2. LIEČIVO

Každá tableta obsahuje 500 mg mofetil-mykofenolátu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

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

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

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

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

S tabletami zaobchádzajte opatrne

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/96/005/004

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

cellcept 500 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTROVÁ FÓLIA

1. NÁZOV LIEKU

CellCept 500 mg tablety
mofetil-mykofenolát

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Roche (logo)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

CellCept 250 mg tvrdé kapsuly
mofetil-mykofenolát

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

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

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

1. Čo je CellCept a na čo sa používa

CellCept obsahuje mofetil-mykofenolát:
- Patrí do skupiny liekov nazývaných „imunosupresíva“.

CellCept sa užíva na prevenciu odvrhnutia transplantovaného orgánu organizmom u dospelých a detí:
- Obličky, srdca alebo pečene.

CellCept sa má užívať spolu s inými liekmi:
- Cyklosporínom a kortikosteroidmi.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete CellCept

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

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

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

- ak dojčíte.

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

Upozornenia a opatrenia

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

- ak máte viac ako 65 rokov, pretože v porovnaní s mladšími pacientmi môžete mať zvýšené riziko vzniku nežiaducich udalostí, akými sú niektoré vírusové infekcie, krvácanie v žalúdočno-črevnom trakte a pľúcny edém (opuch pľúc)
- ak máte príznaky infekcie, ako je horúčka alebo bolesť hrdla
- ak máte akékoľvek neočakávané modriny alebo krvácanie
- ak ste mali v minulosti problém s tráviacim systémom ako je žalúdočný vred
- ak plánujete otehotnieť alebo ak otehotniete, keď vy alebo váš partner užívate CellCept
- ak máte dedičný deficit (nedostatok) enzýmu označovaný ako Leschov-Nyhanov syndróm alebo Kelleyov-Seegmillerov syndróm

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

Vplyv slnečného žiarenia

CellCept znižuje obranyschopnosť vášho tela. Následkom toho je zvýšené riziko rakoviny kože. Obmedzte množstvo slnečného svetla a UV žiarenia, ktorému sa vystavujete. A to:

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

Deti

U detí, najmä u tých, ktoré sú mladšie ako 6 rokov, je v porovnaní s dospelými väčšia pravdepodobnosť výskytu niektorých vedľajších účinkov vrátane hnačky, vracania, infekcií, zníženého počtu červených krviniek a zníženého počtu bielych krviniek v krvi a možno aj rakoviny lymfatických uzlín a rakoviny kože.

Kapsuly sú vhodné iba pre deti, ktoré dokážu prehltnúť pevný liek bez rizika dusenia sa. Tento liek má byť preto podávaný, iba ak to nariadil lekár.

Ak si ohľadom liečby vášho dieťaťa nie ste niečím istý, pred použitím tohto lieku sa poraďte s lekárom alebo lekárnikom.

Iné lieky a CellCept

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

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

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

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

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

CellCept a jedlo a nápoje
Užívanie jedla a nápojov nemá vplyv na liečbu CellCeptom.

Antikoncepcia u žien, ktoré užívajú CellCept
Ak ste žena, ktorá môže otehotnieť, musíte používať účinnú metódu antikoncepcie. A to:
- pred začiatkom liečby CellCeptom
- počas celej liečby CellCeptom
- po dobu 6 týždňov po ukončení užívania CellCeptu.

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

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

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

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

Tehotenstvo a dojčenie
Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná, alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek. Váš lekár sa s vami porozpráva o rizikách v prípade tehotenstva a iných možnostiach liečby na prevenciu odmietnutia transplantovaného orgánu, ak:
- plánujete otehotnieť
- ste nedostali menštuáciu alebo máte nezvyčajné menštruačné krvácanie alebo predpokladáte, že ste tehotná
- ste mali pohlavný styk bez použitia účinných metód antikoncepcie.

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

Tehotenstvo
Mykofenolát spôsobuje veľmi časté potraty (50 %) a závažné vrodené poruchy (23 - 27 %) u nenarodeného dieťa. Prípady, ktoré boli hlásené, zahŕňali napríklad anomálie uší, očí, tváre (rázštep

pery/podnebia), anomálie vývoja prstov, srdca, pažeráka (trubica, ktorá spája hrdlo so žalúdkom), obličiek a nervového systému (napr. spina bifida = čo je stav, keď nedôjde k správnemu vývoju kostí chrbtice). Vaše dieťa môže trpieť jedným alebo viacerými týmito poškodeniami.

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

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

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

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

3. Ako užívať CellCept

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

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

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

Deti
- Kapsuly sú vhodné iba pre deti, ktoré dokážu prehltnúť pevný liek bez rizika dusenia sa. Tento liek má byť preto podávaný, iba ak to nariadil lekár. Ak si nie ste istý, pred jeho použitím sa poraďte s lekárom alebo lekárnikom.
- Podávaná dávka sa mení v závislosti od veľkosti dieťaťa.
- Lekár vášho dieťaťa rozhodne o najvhodnejšej dávke v závislosti od výšky a hmotnosti dieťaťa (plochy povrchu tela - meranej v štvorcových metroch alebo „m^2“). Odporúčaná začiatočná dávka je 600 mg/m^2, ktorá sa užíva dvakrát denne. Odporúčaná udržiavacia dávka zostáva na 600 mg/m^2 dvakrát denne (maximálna celková denná dávka je 2 g). Dávka sa má zvoliť individuálne na základe klinického vyšetrenia lekára.

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

Deti

- Kapsuly sú vhodné iba pre deti, ktoré dokážu prehltnúť pevný liek bez rizika dusenia sa. Tento liek má byť preto podávaný, iba ak to nariadil lekár. Ak si nie ste istý, pred jeho použitím sa poraďte s lekárom alebo lekárnikom.
- Podávaná dávka sa mení v závislosti od veľkosti dieťaťa.
- Lekár vášho dieťaťa rozhodne o najvhodnejšej dávke v závislosti od výšky a hmotnosti dieťaťa (plochy povrchu tela – meranej v štvorcových metroch alebo „m^2“). Odporúčaná začiatočná dávka je 600 mg/m^2, ktorá sa užíva dvakrát denne. Dávka sa má zvoliť individuálne na základe klinického vyšetrenia lekára. Ak je dávka dobre znášaná, v prípade potreby môže byť zvýšená na 900 mg/m^2 dvakrát denne (maximálna celková denná dávka je 3 g).

