

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

CellCept 250 mg trde kapsule

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena kapsula vsebuje 250 mg mofetilmikofenolata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula (kapsula)

Ovalne oblike, modro-rjave barve, s črnim napisom "CellCept 250" na pokrovčku kapsule in "Roche" na telesu kapsule.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo CellCept je indicirano skupaj s ciklosporinom in kortikosteroidi za preprečevanje akutnih zavrnitvenih reakcij pri bolnikih z alogenim ledvičnim, srčnim ali jetrnim presadkom.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora vpeljati in voditi ustrezen specialist za presaditve.

#### Odmerjanje

#### Uporaba pri presaditvi ledvic

##### *Odrasli*

Zdravljenje je treba uvesti v 72 urah po presaditvi. Priporočeni odmerek pri bolnikih z ledvičnim presadkom je 1 g dvakrat na dan (dnevni odmerek 2 g).

##### *Pediatrični bolniki, stari od 2 do 18 let*

Priporočeni odmerek mofetilmikofenolata je  $600 \text{ mg/m}^2$ , peroralno dvakrat na dan (do največ 2 g na dan). Kapsule lahko predpišemo samo bolnikom, katerih telesna površina je najmanj  $1,25 \text{ m}^2$ . Bolnikom s telesno površino med  $1,25$  in  $1,5 \text{ m}^2$  predpišemo kapsule mofetilmikofenolata v odmerku 750 mg dvakrat na dan (dnevni odmerek 1,5 g). Bolnikom s telesno površino nad  $1,5 \text{ m}^2$  predpišemo kapsule mofetilmikofenolata v odmerku 1 g dvakrat na dan (dnevni odmerek 2 g). V tej starostni skupini se v primerjavi z odraslimi bolniki nekateri neželeni učinki pojavljajo pogosteje (glejte poglavje 4.8), zato bo morda treba začasno zmanjšati odmerek ali prekiniti zdravljenje. Pri tem je treba upoštevati ustrezne klinične dejavnike, vključno z resnostjo neželenega učinka.

##### *Pediatrični bolniki, mlajši od 2 let*

O varnosti in učinkovitosti pri otrocih, mlajših od dveh let, je na voljo premalo podatkov. Ti so nezadostni za navodila o odmerjanju, zato uporaba zdravila CellCept v tej starostni skupini ni priporočljiva.

### Uporaba pri presaditvi srca

#### *Odrasli*

Zdravljenje je treba uvesti v 5 dneh po presaditvi. Priporočeni odmerek pri bolnikih s srčnim presadkom je 1,5 g dvakrat na dan (dnevni odmerek 3 g).

#### *Pediatrični bolniki*

Za otroke s srčnim presadkom podatkov ni.

### Uporaba pri presaditvi jeter

#### *Odrasli*

Prve 4 dni po presaditvi jeter je treba dajati zdravilo CellCept intravensko (i.v.), takoj ko je bolnik sposoben požirati, pa nadaljujemo s peroralno obliko zdravila CellCept. Priporočeni peroralni odmerek pri bolnikih z jetrnim presadkom je 1,5 g dvakrat na dan (dnevni odmerek 3 g).

#### *Pediatrični bolniki*

Za otroke in mladostnike z jetrnim presadkom podatkov ni.

### Uporaba pri posebnih bolnikih

#### *Starejši bolniki*

Priporočeni odmerek za starejše bolnike je 1 g dvakrat na dan za bolnike z ledvičnim presadkom in 1,5 g dvakrat na dan za starejše bolnike s srčnim ali jetrnim presadkom.

#### *Ledvična okvara*

Bolnikom s hudo kronično ledvično okvaro (glomerulna filtracija  $< 25$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) izven obdobja neposredno po presaditvi ne dajemo odmerkov, večjih od 1 g dvakrat na dan. Te bolnike moramo še posebej skrbno nadzorovati. Bolnikom, pri katerih se je po operaciji primerno ledvično delovanje presadka vzpostavilo z zakasnitvijo, prilagajanje odmerkov ni potrebno (glejte poglavje 5.2). Za bolnike s srčnim ali jetrnim presadkom in hudo ledvično okvaro podatkov ni.

#### *Huda jetrna okvara*

Bolnikom z ledvičnim presadkom in hudo boleznijo jetrnega parenhima ni treba prilagajati odmerkov. Za bolnike s srčnim presadkom in hudo boleznijo jetrnega parenhima podatkov ni.

#### *Zdravljenje med zavrnitveno reakcijo*

Aktivni presnovek mofetilmikofenolata je mikofenolna kislina (MFK). Zavrnitev ledvičnega presadka ne spremeni farmakokinetike mikofenolne kisline; zmanjšanje odmerkov ali prekinitev zdravljenja z zdravilom CellCept ni potrebna. Pri zavrnitvi srčnega presadka prilagajanje odmerkov zdravila CellCept ni potrebno. Podatkov o farmakokinetiki pri zavrnitvi jetrnega presadka ni.

#### *Pediatrični bolniki*

Za otroke s presadkom ni na voljo podatkov o zdravljenju prve ali ponovne zavrnitve.

### Način uporabe

#### Za peroralno uporabo

#### *Previdnostni ukrepi, ki jih je treba upoštevati pred rokovanjem z zdravilom ali pred njegovim jemanjem*

Ker ima mofetilmikofenolat dokazane teratogene učinke pri podganah in kuncih, kapsul ne smemo odpreti ali drobiti, da se izognemo vdihavanju ali neposrednemu stiku praška v kapsulah s kožo ali sluznico. Če pride do stika s praškom, je potrebno temeljito izpiranje z vodo in milom, oči izpiramo le z vodo.

### 4.3 Kontraindikacije

- Zdravila Cellcept ne smemo uporabljati pri bolnikih s preobčutljivostjo za mofetilmikofenolat, mikofenolno kislino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1. Opazili so preobčutljivostne reakcije na zdravilo CellCept (glejte poglavje 4.8).
- Zdravila CellCept ne smemo uporabljati pri bolnicah v rodni dobi, ki ne uporabljajo zelo učinkovitih kontracepcijskih metod (glejte poglavje 4.6).
- Zdravljenja z zdravilom Cellcept ne smemo uvesti pri bolnicah v rodni dobi, ki ne zagotovijo izvida testa nosečnosti, da izključimo nenamerno uporabo zdravila med nosečnostjo (glejte poglavje 4.6).
- Zdravila Cellcept ne smemo uporabljati med nosečnostjo, razen če ni na voljo primernega alternativnega zdravljenja za preprečitev zavrnitve presadka (glejte poglavje 4.6).
- Zdravila CellCept ne smemo uporabljati pri bolnicah, ki dojijo (glejte poglavje 4.6).

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

#### Novotvorbe

Bolniki, ki prejemajo kombinacije imunosupresivnih zdravil, vključno z zdravilom CellCept, so izpostavljeni povečanemu tveganju nastanka limfomov in drugih malignih sprememb, zlasti kožnih (glejte poglavje 4.8). Zdi se, da je tveganje bolj odvisno od intenzivnosti in trajanja imunosupresije kot od uporabe določene učinkovine.

Splošen nasvet za zmanjšanje tveganja nastanka kožnega raka je, da se bolniki ne izpostavljajo soncu in UV-svetlobi brez uporabe zaščitne obleke in sončne kreme z visokim zaščitnim faktorjem.

#### Okužbe

Bolniki, ki se zdravijo z imunosupresivi, vključno z zdravilom CellCept, imajo povečano tveganje za oportunistične okužbe (bakterijske, glivične, virusne in protozojske), smrtne okužbe in sepsa (glejte poglavje 4.8). Take okužbe vključujejo latentno virusno reaktivacijo, kot je reaktivacija virusa hepatitisa B ali hepatitisa C in okužbe, povzročene s poliomavirusi (nefropatijo, povezano z virusom BK, progresivno multifokalno levkoencefalopatijo (PML), povezano z virusom JC). O primerih hepatitisa zaradi reaktivacije hepatitisa B ali C so poročali pri bolnikih nosilcih, ki so se zdravili z imunosupresivi. Te okužbe so pogosto povezane z visokim imunosupresivnim bremenom in lahko vodijo v resna ali smrtna stanja. Zdravniki naj pomislijo nanje pri ugotavljanju diagnoze pri imunosuprimiranih bolnikih, pri katerih se slabša delovanje ledvic ali so prisotni nevrološki simptomi. Mikofenolna kislina ima citostatični učinek na limfocite B in T, kar lahko poveča možnost za resnejši potek bolezni COVID-19, zato je treba razmisliti o ustreznem kliničnem ukrepanju.

Poročali so o primerih hipogamaglobulinemije v povezavi s ponavljajočimi se okužbami pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo CellCept v kombinaciji z drugimi imunosupresivi. V nekaj od teh primerov so se vrednosti serumskih IgG po zamenjavi zdravila CellCept z drugim imunosupresivom vrnile na normalo. Bolnikom, ki jemljejo zdravilo CellCept in se jim okužbe ponavljajo, je treba določiti raven imunoglobulinov v serumu. V primerih trajne klinično pomembne hipogamaglobulinemije je treba razmisliti o primernem kliničnem ukrepu, upoštevajoč močan citostatični učinek, ki ga ima mikofenolna kislina na limfocite T in B.

Objavljeni so bili primeri bronhiektazije pri odraslih in otrocih, ki so prejeli zdravilo CellCept v kombinaciji z drugimi imunosupresivi. V nekaj od teh primerov je zamenjava zdravila CellCept za drugi imunosupresiv povzročila izboljšanje respiratornih simptomov. Tveganje za bronhiektazijo je lahko povezano s hipogamaglobulinemijo ali z neposrednim učinkom na pljuča. Poročali so tudi o posameznih primerih intersticijske pljučne bolezni in pulmonalne fibroze, nekateri od teh so bili

smrtni (glejte poglavje 4.8). Bolnike, pri katerih pulmonalni simptomi, kot sta kašelj in dispneja, vztrajajo, je priporočljivo pregledati.

### Krvni in imunski sistem

Bolnike, ki prejemajo zdravilo CellCept, je treba skrbno nadzorovati zaradi nevtropenije, ki je lahko posledica jemanja zdravila CellCept, sočasno uporabljenih zdravil, virusnih okužb ali nekaterih kombinacij teh vzrokov. Med zdravljenjem z zdravilom CellCept moramo napraviti preiskave celotne krvne slike enkrat na teden prvi mesec, dvakrat mesečno v drugem in tretjem mesecu in nato enkrat mesečno v prvem letu. Če se pojavi nevtropenija (absolutno število nevtrofilcev  $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$ ), moramo zdravljenje z zdravilom CellCept prekiniti ali opustiti.

Pri zdravljenju z zdravilom CellCept v kombinaciji z drugimi imunosupresivi so poročali o primerih čiste aplazije rdečih krvnih celic (PRCA - *pure red cell aplasia*). Mehanizem z mofetilmikofenolatom sprožene PRCA ni znan. PRCA je lahko reverzibilna z zmanjšanjem odmerka ali s prekinitvijo zdravljenja z zdravilom CellCept. Pri bolnikih s presadki se za zmanjšanje tveganja za zavrnitev presadka spremembe v zdravljenju z zdravilom CellCept lahko uvaja le pod ustreznim nadzorom (glejte poglavje 4.8).

Bolnikom, ki prejemajo zdravilo CellCept, je treba naročiti, da morajo takoj poročati o kakršnem koli znaku okužbe, nepričakovani modrici, krvavitvi ali drugih znakih odpovedi kostnega mozga.

Bolnike, ki prejemajo zdravilo CellCept, moramo opozoriti, da so lahko cepiva manj učinkovita, uporabi živih cepiv pa se morajo izogibati (glejte poglavje 4.5). Cepljenje proti gripi je lahko koristno. Predpisovalci se morajo ravnati po nacionalnih navodilih za cepljenje proti gripi.

### Prebavila

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo CellCept, so opazili povišano incidenco neželenih dogodkov v prebavilih, vključno z redkimi primeri razjed v prebavnem traktu, krvavitvami in perforacijami črevesa. Bolnikom s hujšimi boleznimi prebavil v aktivnih fazah dajemo zdravilo CellCept zelo previdno in pod skrbnim zdravniškim nadzorom.

Zdravilo CellCept je zaviralec inozin-monofosfat-dehidrogenaze (IMPDH). Zdravila CellCept zato ne dajemo bolnikom z redkim dednim pomanjkanjem hipoksantin-gvanin-fosforibozil-transferaze (HGPRT), kot sta Lesch-Nyhanov in Kelley-Seegmillerjev sindrom.

### Medsebojno delovanje

Pri prehodu s kombiniranega zdravljenja s shemo z imunosupresivi, ki ovirajo enterohepatični obtok mikofenolne kisline (npr. ciklosporin) na druge, ki nimajo takega učinka (npr. takrolimus, sirolimus, belatacept), ali obratno, je potrebna previdnost, saj to lahko vodi k spremembam izpostavljenosti mikofenolni kislini. Zdravila, ki vplivajo na enterohepatični obtok mikofenolne kisline (npr. holestiramin, antibiotiki), je treba uporabljati previdno, saj lahko zmanjšajo plazemske koncentracije in učinkovitost zdravila CellCept (glejte tudi poglavje 4.5). Pri zamenjavi kombiniranega zdravljenja (npr. z zdravljenja s ciklosporinom na zdravljenje s takrolimusom ali obratno) ali za zagotovitev ustrezne imunosupresije pri bolnikih z visokim imunološkim tveganjem (npr. tveganjem zavrnitve, zdravljenjem z antibiotiki, dodanim ali ukinjenim zdravilom z medsebojnim delovanjem) je primerno spremljanje terapevtskih koncentracij mikofenolne kisline.

Ne priporočamo sočasnega dajanja zdravila CellCept in azatioprina, ker kombiniranega jemanja teh zdravil niso proučevali.

Razmerja med tveganjem in koristnostjo mofetilmikofenolata v kombinaciji s sirolimusom še niso raziskali (glejte tudi poglavje 4.5).

## Posebne populacije

Pri starejših bolnikih je v primerjavi z mlajšimi posamezniki možno povečano tveganje za neželene učinke, kot so določene okužbe (vključno z invazivno okužbo tkiva s citomegalovirusom) in krvavitve iz prebavil ter pljučni edem (glejte poglavje 4.8).

## Teratogeni učinki

Mofetilmikofenolat je močan humani teratogen. Po izpostavljenosti mofetilmikofenolatu med nosečnostjo so poročali o spontanem splavu (ocenjeni delež 45 % do 49 %) in kongenitalnih malformacijah (ocenjeni delež 23 % do 27 %). Zato je zdravilo CellCept med nosečnostjo kontraindicirano, razen če za preprečitev zavrnitve presadka ni na voljo primernih alternativnih zdravljenj. Bolnice v rodni dobi se morajo zavedati tveganj in upoštevati priporočila iz poglavja 4.6 (npr. glede kontracepcijskih metod, preverjanja nosečnosti) pred, med in po zdravljenju z zdravilom CellCept. Zdravniki morajo zagotoviti, da bolnice, ki jemljejo mofetilmikofenolat, razumejo tveganje za škodo otroku, nujnost uporabe učinkovite kontracepcije in nujnost, da se nemudoma posvetujejo z zdravnikom, če obstaja možnost, da je prišlo do zanositve.

## Kontracepcija (glejte poglavje 4.6)

Zaradi zanesljivih kliničnih dokazov, ki kažejo na visoko tveganje za splav in kongenitalne malformacije, če se mofetilmikofenolat uporablja v nosečnosti, je treba poskrbeti za ukrepe, ki preprečijo nosečnost med zdravljenjem. Zato morajo bolnice v rodni dobi pred začetkom zdravljenja, med zdravljenjem in šest tednov po končanem zdravljenju z zdravilom CellCept uporabljati vsaj eno zanesljivo obliko kontracepcije, razen če niso izbrale metode vzdržnosti (glejte poglavje 4.3). Za zmanjšanje možnega nedelovanja kontraceptiva in nenamerne nosečnosti na najmanjšo možno mero je priporočljivo hkrati uporabljati dve zanesljivi obliki kontracepcije.

Za nasvete o kontracepciji za moške glejte poglavje 4.6.

## Izobraževalna gradiva

Imetnik dovoljenja za promet bo v pomoč bolnicam pri preprečevanju izpostavitve ploda mofetilmikofenolatu in za zagotovitev dodatnih pomembnih podatkov o varnosti zdravila zdravstvenim delavcem predal izobraževalno gradivo. Izobraževalno gradivo bo okrepilo opozorila o teratogenosti mofetilmikofenolata, zagotovilo nasvet glede kontracepcije pred začetkom zdravljenja in dalo navodila glede potrebe po testiranju nosečnosti. Zdravnik mora dati bolnicam v rodni dobi in, če je to primerno, tudi bolnikom, popolne informacije za bolnike o teratogenem tveganju in ukrepih za preprečevanje nosečnosti.

## Dodatni previdnostni ukrepi

Bolnice in bolniki med zdravljenjem z mofetilmikofenolatom in vsaj še 6 tednov po njegovi ukinitvi ne smejo darovati krvi. Bolniki med zdravljenjem z mofetilmikofenolatom in vsaj še 90 dni po njegovi ukinitvi ne smejo darovati sperme.

## Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na kapsulo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

### Aciklovir

Pri sočasni uporabi aciklovirja in mofetilmikofenolata so opazili zvečane koncentracije aciklovirja v plazmi v primerjavi s samostojnim jemanjem aciklovirja. Spremembe v farmakokinetiki mikofenolglukuronida (fenolnega glukuronida mikofenolne kisline) (ki ga je bilo za 8 % več) so bile

minimalne in jih ne smatramo za klinično pomembne. Ker so pri ledvični okvari koncentracije mikofenolglukuronida in aciklovirja v plazmi povečane, obstaja možnost, da med mofetilmikofenolatom in aciklovirjem ali njegovim predzdravilom (npr. valaciklovirjem) prihaja do kompeticije pri tubularni sekreciji in dodatnega povečanja koncentracij obeh učinkovin.

#### Antacidi in zaviralci protonске črpalke

Pri dajanju antacidov, kot so magnezijevi in aluminijevi hidroksidi, in zaviralcev protonске črpalke, vključno z lanzoprazolom in pantoprazolom, skupaj z zdravilom CellCept, so opazili zmanjšano izpostavljenost mikofenolni kislini. Pri primerjavi deležev zavrnitve presadka ali deležev izgube presadka med bolniki, ki so jemali zdravilo CellCept in zaviralce protonске črpalke ter bolniki, ki so jemali zdravilo CellCept in niso jemali zaviralcev protonске črpalke, niso opazili značilnih razlik. Ti podatki podpirajo ekstrapolacijo teh ugotovitev na vse antacide, saj je zmanjšanje izpostavljenosti, kadar je zdravilo CellCept sočasno uporabljeno z magnezijevimi in aluminijevi hidroksidi, občutno manjše v primerjavi s sočasno uporabo zdravila CellCept in zaviralcev protonске črpalke.

#### Zdravila, ki vplivajo na enterohepatični obtok (npr. holestiramin, ciklosporin A, antibiotiki)

Pri uporabi zdravil, ki vplivajo na enterohepatični obtok, je potrebna previdnost, saj lahko zmanjšajo učinkovitost zdravila CellCept.

#### Holestiramin

Če dajemo holestiramin 4 dni v odmerku 4 g trikrat na dan, ta zmanjša AUC mikofenolne kisline po enkratnem peroralnem vnosu 1,5 g mofetilmikofenolata za približno 40 % (glejte poglavje 4.4 in poglavje 5.2). Pri sočasni uporabi holestiramina in zdravila CellCept je potrebna previdnost, saj je lahko učinkovitost zdravila CellCept zmanjšana.

#### Ciklosporin A

Mofetilmikofenolat ne vpliva na farmakokinetiko ciklosporina A. Če pa sočasno zdravljenje s ciklosporinom A prekinemo, lahko pričakujemo povečanje AUC mikofenolne kisline za približno 30 %. Ciklosporin A vpliva na enterohepatični obtok mikofenolne kisline in s tem zmanjša izpostavljenost mikofenolni kislini za 30–50 % pri bolnikih z ledvičnim presadkom, ki so bili zdravljeni z zdravilom CellCept in ciklosporinom A, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli sirolimus ali belatacept in podobne odmerke zdravila CellCept (glejte tudi poglavje 4.4). Nasprotno je pri prehodu z zdravljenja s ciklosporinom A na enega od imunosupresivov, ki ne vplivajo na enterohepatični obtok mikofenolne kisline, treba pričakovati spremembe izpostavljenosti mikofenolni kislini.

Antibiotiki, ki uničujejo bakterije v črevesu, ki proizvajajo  $\beta$ -glukuronidazo (npr. aminoglikozidi, cefalosporini, fluorokinoloni in razredi penicilinskih antibiotikov), lahko motijo enterohepatični ponovni obtok mikofenolglukuronida/mikofenolne kisline, kar vodi do zmanjšane sistemske izpostavljenosti mikofenolni kislini. Na voljo so podatki o povezavi z naslednjimi antibiotiki:

#### Ciprofloksacin ali amoksicilin s klavulansko kislino

Pri bolnikih z ledvičnim presadkom so v dneh, ki so sledili začetku zdravljenja s peroralnim ciprofloksacinom ali amoksicilinom s klavulansko kislino, poročali o zmanjšanju najnižje koncentracije mikofenolne kisline pred naslednjim odmerkom za približno 50 %. Ta učinek je pojemal z nadaljnjo uporabo antibiotikov in prenehal v nekaj dneh po ukinitvi antibiotikov. Spremembe koncentracije pred naslednjim odmerkom morda niso točen pokazatelj sprememb v celokupni izpostavljenosti mikofenolni kislini. Zato v odsotnosti kliničnih znakov slabega delovanja presadka odmerka zdravila CellCept ponavadi ni potrebno spreminjati. Vendar pa je med jemanjem te kombinacije zdravil in kratek čas po prenehanju jemanja antibiotikov potreben pazljiv klinični nadzor.

#### Norfloksacin in metronidazol

Pri dajanju zdravila CellCept skupaj z norfloksacinom ali metronidazolom zdravim prostovoljcem pomembnega medsebojnega delovanja niso opazili. Kombinacija norfloksacina in metronidazola pa je

zmanjšala izpostavljenost mikofenolni kislini za približno 30 % po enkratnem odmerku zdravila CellCept.

#### Trimetoprim/sulfametoksazol

Vplivov na biološko uporabnost mikofenolne kisline niso opazili.

#### Zdravila, ki vplivajo na glukuronidacijo (npr. izavukonazol, telmisartan)

Sočasna uporaba zdravil, ki vplivajo na glukuronidacijo mikofenolne kisline, lahko spremeni izpostavljenost mikofenolni kislini. Zato je pri sočasni uporabi teh zdravil z zdravilom CellCept potrebna previdnost.

#### Izavukonazol

Pri sočasni uporabi izavukonazola so opazili povečanje izpostavljenosti mikofenolni kislini ( $AUC_{0-\infty}$ ) za 35 %.

#### Telmisartan

Ob sočasnem jemanju telmisartana in zdravila CellCept se je koncentracija mikofenolne kisline zmanjšala za približno 30 %. Telmisartan spreminja izločanje mikofenolne kisline tako, da okrepi izražanje receptorja PPAR gama (PPAR - *peroxisome proliferator-activated receptor*), kar posledično okrepi izražanje in aktivnost izooblike encima uridindifosfat-glukuronil-transferaza 1A9 (UGT1A9). Ko so primerjali deleže zavrnitve presadka, deleže izgube presadka ali profile neželenih učinkov med bolniki, zdravljenimi z zdravilom CellCept v kombinaciji s telmisartanom ali brez njega, niso opazili nobenih kliničnih posledic farmakokinetičnega medsebojnega delovanja med zdraviloma.