Transplantácia pečene

Dospelí

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

Deti

- Kapsuly sú vhodné iba pre deti, ktoré dokážu prehltnúť pevný liek bez rizika dusenia sa. Tento liek má byť preto podávaný, iba ak to nariadil lekár. Ak si nie ste istý, pred jeho použitím sa poraďte s lekárom alebo lekárnikom.
- Podávaná dávka sa mení v závislosti od veľkosti dieťaťa.
- Lekár vášho dieťaťa rozhodne o najvhodnejšej dávke v závislosti od výšky a hmotnosti dieťaťa (plochy povrchu tela – meranej v štvorcových metroch alebo „m^2“). Odporúčaná začiatočná dávka je 600 mg/m^2, ktorá sa užíva dvakrát denne. Dávka sa má zvoliť individuálne na základe klinického vyšetrenia lekára. Ak je dávka dobre znášaná, v prípade potreby môže byť zvýšená na 900 mg/m^2 dvakrát denne (maximálna celková denná dávka je 3 g).

Užívanie lieku

Kapsuly prehltnite celé a zapite pohárom vody

- Kapsuly nelámte alebo nedrvte
- Neužívajte kapsuly, ktoré boli zlomením otvorené alebo rozštiepené.

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

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

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

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

Ak užijete viac CellCeptu, ako máte

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

Ak zabudnete užiť CellCept

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

Ak prestanete užívať CellCept

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

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

4. Možné vedľajšie účinky

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

Ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich závažných vedľajších účinkov, okamžite sa porozprávajte s lekárom – možno budete potrebovať okamžitú liečbu:
- máte príznaky infekcie, ako je horúčka alebo bolesť hrdla
- máte akékoľvek neočakávané modriny alebo krvácanie
- vyrážku, svrbenie, žihľavku, dýchavičnosť alebo ťažkosti s dýchaním, sipot alebo kašeľ, točenie hlavy, závrat, zmeny v úrovni vedomia, hypotenziu (nízky krvný tlak) s miernym generalizovaným svrbením (svrbenie celého tela) alebo bez neho, sčervenanie kože a opuch tváre/hrdla (príznaky závažnej alergickej reakcie)

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

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

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

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

Z iných vedľajších účinkov sa môžu vyskytovať nasledovné:
Kožné problémy, ako sú:
- akné, opar na perách, pásový opar, zhrubnutie kože (hypertrofia kože), vypadávanie vlasov, vyrážka, svrbenie.

Problémy s močovým traktom, ako sú:
- krv v moči.

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

Problémy s nervovým systémom, ako sú:
- pocit závratu, ospalosti alebo otupenosti
- tras, svalové kŕče, kŕče
- pocit úzkosti alebo depresie, zmeny nálady alebo myslenia.

Problémy so srdcom a krvnými cievami, ako sú:
- zmeny krvného tlaku, zrýchlený tlkot srdca a rozšírenie krvných ciev.

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

Ďalšie problémy, ako sú:
- zníženie hmotnosti, dna, vysoká hladina cukru v krvi, krvácanie, podliatina.

Ďalšie vedľajšie účinky u detí a dospievajúcich
U detí, najmä u tých, ktoré sú mladšie ako 6 rokov, je v porovnaní s dospelými väčšia pravdepodobnosť výskytu niektorých vedľajších účinkov vrátane hnačky, vracania, infekcií, zníženého počtu červených krviniek a zníženého počtu bielych krviniek v krvi a možno aj rakoviny lymfatických uzlín a rakoviny kože.

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

5. Ako uchovávať CellCept

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

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo CellCept obsahuje
- Liečivo je mofetil-mykofenolát.
  Každá kapsula obsahuje 250 mg mofetil-mykofenolátu.
- Ďalšie zložky sú:
- CellCept kapsuly: predželatínovaný kukuričný škrob, sodná soľ kroskarmelózy, povidón (K-90), stearát horečnatý (pozri časť 2 „CellCept obsahuje sodík“)
- Obal kapsuly: želatína, indigokarmín (E132), žltý oxid železitý (E172), červený oxid železitý (E172), oxid titaničitý (E171), čierny oxid železitý (E172), hydroxid draselný, šelak.

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

Držiteľ rozhodnutia o registrácii
Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Nemecko

Výrobca
Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Nemecko

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

België/Belgique/Belgien,
Luxembourg/Luxemburg
N.V. Roche S.A.
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

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

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

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

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα, 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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7 039831

Lietuva
UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

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

Nederland
Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438000

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

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

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

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

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

Hrvatska
Roche d.o.o
Tel: +385 1 4722 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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

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

Písomná informácia pre používateľa

CellCept 500 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok
mofetil-mykofenolát

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

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

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

1. Čo je CellCept a na čo sa používa

CellCept obsahuje mofetil-mykofenolát:
- Patrí do skupiny liekov nazývaných „imunosupresíva“.

CellCept sa používa na prevenciu odvrhnutia transplantovaného orgánu organizmom:
- Obličky alebo pečene.

CellCept sa má používať spolu s inými liekmi:
- Cyklosporínom a kortikosteroidmi.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete CellCept

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

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

CellCept vám nesmie byť podaný:
- ak ste alergický na mofetil-mykofenolát, kyselinu mykofenolovú, polysorbát 80 alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak ste žena, ktorá môže otehotnieť a nemali ste pred prvým predpísaním lieku negatívny tehotenský test, pretože mykofenolát spôsobuje vrodené vývojové chyby alebo smrť plodu,
- ak ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť alebo si myslíte, že by ste mohli byť tehotná,

- ak nepoužívate účinnú antikoncepciu (pozri antikoncepcia, tehotenstvo a dojčenie),
- ak dojčíte.

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

Upozornenia a opatrenia

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

- ak máte viac ako 65 rokov, pretože v porovnaní s mladšími pacientmi môžete mať zvýšené riziko vzniku nežiaducich udalostí, akými sú niektoré vírusové infekcie, krvácanie v žalúdočno-črevnom trakte a pľúcny edém (opuch pľúc)
- ak máte príznaky infekcie, ako je horúčka alebo bolesť hrdla
- ak máte akékoľvek neočakávané modriny alebo krvácanie
- ak ste mali v minulosti problém s tráviacim systémom ako je žalúdočný vred
- ak plánujete otehotnieť alebo ak otehotniete, keď vy alebo váš partner používate CellCept
- ak máte dedičný deficit (nedostatok) enzýmu označovaný ako Leschov-Nyhanov syndróm alebo Kelleyov-Seegmillerov syndróm

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

Vplyv slnečného žiarenia

CellCept znižuje obranyschopnosť vášho tela. Následkom toho je zvýšené riziko rakoviny kože. Obmedzte množstvo slnečného svetla a UV žiarenia, ktorému sa vystavujete. A to:

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

Deti

Nepodávajte tento liek deťom, pretože bezpečnosť a účinnosť infúzií u pediatrických pacientov neboli stanovené.

Iné lieky a CellCept

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

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

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

Vakcíny

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

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

Antikoncepcia u žien, ktoré používajú CellCept

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

- pred začiatkom liečby CellCeptom

- počas celej vašej liečby CellCeptom
- po dobu 6 týždňov po ukončení používania CellCeptu.

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

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

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

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

Tehotenstvo a dojčenie
Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná, alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete používať tento liek. Váš lekár sa s vami porozpráva o rizikách v prípade tehotenstva a iných možnostiach liečby na prevenciu odmietnutia transplantovaného orgánu, ak:
- plánujete otehotnieť
- ste nedostali menštuáciu alebo máte nezvyčajné menštruačné krvácanie alebo predpokladáte, že ste tehotná
- ste mali pohlavný styk bez použitia účinných metód antikoncepcie.

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

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

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

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

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

CellCept obsahuje polysorbát
Tento liek obsahuje 25 mg polysorbátu 80 v každej injekčnej liekovke. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie. Povedzte vášmu lekárovi, ak máte nejaké známe alergie.

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

3. Ako používať CellCept

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

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

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

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

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

Ak vám podajú viac CellCeptu, ako majú
Ak si myslíte, že ste dostali príliš veľa lieku, poraďte sa ihneď so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou.

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

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

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

4. Možné vedľajšie účinky

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

Ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich závažných vedľajších účinkov, okamžite sa porozprávajte s lekárom alebo zdravotnou sestrou – možno budete potrebovať okamžitú liečbu:
- máte znaky infekcie, ako je horúčka alebo bolesť hrdla
- máte akékoľvek neočakávané modriny alebo krvácanie
- vyrážku, svrbenie, žihľavku, dýchavičnosť alebo ťažkosti s dýchaním, sipot alebo kašeľ, točenie hlavy, závrat, zmeny v úrovni vedomia, hypotenziu (nízky krvný tlak) s miernym generalizovaným svrbením (svrbenie celého tela) alebo bez neho, sčervenanie kože a opuch tváre/hrdla (príznaky závažnej alergickej reakcie)

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

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

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

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

Z iných vedľajších účinkov sa môžu vyskytovať nasledovné:
Kožné problémy, ako sú:
- akné, opar na perách, zhrubnutie kože (hypertrofia kože), pásový opar, vypadávanie vlasov, vyrážka, svrbenie.

Problémy s močovým traktom, ako sú:
- krv v moči.

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

Problémy s nervovým systémom, ako sú:
- pocit ospalosti alebo otupenosti
- tras, svalové kŕče, kŕče
- pocit úzkosti alebo depresie, zmeny nálady alebo myslenia.

Problémy so srdcom a krvnými cievami ako sú:
- zmeny krvného tlaku, krvné zrazeniny, zrýchlený tlkot srdca
- bolesť, sčervenanie a opuch krvných ciev v mieste infúzie.

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

Ďalšie problémy ako sú:
- zníženie hmotnosti, dna, vysoká hladina cukru v krvi, krvácanie, podliatina.

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

5. Ako uchovávať CellCept

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

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo CellCept obsahuje
- Liečivo je mofetil-mykofenolát.
  Každá injekčná liekovka obsahuje 500 mg mofetil-mykofenolátu.
- Ďalšie zložky sú: polysorbát 80, kyselina citrónová, kyselina chlorovodíková, chlorid sodný (pozri časť 2 „CellCept obsahuje polysorbát“ a „CellCept obsahuje sodík“).

Ako vyzerá CellCept a obsah balenia
- CellCept je biely až takmer biely prášok dostupný v 20 ml injekčnej liekovke z čireho skla typu I so sivou zátkou z butylovej gumy a hliníkovým tesnením s plastovým vyklápacím uzáverom.
- Rekonštituovaný roztok je slabo žltý.
- Je dostupný v baleniach po 4 injekčných liekovkách.

7. Príprava lieku

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

Obsah každej injekčnej liekovky CellCeptu 500 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok sa musí rozpustiť v 14 ml 5 % roztoku glukózy intravenóznej infúzie. Intravenózna infúzia sa potom zriedi 5 % infúznym roztokom glukózy na výslednú koncentráciu 6 mg/ml. To znamená, že na prípravu 1 g

dávky mofetil-mykofenolátu sa musí ďalej zriediť obsah 2 nariedených injekčných liekoviek (približne 2 x 15 ml) do 140 ml 5 % roztoku glukózy intravenóznej infúzie. Ak sa infúzny roztok nepripraví tesne pred podaním, musí sa začať podávanie infúzneho roztoku do 3 hodín od rozpustenia a zriedenia lieku.

Dávajte pozor, aby sa pripravený liek nedostal do vašich očí.
- Ak k tomu dôjde, vypláchnite si oči veľkým množstvom čistej vody.

Dávajte pozor, aby sa pripravený liek nedostal na vašu kožu
- Ak k tomu dôjde, dôkladne si umyte toto miesto mydlom a vodou.

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

Intravenózny roztok CellCeptu sa nikdy nesmie podať formou rýchlej alebo bolusovej intravenóznej injekcie.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii
Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Nemecko

Výrobca
Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Nemecko

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

België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg
N.V. Roche S.A.
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

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

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

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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7 039831

Lietuva
UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

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

Nederland
Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438000

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 4722 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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

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

Písomná informácia pre používateľa

CellCept 1 g/5 ml prášok na perorálnu suspenziu
mofetil-mykofenolát

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

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

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

1. Čo je CellCept a na čo sa používa

CellCept obsahuje mofetil-mykofenolát:
- Patrí do skupiny liekov nazývaných „imunosupresíva“.

CellCept sa používa na prevenciu odvrhnutia transplantovaného orgánu organizmom u dospelých a detí:
- Obličky, srdca alebo pečene.