#### Ganciklovir

Na podlagi rezultatov študije enkratnega odmerjanja priporočenih odmerkov peroralne oblike mofetilmikofenolata in intravenske oblike ganciklovirja in znanih učinkov ledvične okvare na farmakokinetiko zdravila CellCept (glejte poglavje 4.2) in ganciklovirja, je pričakovati, da bo sočasno dajanje obeh učinkovin, ki tekmujeta v mehanizmih renalne tubularne sekrecije, povzročilo povečanje koncentracij mikofenolglukuronida in ganciklovirja. Znatnih sprememb v farmakokinetiki mikofenolne kisline ni pričakovati, zato prilagajanje odmerkov zdravila CellCept ni potrebno. Bolnike z ledvično okvaro, ki sočasno dobivajo zdravilo CellCept in ganciklovir oziroma njegova predzdravila (npr. valganciklovir), je treba skrbno nadzorovati in proučiti odmerjanje ganciklovirja.

#### Peroralni kontraceptivi

Sočasno jemanje zdravila CellCept ni vplivalo na farmakodinamiko in farmakokinetiko peroralnih kontraceptivov v klinično pomembnem obsegu (glejte tudi poglavje 5.2).

#### Rifampicin

Pri bolnikih, ki ne jemljejo tudi ciklosporina, je sočasno dajanje zdravila CellCept in rifampicina povzročilo zmanjšanje izpostavljenosti mikofenolni kislini ( $AUC_{0-12h}$ ) za 18 do 70 %. Priporočljivo je spremljanje ravni izpostavljenosti mikofenolni kislini in prilagoditev odmerkov zdravila CellCept za ohranitev klinične učinkovitosti, kadar sočasno dajemo rifampicin.

#### Sevelamer

Pri sočasnem dajanju zdravila CellCept in sevelamerja so opazili zmanjšanje  $C_{max}$  mikofenolne kisline za 30 % in  $AUC_{0-12h}$  mikofenolne kisline za 25 %, kliničnih posledic (zavrnitve presadka) pa ni bilo. Vseeno je priporočljivo, da dajemo zdravilo CellCept vsaj eno uro pred ali tri ure po dajanju sevelamerja, zato da zmanjšamo vpliv na absorpcijo mikofenolne kisline. Ni podatkov o dajanju zdravila CellCept z drugimi vezalci fosfatov, razen sevelamerjem.

#### Takrolimus

Pri bolnikih z jetrnim presadkom, pri katerih so uvedli zdravilo CellCept in takrolimus, sprememba  $AUC$  in  $C_{max}$  mikofenolne kisline, aktivnega presnovka zdravila CellCept, zaradi sočasnega dajanja takrolimusa ni bila pomembna. Nasprotno, po dajanju večkratnih odmerkov zdravila CellCept (1,5 g dvakrat na dan) bolnikom z jetrnim presadkom, ki so jemali takrolimus, se je  $AUC$  takrolimusa



povečala za približno 20 %. Pri bolnikih z ledvičnim presadkom pa zdravilo CellCept ni spremenilo koncentracije takrolimusa (glejte tudi poglavje 4.4).

#### Živa cepiva

Živih cepiv ne smemo dajati bolnikom z oslabelem imunskim odzivom. Tudi odziv protiteles na druga cepiva je lahko zmanjšan (glejte tudi poglavje 4.4).

#### Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

#### Možne interakcije

Sočasno jemanje probenecida in mofetilmikofenolata je pri opicah povzročilo zvišanje AUC mikofenolglukuronida v plazmi za trikrat. Tako lahko druge učinkovine, za katere je znano, da so podvržene renalni tubularni sekreciji, tekmujejo z mikofenolglukuronidom in tako zvišajo koncentracije mikofenolglukuronida v plazmi ali drugih učinkovin, podvrženih renalni tubularni sekreciji.

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Bolnice v rodni dobi

V času jemanja mikofenolata se je treba izogniti nosečnosti. Zato morajo bolnice v rodni dobi pred začetkom zdravljenja, med zdravljenjem in šest tednov po končanem zdravljenju z zdravilom CellCept uporabljati vsaj eno zanesljivo obliko kontracepcije (glejte poglavje 4.3), razen če niso izbrale metode vzdržnosti. Priporočljivo je hkrati uporabljati dve zanesljivi obliki kontracepcije.

#### Nosečnost

Zdravilo CellCept je med nosečnostjo kontraindicirano, razen če za preprečitev zavrnitve presadka ni na voljo primerne alternative zdravljenja. Zdravljenja ne smemo uvesti brez predložitve negativnega izvida testa nosečnosti.

Bolnice v rodni dobi se morajo zavedati, da obstaja večje tveganje za izgubo nosečnosti in kongenitalne malformacije na začetku zdravljenja. Svetovati jim je treba o preprečevanju in načrtovanju nosečnosti.

Da izključimo nenamerno izpostavljenost zarodka mofetilmikofenolatu, morajo bolnice v rodni dobi pred začetkom zdravljenja z zdravilom CellCept opraviti dva serumska ali urinska testa nosečnosti z občutljivostjo najmanj 25 mi.e./ml, ki morata biti negativna. Priporočljivo je, da je drugi test opravljen 8-10 dni kasneje. Če pri presaditvah od umrlih darovalcev pred začetkom zdravljenja ni mogoče opraviti dveh testov v razmiku 8-10 dni (zaradi časovnih omejitev pri razpoložljivosti organov za presaditev), je treba test nosečnosti opraviti neposredno pred začetkom zdravljenja, naslednji test pa 8-10 dni po prvem. Teste nosečnosti je treba ponavljati, kot je klinično primerno (npr. po kakršni koli vrzeli v kontracepciji). O rezultatih vseh testov nosečnosti se je treba pogovoriti z bolnico. Bolnicam je treba svetovati, naj v primeru zanositve nemudoma obvestijo zdravnika.

Mofetilmikofenolat je močan humani teratogen s povečanim tveganjem za spontani splav in kongenitalne malformacije v primeru izpostavljenosti med nosečnostjo;

- Pri nosečnicah, izpostavljenih mofetilmikofenolatu, so poročali o spontanah splavih pri 45 do 49 % bolnic v primerjavi z med 12 in 33 % pri bolnicah s presajenim solidnim organom, zdravljenih z drugimi imunosupresivi razen mofetilmikofenolata.

- V literaturnih poročilih so se malformacije pojavljale pri 23 do 27 % živorojenih otrok bolnic, ki so bile med nosečnostjo izpostavljene mofetilmikofenolatu, (v primerjavi z 2 do 3 % pri živorojenih otrocih v celokupni populaciji ter približno 4 do 5 % pri živorojenih otrocih bolnic s presajenim solidnim organom, zdravljenih z drugimi imunosupresivi razen mofetilmikofenolata).

Pri otrocih bolnic, ki so se v času nosečnosti zdravile z zdravilom CellCept v kombinaciji z drugimi imunosupresivi, so po prihodu zdravila na trg poročali o kongenitalnih malformacijah, vključno z večkratnimi malformacijami. O naslednjih so poročali najpogosteje:

- nenormalna ušesa (npr. nenormalna oblika ali manjkajoče zunanje uho), atrezija zunanjega sluhovoda (srednjega ušesa),
- malformacije obraza, kot so razcep ustnice, razcep neba, mikrognatija in orbitalni hipertelorizem,
- očesne nenormalnosti (npr. kolobom),
- kongenitalna bolezen srca, kot sta atrijski in ventrikularni septum defekt,
- malformacije prstov (npr. polidaktilija, sindaktilija),
- malformacije sapnika in požiralnika (npr. ezofagijska atrezija),
- malformacije živčnega sistema, kot je spina bifida,
- ledvične nenormalnosti.

Dodatno so zabeležili posamezna poročila o naslednjih malformacijah:

- mikroftalmija,
- kongenitalne ciste horoidnega pleksusa,
- agenezija septuma pelluciduma,
- agenezija olfaktornega živca.

Študije pri živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

### Dojenje

Omejeni podatki kažejo, da se mikofenolna kislina pri ljudeh izloča v materino mleko. Zaradi možnih resnih neželenih učinkov mikofenolne kisline pri dojenih otrocih je zdravilo CellCept kontraindicirano pri doječih materah (glejte poglavje 4.3).

### Moški bolniki

Razpoložljivi klinični dokazi, ki pa jih je malo, ne kažejo povečanega tveganja za nastanek malformacij ali splavov, če je mofetilmikofenolatu izpostavljen oče.

Mofetilmikofenolat je močno teratogen. Ni znano, ali je mofetilmikofenolat prisoten v semenu. Izračuni, ki temeljijo na podatkih na živalih, kažejo, da je največja količina mofetilmikofenolata, ki bi se lahko prenesla na žensko, tako nizka, da ni verjetno, da bi imela učinek. Mofetilmikofenolat je bil v študijah na živalih pri koncentracijah, ki le v majhni meri presegajo terapevtske izpostavljenosti pri človeku, genotoksičen in tako tveganja za genotoksične učinke na spermije ne moremo popolnoma izključiti.

Zato so priporočljivi naslednji previdnostni ukrepi: priporočljivo je, da med bolnikovim zdravljenjem z mofetilmikofenolatom in še vsaj 90 dni po prenehanju zdravljenja spolno aktivni bolniki ali njihove partnerke uporabljajo zanesljivo kontracepcijo. Bolniki, ki lahko spočnejo otroka, se morajo zavedati možnih tveganj spočetja med zdravljenjem in se o njih pogovoriti z usposobljenim zdravstvenim delavcem.

## Plodnost

Mofetilmikofenolat ni vplival na plodnost podganjih samcev pri peroralnih odmerkih do 20 mg/kg/dan. Sistemska izpostavljenost pri tem odmerku predstavlja 2- do 3-kratnik klinične izpostavljenosti pri priporočenem kliničnem odmerku 2 g na dan pri bolnikih z ledvičnim presadkom in 1,3- do 2-kratnik klinične izpostavljenosti pri priporočenem kliničnem odmerku 3 g na dan pri bolnikih s srčnim presadkom. V študijah plodnosti in vpliva na sposobnost razmnoževanja so peroralni odmerki po 4,5 mg/kg/dan pri podganjih samicah povzročili malformacije (vključno z anoftalmijo, agnatijo in hidrocefalijo) pri prvi generaciji potomcev, pri samicah materah pa škodljivih učinkov ni bilo. Sistemska izpostavljenost pri tem odmerku je bila približno 0,5-krat tolikšna kot klinična izpostavljenost pri priporočenem kliničnem odmerku 2 g na dan pri bolnikih z ledvičnim presadkom in približno 0,3-krat tolikšna kot klinična izpostavljenost pri priporočenem kliničnem odmerku 3 g na dan pri bolnikih s srčnim presadkom. Pri samicah in nadaljnjih generacijah potomcev niso opazili učinkov na plodnost ali sposobnost razmnoževanja.

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo CellCept ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Zdravilo CellCept lahko povzroči zaspanost, zmedenost, omotico, tremor ali hipotenzijo, zato bolnikom priporočamo previdnost pri vožnji ali upravljanju strojev.

### **4.8 Neželeni učinki**

#### Povzetek varnostnih značilnosti

Med najpogostejšimi in/ali najbolj resnimi neželenimi učinki, povezanimi z uporabo zdravila CellCept v kombinaciji s ciklosporinom in kortikosteroidi, so bili driska (do 52,6 %), levkopenija (do 45,8 %), bakterijske okužbe (do 39,9 %) in bruhanje (do 39,1 %). Zabeležili so tudi višjo incidenco določenih vrst okužb (glejte poglavje 4.4).

#### Seznam neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki iz kliničnih preskušanj in po prihodu zdravila na trg so navedeni v preglednici 1 po organskih sistemih MedDRA in po pogostnosti. Skupine pogostnosti neželenih učinkov so opredeljene po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ) in zelo redki ( $< 1/10.000$ ). Zaradi velikih razlik v pogostnosti nekaterih neželenih učinkov pri uporabi za različne indikacije je pogostnost prikazana ločeno za bolnike z ledvičnim, jetrnim in srčnim presadkom.

#### **Preglednica 1. Neželeni učinki**

<b>Neželeni učinek (MedDRA)</b>	<b>Presaditev ledvice</b>	<b>Presaditev jeter</b>	<b>Presaditev srca</b>
<b>Organski sistem</b>			
	Pogostnost	Pogostnost	Pogostnost
<b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>			
bakterijske okužbe	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
glivične okužbe	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
protozojske okužbe	občasni	občasni	občasni
virusne okužbe	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
<b>Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)</b>			
benigna neoplazma kože	pogosti	pogosti	pogosti
limfom	občasni	občasni	občasni

<b>Neželeni učinek (MedDRA)</b>	<b>Presaditev ledvice</b>	<b>Presaditev jeter</b>	<b>Presaditev srca</b>
<b>Organski sistem</b>			
limfoproliferativna motnja	občasni	občasni	občasni
neoplazma	pogosti	pogosti	pogosti
kožni rak	pogosti	občasni	pogosti
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>			
anemija	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
čista aplazija rdečih krvnih celic	občasni	občasni	občasni
odpoved kostnega mozga	občasni	občasni	občasni
ekhimoza	pogosti	pogosti	zelo pogosti
levkocitoza	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
levkopenija	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
pancitopenija	pogosti	pogosti	občasni
pseudolimfom	občasni	občasni	pogosti
trombocitopenija	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>			
acidoza	pogosti	pogosti	zelo pogosti
hiperholesterolemija	zelo pogosti	pogosti	zelo pogosti
hiperglikemija	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
hiperkaliemija	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
hiperlipidemija	pogosti	pogosti	zelo pogosti
hipokalciemija	pogosti	zelo pogosti	pogosti
hipokaliemija	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
hipomagneziemija	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
hipofosfatemija	zelo pogosti	zelo pogosti	pogosti
hiperurikemija	pogosti	pogosti	zelo pogosti
protin	pogosti	pogosti	zelo pogosti
zmanjšanje telesne mase	pogosti	pogosti	pogosti
<b>Psihiatrične motnje</b>			
stanje zmedenosti	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
depresija	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
nespečnost	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
agitacija	občasni	pogosti	zelo pogosti
anksioznost	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
nenormalno mišljenje	občasni	pogosti	pogosti
<b>Bolezni živčevja</b>			
omotica	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
glavobol	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
hipertonija	pogosti	pogosti	zelo pogosti
parestezija	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
somnolenca	pogosti	pogosti	zelo pogosti
tremor	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
konvulzije	pogosti	pogosti	pogosti
disgevizija	občasni	občasni	pogosti

<b>Neželeni učinek (MedDRA) Organski sistem</b>	<b>Presaditev ledvice</b>	<b>Presaditev jeter</b>	<b>Presaditev srca</b>
<b>Srčne bolezni</b>			
tahikardija	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
<b>Žilne bolezni</b>			
hipertenzija	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
hipotenzija	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
limfokela	občasni	občasni	občasni
venska tromboza	pogosti	pogosti	pogosti
vazodilatacija	pogosti	pogosti	zelo pogosti
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>			
bronhiektazija	občasni	občasni	občasni
kašelj	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
dispneja	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
intersticijska bolezen pljuč	občasni	zelo redki	zelo redki
plevralni izliv	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
pljučna fibroza	zelo redki	občasni	občasni
<b>Bolezni prebavil</b>			
abdominalna distenzija	pogosti	zelo pogosti	pogosti
abdominalna bolečina	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
kolitis	pogosti	pogosti	pogosti
zaprtost	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
zmanjšan apetit	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
driska	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
dispepsija	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
ezofagitis	pogosti	pogosti	pogosti
spahovanje	občasni	občasni	pogosti
flatulenca	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
gastritis	pogosti	pogosti	pogosti
gastrointestinalna krvavitev	pogosti	pogosti	pogosti
gastrointestinalna razjeda	pogosti	pogosti	pogosti
gingivalna hiperplazija	pogosti	pogosti	pogosti
ileus	pogosti	pogosti	pogosti
razjede ust	pogosti	pogosti	pogosti
navzea	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
pankreatitis	občasni	pogosti	občasni
stomatitis	pogosti	pogosti	pogosti
bruhanje	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
<b>Bolezni imunskega sistema</b>			
preobčutljivost	občasni	pogosti	pogosti
hipogamaglobulinemija	občasni	zelo redki	zelo redki
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>			
zvišanje alkalne fosfataze v krvi	pogosti	pogosti	pogosti
zvišanje laktat-dehidrogenaze v krvi	pogosti	občasni	zelo pogosti

<b>Neželeni učinek (MedDRA)</b>	<b>Presaditev ledvice</b>	<b>Presaditev jeter</b>	<b>Presaditev srca</b>
<b>Organski sistem</b>			
zvišanje jetrnih encimov	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
hepatitis	pogosti	zelo pogosti	občasni
hiperbilirubinemija	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
zlatenica	občasni	pogosti	pogosti
<b>Bolezni kože in podkožja</b>			
akne	pogosti	pogosti	zelo pogosti
alopecija	pogosti	pogosti	pogosti
izpuščaj	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
hipertrofija kože	pogosti	pogosti	zelo pogosti
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>			
artralgija	pogosti	pogosti	zelo pogosti
mišična šibkost	pogosti	pogosti	zelo pogosti
<b>Bolezni sečil</b>			
zvišanje kreatinina v krvi	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
zvišanje uree v krvi	občasni	zelo pogosti	zelo pogosti
hematurija	zelo pogosti	pogosti	pogosti
okvara ledvic	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>			
astenija	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
mrzlica	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
edem	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
hernija	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
slabo počutje	pogosti	pogosti	pogosti
bolečina	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
zvišana telesna temperatura	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
akutni vnetni sindrom, povezan z zaviralci sinteze purinov <i>de novo</i>	občasni	občasni	občasni

### Opis izbranih neželenih učinkov

#### Malignosti

Bolniki, ki prejemajo imunosupresivna zdravila, obsegajoč kombinacije zdravil, vključno z zdravilom CellCept, imajo zvečano tveganje nastanka limfomov in drugih malignih sprememb, zlasti kožnih (glejte poglavje 4.4). Triletni podatki o varnosti pri bolnikih z ledvičnim in srčnim presadkom ne kažejo nobenih nepričakovanih sprememb v incidenci malignosti v primerjavi z enoletnimi podatki. Bolnikom z jetrnim presadkom so sledili vsaj 1 leto, vendar pa manj kot 3 leta.

#### Okužbe

Pri vseh bolnikih, zdravljenih z imunosupresivi, je povečana nevarnost bakterijskih, virusnih in glivičnih okužb (nekateri od teh imajo lahko smrten izid), vključno s tistimi, ki jih povzročajo oportunistični agensi in latentna virusna reaktivacija. Nevarnost narašča z zvečano stopnjo imunosupresije (glejte poglavje 4.4). Najbolj resne okužbe so bile sepsa, peritonitis, meningitis, endokarditis, tuberkuloza in atipična mikobakterijska okužba. Najpogostejše oportunistične okužbe pri bolnikih z ledvičnim, srčnim ali jetrnim presadkom, ki so v nadzorovanih kliničnih preskušanjih prejeli zdravilo CellCept (2 g ali 3 g na dan) z drugimi imunosupresivi vsaj eno leto, so bile okužbe z glivicami (*Candida mucocutaneus*), sindrom CMV/viremija in okužbe z virusom herpesa simpleksa.

Delež bolnikov s sindromom CMV/viremijo je znašal 13,5 %. Pri bolnikih, zdravljenih z imunosupresivi, vključno z zdravilom CellCept, so poročali o primerih nefropatije, povezane z virusom BK, kot tudi progresivne multifokalne levkoencefalopatije (PML), povezane z virusom JC.

#### Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Citopenije, vključno z levkopenijo, anemijo, trombocitopenijo in pancitopenijo, so znana tveganja, povezana z mofetilmikofenolatom, in lahko povzročijo ali prispevajo k nastanku okužb in krvavitev (glejte poglavje 4.4). Poročali so tudi o agranulocitozi in nevtropeniji, zato je priporočljivo bolnike, ki prejemajo zdravilo CellCept, redno spremljati (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom CellCept, so poročali o primerih aplastične anemije in odpovedi kostnega mozga, nekateri od teh so bili smrtni.

Pri zdravljenju z zdravilom CellCept so poročali o primerih čiste aplazije rdečih krvnih celic (PRCA) (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom CellCept, so opazili posamezne primere nenormalne morfologije nevtrofilcev, vključno s pridobljeno Pelger-Huëtovo nepravilnostjo jedra granulocitov. Te spremembe niso povezane s slabšo funkcijo nevtrofilcev. Te spremembe lahko pri preiskavah krvi predstavljajo 'premik v levo' pri zorenju nevtrofilcev, kar se lahko pri imunosupresiranih bolnikih, kot so ti, ki prejemajo zdravilo CellCept, napačno razlaga kot znak okužbe.

#### Bolezni prebavil

Najresnejše bolezni prebavil so bile razjede in krvavitve, ki so znana tveganja, povezana z mofetilmikofenolatom. V ključnih kliničnih preskušanjih so pogosto poročali o razjedah ust, požiralnika, želodca, dvanajstnika in črevesa, katerih pogosti zaplet je bila krvavitev, pa tudi bruhanje krvi, melena ter hemoragične oblike gastritisa in kolitisa. Najpogostejše bolezni prebavil so bile driska, navzea in bruhanje. Endoskopska preiskava bolnikov, pri katerih se je pojavila driska, povezana z zdravilom CellCept, je pokazala posamezne primere atrofije črevesnih resic (glejte poglavje 4.4).

#### Preobčutljivost

Poročali so o preobčutljivostnih reakcijah, vključno z angionevrotskim edemom in anafilaktično reakcijo.

#### Motnje v času nosečnosti, puerperija in v perinatalnem obdobju

Poročali so o primerih spontanah splavov pri bolnicah, izpostavljenih mofetilmikofenolatu, pretežno v prvem trimesečju, glejte poglavje 4.6.

#### Kongenitalne okvare

Po prihodu zdravila na trg so pri otrocih bolnic, ki so bile izpostavljene zdravilu CellCept v kombinaciji z drugimi imunosupresivi, poročali o kongenitalnih malformacijah; glejte poglavje 4.6.

#### Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Pri bolnikih, ki so dobivali zdravilo CellCept skupaj z drugimi imunosupresivi, so poročali o posameznih primerih intersticijske pljučne bolezni in pljučne fibroze; nekateri primeri so bili smrtni. Poročali so o primerih bronhiektazije pri otrocih in odraslih.

#### Bolezni imunskega sistema

O hipogamaglobulinemiji so poročali pri bolnikih, ki so zdravilo CellCept prejemali v kombinaciji z drugimi imunosupresivi.

#### Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

V ključnih preskušanjih so zelo pogosto poročali o edemu, vključno s perifernim in obraznim edemom ter edemom skrotuma. Zelo pogosto so poročali tudi o mišično-skeletnih bolečinah, kot so mialgija ter bolečine v vratu in hrbtu.

Akutni vnetni sindrom, povezan z zaviralci sinteze purinov *de novo*, so izkušeni v obdobju po prihodu zdravila na trg opisali kot paradokсна predvnetno reakcijo, povezano z mofetilmikofenolatом in mikofenolno kislino, za katero so značilne zvišana telesna temperatura, artralgiја, artritis, bolečina v mišicah in zvišani vnetni označevalci. Primeri iz literature navajajo hitro izboljšanje po prenehanju uporabe zdravila.