CellCept sa má používať v kombinácii s inými liekmi:
- Cyklosporínom a kortikosteroidmi.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete CellCept

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

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

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

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

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

Upozornenia a opatrenia
Predtým, ako začnete liečbu CellCeptom, obráťte sa na svojho lekára:
- ak máte viac ako 65 rokov, pretože v porovnaní s mladšími pacientmi môžete mať zvýšené riziko vzniku nežiaducich udalostí, akými sú niektoré vírusové infekcie, krvácanie v žalúdočno-črevnom trakte a pľúcny edém (opuch pľúc)
- ak máte príznaky infekcie, ako je horúčka alebo bolesť hrdla
- ak máte akékoľvek neočakávané modriny alebo krvácanie
- ak ste mali v minulosti problém s tráviacim systémom ako je žalúdočný vred
- ak máte zriedkavý problém s metabolizmom nazývaný „fenylketonúria“, ktorý sa vyskytuje v rodinách
- ak plánujete otehotnieť alebo ak otehotniete, keď vy alebo váš partner užívate CellCept
- ak máte dedičný deficit (nedostatok) enzýmu označovaný ako Leschov-Nyhanov syndróm alebo Kelleyov-Seegmillerov syndróm

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

Vplyv slnečného žiarenia
CellCept znižuje obranyschopnosť vášho tela. Následkom toho je zvýšené riziko rakoviny kože. Obmedzte množstvo slnečného svetla a UV žiarenia, ktorému sa vystavujete. A to:
- nosením ochranného oblečenia, ktoré pokrýva aj vašu hlavu, krk, ramená a nohy
- používaním opaľovacích krémov s vysokým ochranným faktorom.

Deti
U detí, najmä u tých, ktoré sú mladšie ako 6 rokov, je v porovnaní s dospelými väčšia pravdepodobnosť výskytu niektorých vedľajších účinkov vrátane hnačky, vracania, infekcií, zníženého počtu červených krviniek a zníženého počtu bielych krviniek v krvi a možno aj rakoviny lymfatických uzlín a rakoviny kože.

Nepodávajte tento liek deťom mladším ako 1 rok, pretože na základe obmedzených údajov o bezpečnosti a účinnosti pre túto vekovú skupinu nie je možné uviesť odporúčania na dávkovanie.

Ak si ohľadom liečby vášho dieťaťa nie ste niečím istý, pred použitím tohto lieku sa poraďte s lekárom alebo lekárnikom.

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

Pred začatím liečby CellCeptom povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, predovšetkým ak užívate ktorýkoľvek z nasledujúcich liekov:
- azatioprín alebo iné lieky, ktoré potláčajú váš imunitný systém – podávané po transplantácii
- cholestyramín – používaný na liečbu vysokej hladiny cholesterolu
- rifampicín – antibiotikum používané na prevenciu a liečbu infekcií, ako je tuberkulóza (TBC)

- antacidá alebo inhibítory protónovej pumpy – používané na problémy, ako je porucha trávenia, vyvolané kyselinou vo vašom žalúdku
- viazače fosfátov – používané osobami s chronickým zlyhaním obličiek na zníženie množstva fosfátov, ktoré sa vstrebávajú do krvi
- antibiotiká – používané na liečbu bakteriálnych infekcií
- isavukonazol – používaný na liečbu plesňových infekcií
- telmisartan – používaný na liečbu vysokého krvného tlaku.

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

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

CellCept a jedlo a nápoje
Užívanie jedla a nápojov nemá vplyv na liečbu CellCeptom.

Antikoncepcia u žien, ktoré užívajú CellCept
Ak ste žena, ktorá môže otehotnieť, musíte používať účinnú metódu antikoncepcie. A to:
- pred začiatkom liečby CellCeptom
- počas celej vašej liečby CellCeptom
- po dobu 6 týždňov po ukončení užívania CellCeptu.

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

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

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

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

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

- ste nedostali menštuáciu alebo máte nezvyčajné menštruačné krvácanie alebo predpokladáte, že ste tehotná
- ste mali pohlavný styk bez použitia účinných metód antikoncepcie.

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

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

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

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

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

Dôležité informácie o niektorých zložkách CellCeptu
- CellCept obsahuje aspartám. Ak máte zriedkavý problém s metabolizmom nazývaný „fenylketonúria“, skôr ako začnete užívať tento liek, porozprávajte sa so svojím lekárom.
- CellCept obsahuje sorbitol (typ cukru). Ak vám váš lekár povedal, že neznášate alebo nie ste schopný stráviť niektoré cukry, povedzte to lekárovi predtým, ako začnete užívať tento liek.

CellCept obsahuje metyl-parahydroxybenzoát
Tento liek obsahuje metyl-parahydroxybenzoát (E218), ktorý môže vyvolať alergické reakcie (možno oneskorené).

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

3. Ako užívať CellCept

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

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

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

Deti (vo veku od 1 do 18 rokov)
- Podávaná dávka sa mení v závislosti od veľkosti dieťaťa.
- Lekár vášho dieťaťa rozhodne o najvhodnejšej dávke v závislosti od výšky a hmotnosti dieťaťa (plochy povrchu tela – meranej v štvorcových metroch alebo „m^2“). Odporúčaná začiatočná dávka je 600 mg/m^2, ktorá sa užíva dvakrát denne. Odporúčaná udržiavacia dávka zostáva 600 mg/m^2 dvakrát denne (maximálna celková denná dávka je 2 g alebo 10 ml perorálnej suspenzie). Dávka sa má zvoliť individuálne na základe klinického vyšetrenia lekára.

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

Deti (vo veku od 1 do 18 rokov)
- Podávaná dávka sa mení v závislosti od veľkosti dieťaťa.
- Lekár vášho dieťaťa rozhodne o najvhodnejšej dávke v závislosti od výšky a hmotnosti dieťaťa (plochy povrchu tela – meranej v štvorcových metroch alebo „m^2“). Odporúčaná začiatočná dávka je 600 mg/m^2, ktorá sa užíva dvakrát denne. Dávka sa má zvoliť individuálne na základe klinického vyšetrenia lekára. Ak je dávka dobre znášaná, v prípade potreby môže byť zvýšená na 900 mg/m^2 dvakrát denne (maximálna celková denná dávka je 3 g alebo 15 ml perorálnej suspenzie).