### Posebne populacije

#### Pediatrična populacija

Vrsta in pogostnost neželenih učinkov v kliničnih študijah, ki so zajele 92 otrok in mladostnikov, starih od 2 do 18 let, ki so prejeli 600 mg/m<sup>2</sup> mofetilmikofenolata peroralno dvakrat na dan, sta bila podobna neželenim učinkom, opaženim pri odraslih bolnikih, ki so prejeli 1 g zdravila CellCept dvakrat na dan. Naslednji neželeni učinki, povezani z zdravljenjem, pa so bili v primerjavi z odraslimi pogostejši pri otrocih in mladostnikih, zlasti pri otrocih, mlajših od 6 let: driska, sepsa, levkopenija, anemija in okužba.

#### Starejši bolniki

V splošnem je lahko pri starejših bolnikih (starih 65 let ali več) zaradi imunosupresije nevarnost za neželene učinke povečana. Pri starejših bolnikih, ki prejema zdravilo CellCept kot del kombinacije imunosupresivnega režima, je v primerjavi z mlajšimi tveganje za pojav določenih okužb (vključno s citomegalovirusno tkivno invazivno boleznijo), krvavitev v prebavilih in pljučnega edema lahko večje.

### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

O primerih prevelikega odmerjanja mofetilmikofenolata so poročali v kliničnih preskušanjih in med trženjem zdravila. Pri veliko teh primerov o neželenih dogodkih niso poročali. Pri tistih primerih prevelikega odmerjanja, kjer so poročali o neželenih dogodkih, pa so ti sovpadali z znanim varnostnim profilom zdravila.

Pričakuje se, da bi preveliko odmerjanje mofetilmikofenolata lahko povzročilo čezmerno supresijo imunskega sistema in povečalo dovzetnost za okužbe in supresijo kostnega mozga (glejte poglavje 4.4). Če se pojavi nevtropenija, je treba odmerjanje zdravila CellCept prekiniti ali odmerek zmanjšati (glejte poglavje 4.4).

Ni pričakovati, da bi s hemodializo odstranili klinično pomembne količine mikofenolne kisline ali mikofenolglukuronida. Adsorbenti žolčnih kislin, kot jeolestiramin, lahko odstranijo mikofenolno kislino z zmanjšanjem enterohepatičnega ponovnega obtoka zdravila (glejte poglavje 5.2).



## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, oznaka ATC: L04AA06

#### Mehanizem delovanja

Mofetilmikofenolat je 2-morfolinoetilni ester mikofenolne kisline. Mikofenolna kislina je selektivni, nekompetitivni in reverzibilni zaviralec IMPDH in tako zavira *de novo* sintezo gvanozinskih nukleotidov, brez vključevanja v DNA. Mikofenolna kislina ima večji citostatični učinek na limfocite kot na druge celice, ker je razmnoževanje limfocitov T in B odločilno odvisno od *de novo* sinteze purinov, medtem ko lahko drugi tipi celic uporabljajo rešilne sintezne poti. Poleg tega, da zavre IMPDH (s posledično odtegnitvijo limfocitov), vpliva mikofenolna kislina tudi na celične kontrolne točke, odgovorne za presnovno programiranje limfocitov. Z uporabo človeških T-celic CD4+ so ugotovili, da mikofenolna kislina prenaša transkripcijske aktivnosti v limfocitih iz proliferacijskega stanja v katabolne procese, pomembne za presnovo in preživetje, kar vodi v anergično stanje T-celic, zaradi česar te postanejo neodzivne na svoj specifični antigen.

### 5.2 Farmakokinetične lastnosti

#### Absorpcija

Mofetilmikofenolat se po peroralni uporabi hitro in dobro absorbira ter v celoti presistemske presnovi v aktivni presnovek mikofenolno kislino. Kot je razvidno iz supresije akutne zavrnitvene reakcije po transplantaciji ledvice, je imunosupresivno delovanje zdravila CellCept povezano s koncentracijo mikofenolne kisline. Srednja biološka uporabnost peroralne oblike mofetilmikofenolata, temelječa na AUC mikofenolne kisline, znaša 94 % glede na intravenske oblike mofetilmikofenolata. Hrana na obseg absorpcije mofetilmikofenolata (AUC mikofenolne kisline), če ga dajemo v odmerkih 1,5 g dvakrat na dan bolnikom s presajeno ledvico, ne vpliva, zmanjša pa največjo plazemsko koncentracijo ( $C_{max}$ ) mikofenolne kisline za približno 40 %. Mofetilmikofenolata ne zasledimo v plazmi po peroralni uporabi.

#### Porazdelitev

Zaradi enterohepatičnega ponovnega obtoka se plazemske koncentracije mikofenolne kisline 6 do 12 ur po odmerku ponovno zvečajo. Holestiramin v odmerku 4 g 3-krat na dan zmanjša AUC mikofenolne kisline za približno 40 %, kar potrjuje veliko stopnjo ponovnega enterohepatičnega obtoka.

V klinično relevantnih koncentracijah je mikofenolna kislina 97-% vezana na plazemske albumine. V zgodnjem obdobju po presaditvi (< 40 dni po presaditvi) so imeli bolniki po presaditvi ledvic, srca in jeter povprečno za približno 30 % nižjo AUC mikofenolne kisline in za približno 40 % nižjo  $C_{max}$  kot v poznem obdobju po presaditvi (od 3 do 6 mesecev po presaditvi).

#### Biotransformacija

Mikofenolna kislina se večinoma presnovi z glukuronilno transferazo (izoencim UGT1A9) v neaktivni fenolni glukuronid mikofenolne kisline (mikofenolglukuronid). *In vivo* se v enterohepatičnem obtoku mikofenolglukuronid spremeni nazaj v prosto mikofenolno kislino. Pri tem se tvori tudi nekaj acilglukuronida (AcMPAG). Ta je farmakološko aktiven in verjetno odgovoren za nekaj neželenih učinkov mofetilmikofenolata (driska, levkopenija).

#### Izločanje

Zanemarljiva količina učinkovine (manj kot 1 % odmerka) se kot mikofenolna kislina izloča v urin. Peroralno zaužit in radioaktivno označen mofetilmikofenolat se je skoraj popolnoma izločil, od tega

93 % s sečem in 6 % z blatom. Večina (87 %) zaužitega odmerka se je izločila v urin v obliki mikofenolglukuronida.

Pri kliničnih koncentracijah mikofenolne kisline in mikofenolglukuronida ne odstranimo s hemodializo. Pri visokih koncentracijah mikofenolglukuronida v plazmi ( $> 100 \mu\text{g/ml}$ ) se majhne količine mikofenolglukuronida vendarle odstranijo. Adsorbenti žolčnih kislin, kot je npr. holestiramin, vplivajo na enterohepatični obtok zdravila in s tem zmanjšajo AUC mikofenolne kisline (glejte poglavje 4.9).

Razporeditev mikofenolne kisline je odvisna od različnih prenašalcev. Na razporeditev mikofenolne kisline vplivajo organski anionski prenašalni polipeptidi (OATP - *Organic anion-transporting polypeptides*) in protein za multiplo odpornost na zdravila 2 (MRP2 - *Multidrug resistance-associated protein 2*). Izoencimi OATP, MRP2 in protein odpornosti pri raku dojk (BCRP - *breast cancer resistance protein*) so prenašalci, povezani z izločanjem glukuronidov z žolčem. Protein za multiplo odpornost na zdravila 1 (MDR1 - *Multidrug resistance protein 1*) je prav tako lahko prenašalec mikofenolne kisline, vendar se zdi, da prispeva le k absorpciji. V ledvicah pride do močne interakcije mikofenolne kisline in njenih metabolitov z ledvičnimi organskimi anionskimi prenašalci.

Enterohepatični obtok ovira natančno določanje parametrov odstranjevanja mikofenolne kisline, zato je mogoče navesti le navidezne vrednosti. Pri zdravih prostovoljcih je bila približna vrednost očistka  $10,6 \text{ l/uro}$  in pri bolnikih z avtoimunsko boleznijo  $8,27 \text{ l/uro}$ ; razpolovni čas je bil 17 ur. Pri bolnikih s presajenim organom je bil povprečni očistek večji (razpon: od  $11,9$  do  $34,9 \text{ l/uro}$ ), povprečni razpolovni čas pa krajši (od 5 do 11 ur); razlike med bolniki po presaditvi ledvic, jeter ali srca so bile majhne. Pri posameznih bolnikih se ti eliminacijski parametri razlikujejo glede na vrsto sočasnega zdravljenja z drugimi imunosupresivi, čas po presaditvi, koncentracijo albumina v plazmi in delovanje ledvic. Ti dejavniki pojasnijo, zakaj se izpostavljenost zmanjša, če je zdravilo CellCept uporabljeno sočasno s ciklosporinom (glejte poglavje 4.5), in zakaj se koncentracija v plazmi sčasoma poveča v primerjavi s koncentracijo, opaženo takoj po presaditvi.

### Posebne populacije

#### Ledvična okvara

V študiji enkratnega odmerjanja (6 oseb/skupino) je bil pri bolnikih s hudo kronično ledvično okvaro (glomerulna filtracija  $< 25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) srednji AUC mikofenolne kisline v plazmi za 28 do 75 % večji kot pri bolnikih z blažjimi stopnjami ledvične okvare ali pri zdravih prostovoljcih. Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro je bil srednji AUC mikofenolglukuronida po enkratnem odmerku od 3- do 6-krat večji kot pri bolnikih z blažjimi stopnjami ledvične okvare ali pri zdravih prostovoljcih. To se je ujemalo z znanim izločanjem mikofenolglukuronida skozi ledvice. Večkratnega odmerjanja mofetilmikofenolata pri bolnikih s hudo kronično ledvično okvaro še niso proučevali. Za bolnike s srčnim ali jetrnim presadkom in hudo ledvično okvaro podatki niso znani.

#### Zapoznelo delovanje ledvičnega presadka

Pri bolnikih z zapoznelim delovanjem ledvičnega presadka je bila srednja  $\text{AUC}_{0-12 \text{ ur}}$  mikofenolne kisline primerljiva s tisto pri bolnikih brez zapoznelega delovanja ledvičnega presadka. Srednja  $\text{AUC}_{0-12 \text{ ur}}$  mikofenolglukuronida pa je bila 2- do 3-krat večja kot pri bolnikih brez zapoznelega delovanja ledvičnega presadka. Pri bolnikih z zapoznelim delovanjem presadka se lahko pojavi prehodno povišanje proste frakcije in koncentracije mikofenolne kisline v plazmi. Prilagajanje odmerkov zdravila CellCept ni potrebno.

#### Jetrna okvara

Pri prostovoljcih z alkoholno jetrno cirozo procesi glukuronidacije mikofenolne kisline v jetrih niso bili pomembno spremenjeni zaradi bolezni jetrnega parenhima. Učinki jetrne bolezni na te procese so verjetno odvisni od vrste bolezni. Drugačen učinek se lahko pokaže pri nekaterih drugih jetrnih boleznih, pri katerih gre predvsem za poškodbe žolčnih izvodil, kot je npr. primarna biliarna ciroza.

#### Pediatrična populacija

Farmakokinetične parametre so opazovali pri 49 otrocih in mladostnikih z ledvičnim presadkom (starih od 2 do 18 let), ki so prejeli  $600 \text{ mg/m}^2$  mofetilmikofenolata peroralno dvakrat na dan. Ti

odmerki so dali podobne vrednosti AUC mikofenolne kisline kot pri odraslih bolnikih z ledvičnim presadkom, ki so prejeli zdravilo CellCept v odmerku 1 g dvakrat na dan v začetnem in poznejšem obdobju po presaditvi. Vrednosti AUC mikofenolne kisline so bile v starostnih skupinah podobne v začetnem in poznejšem obdobju po presaditvi.

#### Starejši bolniki

Ugotovili so, da farmakokinetika mofetilmikofenolata in njegovih presnovkov pri starejših bolnikih ( $\geq 65$  let) s presadki v primerjavi z mlajšimi bolniki s presadki ni spremenjena.

#### Bolnice, ki jemljejo peroralne kontraceptive

V študiji je 18 žensk brez presadka (drugi imunosupresivov niso jemale) sočasno prejelo 1 g zdravila CellCept dvakrat na dan in kombinirane kontraceptive, ki so vsebovali etinilestradiol (0,02 mg do 0,04 mg) in levonorgestrel (0,05 mg do 0,20 mg), desogestrel (0,15 mg) ali gestoden (0,05 mg do 0,10 mg). V treh zaporednih menstruacijskih ciklih niso opazili klinično pomembnih vplivov zdravila CellCept na supresijo ovulacije peroralnih kontraceptivov. Koncentracije LH, FSH in progesterona v serumu niso bile pomembno spremenjene. Sočasno jemanje zdravila CellCept in peroralnih kontraceptivov ni vplivalo na farmakokinetiko peroralnih kontraceptivov v klinično pomembnem obsegu (glejte tudi poglavje 4.5).

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Mofetilmikofenolat v eksperimentalnih modelih ni bil kancerogen. Najvišji preizkušani odmerek v študijah karcinogenosti na živalih je povzročil približno 2- do 3-krat večjo sistemsko izpostavljenost (AUC ali  $C_{max}$ ) kot pri bolnikih z ledvičnim presadkom, ki so prejeli priporočeni klinični odmerek 2 g na dan, in 1,3- do 2-krat večjo sistemsko izpostavljenost (AUC ali  $C_{max}$ ) kot pri bolnikih s srčnim presadkom, ki so prejeli priporočeni klinični odmerek 3 g na dan.

Dve študiji genotoksičnosti (*in vitro* mišji limfomski preskus ter *in vivo* mišji mikronukleosni test kostnega mozga) sta pokazali, da lahko mofetilmikofenolat povzroči prelome kromosomov. Te učinke lahko povežemo s farmakodinamičnim načinom delovanja, to je zaviranje sinteze nukleotidov v občutljivih celicah. Drugi *in vitro* testi za določanje genskih mutacij niso pokazali genotoksičnosti.

V študijah teratogenosti pri podganah in kuncih so se pojavile malformacije in resorpcija zarodka pri odmerkih 6 mg/kg/dan pri podganah (vključno z anoftalmijo, agnatijo in hidrocefalijo) ter pri odmerkih 90 mg/kg/dan pri kuncih (vključno s kardiovaskularnimi motnjami in motnjami delovanja ledvic, kot so ektopija srca in ledvic ter preponska in popkovna kila), pri materah pa škodljivih učinkov ni bilo. Sistemska izpostavljenost pri tem odmerku je bila približno enaka ali manj kot 0,5-krat tolikšna kot klinična izpostavljenost pri priporočenem kliničnem odmerku 2 g na dan pri bolnikih z ledvičnim presadkom in približno 0,3-krat tolikšna kot klinična izpostavljenost pri priporočenem kliničnem odmerku 3 g na dan pri bolnikih s srčnim presadkom (glejte poglavje 4.6).

Organi hematopoetskega in limfatičnega sistema so bili primarni organi, ki so bili prizadeti v toksikoloških študijah mofetilmikofenolata, ki so jih izvajali na podganah, miših, psih in opicah. Učinki so se pojavili pri sistemski izpostavljenosti, ki je bila enaka ali manjša kot klinična izpostavljenost pri priporočenem odmerjanju 2 g na dan pri bolnikih z ledvičnim presadkom. Pri psih so se pojavili gastrointestinalni neželeni učinki pri sistemski izpostavljenosti, ki je bila enaka ali manjša od klinične izpostavljenosti pri priporočenem odmerjanju. Učinki na gastrointestinalni in renalni sistem skupaj z dehidracijo so bili opaženi tudi pri opicah, ki so prejele najvišje odmerke (sistemska izpostavljenost je bila enaka ali večja od klinične izpostavljenosti). Neklinični profil toksičnosti mofetilmikofenolata je v skladu z neželenimi učinki, ki so jih opazili pri kliničnih študijah pri ljudeh, ki so z varnostnega vidika pomembnejši (glejte poglavje 4.8).

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### CellCept kapsule

predgeliran koruzni škrob  
premrežen natrijev karmelozat  
povidon (K90)  
magnezijev stearat

#### Ovojnica kapsule

želatina  
indigotin (E132)  
rumeni železov oksid (E172)  
rdeči železov oksid (E172)  
titanov dioksid (E171)  
črni železov oksid (E172)  
kalijev hidroksid  
šelak

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Pretisni omoti iz PVC/aluminijske folije

CellCept 250 mg kapsule: 1 škatla s 100 kapsulami (v pretisnih omotih po 10 kapsul)  
1 škatla s 300 kapsulami (v pretisnih omotih po 10 kapsul)  
skupno pakiranje s 300 (3 škatle po 100) kapsulami

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

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

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/96/005/001 CellCept (100 kapsul)  
EU/1/96/005/003 CellCept (300 kapsul)  
EU/1/96/005/007 CellCept (300 (3×100) kapsul v skupnem pakiranju)

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

Datum prve odobritve: 14. februar 1996  
Datum zadnjega podaljšanja: 13. marec 2006

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. IME ZDRAVILA

CellCept 500 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 500 mg mofetilmikofenolata (v obliki klorida).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

bel do belkast prašek

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo CellCept 500 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje je indicirano skupaj s ciklosporinom in kortikosteroidi za preprečevanje akutnih zavrnitvenih reakcij pri bolnikih z alogenim ledvičnim ali jetrnim presadkom.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom CellCept mora vpeljati in voditi ustrezen specialist za presaditve.

**OPOZORILO: INTRAVENSKO RAZTOPINO ZDRAVILA CELLCEPT NE SMEMO DAJATI KOT HITRO INTRAVENSKO INJEKCIJO ALI V OBLIKI BOLUSA.**

#### Odmerjanje

Zdravilo CellCept 500 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje je alternativna odmerna oblika peroralnim oblikam zdravila CellCept (kapsule, tablete in prašek za peroralno suspenzijo), ki jo lahko bolnik prejema do 14 dni. Začetni odmerek zdravila CellCept 500 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje je treba dati v 24 urah po presaditvi.

#### Ledvični presadek

Priporočeni odmerek pri bolnikih z ledvičnim presadkom je 1 g dvakrat na dan (dnevni odmerek 2 g).

#### Jetrni presadek

Priporočeni odmerek infuzije zdravila CellCept pri bolnikih z jetrnim presadkom je 1 g dvakrat na dan (dnevni odmerek 2 g). Prve 4 dni po presaditvi jeter je treba zdravilo CellCept dajati intravensko (i.v.), takoj ko je bolnik sposoben požirati, pa nadaljujemo s peroralno obliko zdravila CellCept. Priporočeni peroralni odmerek zdravila CellCept pri bolnikih z jetrnim presadkom je 1,5 g dvakrat na dan (dnevni odmerek 3 g).

## Uporaba pri posebnih populacijah

### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost infuzije zdravila CellCept pri otrocih niso raziskovali. Za otroke in mladostnike z ledvičnim presadkom podatkov o farmakokinetiki infuzije zdravila CellCept ni na voljo. Za otroke in mladostnike z jetrnim presadkom podatkov o farmakokinetiki ni na voljo.

### *Starejši bolniki*

Priporočeni odmerek za starejše bolnike je 1 g dvakrat na dan za bolnike z ledvičnim ali jetrnim presadkom.

### *Ledvična okvara*

Bolnikom s hudo kronično ledvično okvaro (glomerulna filtracija < 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) izven obdobja neposredno po presaditvi ne dajemo odmerkov, večjih od 1 g dvakrat na dan. Te bolnike moramo še posebej skrbno nadzorovati. Bolnikom, pri katerih se je po operaciji ledvično delovanje presadka vzpostavilo z zakasnitvijo, prilagajanje odmerkov ni potrebno (glejte poglavje 5.2). Za bolnike z jetrnim presadkom in hudo ledvično okvaro podatkov ni.

### *Huda jetrna okvara*

Bolnikom z ledvičnim presadkom in hudo boleznijo jetrnega parenhima ni treba prilagajati odmerkov.

### *Zdravljenje med zavrnitveno reakcijo*

Aktivni presnovek mofetilmikofenolata je mikofenolna kislina (MFK). Zavrnitev ledvičnega presadka ne spremeni farmakokinetike mikofenolne kisline, zmanjšanje odmerkov ali prekinitev zdravljenja z zdravilom CellCept ni potrebna. Podatkov o farmakokinetiki pri zavrnitvi jetrnega presadka ni.

### *Pediatrični bolniki*

Za otroke s presadkom ni na voljo podatkov o zdravljenju prve ali ponovne zavrnitve.

## Način uporabe

Po pripravi raztopine v koncentraciji 6 mg/ml CellCept 500 mg praška za koncentrat za raztopino za infundiranje jo je treba dajati s počasno intravensko infuzijo vsaj 2 uri bodisi v periferno ali centralno veno (glejte poglavje 6.6).

### Previdnostni ukrepi, ki jih je treba upoštevati pred rokovanjem z zdravilom ali pred njegovim jemanjem

Ker ima mofetilmikofenolat dokazane teratogene učinke pri podganah in kuncih, se je treba izogibati neposrednemu stiku praška ali pripravljene raztopine CellCept 500 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje s kožo ali sluznico. Če pride do neposrednega stika, je potrebno temeljito izpiranje z vodo in milom. Oči izpiramo le z vodo.

Za navodila glede rekonstitucije in redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

## **4.3 Kontraindikacije**

- Zdravila Cellcept ne smemo uporabljati pri bolnikih s preobčutljivostjo za mofetilmikofenolat, mikofenolno kislino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1. Opazili so preobčutljivostne reakcije na zdravilo CellCept (glejte poglavje 4.8). CellCept 500 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje je kontraindiciran pri bolnikih, ki so alergični na polisorbit 80.
- Zdravila CellCept ne smemo uporabljati pri bolnicah v rodni dobi, ki ne uporabljajo zelo učinkovitih kontracepcijskih metod (glejte poglavje 4.6).

- Zdravljenja z zdravilom Cellcept ne smemo uvesti pri bolnicah v rodni dobi, ki ne zagotovijo izvida testa nosečnosti, da izključimo nenamerno uporabo zdravila med nosečnostjo (glejte poglavje 4.6).
- Zdravila Cellcept ne smemo uporabljati med nosečnostjo, razen če ni na voljo primernega alternativnega zdravljenja za preprečitev zavrnitve presadka (glejte poglavje 4.6).
- Zdravila Cellcept ne smemo uporabljati pri bolnicah, ki dojijo (glejte poglavje 4.6).

#### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

##### Novotvorbe

Bolniki, ki prejemajo kombinacije imunosupresivnih zdravil, vključno z zdravilom Cellcept, so izpostavljeni povečanemu tveganju nastanka limfomov in drugih malignih sprememb, zlasti kožnih (glejte poglavje 4.8). Zdi se, da je tveganje bolj odvisno od intenzivnosti in trajanja imunosupresije kot od uporabe določene učinkovine.

Splošen nasvet za zmanjšanje tveganja nastanka kožnega raka je, da se bolniki ne izpostavljajo soncu in UV-svetlobi brez uporabe zaščitne obleke in sončne kreme z visokim zaščitnim faktorjem.