Transplantácia pečene
Dospelí
- Prvá dávka perorálneho CellCeptu vám bude podaná najmenej 4 dni po transplantácii a keď budete schopný prehĺtať lieky.
- Denná dávka je 15 ml suspenzie (3 g lieku), ktorá sa užíva v 2 oddelených dávkach.
- Užite 7,5 ml suspenzie ráno a potom 7,5 ml suspenzie večer.

Deti (vo veku od 1 do 18 rokov)
- Podávaná dávka sa mení v závislosti od veľkosti dieťaťa.
- Lekár vášho dieťaťa rozhodne o najvhodnejšej dávke v závislosti od výšky a hmotnosti dieťaťa (plochy povrchu tela – meranej v štvorcových metroch alebo „m^2“). Odporúčaná začiatočná dávka je 600 mg/m^2, ktorá sa užíva dvakrát denne. Dávka sa má zvoliť individuálne na základe klinického vyšetrenia lekára. Ak je dávka dobre znášaná, v prípade potreby môže byť zvýšená na 900 mg/m^2 dvakrát denne (maximálna celková denná dávka je 3 g alebo 15 ml perorálnej suspenzie).

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

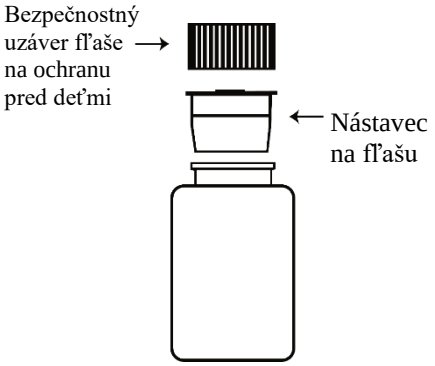
Užívanie lieku
Budete potrebovať:
- Fľašu pripravenej perorálnej suspenzie s vloženým nástavcom na fľašu a pripevneným uzáverom fľaše.
- Jeden z dvoch 5 ml perorálnych dávkovačov (na viacnásobné použitie), ktoré sú súčasťou balenia lieku.

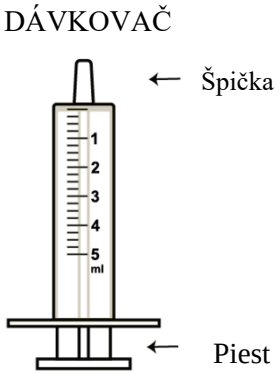
Nepoužívajte tento liek, ak je balenie poškodené alebo niektorá pomôcka v balení chýba alebo javí známky poškodenia.
- Kontaktujte svojho lekára alebo lekárnika, ak oba perorálne dávkovače chýbajú alebo sú poškodené (napr. stupnica na označenie dávky už nie je jasne viditeľná alebo je ťažko rozoznateľná). Poradia vám, ako pokračovať v užívaní lieku.

Používajte a čistite perorálny dávkovač podľa popisu v týchto pokynoch, aby ste predišli akejkoľvek možnej kontaminácii. Pred a po užití si umyte ruky.

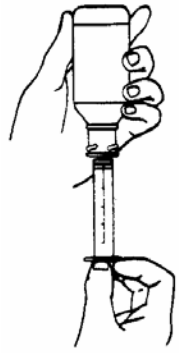
Zabráňte tomu, aby sa suspenzia dostala na kožu alebo do nosa. Dávajte pozor, aby sa pripravený liek nedostal do vašich očí.
- Ak k tomu dôjde, vypláchnite si oči veľkým množstvom čistej vody.

Dávajte pozor, aby sa pripravený liek nedostal na vašu kožu.
- Ak k tomu dôjde, miesto si dôkladne umyte mydlom a vodou.





1. Pred každým použitím pretrepte uzavretou fľašou asi 5 sekúnd.
2. Odstráňte bezpečnostný uzáver na ochranu pred deťmi.
3. Vezmite dávkovač a úplne zatlačte piest až ku špičke dávkovača.
4. Potom zasuňte špičku dávkovača pevne do otvoru na nástavci fľaše.
5. Celú zostavu otočte spodnou stranou nahor (fľašu a dávkovač – pozri obrázok nižšie).



6. Piest pomaly vyťahujte.
   - Vyťahujte ho, až kým do dávkovača nenasajete požadované množstvo lieku. Zastavte sa na značke, ktorá ukazuje dávku, ktorú potrebujete.
7. Celú zostavu otočte späť správnym smerom.
   - Držte telo dávkovača a opatrne vytiahnite dávkovač z nástavca fľaše. Nástavec fľaše má zostať vo fľaši.
8. Podajte priamo do úst a uistite sa, že všetok liek je prehltnutý.
   - Pri prehĺtaní liek nemiešajte so žiadnou tekutinou. Fľašu po každom použití uzavrite bezpečnostným uzáverom na ochranu pred deťmi.
   - Aby ste predišli zabehnutiu lieku/vracaniu, zabezpečte vzpriamenú polohu tela, vložte perorálny dávkovač do úst hrotom pozdĺž líca, pomaly stlačte piest úplne nadol a nestriekajte silno do zadnej časti hrdla.
9. Očistite perorálny dávkovač.
   - Ihneď po podaní - dávkovač rozoberte na jednotlivé časti a obe časti opláchnite pod tečúcou vodou, až kým neodstránite všetky zvyšky. Ak nie je k dispozícii čistá voda z vodovodu, opláchnite čistou vodou (napr. destilovanou vodou).
   - Perorálny dávkovač nesterilizujte ani nedávajte do vriacej vody aby ste predišli poškodeniu dávkovača. Na čistenie nepoužívajte utierky obsahujúce rozpúšťadlo.
   - Nechajte ho vysušiť na vzduchu pred opätovným použitím. Na osušenie nepoužívajte utierky ani papierové obrúsky.
   - Dávkovač skladujte v suchu a mimo dosahu slnečného svetla.

Nevyhadzujte perorálny dávkovač, pretože je potrebný na viacnásobné použitie.
Zlikvidujte perorálny dávkovač v súlade s národnými požiadavkami až po poslednom použití.

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

Ak zabudnete užiť CellCept
Ak ste zabudli užiť váš liek, užite ho ihneď ako si spomeniete. Potom pokračujte v užívaní vo zvyčajnom čase. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať CellCept
Neprerušujte liečbu CellCeptom bez odporúčania vášho lekára. Ak ukončíte vašu liečbu, môže sa zvýšiť možnosť odvrhnutia vášho transplantovaného orgánu.

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

4. Možné vedľajšie účinky

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

Ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich závažných vedľajších účinkov, okamžite sa porozprávajte s lekárom – možno budete potrebovať okamžitú liečbu:
- máte znaky infekcie, ako je horúčka alebo bolesť hrdla
- máte akékoľvek neočakávané modriny alebo krvácanie
- vyrážku, svrbenie, žihľavku, dýchavičnosť alebo ťažkosti s dýchaním, sipot alebo kašeľ, točenie hlavy, závrat, zmeny v úrovni vedomia, hypotenziu (nízky krvný tlak) s miernym generalizovaným svrbením (svrbenie celého tela) alebo bez neho, sčervenanie kože a opuch tváre/hrdla (príznaky závažnej alergickej reakcie)

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

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

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

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

Z iných vedľajších účinkov sa môžu vyskytovať nasledovné:
Kožné problémy ako sú:
- akné, opar na perách, pásový opar, zhrubnutie kože (hypertrofia kože), vypadávanie vlasov, vyrážka, svrbenie.

Problémy s močovým traktom ako sú:
- krv v moči.

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

Problémy s nervovým systémom ako sú:
- pocit závratu, ospalosti alebo otupenosti
- tras, svalové kŕče, kŕče
- pocit úzkosti alebo depresie, zmeny nálady alebo myslenia.

Problémy so srdcom a krvnými cievami ako sú:
- zmeny krvného tlaku, zrýchlený tlkot srdca a rozšírenie krvných ciev.

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

Ďalšie problémy ako sú:
- zníženie hmotnosti, dna, vysoká hladina cukru v krvi, krvácanie, podliatina.

Ďalšie vedľajšie účinky u detí a dospievajúcich
U detí, najmä u tých, ktoré sú mladšie ako 6 rokov, je v porovnaní s dospelými väčšia pravdepodobnosť výskytu niektorých vedľajších účinkov vrátane hnačky, vracania, infekcií, zníženého počtu červených krviniek a zníženého počtu bielych krviniek v krvi a možno aj rakoviny lymfatických uzlín a rakoviny kože.

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

5. Ako uchovávať CellCept

- Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na škatuli a na štítku fľaše po EXP.
- Čas použiteľnosti zriedenej suspenzie je 2 mesiace. Suspenziu nepoužívajte po tomto dátume exspirácie.
- Prášok na perorálnu suspenziu: Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.
- Zriedenú suspenziu: Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.
- Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo CellCept obsahuje
- Liečivo je mofetil-mykofenolát.
  Každá fľaša obsahuje 35 g mofetil-mykofenolátu.
- Ďalšie zložky sú: sorbitol, koloidný bezvodý oxid kremičitý, citrónan sodný, sójový lecitín, zmiešaná ovocná aróma, xantánová guma, aspartám* (E951), metyl-parahydroxybenzoát (E218), bezvodá kyselina citrónová. Prečítajte si, prosím, aj časť 2 „Dôležité informácie o niektorých zložkách CellCeptu“, „CellCept obsahuje metyl-parahydroxybenzoát“ a „CellCept obsahuje sodík“.

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

Ako vyzerá CellCept a obsah balenia
- Každá fľaša s obsahom 110 g prášku na perorálnu suspenziu obsahuje 35 g mofetil-mykofenolátu. Zriediť s 94 ml purifikovanej vody. Po zriedení je objem suspenzie 175 ml, čím sa vytvorí využiteľný objem 160 – 165 ml. 5 ml zriedenej suspenzie obsahuje 1 g mofetil-mykofenolátu.
- Súčasťou balenia je nástavec na fľašu a 2 perorálne dávkovače.

7. Príprava lieku

Váš lekárnik vám zvyčajne liek pripraví. Ak si ho potrebujete pripraviť svojpomocne, postupujte podľa nasledujúcich krokov.
Pokúste sa nevdychovať suchý prášok. Taktiež skúste zabrániť styku prášku s kožou, vnútrom úst alebo nosa.
Dávajte pozor, aby sa pripravený liek nedostal do vašich očí.
- Ak k tomu dôjde, vypláchnite si ich veľkým množstvom čistej vody.

Dávajte pozor, aby sa pripravený liek nedostal na vašu kožu.
- Ak k tomu dôjde, miesto si dôkladne umyte mydlom a vodou.

1. Spodnou časťou uzavretej fľaše niekoľkokrát pretrepte, aby sa prášok uvoľnil.
2. V odmernom valci odmerajte 94 ml purifikovanej vody.
3. Do fľaše pridajte približne polovicu celkového množstva purifikovanej vody.
   - Uzavretú fľašu dôkladne pretrepávajte približne 1 minútu.
4. Pridajte zvyšok vody.
   - Uzavretú fľašu dôkladne pretrepávajte približne ďalšiu minútu.
5. Odstráňte bezpečnostný uzáver na ochranu pred deťmi a na hrdlo fľaše pritlačte nástavec.
6. Potom fľašu dobre uzavrite bezpečnostným uzáverom na ochranu pred deťmi.
   - To zabezpečí správne nasadenie nástavca na fľaši a bezpečnostného uzáveru na ochranu pred deťmi.
7. Na štítok fľaše napíšte dátum exspirácie pripraveného lieku.
   - Pripravený liek sa môže používať 2 mesiace.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii
Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Nemecko

Výrobca
Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Nemecko

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

België/Belgique/Belgien,
Luxembourg/Luxemburg
N.V. Roche S.A.
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

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

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

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

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7 039831

Lietuva
UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

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

Nederland
Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438000

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

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

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 4722 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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

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

Písomná informácia pre používateľa

CellCept 500 mg filmom obalené tablety
mofetil-mykofenolát

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

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

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

1. Čo je CellCept a na čo sa používa

CellCept obsahuje mofetil-mykofenolát:
- Patrí do skupiny liekov nazývaných „imunosupresíva“.

CellCept sa užíva na prevenciu odvrhnutia transplantovaného orgánu organizmom u dospelých a detí:
- Obličky, srdca alebo pečene.