##### Okužbe

Bolniki, ki se zdravijo z imunosupresivi, vključno z zdravilom Cellcept, imajo povečano tveganje za oportunistične okužbe (bakterijske, glivične, virusne in protozojske), smrtne okužbe in sepso (glejte poglavje 4.8). Take okužbe vključujejo latentno virusno reaktivacijo, kot je reaktivacija virusa hepatitisa B ali hepatitisa C, in okužbe, povzročene s poliomavirusi (nefropatijo, povezano z virusom BK, progresivno multifokalno levkoencefalopatijo (PML), povezano z virusom JC). O primerih hepatitisa zaradi reaktivacije hepatitisa B ali C so poročali pri bolnikih nosilcih, ki so se zdravili z imunosupresivi. Te okužbe so pogosto povezane z visokim imunosupresivnim bremenom in lahko vodijo v resna ali smrtna stanja. Zdravniki naj pomislijo nanje pri ugotavljanju diagnoze pri imunosuprimiranih bolnikih, pri katerih se slabša delovanje ledvic ali so prisotni nevrološki simptomi. Mikofenolna kislina ima citostatični učinek na limfocite B in T, kar lahko poveča možnost za resnejši potek bolezni COVID-19, zato je treba razmisliti o ustreznem kliničnem ukrepanju.

Poročali so o primerih hipogamaglobulinemije v povezavi s ponavljajočimi se okužbami pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Cellcept v kombinaciji z drugimi imunosupresivi. V nekaj od teh primerov so se vrednosti serumskih IgG po zamenjavi zdravila Cellcept z drugim imunosupresivom vrnile na normalo. Bolnikom, ki jemljejo zdravilo Cellcept in se jim okužbe ponavljajo, je treba določiti raven imunoglobulinov v serumu. V primerih trajne klinično pomembne hipogamaglobulinemije je treba razmisliti o primernem kliničnem ukrepu, upoštevajoč močan citostatični učinek, ki ga ima mikofenolna kislina na limfocite T in B.

Objavljeni so bili primeri bronhiektazije pri odraslih in otrocih, ki so prejeli zdravilo Cellcept v kombinaciji z drugimi imunosupresivi. V nekaj od teh primerov je zamenjava zdravila Cellcept za drugi imunosupresiv povzročila izboljšanje respiratornih simptomov. Tveganje za bronhiektazijo je lahko povezano s hipogamaglobulinemijo ali z neposrednim učinkom na pljuča. Poročali so tudi o posameznih primerih intersticijske pljučne bolezni in pulmonalne fibroze, nekateri od teh so bili smrtni (glejte poglavje 4.8). Bolnike, pri katerih pulmonalni simptomi, kot sta kašelj in dispneja, vztrajajo, je priporočljivo pregledati.

##### Krvni in imunski sistem

Bolnike, ki prejemajo zdravilo Cellcept, je treba skrbno nadzorovati zaradi nevtropenije, ki je lahko posledica jemanja zdravila Cellcept, sočasno uporabljenih zdravil, virusnih okužb ali nekaterih kombinacij teh vzrokov. Med zdravljenjem z zdravilom Cellcept moramo napraviti preiskave celotne krvne slike enkrat na teden prvi mesec, dvakrat mesečno v drugem in tretjem mesecu in nato enkrat



mesečno v prvem letu. Če se pojavi nevtropenija (absolutno število nevtrofilcev  $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$ ), moramo zdravljenje z zdravilom CellCept prekiniti ali opustiti.

Pri zdravljenju z zdravilom CellCept v kombinaciji z drugimi imunosupresivi so poročali o primerih čiste aplazije rdečih krvnih celic (PRCA - *pure red cell aplasia*). Mehanizem z mofetilmikofenolatom sprožene PRCA ni znan. PRCA je lahko reverzibilna z zmanjšanjem odmerka ali s prekinitvijo zdravljenja z zdravilom CellCept. Pri bolnikih s presadki se za zmanjšanje tveganja za zavrnitev presadka spremembe v zdravljenju z zdravilom CellCept lahko uvaja le pod ustreznim nadzorom (glejte poglavje 4.8).

Bolnikom, ki prejemajo zdravilo CellCept, je treba naročiti, da morajo takoj poročati o kakršnem koli znaku okužbe, nepričakovani modrici, krvavitvi ali drugih znakih odpovedi kostnega mozga.

Bolnike, ki prejemajo zdravilo CellCept, moramo opozoriti, da so lahko cepiva manj učinkovita, uporabi živih cepiv pa se morajo izogibati (glejte poglavje 4.5). Cepljenje proti gripi je lahko koristno. Predpisovalci se morajo ravnati po nacionalnih navodilih za cepljenje proti gripi.

### Prebavila

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo CellCept, so opazili povišano incidenco neželenih dogodkov v prebavilih, vključno z redkimi primeri razjed v prebavnem traktu, krvavitvami in perforacijami črevesa. Bolnikom s hujšimi boleznimi prebavil v aktivnih fazah zato dajemo zdravilo CellCept zelo previdno.

Zdravilo CellCept je zaviralec inozin-monofosfat-dehidrogenaze (IMPDH). Zdravila CellCept zato ne dajemo bolnikom z redkim dednim pomanjkanjem hipoksantin-gvanin-fosforibozil-transferaze (HGPRT), kot sta Lesch-Nyhanov in Kelley-Seegmillerjev sindrom.

### Medsebojno delovanje

Pri prehodu s kombiniranega zdravljenja s shemo z imunosupresivi, ki ovirajo enterohepatični obtok mikofenolne kisline (npr. ciklosporin) na druge, ki nimajo takega učinka (npr. takrolimus, sirolimus, belatacept), ali obratno, je potrebna previdnost, saj to lahko vodi k spremembam izpostavljenosti mikofenolni kislini. Zdravila, ki vplivajo na enterohepatični obtok mikofenolne kisline (npr. holestiramin, antibiotiki), je treba uporabljati previdno, saj lahko zmanjšajo plazemske koncentracije in učinkovitost zdravila CellCept (glejte tudi poglavje 4.5). Pri zamenjavi kombiniranega zdravljenja (npr. z zdravljenja s ciklosporinom na zdravljenje s takrolimusom ali obratno) ali za zagotovitev ustrezne imunosupresije pri bolnikih z visokim imunološkim tveganjem (npr. tveganjem zavrnitve, zdravljenjem z antibiotiki, dodanim ali ukinjenim zdravilom z medsebojnim delovanjem) je primerno spremljanje terapevtskih koncentracij mikofenolne kisline.

Ne priporočamo sočasnega dajanja zdravila CellCept in azatioprina, ker kombiniranega jemanja teh zdravil niso proučevali.

Razmerja med tveganjem in koristnostjo mofetilmikofenolata v kombinaciji s sirolimusom niso raziskali (glejte tudi poglavje 4.5).

### Posebne populacije

Pri starejših bolnikih je v primerjavi z mlajšimi posamezniki možno povečano tveganje za neželene učinke, kot so določene okužbe (vključno z invazivno okužbo tkiva s citomegalovirusom) in krvavitve iz prebavil ter pljučni edem (glejte poglavje 4.8).

### Teratogeni učinki

Mofetilmikofenolat je močan humani teratogen. Po izpostavljenosti mofetilmikofenolatu med nosečnostjo so poročali o spontanem splavu (ocenjeni delež 45 % do 49 %) in kongenitalnih

malformacijah (ocenjeni delež 23 % do 27 %). Zato je zdravilo CellCept med nosečnostjo kontraindicirano, razen če za preprečitev zavrnitve presadka ni na voljo primernih alternativnih zdravljenj. Bolnice v rodni dobi se morajo zavedati tveganj in upoštevati priporočila iz poglavja 4.6 (npr. glede kontracepcijskih metod, preverjanja nosečnosti) pred, med in po zdravljenju z zdravilom CellCept. Zdravniki morajo zagotoviti, da bolnice, ki jemljejo mofetilmikofenolat, razumejo tveganje za škodo otroku, nujnost uporabe učinkovite kontracepcije in nujnost, da se nemudoma posvetujejo z zdravnikom, če obstaja možnost, da je prišlo do zanositve.

#### Kontracepcija (glejte poglavje 4.6)

Zaradi zanesljivih kliničnih dokazov, ki kažejo na visoko tveganje za splav in kongenitalne malformacije, če se mofetilmikofenolat uporablja v nosečnosti, je treba poskrbeti za ukrepe, ki preprečijo nosečnost med zdravljenjem. Zato morajo bolnice v rodni dobi pred začetkom zdravljenja, med zdravljenjem in šest tednov po končanem zdravljenju z zdravilom CellCept uporabljati vsaj eno zanesljivo obliko kontracepcije, razen če niso izbrale metode vzdržnosti (glejte poglavje 4.3). Za zmanjšanje možnega nedelovanja kontraceptiva in nenamerne nosečnosti na najmanjšo možno mero je priporočljivo hkrati uporabljati dve zanesljivi obliki kontracepcije.

Za nasvete o kontracepciji za moške glejte poglavje 4.6.

#### Izobraževalna gradiva

Imetnik dovoljenja za promet bo v pomoč bolnicam pri preprečevanju izpostavitve ploda mofetilmikofenolatu in za zagotovitev dodatnih pomembnih podatkov o varnosti zdravila zdravstvenim delavcem predal izobraževalno gradivo. Izobraževalno gradivo bo okrepilo opozorila o teratogenosti mofetilmikofenolata, zagotovilo nasvet glede kontracepcije pred začetkom zdravljenja in dalo navodila glede potrebe po testiranju nosečnosti. Zdravnik mora dati bolnicam v rodni dobi in, če je to primerno, tudi bolnikom, popolne informacije za bolnike o teratogenem tveganju in ukrepih za preprečevanje nosečnosti.

#### Dodatni previdnostni ukrepi

Bolnice in bolniki med zdravljenjem z mofetilmikofenolatom in vsaj še 6 tednov po njegovi ukinitvi ne smejo darovati krvi. Bolniki med zdravljenjem z mofetilmikofenolatom in vsaj še 90 dni po njegovi ukinitvi ne smejo darovati sperme.

#### Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

#### Aciklovir

Pri sočasni uporabi aciklovirja in mofetilmikofenolata so opazili zvečane koncentracije aciklovirja v plazmi v primerjavi s samostojnim jemanjem aciklovirja. Spremembe v farmakokinetiki mikofenolglukuronida (fenolnega glukuronida mikofenolne kisline) (ki ga je bilo za 8 % več) so bile minimalne in jih ne smatramo za klinično pomembne. Ker so pri ledvični okvari koncentracije mikofenolglukuronida in aciklovirja v plazmi povečane, obstaja možnost, da med mofetilmikofenolatom in aciklovirjem ali njegovim predzdravilom (npr. valaciklovirjem) prihaja do kompeticije pri tubularni sekreciji in dodatnega povečanja koncentracij obeh učinkovin.

#### Zdravila, ki vplivajo na enterohepatični obtok (npr. holestiramin, ciklosporin A, antibiotiki)

Pri uporabi zdravil, ki vplivajo na enterohepatični obtok, je potrebna previdnost, saj lahko zmanjšajo učinkovitost zdravila CellCept.

### Holestiramin

Če dajemo holestiramin 4 dni v odmerku 4 g trikrat na dan, ta zmanjša AUC mikofenolne kisline po enkratnem peroralnem vnosu 1,5 g mofetilmikofenolata za približno 40 % (glejte poglavje 4.4 in poglavje 5.2). Pri sočasni uporabi holestiramina in zdravila CellCept je potrebna previdnost, saj je lahko učinkovitost zdravila CellCept zmanjšana.

### Ciklosporin A

Mofetilmikofenolat ne vpliva na farmakokinetiko ciklosporina A. Če pa sočasno zdravljenje s ciklosporinom A prekinemo, lahko pričakujemo povečanje AUC mikofenolne kisline za približno 30 %. Ciklosporin A vpliva na enterohepatični obtok mikofenolne kisline in s tem zmanjša izpostavljenost mikofenolni kislini za 30–50 % pri bolnikih z ledvičnim presadkom, ki so bili zdravljeni z zdravilom CellCept in ciklosporinom A, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli sirolimus ali belatacept in podobne odmerke zdravila CellCept (glejte tudi poglavje 4.4). Nasprotno je pri prehodu z zdravljenja s ciklosporinom A na enega od imunosupresivov, ki ne vplivajo na enterohepatični obtok mikofenolne kisline, treba pričakovati spremembe izpostavljenosti mikofenolni kislini.

Antibiotiki, ki uničujejo bakterije v črevesu, ki proizvajajo  $\beta$ -glukuronidazo (npr. aminoglikozidi, cefalosporini, fluorokinoloni in razredi penicilinskih antibiotikov), lahko motijo enterohepatični ponovni obtok mikofenolglukuronida/mikofenolne kisline, kar vodi do zmanjšane sistemske izpostavljenosti mikofenolni kislini. Na voljo so podatki o povezavi z naslednjimi antibiotiki:

### Ciprofloksacin ali amoksisicilin s klavulansko kislino

Pri bolnikih z ledvičnim presadkom so v dneh, ki so sledili začetku zdravljenja s peroralnim ciprofloksacinom ali amoksisicilinom s klavulansko kislino, poročali o zmanjšanju najnižje koncentracije mikofenolne kisline pred naslednjim odmerkom za približno 50 %. Ta učinek je pojemal z nadaljnjo uporabo antibiotikov in prenehal v nekaj dneh po ukinitvi antibiotikov. Spremembe koncentracije pred naslednjim odmerkom morda niso točen pokazatelj sprememb v celokupni izpostavljenosti mikofenolni kislini. Zato v odsotnosti kliničnih znakov slabega delovanja presadka odmerka zdravila CellCept ponavadi ni potrebno spreminjati. Vendar pa je med jemanjem te kombinacije zdravil in kratek čas po prenehanju jemanja antibiotikov potreben pazljiv klinični nadzor.

### Norfloksacin in metronidazol

Pri dajanju zdravila CellCept skupaj z norfloksacinom ali metronidazolom zdravim prostovoljcem pomembnega medsebojnega delovanja niso opazili. Kombinacija norfloksacina in metronidazola pa je zmanjšala izpostavljenost mikofenolni kislini za približno 30 % po enkratnem odmerku zdravila CellCept.

### Trimetoprim/sulfametoksazol

Vplivov na biološko uporabnost mikofenolne kisline niso opazili.

### Zdravila, ki vplivajo na glukuronidacijo (npr. izavukonazol, telmisartan)

Sočasna uporaba zdravil, ki vplivajo na glukuronidacijo mikofenolne kisline, lahko spremeni izpostavljenost mikofenolni kislini. Zato je pri sočasni uporabi teh zdravil z zdravilom CellCept potrebna previdnost.

### Izavukonazol

Pri sočasni uporabi izavukonazola so opazili povečanje izpostavljenosti mikofenolni kislini ( $AUC_{0-\infty}$ ) za 35 %.

### Telmisartan

Ob sočasnem jemanju telmisartana in zdravila CellCept se je koncentracija mikofenolne kisline zmanjšala za približno 30 %. Telmisartan spreminja izločanje mikofenolne kisline tako, da okrepi izražanje receptorja PPAR gama (PPAR - *peroxisome proliferator-activated receptor*), kar posledično okrepi izražanje in aktivnost izooblike encima uridindifosfat-glukuronil-transferaza 1A9 (UGT1A9). Ko so primerjali deleže zavrnitve presadka, deleže izgube presadka ali profile neželenih učinkov med

bolniki, zdravljeni z zdravilom CellCept v kombinaciji s telmisartanom ali brez njega, niso opazili nobenih kliničnih posledic farmakokinetičnega medsebojnega delovanja med zdraviloma.

#### Ganciklovir

Na podlagi rezultatov študije enkratnega odmerjanja priporočenih odmerkov peroralne oblike mofetilmikofenolata in intravenske oblike ganciklovirja in znanih učinkov ledvične okvare na farmakokinetiko zdravila CellCept (glejte poglavje 4.2) in ganciklovirja, je pričakovati, da bo sočasno dajanje obeh učinkovin, ki tekmujeta v mehanizmih renalne tubularne sekrecije, povzročilo povečanje koncentracij mikofenolglukuronida in ganciklovirja. Znatnih sprememb v farmakokinetiki mikofenolne kisline ni pričakovati, zato prilagajanje odmerkov zdravila CellCept ni potrebno. Bolnike z ledvično okvaro, ki sočasno dobivajo zdravilo CellCept in ganciklovir oziroma njegova predzdravila (npr. valganciklovir), je treba skrbno nadzorovati in proučiti odmerjanje ganciklovirja.

#### Peroralni kontraceptivi

Sočasno jemanje zdravila CellCept ni vplivalo na farmakodinamiko in farmakokinetiko peroralnih kontraceptivov v klinično pomembnem obsegu (glejte tudi poglavje 5.2).

#### Rifampicin

Pri bolnikih, ki ne jemljejo tudi ciklosporina, je sočasno dajanje zdravila CellCept in rifampicina povzročilo zmanjšanje izpostavljenosti mikofenolni kislini ( $AUC_{0-12h}$ ) za 18 do 70 %. Priporočljivo je spremljanje ravni izpostavljenosti mikofenolni kislini in prilagoditev odmerkov zdravila CellCept za ohranitev klinične učinkovitosti, kadar sočasno dajemo rifampicin.

#### Sevelamer

Pri sočasnem dajanju zdravila CellCept in sevelamerja so opazili zmanjšanje  $C_{max}$  mikofenolne kisline za 30 % in  $AUC_{0-12h}$  mikofenolne kisline za 25 %, kliničnih posledic (zavrnitve presadka) pa ni bilo. Vseeno je priporočljivo, da dajemo zdravilo CellCept vsaj eno uro pred ali tri ure po dajanju sevelamerja, zato da zmanjšamo vpliv na absorpcijo mikofenolne kisline. Ni podatkov o dajanju zdravila CellCept z drugimi vezalci fosfatov, razen sevelamerjem.

#### Takrolimus

Pri bolnikih z jetrnim presadkom, pri katerih so uvedli zdravilo CellCept in takrolimus, sprememba  $AUC$  in  $C_{max}$  mikofenolne kisline, aktivnega presnovka zdravila CellCept, zaradi sočasnega dajanja takrolimusa ni bila pomembna. Nasprotno, po dajanju večkratnih odmerkov zdravila CellCept (1,5 g dvakrat na dan) bolnikom z jetrnim presadkom, ki so jemali takrolimus, se je  $AUC$  takrolimusa povečala za približno 20 %. Pri bolnikih z ledvičnim presadkom pa zdravilo CellCept ni spremenilo koncentracije takrolimusa (glejte tudi poglavje 4.4).

#### Živa cepiva

Živih cepiv ne smemo dajati bolnikom z oslabeлим imunskim odzivom. Tudi odziv protiteles na druga cepiva je lahko zmanjšan (glejte tudi poglavje 4.4).

#### Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

#### Možne interakcije

Sočasno jemanje probenecida in mofetilmikofenolata je pri opicah povzročilo zvišanje  $AUC$  mikofenolglukuronida v plazmi za trikrat. Tako lahko druge učinkovine, za katere je znano, da so podvržene renalni tubularni sekreciji, tekmujejo z mikofenolglukuronidom in tako zvišajo koncentracije mikofenolglukuronida v plazmi ali drugih učinkovin, podvrženih renalni tubularni sekreciji.

## 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

### Bolnice v rodni dobi

V času jemanja mikofenolata se je treba izogniti nosečnosti. Zato morajo bolnice v rodni dobi pred začetkom zdravljenja, med zdravljenjem in šest tednov po končanem zdravljenju z zdravilom CellCept uporabljati vsaj eno zanesljivo obliko kontracepcije (glejte poglavje 4.3), razen če niso izbrale metode vzdržnosti. Priporočljivo je hkrati uporabljati dve zanesljivi obliki kontracepcije.

### Nosečnost

Zdravilo CellCept je med nosečnostjo kontraindicirano, razen če za preprečitev zavrnitve presadka ni na voljo primerne alternative zdravljenja. Zdravljenja ne smemo uvesti brez predložitve negativnega izvida testa nosečnosti.

Bolnice v rodni dobi se morajo zavedati, da obstaja večje tveganje za izgubo nosečnosti in kongenitalne malformacije na začetku zdravljenja. Svetovati jim je treba o preprečevanju in načrtovanju nosečnosti.

Da izključimo nenamerno izpostavljenost zarodka mofetilmikofenolatu, morajo bolnice v rodni dobi pred začetkom zdravljenja z zdravilom CellCept opraviti dva serumska ali urinska testa nosečnosti z občutljivostjo najmanj 25 mi.e./ml, ki morata biti negativna. Priporočljivo je, da je drugi test opravljen 8-10 dni kasneje. Če pri presaditvah od umrlih darovalcev pred začetkom zdravljenja ni mogoče opraviti dveh testov v razmiku 8-10 dni (zaradi časovnih omejitev pri razpoložljivosti organov za presaditev), je treba test nosečnosti opraviti neposredno pred začetkom zdravljenja, naslednji test pa 8-10 dni po prvem. Teste nosečnosti je treba ponavljati, kot je klinično primerno (npr. po kakršni koli vrzeli v kontracepciji). O rezultatih vseh testov nosečnosti se je treba pogovoriti z bolnico. Bolnicam je treba svetovati, naj v primeru zanositve nemudoma obvestijo zdravnika.

Mofetilmikofenolat je močan humani teratogen s povečanim tveganjem za spontani splav in kongenitalne malformacije v primeru izpostavljenosti med nosečnostjo;

- Pri nosečnicah, izpostavljenih mofetilmikofenolatu, so poročali o spontanah splavih pri 45 do 49 % bolnic v primerjavi z med 12 in 33 % pri bolnicah s presajenim solidnim organom, zdravljenih z drugimi imunosupresivi razen mofetilmikofenolata.
- V literarnih poročilih so se malformacije pojavljale pri 23 do 27 % živorojenih otrok bolnic, ki so bile med nosečnostjo izpostavljene mofetilmikofenolatu, (v primerjavi z 2 do 3 % pri živorojenih otrocih v celokupni populaciji ter približno 4 do 5 % pri živorojenih otrocih bolnic s presajenim solidnim organom, zdravljenih z drugimi imunosupresivi razen mofetilmikofenolata).

Pri otrocih bolnic, ki so se v času nosečnosti zdravile z zdravilom CellCept v kombinaciji z drugimi imunosupresivi, so po prihodu zdravila na trg poročali o kongenitalnih malformacijah, vključno z večkratnimi malformacijami. O naslednjih so poročali najpogosteje:

- nenormalna ušesa (npr. nenormalna oblika ali manjkajoče zunanje uho), atrezija zunanjega sluhovoda (srednjega ušesa),
- malformacije obraza, kot so razcep ustnice, razcep neba, mikrognatija in orbitalni hipertelorizem,
- očesne nenormalnosti (npr. kolobom),
- kongenitalna bolezen srca, kot sta atrijski in ventrikularni septum defekt,
- malformacije prstov (npr. polidaktilija, sindaktilija),
- malformacije sapnika in požiralnika (npr. ezofagijska atrezija),
- malformacije živčnega sistema, kot je spina bifida,
- ledvične nenormalnosti.

Dodatno so zabeležili posamezna poročila o naslednjih malformacijah:

- mikroftalmija,

- kongenitalne ciste horoidnega pleksusa,
- agenezija septuma pelluciduma,
- agenezija olfaktornega živca.

Študije pri živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

### Dojenje

Omejeni podatki kažejo, da se mikofenolna kislina pri ljudeh izloča v materino mleko. Zaradi možnih resnih neželenih učinkov mikofenolne kisline pri dojenih otrocih je zdravilo CellCept kontraindicirano pri doječih materah (glejte poglavje 4.3).

### Moški bolniki

Razpoložljivi klinični dokazi, ki pa jih je malo, ne kažejo povečanega tveganja za nastanek malformacij ali splavov, če je mofetilmikofenolat izpostavljen oče.

Mofetilmikofenolat je močno teratogen. Ni znano, ali je mofetilmikofenolat prisoten v semenu. Izračuni, ki temeljijo na podatkih na živalih, kažejo, da je največja količina mofetilmikofenolata, ki bi se lahko prenesla na žensko, tako nizka, da ni verjetno, da bi imela učinek. Mofetilmikofenolat je bil v študijah na živalih pri koncentracijah, ki le v majhni meri presegajo terapevtske izpostavljenosti pri človeku, genotoksičen in tako tveganja za genotoksične učinke na spermije ne moremo popolnoma izključiti.

Zato so priporočljivi naslednji previdnostni ukrepi: priporočljivo je, da med bolnikovim zdravljenjem z mofetilmikofenolatom in še vsaj 90 dni po prenehanju zdravljenja spolno aktivni bolniki ali njihove partnerke uporabljajo zanesljivo kontracepcijo. Bolniki, ki lahko spočnejo otroka, se morajo zavedati možnih tveganj spočetja med zdravljenjem in se o njih pogovoriti z usposobljenim zdravstvenim delavcem.

### Plodnost

Mofetilmikofenolat ni vplival na plodnost podganjih samcev pri peroralnih odmerkih do 20 mg/kg/dan. Sistemska izpostavljenost pri tem odmerku predstavlja 2- do 3-kratnik klinične izpostavljenosti pri priporočenem kliničnem odmerku 2 g na dan. V študijah plodnosti in vpliva na sposobnost razmnoževanja so peroralni odmerki po 4,5 mg/kg/dan pri podganjih samicah povzročili malformacije (vključno z anoftalmijo, agnatijo in hidrocefalijo) pri prvi generaciji potomcev, pri samicah materah pa škodljivih učinkov ni bilo. Sistemska izpostavljenost pri tem odmerku je bila približno 0,5-krat tolikšna kot klinična izpostavljenost pri priporočenem kliničnem odmerku 2 g na dan. Pri samicah in nadaljnjih generacijah potomcev niso opazili učinkov na plodnost ali sposobnost razmnoževanja.

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo CellCept ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Zdravilo CellCept lahko povzroči zaspanost, zmedenost, omotico, tremor ali hipotenzijo, zato bolnikom priporočamo previdnost pri vožnji ali upravljanju strojev.

## **4.8 Neželeni učinki**

### Povzetek varnostnih značilnosti

Med najpogostejšimi in/ali najbolj resnimi neželenimi učinki, povezanimi z uporabo zdravila CellCept v kombinaciji s ciklosporinom in kortikosteroidi, so bili driska (do 52,6 %), levkopenija (do 45,8 %), bakterijske okužbe (do 39,9 %) in bruhanje (do 39,1 %). Zabeležili so tudi višjo incidenco določenih vrst okužb (glejte poglavje 4.4).

## Seznam neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki iz kliničnih preskušanj in po prihodu zdravila na trg so navedeni v preglednici 1 po organskih sistemih MedDRA in po pogostnosti. Skupine pogostnosti neželenih učinkov so opredeljene po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ) in zelo redki ( $< 1/10.000$ ). Zaradi velikih razlik v pogostnosti nekaterih neželenih učinkov pri uporabi za različne indikacije je pogostnost prikazana ločeno za bolnike z ledvičnim in jetrnim presadkom.

**Preglednica 1. Neželeni učinki**

<b>Neželeni učinek (MedDRA)</b>		
<b>Organski sistem</b>	<b>Presaditev ledvice</b>	<b>Presaditev jeter</b>
	Pogostnost	Pogostnost
<b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>		
bakterijske okužbe	zelo pogosti	zelo pogosti
glivične okužbe	pogosti	zelo pogosti
protozojske okužbe	občasni	občasni
virusne okužbe	zelo pogosti	zelo pogosti
<b>Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)</b>		
benigna neoplazma kože	pogosti	pogosti
limfom	občasni	občasni
limfoproliferativna motnja	občasni	občasni
neoplazma	pogosti	pogosti
kožni rak	pogosti	občasni
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>		
anemija	zelo pogosti	zelo pogosti
čista aplazija rdečih krvnih celic	občasni	občasni
odpoved kostnega mozga	občasni	občasni
ekhimoz	pogosti	pogosti
levkocitoza	pogosti	zelo pogosti
levkopenija	zelo pogosti	zelo pogosti
pancitopenija	pogosti	pogosti
pseudolinfom	občasni	občasni
trombocitopenija	pogosti	zelo pogosti
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>		
acidoza	pogosti	pogosti
hiperholesterolemija	zelo pogosti	pogosti
hiperglikemija	pogosti	zelo pogosti
hiperkaliemija	pogosti	zelo pogosti
hiperlipidemija	pogosti	pogosti
hipokalciemija	pogosti	zelo pogosti
hipokaliemija	pogosti	zelo pogosti
hipomagneziemija	pogosti	zelo pogosti
hipofosfatemija	zelo pogosti	zelo pogosti
hiperurikemija	pogosti	pogosti

<b>Neželeni učinek (MedDRA)</b>	<b>Presaditev ledvice</b>	<b>Presaditev jeter</b>
<b>Organski sistem</b>		
protin	pogosti	pogosti
zmanjšanje telesne mase	pogosti	pogosti
<b>Psihiatrične motnje</b>		
stanje zmedenosti	pogosti	zelo pogosti
depresija	pogosti	zelo pogosti
nespečnost	pogosti	zelo pogosti
agitacija	občasni	pogosti
anksioznost	pogosti	zelo pogosti
nenormalno mišljenje	občasni	pogosti
<b>Bolezni živčevja</b>		
omotica	pogosti	zelo pogosti
glavobol	zelo pogosti	zelo pogosti
hipertonija	pogosti	pogosti
parestezija	pogosti	zelo pogosti
somnolenca	pogosti	pogosti
tremor	pogosti	zelo pogosti
konvulzije	pogosti	pogosti
disgevzija	občasni	občasni
<b>Srčne bolezni</b>		
tahikardija	pogosti	zelo pogosti
<b>Žilne bolezni</b>		
hipertenzija	zelo pogosti	zelo pogosti
hipotenzija	pogosti	zelo pogosti
limfokela	občasni	občasni
venska tromboza	pogosti	pogosti
vazodilatacija	pogosti	pogosti
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>		
bronhiektazija	občasni	občasni
kašelj	zelo pogosti	zelo pogosti
dispneja	zelo pogosti	zelo pogosti
intersticijska bolezen pljuč	občasni	zelo redki
plevralni izliv	pogosti	zelo pogosti
pljučna fibroza	zelo redki	občasni
<b>Bolezni prebavil</b>		
abdominalna distenzija	pogosti	zelo pogosti
abdominalna bolečina	zelo pogosti	zelo pogosti
kolitis	pogosti	pogosti
zaprtost	zelo pogosti	zelo pogosti
zmanjšan apetit	pogosti	zelo pogosti
driska	zelo pogosti	zelo pogosti
dispepsija	zelo pogosti	zelo pogosti
ezofagitis	pogosti	pogosti



<b>Neželeni učinek (MedDRA)</b>	<b>Presaditev ledvice</b>	<b>Presaditev jeter</b>
<b>Organski sistem</b>		
spahovanje	občasni	občasni
flatulenca	pogosti	zelo pogosti
gastritis	pogosti	pogosti
gastrointestinalna krvavitev	pogosti	pogosti
gastrointestinalna razjeda	pogosti	pogosti
gingivalna hiperplazija	pogosti	pogosti
ileus	pogosti	pogosti
razjede ust	pogosti	pogosti
navzea	zelo pogosti	zelo pogosti
pankreatitis	občasni	pogosti
stomatitis	pogosti	pogosti
bruhanje	zelo pogosti	zelo pogosti
<b>Bolezni imunskega sistema</b>		
preobčutljivost	občasni	pogosti
hipogamaglobulinemija	občasni	zelo redki
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>		
zvišanje alkalne fosfataze v krvi	pogosti	pogosti
zvišanje laktat-dehidrogenaze v krvi	pogosti	občasni
zvišanje jetrnih encimov	pogosti	zelo pogosti
hepatitis	pogosti	zelo pogosti
hiperbilirubinemija	pogosti	zelo pogosti
zlatenica	občasni	pogosti
<b>Bolezni kože in podkožja</b>		
akne	pogosti	pogosti
alopecija	pogosti	pogosti
izpuščaj	pogosti	zelo pogosti
hipertrofija kože	pogosti	pogosti
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>		
artralgija	pogosti	pogosti
mišična šibkost	pogosti	pogosti
<b>Bolezni sečil</b>		
zvišanje kreatinina v krvi	pogosti	zelo pogosti
zvišanje uree v krvi	občasni	zelo pogosti
hematurija	zelo pogosti	pogosti
okvara ledvic	pogosti	zelo pogosti
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>		
astenija	zelo pogosti	zelo pogosti
mrzlica	pogosti	zelo pogosti
edem	zelo pogosti	zelo pogosti
hernija	pogosti	zelo pogosti
slabo počutje	pogosti	pogosti
bolečina	pogosti	zelo pogosti
zvišana telesna temperatura	zelo pogosti	zelo pogosti

<b>Neželeni učinek</b> <b>(MedDRA)</b>	<b>Presaditev ledvice</b>	<b>Presaditev jeter</b>
<b>Organski sistem</b> akutni vnetni sindrom, povezan z zaviralci sinteze purinov <i>de novo</i>	občasni	občasni

Neželena učinka, ki ju lahko pripišemo periferni venski infuziji, sta bila flebitis in tromboza, ki so ju opazili pri 4 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom CellCept 500 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje.

#### Opis izbranih neželenih učinkov

##### Malignosti

Bolniki, ki prejemajo imunosupresivna zdravila, obsegajoč kombinacije zdravil, vključno z zdravilom CellCept, imajo zvečano tveganje nastanka limfomov in drugih malignih sprememb, zlasti kožnih (glejte poglavje 4.4). Triletni podatki o varnosti pri bolnikih z ledvičnim presadkom ne kažejo nobenih nepričakovanih sprememb v incidenci malignosti v primerjavi z enoletnimi podatki. Bolnikom z jetrnim presadkom so sledili vsaj 1 leto, vendar pa manj kot 3 leta.

##### Okužbe

Pri vseh bolnikih, zdravljenih z imunosupresivi, je povečana nevarnost bakterijskih, virusnih in glivičnih okužb (nekateri od teh imajo lahko smrten izid), vključno s tistimi, ki jih povzročajo oportunistični agensi in latentna virusna reaktivacija. Nevarnost narašča z zvečano stopnjo imunosupresije (glejte poglavje 4.4). Najbolj resne okužbe so bile sepsa, peritonitis, meningitis, endokarditis, tuberkuloza in atipična mikobakterijska okužba. Najpogostejše oportunistične okužbe pri bolnikih z ledvičnim ali jetrnim presadkom, ki so v nadzorovanih kliničnih preskušanjih prejeli zdravilo CellCept (2 g ali 3 g na dan) z drugimi imunosupresivi vsaj eno leto, so bile okužbe z glivicami (*Candida mucocutaneus*), sindrom CMV/viremija in okužbe z virusom herpesa simpleksa. Delež bolnikov s sindromom CMV/viremijo je znašal 13,5 %. Pri bolnikih, zdravljenih z imunosupresivi, vključno z zdravilom CellCept, so poročali o primerih nefropatije, povezane z virusom BK, kot tudi progresivne multifokalne levkoencefalopatije (PML), povezane z virusom JC.

##### Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Citopenije, vključno z levkopenijo, anemijo, trombocitopenijo in pancitopenijo, so znana tveganja, povezana z mofetilmikofenolatom, in lahko povzročijo ali prispevajo k nastanku okužb in krvavitvev (glejte poglavje 4.4). Poročali so tudi o agranulocitozi in nevtropeniji, zato je priporočljivo bolnike, ki prejemajo zdravilo CellCept, redno spremljati (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom CellCept, so poročali o primerih aplastične anemije in odpovedi kostnega mozga, nekateri od teh so bili smrtni.

Pri zdravljenju z zdravilom CellCept so poročali o primerih čiste aplazije rdečih krvnih celic (PRCA) (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom CellCept, so opazili posamezne primere nenormalne morfologije nevtrofilcev, vključno s pridobljeno Pelger-Huëtovo nepravilnostjo jedra granulocitov. Te spremembe niso povezane s slabšo funkcijo nevtrofilcev. Te spremembe lahko pri preiskavah krvi predstavljajo 'premik v levo' pri zorenju nevtrofilcev, kar se lahko pri imunosupresiranih bolnikih, kot so ti, ki prejemajo zdravilo CellCept, napačno razlaga kot znak okužbe.

##### Bolezni prebavil

Najresnejše bolezni prebavil so bile razjede in krvavitve, ki so znana tveganja, povezana z mofetilmikofenolatom. V ključnih kliničnih preskušanjih so pogosto poročali o razjedah ust, požiralnika, želodca, dvanajstnika in črevesa, katerih pogosti zaplet je bila krvavitev, pa tudi bruhanje krvi, melena ter hemoragične oblike gastritisa in kolitisa. Najpogostejše bolezni prebavil so bile driska, navzea in bruhanje. Endoskopska preiskava bolnikov, pri katerih se je pojavila driska,

povezana z zdravilom CellCept, je pokazala posamezne primere atrofije črevesnih resic (glejte poglavje 4.4).

#### Preobčutljivost

Poročali so o preobčutljivostnih reakcijah, vključno z angionevrotskim edemom in anafilaktično reakcijo.

#### Motnje v času nosečnosti, puerperija in v perinatalnem obdobju

Poročali so o primerih spontanih splavov pri bolnicah, izpostavljenih mofetilmikofenolatu, pretežno v prvem trimesečju, glejte poglavje 4.6.

#### Kongenitalne okvare

Po prihodu zdravila na trg so pri otrocih bolnic, ki so bile izpostavljene zdravilu CellCept v kombinaciji z drugimi imunosupresivi, poročali o kongenitalnih malformacijah; glejte poglavje 4.6.

#### Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Pri bolnikih, ki so dobivali zdravilo CellCept skupaj z drugimi imunosupresivi, so poročali o posameznih primerih intersticijske pljučne bolezni in pljučne fibroze; nekateri primeri so bili smrtni. Poročali so o primerih bronhiektazije pri otrocih in odraslih.

#### Bolezni imunskega sistema

O hipogamaglobulinemiji so poročali pri bolnikih, ki so zdravilo CellCept prejeli v kombinaciji z drugimi imunosupresivi.

#### Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

V ključnih preskušanjih so zelo pogosto poročali o edemu, vključno s perifernim in obraznim edemom ter edemom skrotuma. Zelo pogosto so poročali tudi o mišično-skeletnih bolečinah, kot so mialgija ter bolečine v vratu in hrbtu.

Akutni vnetni sindrom, povezan z zaviralci sinteze purinov *de novo*, so iz izkušenj v obdobju po prihodu zdravila na trg opisali kot paradokсно predvnetno reakcijo, povezano z mofetilmikofenolatom in mikofenolno kislino, za katero so značilne zvišana telesna temperatura, artralgiya, artritis, bolečina v mišicah in zvišani vnetni označevalci. Primeri iz literature navajajo hitro izboljšanje po prenehanju uporabe zdravila.

#### Posebne populacije

##### Starejši bolniki

V splošnem je lahko pri starejših bolnikih (starih 65 let ali več) zaradi imunosupresije nevarnost za neželene učinke povečana. Pri starejših bolnikih, ki prejema zdravilo CellCept kot del kombinacije imunosupresivnega režima, je v primerjavi z mlajšimi tveganje za pojav določenih okužb (vključno s citomegalovirusno tkivno invazivno boleznijo), krvavitev v prebavilih in pljučnega edema lahko večje.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

O primerih prevelikega odmerjanja mofetilmikofenolata so poročali v kliničnih preskušanjih in med trženjem zdravila. Pri veliko teh primerov o neželenih dogodkih niso poročali. Pri tistih primerih prevelikega odmerjanja, kjer so poročali o neželenih dogodkih, pa so ti sovpadali z znanim varnostnim profilom zdravila.

Pričakuje se, da bi preveliko odmerjanje mofetilmikofenolata lahko povzročilo čezmerno supresijo imunskega sistema in povečalo dovzetnost za okužbe in supresijo kostnega mozga (glejte poglavje 4.4). Če se pojavi nevtropenija, je treba odmerjanje zdravila CellCept prekiniti ali odmerek zmanjšati (glejte poglavje 4.4).

Ni pričakovati, da bi s hemodializo odstranili klinično pomembne količine mikofenolne kisline ali mikofenolglukuronida. Adsorbenti žolčnih kislin, kot je holestiramin, lahko odstranijo mikofenolno kislino z zmanjšanjem enterohepatičnega ponovnega obtoka zdravila (glejte poglavje 5.2).

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, oznaka ATC: L04AA06

#### Mehanizem delovanja

Mofetilmikofenolat je 2-morfolinoetilni ester mikofenolne kisline. Mikofenolna kislina je selektivni, nekompetitivni in reverzibilni zaviralec IMPDH in tako zavira *de novo* sintezo gvanozinskih nukleotidov, brez vključevanja v DNA. Mikofenolna kislina ima večji citostatični učinek na limfocite kot na druge celice, ker je razmnoževanje limfocitov T in B odločilno odvisno od *de novo* sinteze purinov, medtem ko lahko drugi tipi celic uporabljajo rešilne sintezne poti. Poleg tega, da zavre IMPDH (s posledično odtegnitvijo limfocitov), vpliva mikofenolna kislina tudi na celične kontrolne točke, odgovorne za presnovno programiranje limfocitov. Z uporabo človeških T-celic CD4+ so ugotovili, da mikofenolna kislina preneha s transkripcijske aktivnosti v limfocitih iz proliferacijskega stanja v katabolne procese, pomembne za presnovo in preživetje, kar vodi v anergično stanje T-celic, zaradi česar te postanejo neodzivne na svoj specifični antigen.

### 5.2 Farmakokinetične lastnosti

#### Porazdelitev

Mofetilmikofenolat se po intravenski uporabi hitro in v celoti presnovi v aktivni presnovek mikofenolno kislino. Prvotno učinkovino mofetilmikofenolat lahko sistematično merimo med intravenskim infundiranjem. V klinično relevantnih koncentracijah je mikofenolna kislina 97-% vezana na plazemske albumine.

Zaradi enterohepatičnega ponovnega obtoka se plazemske koncentracije mikofenolne kisline 6 do 12 ur po odmerku ponovno zvečajo. Holestiramin v odmerku 4 g 3-krat na dan zmanjša AUC mikofenolne kisline za približno 40 %, kar potrjuje veliko stopnjo ponovnega enterohepatičnega obtoka.

V zgodnjem obdobju po presaditvi (< 40 dni po presaditvi) so imeli bolniki po presaditvi ledvic, srca in jeter povprečno za približno 30 % nižjo AUC mikofenolne kisline in za približno 40 % nižjo  $C_{max}$  kot v poznem obdobju po presaditvi (od 3 do 6 mesecev po presaditvi).

#### Biotransformacija

Mikofenolna kislina se večinoma presnovi z glukuronilno transferazo (izoencim UGT1A9) v neaktivni fenolni glukuronid mikofenolne kisline (mikofenolglukuronid). *In vivo* se v enterohepatičnem obtoku mikofenolglukuronid spremeni nazaj v prosto mikofenolno kislino. Pri tem se tvori tudi nekaj acilglukuronida (AcMPAG). Ta je farmakološko aktiven in verjetno odgovoren za nekaj neželenih učinkov mofetilmikofenolata (driska, levkopenija).

#### Izločanje

Zanemarljiva količina učinkovine (manj kot 1 % odmerka) se kot mikofenolna kislina izloča v urin. Peroralno zaužit in radioaktivno označen mofetilmikofenolat se je skoraj popolnoma izločil, od tega

93 % s sečem in 6 % z blatom. Večina (87 %) zaužitega odmerka se je izločila v urin v obliki mikofenolglukuronida.

Pri kliničnih koncentracijah mikofenolne kisline in mikofenolglukuronida ne odstranimo s hemodializo. Pri visokih koncentracijah mikofenolglukuronida v plazmi ( $> 100 \mu\text{g/ml}$ ) se majhne količine mikofenolglukuronida vendarle odstranijo. Adsorbenti žolčnih kislin, kot je npr. holestiramin, vplivajo na enterohepatični obtok zdravila in s tem zmanjšajo AUC mikofenolne kisline (glejte poglavje 4.9).

Razporeditev mikofenolne kisline je odvisna od različnih prenašalcev. Na razporeditev mikofenolne kisline vplivajo organski anionski prenašalni polipeptidi (OATP - *Organic anion-transporting polypeptides*) in protein za multiplo odpornost na zdravila 2 (MRP2 - *Multidrug resistance-associated protein 2*). Izoencimi OATP, MRP2 in protein odpornosti pri raku dojk (BCRP - *breast cancer resistance protein*) so prenašalci, povezani z izločanjem glukuronidov z žolčem. Protein za multiplo odpornost na zdravila 1 (MDR1 - *Multidrug resistance protein 1*) je prav tako lahko prenašalec mikofenolne kisline, vendar se zdi, da prispeva le k absorpciji. V ledvicah pride do močne interakcije mikofenolne kisline in njenih metabolitov z ledvičnimi organskimi anionskimi prenašalci.

Enterohepatični obtok ovira natančno določanje parametrov odstranjevanja mikofenolne kisline, zato je mogoče navesti le navidezne vrednosti. Pri zdravih prostovoljcih je bila približna vrednost očistka 10,6 l/uro in pri bolnikih z avtoimunsko boleznijo 8,27 l/uro; razpolovni čas je bil 17 ur. Pri bolnikih s presajenim organom je bil povprečni očistek večji (razpon: od 11,9 do 34,9 l/uro), povprečni razpolovni čas pa krajši (od 5 do 11 ur); razlike med bolniki po presaditvi ledvic, jeter ali srca so bile majhne. Pri posameznih bolnikih se ti eliminacijski parametri razlikujejo glede na vrsto sočasnega zdravljenja z drugimi imunosupresivi, čas po presaditvi, koncentracijo albumina v plazmi in delovanje ledvic. Ti dejavniki pojasnijo, zakaj se izpostavljenost zmanjša, če je zdravilo CellCept uporabljeno sočasno s ciklosporinom (glejte poglavje 4.5), in zakaj se koncentracija v plazmi sčasoma poveča v primerjavi s koncentracijo, opaženo takoj po presaditvi.

#### Enakovrednost s peroralnimi farmacevtskimi oblikami

AUC vrednosti za mikofenolno kislino, ki so jih pri bolnikih z ledvičnim presadkom opazili pri intravenskem jemanju 1 g zdravila CellCept dvakrat na dan v zgodnjem obdobju po presaditvi, so primerljive z vrednostmi, ki so jih opazili pri jemanju 1 g zdravila CellCept peroralno. Pri bolnikih z jetrnim presadkom so se po 1 g intravenskih odmerkih zdravila CellCept dvakrat na dan, ki so jim sledili 1,5 g peroralni odmerki zdravila CellCept dvakrat na dan, pojavile vrednosti AUC mikofenolne kisline podobne vrednostim, ki so jih našli pri bolnikih z ledvičnim presadkom, ki so jemali 1 g zdravila CellCept dvakrat na dan.

#### Posebne populacije

##### Ledvična okvara

V študiji enkratnega odmerjanja (6 oseb/skupino) je bil pri bolnikih s hudo kronično ledvično okvaro (glomerulna filtracija  $< 25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) srednji AUC mikofenolne kisline v plazmi za 28 do 75 % večji kot pri bolnikih z blažjimi stopnjami ledvične okvare ali pri zdravih prostovoljcih. Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro je bil srednji AUC mikofenolglukuronida po enkratnem odmerku od 3- do 6-krat večji kot pri bolnikih z blažjimi stopnjami ledvične okvare ali pri zdravih prostovoljcih. To se je ujemalo z znanim izločanjem mikofenolglukuronida skozi ledvice.