CellCept sa má užívať spolu s inými liekmi:
- Cyklosporínom a kortikosteroidmi.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete CellCept

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

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

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

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

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

Upozornenia a opatrenia
Predtým, ako začnete liečbu CellCeptom, obráťte sa na svojho lekára:
- ak máte viac ako 65 rokov, pretože v porovnaní s mladšími pacientmi môžete mať zvýšené riziko vzniku nežiaducich udalostí, akými sú niektoré vírusové infekcie, krvácanie v žalúdočno-črevnom trakte a pľúcny edém (opuch pľúc)
- ak máte príznaky infekcie, ako je horúčka alebo bolesť hrdla
- ak máte akékoľvek neočakávané modriny alebo krvácanie
- ak ste mali v minulosti problém s tráviacim systémom ako je žalúdočný vred
- ak plánujete otehotnieť alebo ak otehotniete, keď vy alebo váš partner užívate CellCept
- ak máte dedičný deficit (nedostatok) enzýmu označovaný ako Leschov-Nyhanov syndróm alebo Kelleyov-Seegmillerov syndróm

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

Vplyv slnečného žiarenia
CellCept znižuje obranyschopnosť vášho tela. Následkom toho je zvýšené riziko rakoviny kože. Obmedzte množstvo slnečného svetla a UV žiarenia, ktorému sa vystavujete. A to:
- nosením ochranného oblečenia, ktoré pokrýva aj vašu hlavu, krk, ramená a nohy
- používaním opaľovacích krémov s vysokým ochranným faktorom.

Deti
U detí, najmä u tých, ktoré sú mladšie ako 6 rokov, je v porovnaní s dospelými väčšia pravdepodobnosť výskytu niektorých vedľajších účinkov vrátane hnačky, vracania, infekcií, zníženého počtu červených krviniek a zníženého počtu bielych krviniek v krvi a možno aj rakoviny lymfatických uzlín a rakoviny kože.

Tablety sú vhodné iba pre deti, ktoré dokážu prehltnúť pevný liek bez rizika dusenia sa. Tento liek má byť preto podávaný, iba ak to nariadil lekár.

Ak si ohľadom liečby vášho dieťaťa nie ste niečím istý, pred použitím tohto lieku sa poraďte s lekárom alebo lekárnikom.

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

Pred začatím liečby CellCeptom povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, predovšetkým ak užívate ktorýkoľvek z nasledujúcich liekov:
- azatioprín alebo iné lieky, ktoré potláčajú váš imunitný systém – podávané po transplantácii
- cholestyramín – používaný na liečbu vysokej hladiny cholesterolu
- rifampicín – antibiotikum používané na prevenciu a liečbu infekcií, ako je tuberkulóza (TBC)
- antacidá alebo inhibítory protónovej pumpy – používané na problémy, ako je porucha trávenia, vyvolané kyselinou vo vašom žalúdku

- viazače fosfátov – používané osobami s chronickým zlyhaním obličiek na zníženie množstva fosfátov, ktoré sa vstrebávajú do krvi
- antibiotiká – používané na liečbu bakteriálnych infekcií
- isavukonazol – používaný na liečbu plesňových infekcií
- telmisartan – používaný na liečbu vysokého krvného tlaku.

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

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

CellCept a jedlo a nápoje
Užívanie jedla a nápojov nemá vplyv na liečbu CellCeptom.

Antikoncepcia u žien, ktoré užívajú CellCept
Ak ste žena, ktorá môže otehotnieť, musíte používať účinnú metódu antikoncepcie. A to:
- pred začiatkom liečby CellCeptom
- počas celej vašej liečby CellCeptom
- po dobu 6 týždňov po ukončení užívania CellCeptu.

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

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

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

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

Tehotenstvo a dojčenie
Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná, alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek. Váš lekár sa s vami porozpráva o rizikách v prípade tehotenstva a iných možnostiach liečby na prevenciu odmietnutia transplantovaného orgánu, ak:
- plánujete otehotnieť
- ste nedostali menštuáciu alebo máte nezvyčajné menštruačné krvácanie alebo predpokladáte, že ste tehotná
- ste mali pohlavný styk bez použitia účinných metód antikoncepcie.

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

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

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

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

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

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

3. Ako užívať CellCept

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

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

Transplantácia obličiek
Dospelí
- Prvá dávka lieku sa podáva v priebehu 3 dní po transplantácii
- Denná dávka je 4 tablety (2 g liečiva), ktoré sa užívajú v 2 oddelených dávkach.
- Užijete 2 tablety ráno a potom 2 tablety večer.

Deti
- Tablety sú vhodné iba pre deti, ktoré dokážu prehltnúť pevný liek bez rizika dusenia sa. Tento liek má byť preto podávaný, iba ak to nariadil lekár. Ak si nie ste istý, pred jeho použitím sa poraďte s lekárom alebo lekárnikom.
- Veľkosť dávky sa mení v závislosti od veľkosti dieťaťa.
- Lekár vášho dieťaťa rozhodne o najvhodnejšej dávke v°závislosti od výšky a hmotnosti dieťaťa (plochy povrchu tela – meranej v štvorcových metroch alebo „m²“). Odporúčaná začiatočná dávka je 600 mg/m², ktorá sa užíva dvakrát denne. Odporúčaná udržiavacia dávka zostáva 600 mg/m^2 dvakrát denne (maximálna celková denná dávka je 2 g). Dávka sa má zvoliť individuálne na základe klinického vyšetrenia lekára.

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

Deti
- Tablety sú vhodné iba pre deti, ktoré dokážu prehltnúť pevný liek bez rizika dusenia sa. Tento liek má byť preto podávaný, iba ak to nariadil lekár. Ak si nie ste istý, pred jeho použitím sa poraďte s lekárom alebo lekárnikom.
- Veľkosť dávky sa mení v závislosti od veľkosti dieťaťa.
- Lekár vášho dieťaťa rozhodne o najvhodnejšej dávke v°závislosti od výšky a hmotnosti dieťaťa (plochy veľkosti povrchu tela – meranej v štvorcových metroch alebo „m²“). Odporúčaná začiatočná dávka je 600 mg/m², ktorá sa užíva dvakrát denne. Dávka sa má zvoliť individuálne na základe klinického vyšetrenia lekára. Ak je dávka dobre znášaná, v prípade potreby môže byť zvýšená na 900 mg/m^2 dvakrát denne (maximálna celková denná dávka je 3 g).