Večkratnega odmerjanja mofetilmikofenolata pri bolnikih s hudo kronično ledvično okvaro še niso proučevali. Za bolnike z jetrnim presadkom in hudo ledvično okvaro podatki niso znani.

### Zapoznelo delovanje ledvičnega presadka

Pri bolnikih z zapoznelim delovanjem ledvičnega presadka je bila srednja  $AUC_{0-12\text{ ur}}$  mikofenolne kisline primerljiva s tisto pri bolnikih brez zapoznelega delovanja ledvičnega presadka. Srednja  $AUC_{0-12\text{ ur}}$  mikofenolglukuronida pa je bila 2- do 3-krat večja kot pri bolnikih brez zapoznelega delovanja ledvičnega presadka. Pri bolnikih z zapoznelim delovanjem presadka se lahko pojavi prehodno povišanje proste frakcije in koncentracije mikofenolne kisline v plazmi. Prilaganje odmerkov zdravila CellCept ni potrebno.

### Jetrna okvara

Pri prostovoljcih z alkoholno jetrno cirozo procesi glukuronidacije mikofenolne kisline v jetrih niso bili pomembno spremenjeni zaradi bolezni jetrnega parenhima. Učinki jetrne bolezni na te procese so verjetno odvisni od vrste bolezni. Drugačen učinek se lahko pokaže pri nekaterih drugih jetrnih boleznih, pri katerih gre predvsem za poškodbe žolčnih izvodil, kot je npr. primarna biliarna ciroza.

### Starejši bolniki

Ugotovili so, da farmakokinetika mofetilmikofenolata in njegovih presnovkov pri starejših bolnikih ( $\geq 65$  let) s presadki v primerjavi z mlajšimi bolniki s presadki ni spremenjena.

### Bolnice, ki jemljejo peroralne kontraceptive

V študiji je 18 žensk brez presadka (drugih imunosupresivov niso jemale) sočasno prejemale 1 g zdravila CellCept dvakrat na dan in kombinirane kontraceptive, ki so vsebovali etinilestradiol (0,02 mg do 0,04 mg) in levonorgestrel (0,05 mg do 0,20 mg), desogestrel (0,15 mg) ali gestoden (0,05 mg do 0,10 mg). V treh zaporednih menstruacijskih ciklih niso opazili klinično pomembnih vplivov zdravila CellCept na supresijo ovulacije peroralnih kontraceptivov. Koncentracije LH, FSH in progesterona v serumu niso bile pomembno spremenjene. Sočasno jemanje zdravila CellCept in peroralnih kontraceptivov ni vplivalo na farmakokinetiko peroralnih kontraceptivov v klinično pomembnem obsegu (glejte tudi poglavje 4.5).

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Mofetilmikofenolat v eksperimentalnih modelih ni bil kancerogen. Najvišji preizkušani odmerek v študijah karcinogenosti na živalih je povzročil približno 2- do 3-krat večjo sistemsko izpostavljenost ( $AUC$  ali  $C_{\max}$ ) kot pri bolnikih z ledvičnim presadkom, ki so prejemale priporočeni klinični odmerek 2 g na dan.

Dve študiji genotoksičnosti (*in vitro* mišji limfomski preskus ter *in vivo* mišji mikronukleosni test kostnega mozga) sta pokazali, da lahko mofetilmikofenolat povzroči prelome kromosomov. Te učinke lahko povežemo s farmakodinamičnim načinom delovanja, to je zaviranje sinteze nukleotidov v občutljivih celicah. Drugi *in vitro* testi za določanje genskih mutacij niso pokazali genotoksičnosti.

V študijah teratogenosti pri podganah in kuncih so se pojavile malformacije in resorpcija zarodka pri odmerkih 6 mg/kg/dan pri podganah (vključno z anoftalmijo, agnatijo in hidrocefalijo) ter pri odmerkih 90 mg/kg/dan pri kuncih (vključno s kardiovaskularnimi motnjami in motnjami delovanja ledvic, kot so ektopija srca in ledvic ter preponska in popkovna kila), pri materah pa škodljivih učinkov ni bilo. Sistemska izpostavljenost pri tem odmerku je bila približno enaka ali manj kot 0,5-krat tolikšna kot klinična izpostavljenost pri priporočenem kliničnem odmerku 2 g na dan (glejte poglavje 4.6).

Organi hematopoetskega in limfatičnega sistema so bili primarni organi, ki so bili prizadeti v toksikoloških študijah mofetilmikofenolata, ki so jih izvajali na podganah, miših, psih in opicah. Učinki so se pojavili pri sistemski izpostavljenosti, ki je bila enaka ali manjša kot klinična izpostavljenost pri priporočenem odmerjanju 2 g na dan. Pri psih so se pojavili gastrointestinalni neželeni učinki pri sistemski izpostavljenosti, ki je bila enaka ali manjša od klinične izpostavljenosti pri priporočenem odmerjanju. Učinki na gastrointestinalni in renalni sistem skupaj z dehidracijo so bili opaženi tudi pri opicah, ki so prejele najvišje odmerke (sistemska izpostavljenost je bila enaka ali večja od klinične izpostavljenosti). Neklinični profil toksičnosti mofetilmikofenolata je v skladu z

neželenimi učinki, ki so jih opazili pri kliničnih študijah pri ljudeh, ki so z varnostnega vidika pomembnejši (glejte poglavje 4.8).

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

CellCept 500 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje  
polisorbat 80  
citronska kislina  
klorovodikova kislina  
natrijev klorid

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zdravila CellCept 500 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje ne smemo mešati z drugimi infuzijskimi raztopinami ali ga dajati sočasno z istim katetrom z drugimi intravenskimi učinkovinami ali zmesmi infuzij.

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

### **6.3 Rok uporabnosti**

Prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje: 3 leta

Pripravljena raztopina in raztopina za infundiranje: če raztopine za infundiranje ne pripravite takoj pred dajanjem, mora biti začetek dajanja infuzije v 3 urah po rekonstituciji in razredčitvi zdravila.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje: shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Pripravljena raztopina in raztopina za infundiranje: shranjujte pri temperaturi med 15 °C in 30 °C.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

20 ml viala iz bistriga stekla tipa I s sivim zamaškom iz butilne gume, hermetično zaprte z aluminijastim pokrovom s plastično zaporko, ki se odstrani. Zdravilo CellCept 500 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje je na voljo v pakiranju po 4 viala.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

#### **Priprava infuzijske raztopine (6 mg/ml)**

Zdravilo CellCept 500 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje ne vsebuje antibakterijskih konzervansov, zato morata rekonstitucija in razredčevanje zdravila potekati pod aseptičnimi pogoji.

Zdravilo CellCept 500 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje moramo pripraviti v dveh korakih: prvi korak je rekonstitucija z intravensko infuzijo 5-% glukoze, drugi korak pa je razredčitev z intravensko infuzijo 5-% glukoze. Podroben opis priprave je podan spodaj:

#### **Korak 1**

- a. Za pripravo 1 g odmerka uporabimo dve viali zdravila CellCept 500 mg praška za koncentrat za raztopino za infundiranje. Vsebino vsake viala raztopimo z injiciranjem 14 ml intravenske infuzije 5-% glukoze v vialo.

- b. Vialo nežno pretresite, da se učinkovina raztopi, da nastane rahlo rumena raztopina.
- c. Pred razredčitvijo preverite, da dobljena raztopina ne vsebuje vidnih delcev in da ni razbarvana. Če opazite vidne delce ali razbarvanje, vialo zavržite.

#### Korak 2

- a. Po rekonstituciji vsebino dveh vial razredčite (približno 2 x 15 ml) v 140 ml intravenske infuzije 5-% glukoze. Končna koncentracija mofetilmikofenolata v raztopini je 6 mg/ml.
- b. Preverite, da raztopina za infundiranje ne vsebuje vidnih delcev ali da ni razbarvana. Če opazite vidne delce ali razbarvanje, raztopino za infundiranje zavržite.

Če raztopine za infundiranje ne pripravite takoj pred dajanjem, mora biti začetek dajanja infuzije v 3 urah po rekonstituciji in razredčitvi zdravila. Raztopine shranjujte pri temperaturi med 15 °C in 30 °C.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

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

### **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

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

### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

Datum prve odobritve: 14. februar 1996  
Datum zadnjega podaljšanja: 13. marec 2006

### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.



## 1. IME ZDRAVILA

CellCept 1 g/5 ml prašek za peroralno suspenzijo

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena steklenica vsebuje 35 g mofetilmikofenolata v 110 g praška za peroralno suspenzijo. 5 ml pripravljene suspenzije vsebuje 1 g mofetilmikofenolata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za peroralno suspenzijo

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo CellCept 1 g/5 ml prašek za peroralno suspenzijo je indicirano skupaj s ciklosporinom in kortikosteroidi za preprečevanje akutnih zavrnitvenih reakcij pri bolnikih z alogenim ledvičnim, srčnim ali jetrnim presadkom.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora vpeljati in voditi ustrezen specialist za presaditve.

#### Odmerjanje

#### Uporaba pri presaditvi ledvic

##### *Odrasli*

Zdravljenje z 1 g/5 ml praškom za peroralno suspenzijo 1 g/5 ml je treba uvesti v 72 urah po presaditvi. Priporočeni odmerek pri bolnikih z ledvičnim presadkom je 1 g dvakrat na dan (dnevni odmerek 2 g), to je 5 ml peroralne suspenzije dvakrat na dan.

##### *Pediatrični bolniki, stari od 2 do 18 let*

Priporočeni odmerek mofetilmikofenolata v obliki 1 g/5 ml praška za peroralno suspenzijo je 600 mg/m<sup>2</sup>, dvakrat na dan (do največ 2 g/10 ml peroralne suspenzije na dan). V tej starostni skupini se v primerjavi z odraslimi bolniki nekateri neželeni učinki pojavljajo pogosteje (glejte poglavje 4.8), zato bo morda treba začasno zmanjšati odmerek ali prekiniti zdravljenje. Pri tem je treba upoštevati ustrezne klinične dejavnike, vključno z resnostjo neželenega učinka.

##### *Pediatrični bolniki, mlajši od 2 let*

O varnosti in učinkovitosti pri otrocih, mlajših od dveh let, je na voljo premalo podatkov. Ti so nezadostni za navodila o odmerjanju, zato uporaba zdravila CellCept v tej starostni skupini ni priporočljiva.

#### Uporaba pri presaditvi srca

##### *Odrasli*

Zdravljenje je treba uvesti v 5 dneh po presaditvi. Priporočeni odmerek pri bolnikih s srčnim presadkom je 1,5 g dvakrat na dan (dnevni odmerek 3 g).

### *Pediatrična populacija*

Za otroke s srčnim presadkom podatkov ni.

### *Uporaba pri presaditvi jeter*

#### *Odrasli*

Prve 4 dni po presaditvi jeter je treba dajati zdravilo CellCept intravensko (i.v.), takoj ko je bolnik sposoben požirati, pa nadaljujemo s peroralno obliko zdravila CellCept. Priporočeni peroralni odmerek pri bolnikih z jetrnim presadkom je 1,5 g dvakrat na dan (dnevni odmerek 3 g).

### *Pediatrična populacija*

Za otroke in mladostnike z jetrnim presadkom podatkov ni.

### *Uporaba pri posebnih populacijah*

#### *Starejši bolniki*

Priporočeni odmerek za starejše bolnike je 1 g dvakrat na dan za bolnike z ledvičnim presadkom in 1,5 g dvakrat na dan za bolnike s srčnim ali jetrnim presadkom.

#### *Ledvična okvara*

Bolnikom s hudo kronično ledvično okvaro (glomerulna filtracija < 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) izven obdobja neposredno po presaditvi ne dajemo odmerkov, večjih od 1 g dvakrat na dan. Te bolnike moramo še posebej skrbno nadzorovati. Bolnikom, pri katerih se je po operaciji ledvično delovanje presadka vzpostavilo z zakasnitvijo, prilagajanje odmerkov ni potrebno (glejte poglavje 5.2). Za bolnike s srčnim ali jetrnim presadkom in hudo ledvično okvaro podatkov ni.

#### *Huda jetrna okvara*

Bolnikom z ledvičnim presadkom in hudo boleznijo jetrnega parenhima ni treba prilagajati odmerkov. Za bolnike s srčnim presadkom in hudo boleznijo jetrnega parenhima podatkov ni.

#### *Zdravljenje med zavrnitveno reakcijo*

Aktivni presnovek mofetilmikofenolata je mikofenolna kislina (MFK). Zavrnitev ledvičnega presadka ne spremeni farmakokinetike mikofenolne kisline; zmanjšanje odmerkov ali prekinitev zdravljenja z zdravilom CellCept ni potrebna. Pri zavrnitvi srčnega presadka prilagajanje odmerkov zdravila CellCept ni potrebno. Podatkov o farmakokinetiki pri zavrnitvi jetrnega presadka ni.

### *Pediatrična populacija*

Za otroke s presadkom ni na voljo podatkov o zdravljenju prve ali ponovne zavrnitve.

### *Način uporabe*

#### *Za peroralno uporabo*

*Opomba:* Če je treba, lahko zdravilo CellCept 1 g/5 ml prašek za peroralno suspenzijo bolniku damo z nazogastrično sondo z velikostjo najmanj 8 French (najmanj 1,7 mm notranjega premera).

#### *Previdnostni ukrepi, ki jih je treba upoštevati pred rokovanjem z zdravilom ali pred njegovim jemanjem*

Ker ima mofetilmikofenolat dokazane teratogene učinke pri podganah in kuncih, se je treba izogibati vdihavanju ali neposrednemu stiku praška s kožo ali sluznico kot tudi neposrednemu stiku rekonstituirane raztopine s kožo. Če pa pride do neposrednega stika, je potrebno temeljito izpiranje z vodo in milom. Oči izpiramo le z vodo.

Za navodila o rekonstituciji zdravila pred njegovo uporabo glejte poglavje 6.6.

### 4.3 Kontraindikacije

- Zdravila Cellcept ne smemo uporabljati pri bolnikih s preobčutljivostjo za mofetilmikofenolat, mikofenolno kislino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1. Opazili so preobčutljivostne reakcije na zdravilo CellCept (glejte poglavje 4.8).
- Zdravila CellCept ne smemo uporabljati pri bolnicah v rodni dobi, ki ne uporabljajo zelo učinkovitih kontracepcijskih metod (glejte poglavje 4.6).
- Zdravljenja z zdravilom Cellcept ne smemo uvesti pri bolnicah v rodni dobi, ki ne zagotovijo izvida testa nosečnosti, da izključimo nenamerno uporabo zdravila med nosečnostjo (glejte poglavje 4.6).
- Zdravila Cellcept ne smemo uporabljati med nosečnostjo, razen če ni na voljo primernega alternativnega zdravljenja za preprečitev zavrnitve presadka (glejte poglavje 4.6).
- Zdravila CellCept ne smemo uporabljati pri bolnicah, ki dojijo (glejte poglavje 4.6).

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

#### Novotvorbe

Bolniki, ki prejemajo kombinacije imunosupresivnih zdravil, vključno z zdravilom CellCept, so izpostavljeni povečanemu tveganju nastanka limfomov in drugih malignih sprememb, zlasti kožnih (glejte poglavje 4.8). Zdi se, da je tveganje bolj odvisno od intenzivnosti in trajanja imunosupresije kot od uporabe določene učinkovine. Splošen nasvet za zmanjšanje tveganja nastanka kožnega raka je, da se bolniki ne izpostavljajo soncu in UV-svetlobi brez uporabe zaščitne obleke in sončne kreme z visokim zaščitnim faktorjem.

#### Okužbe

Bolniki, ki se zdravijo z imunosupresivi, vključno z zdravilom CellCept, imajo povečano tveganje za oportunistične okužbe (bakterijske, glivične, virusne in protozojske), smrtne okužbe in sepsa (glejte poglavje 4.8). Take okužbe vključujejo latentno virusno reaktivacijo, kot je reaktivacija virusa hepatitisa B ali hepatitisa C in okužbe, povzročene s poliomavirusi (nefropatijo, povezano z virusom BK, progresivno multifokalno levkoencefalopatijo (PML), povezano z virusom JC). O primerih hepatitisa zaradi reaktivacije hepatitisa B ali C so poročali pri bolnikih nosilcih, ki so se zdravili z imunosupresivi. Te okužbe so pogosto povezane z visokim imunosupresivnim bremenom in lahko vodijo v resna ali smrtna stanja. Zdravniki naj pomislijo nanje pri ugotavljanju diagnoze pri imunosuprimiranih bolnikih, pri katerih se slabša delovanje ledvic ali so prisotni nevrološki simptomi. Mikofenolna kislina ima citostatični učinek na limfocite B in T, kar lahko poveča možnost za resnejši potek bolezni COVID-19, zato je treba razmisliti o ustreznem kliničnem ukrepanju.

Poročali so o primerih hipogamaglobulinemije v povezavi s ponavljajočimi se okužbami pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo CellCept v kombinaciji z drugimi imunosupresivi. V nekaj od teh primerov so se vrednosti serumskih IgG po zamenjavi zdravila CellCept z drugim imunosupresivom vrnile na normalo. Bolnikom, ki jemljejo zdravilo CellCept in se jim okužbe ponavljajo, je treba določiti raven imunoglobulinov v serumu. V primerih trajne klinično pomembne hipogamaglobulinemije je treba razmisliti o primernem kliničnem ukrepu, upoštevajoč močan citostatični učinek, ki ga ima mikofenolna kislina na limfocite T in B.

Objavljeni so bili primeri bronhiektazije pri odraslih in otrocih, ki so prejeli zdravilo CellCept v kombinaciji z drugimi imunosupresivi. V nekaj od teh primerov je zamenjava zdravila CellCept za drugi imunosupresiv povzročila izboljšanje respiratornih simptomov. Tveganje za bronhiektazijo je lahko povezano s hipogamaglobulinemijo ali z neposrednim učinkom na pljuča. Poročali so tudi o posameznih primerih intersticijske pljučne bolezni in pulmonalne fibroze, nekateri od teh so bili

smrtni (glejte poglavje 4.8). Bolnike, pri katerih pulmonalni simptomi, kot sta kašelj in dispneja, vztrajajo, je priporočljivo pregledati.

### Krvni in imunski sistem

Bolnike, ki prejemajo zdravilo CellCept, je treba skrbno nadzorovati zaradi nevtropenije, ki je lahko posledica jemanja zdravila CellCept, sočasno uporabljenih zdravil, virusnih okužb ali nekaterih kombinacij teh vzrokov. Med zdravljenjem z zdravilom CellCept moramo napraviti preiskave celotne krvne slike enkrat na teden prvi mesec, dvakrat mesečno v drugem in tretjem mesecu in nato enkrat mesečno v prvem letu. Če se pojavi nevtropenija (absolutno število nevtrofilcev  $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$ ), moramo zdravljenje z zdravilom CellCept prekiniti ali opustiti.

Pri zdravljenju z zdravilom CellCept v kombinaciji z drugimi imunosupresivi so poročali o primerih čiste aplazije rdečih krvnih celic (PRCA - *pure red cell aplasia*). Mehanizem z mofetilmikofenolatom sprožene PRCA ni znan. PRCA je lahko reverzibilna z zmanjšanjem odmerka ali s prekinitvijo zdravljenja z zdravilom CellCept. Pri bolnikih s presadki se za zmanjšanje tveganja za zavrnitev presadka spremembe v zdravljenju z zdravilom CellCept lahko uvaja le pod ustreznim nadzorom (glejte poglavje 4.8).

Bolnikom, ki prejemajo zdravilo CellCept, je treba naročiti, da morajo takoj poročati o kakršnem koli znaku okužbe, nepričakovani modrici, krvavitvi ali drugih znakih odpovedi kostnega mozga.

Bolnike, ki prejemajo zdravilo CellCept, moramo opozoriti, da so lahko cepiva manj učinkovita, uporabi živih cepiv pa se morajo izogibati (glejte poglavje 4.5). Cepljenje proti gripi je lahko koristno. Predpisovalci se morajo ravnati po nacionalnih navodilih za cepljenje proti gripi.

### Prebavila

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo CellCept, so opazili povišano incidenco neželenih dogodkov v prebavilih, vključno z redkimi primeri razjed v prebavnem traktu, krvavitvami in perforacijami črevesa. Bolnikom s hujšimi boleznimi prebavil v aktivnih fazah dajemo zdravilo CellCept zelo previdno in pod skrbnim zdravniškim nadzorom.

Zdravilo CellCept je zaviralec inozin-monofosfat-dehidrogenaze (IMPDH). Zdravila CellCept zato ne dajemo bolnikom z redkim dednim pomanjkanjem hipoksantin-gvanin-fosforibozil-transferaze (HGPRT), kot sta Lesch-Nyhanov in Kelley-Seegmillerjev sindrom.

### Medsebojno delovanje

Pri prehodu s kombiniranega zdravljenja s shemo z imunosupresivi, ki ovirajo enterohepatični obtok mikofenolne kisline (npr. ciklosporin) na druge, ki nimajo takega učinka (npr. takrolimus, sirolimus, belatacept), ali obratno, je potrebna previdnost, saj to lahko vodi k spremembam izpostavljenosti mikofenolni kislini. Zdravila, ki vplivajo na enterohepatični obtok mikofenolne kisline (npr. holestiramin, antibiotiki), je treba uporabljati previdno, saj lahko zmanjšajo plazemske koncentracije in učinkovitost zdravila CellCept (glejte tudi poglavje 4.5). Pri zamenjavi kombiniranega zdravljenja (npr. z zdravljenja s ciklosporinom na zdravljenje s takrolimusom ali obratno) ali za zagotovitev ustrezne imunosupresije pri bolnikih z visokim imunološkim tveganjem (npr. tveganjem zavrnitve, zdravljenjem z antibiotiki, dodanim ali ukinjenim zdravilom z medsebojnim delovanjem) je primerno spremljanje terapevtskih koncentracij mikofenolne kisline.

Ne priporočamo sočasnega dajanja zdravila CellCept in azatioprina, ker kombiniranega jemanja teh zdravil niso proučevali.

Zdravilo CellCept 1 g/5 ml prašek za peroralno suspenzijo vsebuje aspartam. Pri dajanju zdravila CellCept 1 g/5 ml prašek za peroralno suspenzijo bolnikom s fenilketonurijo je zato potrebna previdnost (glejte poglavje 6.1).

Razmerja med tveganjem in koristnostjo mofetilmikofenolata v kombinaciji s sirolimusom niso raziskali (glejte tudi poglavje 4.5).

To zdravilo vsebuje sorbitol. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo ne smejo jemati tega zdravila.

### Posebne populacije

Pri starejših bolnikih je v primerjavi z mlajšimi posamezniki možno povečano tveganje za neželene učinke, kot so določene okužbe (vključno z invazivno okužbo tkiva s citomegalovirusom) in krvavitve iz prebavil ter pljučni edem (glejte poglavje 4.8).

### Teratogeni učinki

Mofetilmikofenolat je močan humani teratogen. Po izpostavljenosti mofetilmikofenolatu med nosečnostjo so poročali o spontanem splavu (ocenjeni delež 45 % do 49 %) in kongenitalnih malformacijah (ocenjeni delež 23 % do 27 %). Zato je zdravilo CellCept med nosečnostjo kontraindicirano, razen če za preprečitev zavrnitve presadka ni na voljo primernih alternativnih zdravljenj. Bolnice v rodni dobi se morajo zavedati tveganj in upoštevati priporočila iz poglavja 4.6 (npr. glede kontracepcijskih metod, preverjanja nosečnosti) pred, med in po zdravljenju z zdravilom CellCept. Zdravniki morajo zagotoviti, da bolnice, ki jemljejo mofetilmikofenolat, razumejo tveganje za škodo otroku, nujnost uporabe učinkovite kontracepcije in nujnost, da se nemudoma posvetujejo z zdravnikom, če obstaja možnost, da je prišlo do zanositve.

### Kontracepcija (glejte poglavje 4.6)

Zaradi zanesljivih kliničnih dokazov, ki kažejo na visoko tveganje za splav in kongenitalne malformacije, če se mofetilmikofenolat uporablja v nosečnosti, je treba poskrbeti za ukrepe, ki preprečijo nosečnost med zdravljenjem. Zato morajo bolnice v rodni dobi pred začetkom zdravljenja, med zdravljenjem in šest tednov po končanem zdravljenju z zdravilom CellCept uporabljati vsaj eno zanesljivo obliko kontracepcije, razen če niso izbrale metode vzdržnosti (glejte poglavje 4.3). Za zmanjšanje možnega nedelovanja kontraceptiva in nenamerne nosečnosti na najmanjšo možno mero je priporočljivo hkrati uporabljati dve zanesljivi obliki kontracepcije.

Za nasvete o kontracepciji za moške glejte poglavje 4.6.

### Izobraževalna gradiva

Imetnik dovoljenja za promet bo v pomoč bolnicam pri preprečevanju izpostavitve ploda mofetilmikofenolatu in za zagotovitev dodatnih pomembnih podatkov o varnosti zdravila zdravstvenim delavcem predal izobraževalno gradivo. Izobraževalno gradivo bo okrepilo opozorila o teratogenosti mofetilmikofenolata, zagotovilo nasvet glede kontracepcije pred začetkom zdravljenja in dalo navodila glede potrebe po testiranju nosečnosti. Zdravnik mora dati bolnicam v rodni dobi in, če je to primerno, tudi bolnikom, popolne informacije za bolnike o teratogenem tveganju in ukrepih za preprečevanje nosečnosti.

### Dodatni previdnostni ukrepi

Bolnice in bolniki med zdravljenjem z mofetilmikofenolatom in vsaj še 6 tednov po njegovi ukinitvi ne smejo darovati krvi. Bolniki med zdravljenjem z mofetilmikofenolatom in vsaj še 90 dni po njegovi ukinitvi ne smejo darovati sperme.

### Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

## 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

### Aciklovir

Pri sočasni uporabi aciklovirja in mofetilmikofenolata so opazili zvečane koncentracije aciklovirja v plazmi v primerjavi s samostojnim jemanjem aciklovirja. Spremembe v farmakokinetiki mikofenolglukuronida (fenolnega glukuronida mikofenolne kisline) (ki ga je bilo za 8 % več) so bile minimalne in jih ne smatramo za klinično pomembne. Ker so pri ledvični okvari koncentracije mikofenolglukuronida in aciklovirja v plazmi povečane, obstaja možnost, da med mofetilmikofenolatom in aciklovirjem ali njegovim predzdravilom (npr. valaciklovirjem) prihaja do kompeticije pri tubularni sekreciji in dodatnega povečanja koncentracij obeh učinkovin.

### Antacidi in zaviralci protonске črpalke

Pri dajanju antacidov, kot so magnezijevi in aluminijevi hidroksidi, in zaviralcev protonске črpalke, vključno z lanzoprazolom in pantoprazolom, skupaj z zdravilom CellCept, so opazili zmanjšano izpostavljenost mikofenolni kislini. Pri primerjavi deležev zavrnitve presadka ali deležev izgube presadka med bolniki, ki so jemali zdravilo CellCept in zaviralce protonске črpalke ter bolniki, ki so jemali zdravilo CellCept in niso jemali zaviralcev protonске črpalke, niso opazili značilnih razlik. Ti podatki podpirajo ekstrapolacijo teh ugotovitev na vse antacide, saj je zmanjšanje izpostavljenosti, kadar je zdravilo CellCept sočasno uporabljeno z magnezijevimi in aluminijevi hidroksidi, občutno manjše v primerjavi s sočasno uporabo zdravila CellCept in zaviralcev protonске črpalke.

### Zdravila, ki vplivajo na enterohepatični obtok (npr. holestiramin, ciklosporin A, antibiotiki)

Pri uporabi zdravil, ki vplivajo na enterohepatični obtok, je potrebna previdnost, saj lahko zmanjšajo učinkovitost zdravila CellCept.

#### Holestiramin

Če dajemo holestiramin 4 dni v odmerku 4 g trikrat na dan, ta zmanjša AUC mikofenolne kisline po enkratnem peroralnem vnosu 1,5 g mofetilmikofenolata za približno 40 % (glejte poglavje 4.4 in poglavje 5.2). Pri sočasni uporabi holestiramina in zdravila CellCept je potrebna previdnost, saj je lahko učinkovitost zdravila CellCept zmanjšana.

#### Ciklosporin A

Mofetilmikofenolat ne vpliva na farmakokinetiko ciklosporina A. Če pa sočasno zdravljenje s ciklosporinom A prekinemo, lahko pričakujemo povečanje AUC mikofenolne kisline za približno 30 %. Ciklosporin A vpliva na enterohepatični obtok mikofenolne kisline in s tem zmanjša izpostavljenost mikofenolni kislini za 30–50 % pri bolnikih z ledvičnim presadkom, ki so bili zdravljeni z zdravilom CellCept in ciklosporinom A, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli sirolimus ali belatacept in podobne odmerke zdravila CellCept (glejte tudi poglavje 4.4). Nasprotno je pri prehodu z zdravljenja s ciklosporinom A na enega od imunosupresivov, ki ne vplivajo na enterohepatični obtok mikofenolne kisline, treba pričakovati spremembe izpostavljenosti mikofenolni kislini.

Antibiotiki, ki uničujejo bakterije v črevesu, ki proizvajajo  $\beta$ -glukuronidazo (npr. aminoglikozidi, cefalosporini, fluorokinoloni in razredi penicilinskih antibiotikov), lahko motijo enterohepatični ponovni obtok mikofenolglukuronida/mikofenolne kisline, kar vodi do zmanjšane sistemske izpostavljenosti mikofenolni kislini. Na voljo so podatki v povezavi z naslednjimi antibiotiki:

#### Ciprofloksacin ali amoksicilin s klavulansko kislino

Pri bolnikih z ledvičnim presadkom so v dneh, ki so sledili začetku zdravljenja s peroralnim ciprofloksacinom ali amoksicilinom s klavulansko kislino, poročali o zmanjšanju najnižje koncentracije mikofenolne kisline pred naslednjim odmerkom za približno 50 %. Ta učinek je pojemal z nadaljnjo uporabo antibiotikov in prenehal v nekaj dneh po ukinitvi antibiotikov. Spremembe koncentracije pred naslednjim odmerkom morda niso točen pokazatelj sprememb v celokupni izpostavljenosti mikofenolni kislini. Zato v odsotnosti kliničnih znakov slabega delovanja presadka

odmerka zdravila CellCept ponavadi ni potrebno spreminjati. Vendar pa je med jemanjem te kombinacije zdravil in kratek čas po prenehanju jemanja antibiotikov potreben pazljiv klinični nadzor.

#### Norfloksacin in metronidazol

Pri dajanju zdravila CellCept skupaj z norfloksacinom ali metronidazolom zdravim prostovoljcem pomembnega medsebojnega delovanja niso opazili. Kombinacija norfloksacina in metronidazola pa je zmanjšala izpostavljenost mikofenolni kislini za približno 30 % po enkratnem odmerku zdravila CellCept.

#### Trimetoprim/sulfametoksazol

Vplivov na biološko uporabnost mikofenolne kisline niso opazili.

#### Zdravila, ki vplivajo na glukuronidacijo (npr. izavukonazol, telmisartan)

Sočasna uporaba zdravil, ki vplivajo na glukuronidacijo mikofenolne kisline, lahko spremeni izpostavljenost mikofenolni kislini. Zato je pri sočasni uporabi teh zdravil z zdravilom CellCept potrebna previdnost.

#### Izavukonazol

Pri sočasni uporabi izavukonazola so opazili povečanje izpostavljenosti mikofenolni kislini ( $AUC_{0-\infty}$ ) za 35 %.

#### Telmisartan

Ob sočasnem jemanju telmisartana in zdravila CellCept se je koncentracija mikofenolne kisline zmanjšala za približno 30 %. Telmisartan spreminja izločanje mikofenolne kisline tako, da okrepi izražanje receptorja PPAR gama (PPAR - *peroxisome proliferator-activated receptor*), kar posledično okrepi izražanje in aktivnost izooblike encima uridindifosfat-glukuronil-transferaza 1A9 (UGT1A9). Ko so primerjali deleže zavrnitve presadka, deleže izgube presadka ali profile neželenih učinkov med bolniki, zdravljenimi z zdravilom CellCept v kombinaciji s telmisartanom ali brez njega, niso opazili nobenih kliničnih posledic farmakokinetičnega medsebojnega delovanja med zdraviloma.

#### Ganciklovir

Na podlagi rezultatov študije enkratnega odmerjanja priporočenih odmerkov peroralne oblike mofetilmikofenolata in intravenske oblike ganciklovirja in znanih učinkov ledvične okvare na farmakokinetiko zdravila CellCept (glejte poglavje 4.2) in ganciklovirja, je pričakovati, da bo sočasno dajanje obeh učinkovin, ki tekmujeta v mehanizmih renalne tubularne sekrecije, povzročilo povečanje koncentracij mikofenolglukuronida in ganciklovirja. Znatnih sprememb v farmakokinetiki mikofenolne kisline ni pričakovati, zato prilagajanje odmerkov zdravila CellCept ni potrebno. Bolnike z ledvično okvaro, ki sočasno dobivajo zdravilo CellCept in ganciklovir oziroma njegova predzdravila (npr. valganciklovir), je treba skrbno nadzorovati in proučiti odmerjanje ganciklovirja.

#### Peroralni kontraceptivi

Sočasno jemanje zdravila CellCept ni vplivalo na farmakodinamiko in farmakokinetiko peroralnih kontraceptivov v klinično pomembnem obsegu (glejte tudi poglavje 5.2).

#### Rifampicin

Pri bolnikih, ki ne jemljejo tudi ciklosporina, je sočasno dajanje zdravila CellCept in rifampicina povzročilo zmanjšanje izpostavljenosti mikofenolni kislini ( $AUC_{0-12h}$ ) za 18 do 70 %. Priporočljivo je spremljanje ravni izpostavljenosti mikofenolni kislini in prilagoditev odmerkov zdravila CellCept za ohranitev klinične učinkovitosti, kadar sočasno dajemo rifampicin.

#### Sevelamer

Pri sočasnem dajanju zdravila CellCept in sevelamerja so opazili zmanjšanje  $C_{max}$  mikofenolne kisline za 30 % in  $AUC_{0-12h}$  mikofenolne kisline za 25 %, kliničnih posledic (zavrnitve presadka) pa ni bilo. Vseeno je priporočljivo, da dajemo zdravilo CellCept vsaj eno uro pred ali tri ure po dajanju sevelamerja, zato da zmanjšamo vpliv na absorpcijo mikofenolne kisline. Ni podatkov o dajanju zdravila CellCept z drugimi vezalci fosfatov, razen sevelamerjem.

### Takrolimus

Pri bolnikih z jetrnim presadkom, pri katerih so uvedli zdravilo CellCept in takrolimus, sprememba AUC in  $C_{\max}$  mikofenolne kisline, aktivnega presnovka zdravila CellCept, zaradi sočasnega dajanja takrolimusa ni bila pomembna. Nasprotno, po dajanju večkratnih odmerkov zdravila CellCept (1,5 g dvakrat na dan) bolnikom z jetrnim presadkom, ki so jemali takrolimus, se je AUC takrolimusa povečala za približno 20 %. Pri bolnikih z ledvičnim presadkom pa zdravilo CellCept ni spremenilo koncentracije takrolimusa (glejte tudi poglavje 4.4).

### Živa cepiva

Živih cepiv ne smemo dajati bolnikom z oslabeлим imunskim odzivom. Tudi odziv protiteles na druga cepiva je lahko zmanjšan (glejte tudi poglavje 4.4).

### Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

### Možne interakcije

Sočasno jemanje probenecida in mofetilmikofenolata je pri opicah povzročilo zvišanje AUC mikofenolglukuronida v plazmi za trikrat. Tako lahko druge učinkovine, za katere je znano, da so podvržene renalni tubularni sekreciji, tekmujejo z mikofenolglukuronidom in tako zvišajo koncentracije mikofenolglukuronida v plazmi ali drugih učinkovin, podvrženih renalni tubularni sekreciji.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Bolnice v rodni dobi

V času jemanja mikofenolata se je treba izogniti nosečnosti. Zato morajo bolnice v rodni dobi pred začetkom zdravljenja, med zdravljenjem in šest tednov po končanem zdravljenju z zdravilom CellCept uporabljati vsaj eno zanesljivo obliko kontracepcije (glejte poglavje 4.3), razen če niso izbrale metode vzdržnosti. Priporočljivo je hkrati uporabljati dve zanesljivi obliki kontracepcije.

### Nosečnost

Zdravilo CellCept je med nosečnostjo kontraindicirano, razen če za preprečitev zavrnitve presadka ni na voljo primerne alternative zdravljenja. Zdravljenja ne smemo uvesti brez predložitve izvida negativnega testa nosečnosti.

Bolnice v rodni dobi se morajo zavedati, da obstaja večje tveganje za izgubo nosečnosti in kongenitalne malformacije na začetku zdravljenja. Svetovati jim je treba o preprečevanju in načrtovanju nosečnosti.

Da izključimo nenamerno izpostavljenost zarodka mofetilmikofenolatu, morajo bolnice v rodni dobi pred začetkom zdravljenja z zdravilom CellCept opraviti dva serumska ali urinska testa nosečnosti z občutljivostjo najmanj 25 mi.e./ml, ki morata biti negativna. Priporočljivo je, da je drugi test opravljen 8-10 dni kasneje. Če pri presaditvah od umrlih darovalcev pred začetkom zdravljenja ni mogoče opraviti dveh testov v razmiku 8-10 dni (zaradi časovnih omejitev pri razpoložljivosti organov za presaditev), je treba test nosečnosti opraviti neposredno pred začetkom zdravljenja, naslednji test pa 8-10 dni po prvem. Teste nosečnosti je treba ponavljati, kot je klinično primerno (npr. po kakršni koli vrzeli v kontracepciji). O rezultatih vseh testov nosečnosti se je treba pogovoriti z bolnico. Bolnicam je treba svetovati, naj v primeru zanositve nemudoma obvestijo zdravnika.



Mofetilmikofenolat je močan humani teratogen s povečanim tveganjem za spontani splav in kongenitalne malformacije v primeru izpostavljenosti med nosečnostjo;

- Pri nosečnicah, izpostavljenih mofetilmikofenolatu, so poročali o spontanah splavih pri 45 do 49 % bolnic v primerjavi z med 12 in 33 % pri bolnicah s presajenim solidnim organom, zdravljenih z drugimi imunosupresivi razen mofetilmikofenolata.
- V literaturnih poročilih so se malformacije pojavljale pri 23 do 27 % živorojenih otrok bolnic, ki so bile med nosečnostjo izpostavljene mofetilmikofenolatu, (v primerjavi z 2 do 3 % pri živorojenih otrocih v celokupni populaciji ter približno 4 do 5 % pri živorojenih otrocih bolnic s presajenim solidnim organom, zdravljenih z drugimi imunosupresivi razen mofetilmikofenolata).

Pri otrocih bolnic, ki so se v času nosečnosti zdravile z zdravilom CellCept v kombinaciji z drugimi imunosupresivi, so po prihodu zdravila na trg poročali o kongenitalnih malformacijah, vključno z večkratnimi malformacijami. O naslednjih so poročali najpogosteje:

- nenormalna ušesa (npr. nenormalna oblika ali manjkajoče zunanje uho), atrezija zunanjega sluhovoda (srednjega ušesa),
- malformacije obraza, kot so razcep ustnice, razcep neba, mikrognatija in orbitalni hipertelorizem,
- očesne nenormalnosti (npr. kolobom),
- kongenitalna bolezen srca, kot sta atrijski in ventrikularni septum defekt,
- malformacije prstov (npr. polidaktilija, sindaktilija),
- malformacije sapnika in požiralnika (npr. ezofagijska atrezija),
- malformacije živčnega sistema, kot je spina bifida,
- ledvične nenormalnosti.

Dodatno so zabeležili posamezna poročila o naslednjih malformacijah:

- mikroftalmija,
- kongenitalne ciste horoidnega pleksusa,
- agenezija septuma pelluciduma,
- agenezija olfaktornega živca.

Študije pri živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

### Dojenje

Omejeni podatki kažejo, da se mikofenolna kislina pri ljudeh izloča v materino mleko. Zaradi možnih resnih neželenih učinkov mikofenolne kisline pri dojenih otrocih je zdravilo CellCept kontraindicirano pri doječih materah (glejte poglavje 4.3).

### Moški bolniki

Razpoložljivi klinični dokazi, ki pa jih je malo, ne kažejo povečanega tveganja za nastanek malformacij ali splavov, če je mofetilmikofenolatu izpostavljen oče.

Mofetilmikofenolat je močno teratogen. Ni znano, ali je mofetilmikofenolat prisoten v semenu. Izračuni, ki temeljijo na podatkih na živalih, kažejo, da je največja količina mofetilmikofenolata, ki bi se lahko prenesla na žensko, tako nizka, da ni verjetno, da bi imela učinek. Mofetilmikofenolat je bil v študijah na živalih pri koncentracijah, ki le v majhni meri presegajo terapevtske izpostavljenosti pri človeku, genotoksičen in tako tveganja za genotoksične učinke na spermije ne moremo popolnoma izključiti.

Zato so priporočljivi naslednji previdnostni ukrepi: priporočljivo je, da med bolnikovim zdravljenjem z mofetilmikofenolatom in še vsaj 90 dni po prenehanju zdravljenja spolno aktivni bolniki ali njihove partnerke uporabljajo zanesljivo kontracepcijo. Bolniki, ki lahko spočnejo otroka, se morajo zavedati možnih tveganj spočetja med zdravljenjem in se o njih pogovoriti z usposobljenim zdravstvenim delavcem.

## Plodnost

Mofetilmikofenolat ni vplival na plodnost podganjih samcev pri peroralnih odmerkih do 20 mg/kg/dan. Sistemska izpostavljenost pri tem odmerku predstavlja 2- do 3-kratnik klinične izpostavljenosti pri priporočenem kliničnem odmerku 2 g na dan pri bolnikih z ledvičnim presadkom in 1,3- do 2-kratnik klinične izpostavljenosti pri priporočenem kliničnem odmerku 3 g na dan pri bolnikih s srčnim presadkom. V študijah plodnosti in vpliva na sposobnost razmnoževanja so peroralni odmerki po 4,5 mg/kg/dan pri podganjih samicah povzročili malformacije (vključno z anoftalmijo, agnatijo in hidrocefalijo) pri prvi generaciji potomcev, pri samicah materah pa škodljivih učinkov ni bilo. Sistemska izpostavljenost pri tem odmerku je bila približno 0,5-krat tolikšna kot klinična izpostavljenost pri priporočenem kliničnem odmerku 2 g na dan pri bolnikih z ledvičnim presadkom in približno 0,3-krat tolikšna kot klinična izpostavljenost pri priporočenem kliničnem odmerku 3 g na dan pri bolnikih s srčnim presadkom. Pri samicah in nadaljnjih generacijah potomcev niso opazili učinkov na plodnost ali sposobnost razmnoževanja.

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo CellCept ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Zdravilo CellCept lahko povzroči zaspanost, zmedenost, omotico, tremor ali hipotenzijo, zato bolnikom priporočamo previdnost pri vožnji ali upravljanju strojev.

### **4.8 Neželeni učinki**

#### Povzetek varnostnih značilnosti

Med najpogostejšimi in/ali najbolj resnimi neželenimi učinki, povezanimi z uporabo zdravila CellCept v kombinaciji s ciklosporinom in kortikosteroidi, so driska (do 52,6 %), levkopenija (do 45,8 %), bakterijske okužbe (do 39,9 %) in bruhanje (do 39,1 %). Zabeležili so tudi višjo incidenco določenih vrst okužb (glejte poglavje 4.4).

#### Seznam neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki iz kliničnih preskušanj in po prihodu zdravila na trg so navedeni v preglednici 1 po organskih sistemih MedDRA in po pogostnosti. Skupine pogostnosti neželenih učinkov so opredeljene po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ) in zelo redki ( $< 1/10.000$ ). Zaradi velikih razlik v pogostnosti nekaterih neželenih učinkov pri uporabi za različne indikacije je pogostnost prikazana ločeno za bolnike z ledvičnim, jetrnim in srčnim presadkom.