Transplantácia pečene
Dospelí
- Prvá dávka CellCeptu na vnútorné použitie vám bude podaná v priebehu 4 dní po transplantácii a keď budete schopný prehĺtať lieky.
- Denná dávka je 6 tabliet (3 g liečiva), ktoré sa užívajú v 2 oddelených dávkach.
- Užite 3 tablety ráno a potom 3 tablety večer.

Deti
- Tablety sú vhodné iba pre deti, ktoré dokážu prehltnúť pevný liek bez rizika dusenia sa. Tento liek má byť preto podávaný, iba ak to nariadil lekár. Ak si nie ste istý, pred jeho použitím sa poraďte s lekárom alebo lekárnikom.
- Veľkosť dávky sa mení v závislosti od veľkosti dieťaťa.
- Lekár vášho dieťaťa rozhodne o najvhodnejšej dávke v°závislosti od výšky a hmotnosti dieťaťa (plochy veľkosti povrchu tela – meranej v štvorcových metroch alebo „m²“). Odporúčaná začiatočná dávka je 600 mg/m², ktorá sa užíva dvakrát denne. Dávka sa má zvoliť individuálne na základe klinického vyšetrenia lekára. Ak je dávka dobre znášaná, v prípade potreby môže byť zvýšená na 900 mg/m^2 dvakrát denne (maximálna celková denná dávka je 3 g).

Užívanie lieku
- Tablety prehltnite celé, zapite pohárom vody
- Tablety nelámte alebo nedrvte

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

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

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

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

4. Možné vedľajšie účinky

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

Ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich závažných vedľajších účinkov, okamžite sa porozprávajte s lekárom – možno budete potrebovať okamžitú liečbu:
- máte znaky infekcie, ako je horúčka alebo bolesť hrdla
- máte akékoľvek neočakávané modriny alebo krvácanie
- vyrážku, svrbenie, žihľavku, dýchavičnosť alebo ťažkosti s dýchaním, sipot alebo kašeľ, točenie hlavy, závrat, zmeny v úrovni vedomia, hypotenziu (nízky krvný tlak) s miernym generalizovaným svrbením (svrbenie celého tela) alebo bez neho, sčervenanie kože a opuch tváre/hrdla (príznaky závažnej alergickej reakcie)

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

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

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

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

Z iných vedľajších účinkov sa môžu vyskytovať nasledovné:
Kožné problémy ako sú:
- akné, opar na perách, pásový opar, zhrubnutie kože (hypertrofia kože), vypadávanie vlasov, vyrážka, svrbenie.

Problémy s močovým traktom ako sú:
- krv v moči.

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

Problémy s nervovým systémom ako sú:
- pocit závratu, ospalosti alebo otupenosti
- tras, svalové kŕče, kŕče
- pocit úzkosti alebo depresie, zmeny nálady alebo myslenia.

Problémy so srdcom a krvnými cievami ako sú:
- zmeny krvného tlaku, zrýchlený tlkot srdca a rozšírenie krvných ciev.

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

Ďalšie problémy ako sú:
- zníženie hmotnosti, dna, vysoká hladina cukru v krvi, krvácanie, podliatina.

Ďalšie vedľajšie účinky u detí a dospievajúcich
U detí, najmä u tých, ktoré sú mladšie ako 6 rokov, je v porovnaní s dospelými väčšia pravdepodobnosť výskytu niektorých vedľajších účinkov vrátane hnačky, vracania, infekcií, zníženého počtu červených krviniek a zníženého počtu bielych krviniek v krvi a možno aj rakoviny lymfatických uzlín a rakoviny kože.

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

5. Ako uchovávať CellCept

- Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Neužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na škatuli po EXP.
- Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.
- Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.
- Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo CellCept filmom obalená tableta obsahuje
- Liečivo je mofetil-mykofenolát.
  Každá tableta obsahuje 500 mg mofetil-mykofenolátu.
- Ďalšie zložky sú:
- CellCept tablety: mikrokryštalická celulóza, povidón (K-90), sodná soľ kroskarmelózy, stearát horečnatý (pozri časť 2 „CellCept obsahuje sodík“)
- Obal tablety: hypromelóza, hydroxypropylcelulóza, oxid titaničitý (E171), makrogol 400, hlinitý lak indigokarmínu (E132), červený oxid železitý (E172)

Ako vyzerá CellCept a obsah balenia
- CellCept tablety: levanduľovo sfarbená tableta v tvare čiapočky s vyrytým nápisom „CellCept 500“ na jednej strane a „Roche“ na druhej.
- Sú dostupné v škatuli po 50 (blistrové balenie po 10) alebo multibalení obsahujúcom 150 (3 balenia po 50). Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii
Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Nemecko

Výrobca
Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Nemecko

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

België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg
N.V. Roche S.A.
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

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

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

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

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα, 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 4722 333

Ireland, Malta
Roche Products (Ireland) Ltd.
Ireland/L-Irlanda
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7 039831

Lietuva
UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

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

Nederland
Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438000

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

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

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

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

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

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

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

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

PRÍLOHA IV

VEDECKÉ ZÁVERY A DÔVODY ZMENY PODMIENOK ROZHODNUTIA (ROZHODNUTÍ) O REGISTRÁCII

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) o periodicky aktualizovanej správe (aktualizovaných správach) o bezpečnosti (PSUR) pre mofetil-mykofenolát, kyselinu mykofenolovú dospel PRAC k týmto vedeckým záverom:

Vzhľadom na dostupné údaje o anafylaktických reakciách z literatúry a spontánnych hlásení, vrátane prípadov s úzkou časovou súvislosťou a pozitívnej de-challenge a/alebo re-challenge, výbor PRAC považuje kauzálny vzťah medzi mofetil-mykofenolátom, kyselinou mykofenolovou a anafylaktickými reakciami za prinajmenšom opodstatnenú možnosť. Výbor PRAC dospel k záveru, že informácie o liekoch obsahujúcich mofetil-mykofenolát, kyselinu mykofenolovú sa majú upraviť zodpovedajúcim spôsobom.

Výbor pre humánne lieky (CHMP) preskúmal odporúčanie PRAC a súhlasí s jeho celkovými závermi a s odôvodnením odporúčania.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre mofetil-mykofenolát, kyselinu mykofenolovú je CHMP toho názoru, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich mofetil-mykofenolát, kyselinu mykofenolovú je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CHMP odporúča zmenu podmienok rozhodnutia o registrácii (rozhodnutí o registrácii).