#### **Preglednica 1. Neželeni učinki**

<b>Neželeni učinek (MedDRA)</b>	<b>Presaditev ledvice</b>	<b>Presaditev jeter</b>	<b>Presaditev srca</b>
<b>Organski sistem</b>			
	Pogostnost	Pogostnost	Pogostnost
<b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>			
bakterijske okužbe	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
glivične okužbe	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
protozojske okužbe	občasni	občasni	občasni
virusne okužbe	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
<b>Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)</b>			
benigna neoplazma kože	pogosti	pogosti	pogosti

<b>Neželeni učinek (MedDRA) Organski sistem</b>	<b>Presaditev ledvice</b>	<b>Presaditev jeter</b>	<b>Presaditev srca</b>
limfom	občasni	občasni	občasni
limfoproliferativna motnja	občasni	občasni	občasni
neoplazma	pogosti	pogosti	pogosti
kožni rak	pogosti	občasni	pogosti
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>			
anemija	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
čista aplazija rdečih krvnih celic	občasni	občasni	občasni
odpoved kostnega mozga	občasni	občasni	občasni
ekhimoza	pogosti	pogosti	zelo pogosti
levkocitoza	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
levkopenija	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
pancitopenija	pogosti	pogosti	občasni
pseudolinfom	občasni	občasni	pogosti
trombocitopenija	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>			
acidoza	pogosti	pogosti	zelo pogosti
hiperholesterolemija	zelo pogosti	pogosti	zelo pogosti
hiperglikemija	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
hiperkaliemija	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
hiperlipidemija	pogosti	pogosti	zelo pogosti
hipokalcemija	pogosti	zelo pogosti	pogosti
hipokaliemija	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
hipomagneziemija	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
hipofosfatemija	zelo pogosti	zelo pogosti	pogosti
hiperurikemija	pogosti	pogosti	zelo pogosti
protin	pogosti	pogosti	zelo pogosti
zmanjšanje telesne mase	pogosti	pogosti	pogosti
<b>Psihiatrične motnje</b>			
stanje zmedenosti	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
depresija	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
nespečnost	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
agitacija	občasni	pogosti	zelo pogosti
anksioznost	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
nenormalno mišljenje	občasni	pogosti	pogosti
<b>Bolezni živčevja</b>			
omotica	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
glavobol	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
hipertonija	pogosti	pogosti	zelo pogosti
parestezija	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
somnolenca	pogosti	pogosti	zelo pogosti
tremor	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
konvulzije	pogosti	pogosti	pogosti

<b>Neželeni učinek (MedDRA) Organski sistem</b>	<b>Presaditev ledvice</b>	<b>Presaditev jeter</b>	<b>Presaditev srca</b>
disgevizija	občasni	občasni	pogosti
<b>Srčne bolezni</b>			
tahikardija	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
<b>Žilne bolezni</b>			
hipertenzija	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
hipotenzija	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
limfokela	občasni	občasni	občasni
venska tromboza	pogosti	pogosti	pogosti
vazodilatacija	pogosti	pogosti	zelo pogosti
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>			
bronhiektazija	občasni	občasni	občasni
kašelj	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
dispneja	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
intersticijska bolezen pljuč	občasni	zelo redki	zelo redki
plevralni izliv	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
pljučna fibroza	zelo redki	občasni	občasni
<b>Bolezni prebavil</b>			
abdominalna distenzija	pogosti	zelo pogosti	pogosti
abdominalna bolečina	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
kolitis	pogosti	pogosti	pogosti
zaprtost	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
zmanjšan apetit	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
driska	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
dispepsija	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
ezofagitis	pogosti	pogosti	pogosti
spahovanje	občasni	občasni	pogosti
flatulenca	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
gastritis	pogosti	pogosti	pogosti
gastrointestinalna krvavitev	pogosti	pogosti	pogosti
gastrointestinalna razjeda	pogosti	pogosti	pogosti
gingivalna hiperplazija	pogosti	pogosti	pogosti
ileus	pogosti	pogosti	pogosti
razjede ust	pogosti	pogosti	pogosti
navzea	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
pankreatitis	občasni	pogosti	občasni
stomatitis	pogosti	pogosti	pogosti
bruhanje	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
<b>Bolezni imunskega sistema</b>			
preobčutljivost	občasni	pogosti	pogosti
hipogamaglobulinemija	občasni	zelo redki	zelo redki
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>			
zvišanje alkalne fosfataze v krvi	pogosti	pogosti	pogosti
zvišanje laktat-dehidrogenaze v	pogosti	občasni	zelo pogosti

<b>Neželeni učinek (MedDRA)</b>	<b>Presaditev ledvice</b>	<b>Presaditev jeter</b>	<b>Presaditev srca</b>
<b>Organski sistem</b>			
krvi			
zvišanje jetrnih encimov	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
hepatitis	pogosti	zelo pogosti	občasni
hiperbilirubinemija	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
zlatenica	občasni	pogosti	pogosti
<b>Bolezni kože in podkožja</b>			
akne	pogosti	pogosti	zelo pogosti
alopecija	pogosti	pogosti	pogosti
izpuščaj	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
hipertrofija kože	pogosti	pogosti	zelo pogosti
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>			
artralgija	pogosti	pogosti	zelo pogosti
mišična šibkost	pogosti	pogosti	zelo pogosti
<b>Bolezni sečil</b>			
zvišanje kreatinina v krvi	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
zvišanje uree v krvi	občasni	zelo pogosti	zelo pogosti
hematurija	zelo pogosti	pogosti	pogosti
okvara ledvic	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>			
astenija	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
mrzlica	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
edem	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
hernija	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
slabo počutje	pogosti	pogosti	pogosti
bolečina	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
zvišana telesna temperatura	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
akutni vnetni sindrom, povezan z zaviralci sinteze purinov <i>de novo</i>	občasni	občasni	občasni

### Opis izbranih neželenih učinkov

#### Malignosti

Bolniki, ki prejemajo imunosupresivna zdravila, obsegajoč kombinacije zdravil, vključno z zdravilom CellCept, imajo zvečano tveganje nastanka limfomov in drugih malignih sprememb, zlasti kožnih (glejte poglavje 4.4). Triletni podatki o varnosti pri bolnikih z ledvičnim in srčnim presadkom ne kažejo nobenih nepričakovanih sprememb v incidenci malignosti v primerjavi z enoletnimi podatki. Bolnikom z jetrnim presadkom so sledili vsaj 1 leto, vendar pa manj kot 3 leta.

#### Okužbe

Pri vseh bolnikih, zdravljenih z imunosupresivi, je povečana nevarnost bakterijskih, virusnih in glivičnih okužb (nekateri od teh imajo lahko smrten izid), vključno s tistimi, ki jih povzročajo oportunistični agensi in latentna virusna reaktivacija. Nevarnost narašča z zvečano stopnjo imunosupresije (glejte poglavje 4.4). Najbolj resne okužbe so bile sepsa, peritonitis, meningitis, endokarditis, tuberkuloza in atipična mikobakterijska okužba. Najpogostejše oportunistične okužbe pri bolnikih z ledvičnim, srčnim ali jetrnim presadkom, ki so v nadzorovanih kliničnih preskušanjih prejeli zdravilo CellCept (2 g ali 3 g na dan) z drugimi imunosupresivi vsaj eno leto, so bile okužbe

z glivicami (*Candida mucocutaneus*), sindrom CMV/viremija in okužbe z virusom herpesa simpleksa. Delež bolnikov s sindromom CMV/viremijo je znašal 13,5 %. Pri bolnikih, zdravljenih z imunosupresivi, vključno z zdravilom CellCept, so poročali o primerih nefropatije, povezane z virusom BK, kot tudi progresivne multifokalne levkoencefalopatije (PML), povezane z virusom JC.

#### Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Citopenije, vključno z levkopenijo, anemijo, trombocitopenijo in pancitopenijo, so znana tveganja, povezana z mofetilmikofenolatom, in lahko povzročijo ali prispevajo k nastanku okužb in krvavitvev (glejte poglavje 4.4). Poročali so tudi o agranulocitozi in nevtropeniji, zato je priporočljivo bolnike, ki prejemajo zdravilo CellCept, redno spremljati (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom CellCept, so poročali o primerih aplastične anemije in odpovedi kostnega mozga, nekateri od teh so bili smrtni.

Pri zdravljenju z zdravilom CellCept so poročali o primerih čiste aplazije rdečih krvnih celic (PRCA) (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom CellCept, so opazili posamezne primere nenormalne morfologije nevtrofilcev, vključno s pridobljeno Pelger-Huëtovo nepravilnostjo jedra granulocitov. Te spremembe niso povezane s slabšo funkcijo nevtrofilcev. Te spremembe lahko pri preiskavah krvi predstavljajo 'premik v levo' pri zorenju nevtrofilcev, kar se lahko pri imunosupresiranih bolnikih, kot so ti, ki prejemajo zdravilo CellCept, napačno razlaga kot znak okužbe.

#### Bolezni prebavil

Najresnejše bolezni prebavil so bile razjede in krvavitve, ki so znana tveganja, povezana z mofetilmikofenolatom. V ključnih kliničnih preskušanjih so pogosto poročali o razjedah ust, požiralnika, želodca, dvanajstnika in črevesa, katerih pogosti zaplet je bila krvavitvev, pa tudi bruhanje krvi, melena ter hemoragične oblike gastritisa in kolitisa. Najpogostejše bolezni prebavil so bile driska, navzea in bruhanje. Endoskopska preiskava bolnikov, pri katerih se je pojavila driska, povezana z zdravilom CellCept, je pokazala posamezne primere atrofije črevesnih resic (glejte poglavje 4.4).

#### Preobčutljivost

Poročali so o preobčutljivostnih reakcijah, vključno z angionevrotskim edemom in anafilaktično reakcijo.

#### Motnje v času nosečnosti, puerperija in v perinatalnem obdobju

Poročali so o primerih spontanah splavov pri bolnicah, izpostavljenih mofetilmikofenolatu, pretežno v prvem trimesečju, glejte poglavje 4.6.

#### Kongenitalne okvare

Po prihodu zdravila na trg so pri otrocih bolnic, ki so bile izpostavljene zdravilu CellCept v kombinaciji z drugimi imunosupresivi, poročali o kongenitalnih malformacijah; glejte poglavje 4.6.

#### Bolezni dihal, prsne koša in mediastinalnega prostora

Pri bolnikih, ki so dobivali zdravilo CellCept skupaj z drugimi imunosupresivi, so poročali o posameznih primerih intersticijske pljučne bolezni in pljučne fibroze; nekateri primeri so bili smrtni. Poročali so o primerih bronhiektazije pri otrocih in odraslih.

#### Bolezni imunskega sistema

O hipogamaglobulinemiji so poročali pri bolnikih, ki so zdravilo CellCept prejemali v kombinaciji z drugimi imunosupresivi.

#### Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

V ključnih preskušanjih so zelo pogosto poročali o edemu, vključno s perifernim in obraznim edemom ter edemom skrotuma. Zelo pogosto so poročali tudi o mišično-skeletnih bolečinah, kot so mialgija ter bolečine v vratu in hrbtu.

Akutni vnetni sindrom, povezan z zaviralci sinteze purinov *de novo*, so izkušeni v obdobju po prihodu zdravila na trg opisali kot paradokсно predvnetno reakcijo, povezano z mofetilmikofenolatом in mikofenolno kislino, za katero so značilne zvišana telesna temperatura, artralgiја, artritis, bolečina v mišicah in zvišani vnetni označevalci. Primeri iz literature navajajo hitro izboljšanje po prenehanju uporabe zdravila.

### Posebne populacije

#### Pediatrični bolniki

Vrsta in pogostnost neželenih učinkov v kliničnih študijah, ki so zajele 92 otrok in mladostnikov, starih od 2 do 18 let, ki so prejeli 600 mg/m<sup>2</sup> mofetilmikofenolata peroralno dvakrat na dan, sta bila podobna neželenim učinkom, opaženim pri odraslih bolnikih, ki so prejeli 1 g zdravila CellCept dvakrat na dan. Naslednji neželeni učinki, povezani z zdravljenjem, pa so bili v primerjavi z odraslimi pogostejši pri otrocih in mladostnikih, zlasti pri otrocih, mlajših od 6 let: driska, sepsa, levkopenija, anemija in okužba.

#### Starejši bolniki

V splošnem je lahko pri starejših bolnikih (starih 65 let ali več) zaradi imunosupresije nevarnost za neželene učinke povečana. Pri starejših bolnikih, ki prejema zdravilo CellCept kot del kombinacije imunosupresivnega režima, je v primerjavi z mlajšimi tveganje za pojav določenih okužb (vključno s citomegalovirusno tkivno invazivno boleznijo), krvavitev v prebavilih in pljučnega edema lahko večje.

### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

O primerih prevelikega odmerjanja mofetilmikofenolata so poročali v kliničnih preskušanjih in med trženjem zdravila. Pri veliko teh primerov o neželenih dogodkih niso poročali. Pri tistih primerih prevelikega odmerjanja, kjer so poročali o neželenih dogodkih, pa so ti sovpadali z znanim varnostnim profilom zdravila.

Pričakuje se, da bi preveliko odmerjanje mofetilmikofenolata lahko povzročilo čezmerno supresijo imunskega sistema in povečalo dovzetnost za okužbe in supresijo kostnega mozga (glejte poglavje 4.4). Če se pojavi nevtropenija, je treba odmerjanje zdravila CellCept prekiniti ali odmerek zmanjšati (glejte poglavje 4.4).

Ni pričakovati, da bi s hemodializo odstranili klinično pomembne količine mikofenolne kisline ali mikofenolglukuronida. Adsorbenti žolčnih kislin, kot jeolestiramin, lahko odstranijo mikofenolno kislino z zmanjšanjem enterohepatičnega ponovnega obtoka zdravila (glejte poglavje 5.2).

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, oznaka ATC: L04AA06

#### Mehanizem delovanja

Mofetilmikofenolat je 2-morfolinoetilni ester mikofenolne kisline. Mikofenolna kislina je selektivni, nekompetitivni in reverzibilni zaviralec IMPDH in tako zavira *de novo* sintezo gvanozinskih nukleotidov, brez vključevanja v DNA. Mikofenolna kislina ima večji citostatični učinek na limfocite

kot na druge celice, ker je razmnoževanje limfocitov T in B odločilno odvisno od *de novo* sinteze purinov, medtem ko lahko drugi tipi celic uporabljajo rešilne sintezne poti. Poleg tega, da zavre IMPDH (s posledično odtegnitvijo limfocitov), vpliva mikofenolna kislina tudi na celične kontrolne točke, odgovorne za presnovno programiranje limfocitov. Z uporabo človeških T-celic CD4+ so ugotovili, da mikofenolna kislina preneha s transkripcijske aktivnosti v limfocitih iz proliferacijskega stanja v katabolne procese, pomembne za presnovo in preživetje, kar vodi v anergično stanje T-celic, zaradi česar te postanejo neodzivne na svoj specifični antigen.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Mofetilmikofenolat se po peroralni uporabi hitro in dobro absorbira ter v celoti preda presistemske presnovi v aktivni presnovek mikofenolno kislino. Kot je razvidno iz supresije akutne zavrnitvene reakcije po transplantaciji ledvice, je imunosupresivno delovanje zdravila CellCept povezano s koncentracijo mikofenolne kisline. Srednja biološka uporabnost peroralne oblike mofetilmikofenolata, temelječa na AUC mikofenolne kisline, znaša 94 % glede na intravenske oblike mofetilmikofenolata. Hrana na obseg absorpcije mofetilmikofenolata (AUC mikofenolne kisline), če ga dajemo v odmerkih 1,5 g dvakrat na dan bolnikom s presajeno ledvico, ne vpliva, zmanjša pa največjo plazemsko koncentracijo ( $C_{max}$ ) mikofenolne kisline za približno 40 %. Mofetilmikofenolata ne zasledimo v plazmi po peroralni uporabi.

### Porazdelitev

Zaradi enterohepatičnega ponovnega obtoka se plazemske koncentracije mikofenolne kisline 6 do 12 ur po odmerku ponovno zvečajo. Holestiramin v odmerku 4 g 3-krat na dan zmanjša AUC mikofenolne kisline za približno 40 %, kar potrjuje veliko stopnjo ponovnega enterohepatičnega obtoka.

V klinično relevantnih koncentracijah je mikofenolna kislina 97-% vezana na plazemske albumine. V zgodnjem obdobju po presaditvi (< 40 dni po presaditvi) so imeli bolniki po presaditvi ledvic, srca in jeter povprečno za približno 30 % nižjo AUC mikofenolne kisline in za približno 40 % nižjo  $C_{max}$  kot v poznem obdobju po presaditvi (od 3 do 6 mesecev po presaditvi).

### Biotransformacija

Mikofenolna kislina se večinoma presnovi z glukuronilno transferazo (izoencim UGT1A9) v neaktivni fenolni glukuronid mikofenolne kisline (mikofenolglukuronid). *In vivo* se v enterohepatičnem obtoku mikofenolglukuronid spremeni nazaj v prosto mikofenolno kislino. Pri tem se tvori tudi nekaj acilglukuronida (AcMPAG). Ta je farmakološko aktiven in verjetno odgovoren za nekaj neželenih učinkov mofetilmikofenolata (driska, levkopenija).

### Izločanje

Zanemarljiva količina učinkovine (manj kot 1 % odmerka) se kot mikofenolna kislina izloča v urin. Peroralno zaužit in radioaktivno označen mofetilmikofenolat se je skoraj popolnoma izločil, od tega 93 % s sečem in 6 % z blatom. Večina (87 %) zaužitega odmerka se je izločila v urin v obliki mikofenolglukuronida.

Pri kliničnih koncentracijah mikofenolne kisline in mikofenolglukuronida ne odstranimo s hemodializo. Pri visokih koncentracijah mikofenolglukuronida v plazmi (> 100 µg/ml) se majhne količine mikofenolglukuronida vendarle odstranijo. Adsorbenti žolčnih kislin, kot je npr. holestiramin, vplivajo na enterohepatični obtok zdravila in s tem zmanjšajo AUC mikofenolne kisline (glejte poglavje 4.9).

Razporeditev mikofenolne kisline je odvisna od različnih prenašalcev. Na razporeditev mikofenolne kisline vplivajo organski anionski prenašalni polipeptidi (OATP - *Organic anion-transporting polypeptides*) in protein za multiplo odpornost na zdravila 2 (MRP2 - *Multidrug resistance-associated protein 2*). Izoencimi OATP, MRP2 in protein odpornosti pri raku dojke (BCRP - *breast cancer resistance protein*) so prenašalci, povezani z izločanjem glukuronidov z žolčem. Protein za multiplo odpornost na zdravila 1 (MDR1 - *Multidrug resistance protein 1*) je prav tako lahko prenašalec mikofenolne kisline, vendar se zdi, da prispeva le k absorpciji. V ledvicah pride do močne interakcije mikofenolne kisline in njenih metabolitov z ledvičnimi organskimi anionskimi prenašalci.



Enterohepatični obtok ovira natančno določanje parametrov odstranjevanja mikofenolne kisline, zato je mogoče navesti le navidezne vrednosti. Pri zdravih prostovoljcih je bila približna vrednost očistka 10,6 l/uro in pri bolnikih z avtoimunsko boleznijo 8,27 l/uro; razpolovni čas je bil 17 ur. Pri bolnikih s presajenim organom je bil povprečni očistek večji (razpon: od 11,9 do 34,9 l/uro), povprečni razpolovni čas pa krajši (od 5 do 11 ur); razlike med bolniki po presaditvi ledvic, jeter ali srca so bile majhne. Pri posameznih bolnikih se ti eliminacijski parametri razlikujejo glede na vrsto sočasnega zdravljenja z drugimi imunosupresivi, čas po presaditvi, koncentracijo albumina v plazmi in delovanje ledvic. Ti dejavniki pojasnijo, zakaj se izpostavljenost zmanjša, če je zdravilo CellCept uporabljeno sočasno s ciklosporinom (glejte poglavje 4.5), in zakaj se koncentracija v plazmi sčasoma poveča v primerjavi s koncentracijo, opaženo takoj po presaditvi.

### Posebne populacije

#### Ledvična okvara

V študiji enkratnega odmerjanja (6 oseb/skupino) je bil pri bolnikih s hudo kronično ledvično okvaro (glomerulna filtracija < 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) srednji AUC mikofenolne kisline v plazmi za 28 do 75 % večji kot pri bolnikih z blažjimi stopnjami ledvične okvare ali pri zdravih prostovoljcih. Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro je bil srednji AUC mikofenolglukuronida po enkratnem odmerku od 3- do 6-krat večji kot pri bolnikih z blažjimi stopnjami ledvične okvare ali pri zdravih prostovoljcih. To se je ujemalo z znanim izločanjem mikofenolglukuronida skozi ledvice. Večkratnega odmerjanja mofetilmikofenolata pri bolnikih s hudo kronično ledvično okvaro še niso proučevali. Za bolnike s srčnim ali jetrnim presadkom in hudo ledvično okvaro podatki niso znani.

#### Zapoznelo delovanje ledvičnega presadka

Pri bolnikih z zapoznelim delovanjem ledvičnega presadka je bila srednja AUC<sub>0-12 ur</sub> mikofenolne kisline primerljiva s tisto pri bolnikih brez zapoznelega delovanja ledvičnega presadka. Srednja AUC<sub>0-12 ur</sub> mikofenolglukuronida pa je bila 2- do 3-krat večja kot pri bolnikih brez zapoznelega delovanja ledvičnega presadka. Pri bolnikih z zapoznelim delovanjem presadka se lahko pojavi prehodno povišanje proste frakcije in koncentracije mikofenolne kisline v plazmi. Prilagajanje odmerkov zdravila CellCept ni potrebno.

#### Jetrna okvara

Pri prostovoljcih z alkoholno jetrno cirozo procesi glukuronidacije mikofenolne kisline v jetrih niso bili pomembno spremenjeni zaradi bolezni jetrnega parenhima. Učinki jetrne bolezni na te procese so verjetno odvisni od vrste bolezni. Drugačen učinek se lahko pokaže pri nekaterih drugih jetrnih boleznih, pri katerih gre predvsem za poškodbe žolčnih izvodil, kot je npr. primarna biliarna ciroza.

#### Pediatrična populacija

Farmakokinetične parametre so opazovali pri 49 otrocih in mladostnikih z ledvičnim presadkom (starih od 2 do 18 let), ki so prejeli 600 mg/m<sup>2</sup> mofetilmikofenolata peroralno dvakrat na dan. Ti odmerki so dali podobne vrednosti AUC mikofenolne kisline kot pri odraslih bolnikih z ledvičnim presadkom, ki so prejeli zdravilo CellCept v odmerku 1 g dvakrat na dan v začetnem in poznejšem obdobju po presaditvi. Vrednosti AUC mikofenolne kisline so bile v starostnih skupinah podobne v začetnem in poznejšem obdobju po presaditvi.

#### Starejši bolniki

Ugotovili so, da farmakokinetika mofetilmikofenolata in njegovih presnovkov pri starejših bolnikih (≥ 65 let) s presadki v primerjavi z mlajšimi bolniki s presadki ni spremenjena.

### Bolnice, ki jemljejo peroralne kontraceptive

V študiji je 18 žensk brez presadka (drugih imunosupresivov niso jemale) sočasno prejemale 1 g zdravila CellCept dvakrat na dan in kombinirane kontraceptive, ki so vsebovali etinilestradiol (0,02 mg do 0,04 mg) in levonorgestrel (0,05 mg do 0,20 mg), desogestrel (0,15 mg) ali gestoden (0,05 mg do 0,10 mg). V treh zaporednih menstruacijskih ciklih niso opazili klinično pomembnih vplivov zdravila CellCept na supresijo ovulacije peroralnih kontraceptivov. Koncentracije LH, FSH in progesterona v serumu niso bile pomembno spremenjene. Sočasno jemanje zdravila CellCept in peroralnih kontraceptivov ni vplivalo na farmakokinetiko peroralnih kontraceptivov v klinično pomembnem obsegu (glejte tudi poglavje 4.5).

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Mofetilmikofenolat v eksperimentalnih modelih ni bil kancerogen. Najvišji preizkušani odmerek v študijah karcinogenosti na živalih je povzročil približno 2- do 3-krat večjo sistemsko izpostavljenost (AUC ali  $C_{max}$ ) kot pri bolnikih z ledvičnim presadkom, ki so prejemale priporočeni klinični odmerek 2 g na dan, in 1,3- do 2-krat večjo sistemsko izpostavljenost (AUC ali  $C_{max}$ ) kot pri bolnikih s srčnim presadkom, ki so prejemale priporočeni klinični odmerek 3 g na dan.

Dve študiji genotoksičnosti (*in vitro* mišji limfomski preskus ter *in vivo* mišji mikronukleosni test kostnega mozga) sta pokazali, da lahko mofetilmikofenolat povzroči prelome kromosomov. Te učinke lahko povežemo s farmakodinamičnim načinom delovanja, to je zaviranje sinteze nukleotidov v občutljivih celicah. Drugi *in vitro* testi za določanje genskih mutacij niso pokazali genotoksičnosti.

V študijah teratogenosti pri podganah in kuncih so se pojavile malformacije in resorpcija zarodka pri odmerkih 6 mg/kg/dan pri podganah (vključno z anoftalmijo, agnatijo in hidrocefalijo) ter pri odmerkih 90 mg/kg/dan pri kuncih (vključno s kardiovaskularnimi motnjami in motnjami delovanja ledvic, kot so ektopija srca in ledvic ter preponska in popkovna kila), pri materah pa škodljivih učinkov ni bilo. Sistemska izpostavljenost pri tem odmerku je bila približno enaka ali manj kot 0,5-krat tolikšna kot klinična izpostavljenost pri priporočenem kliničnem odmerku 2 g na dan pri bolnikih z ledvičnim presadkom in približno 0,3-krat tolikšna kot klinična izpostavljenost pri priporočenem kliničnem odmerku 3 g na dan pri bolnikih s srčnim presadkom (glejte poglavje 4.6).

Organi hematopoetskega in limfatičnega sistema so bili primarni organi, ki so bili prizadeti v toksikoloških študijah mofetilmikofenolata, ki so jih izvajali na podganah, miših, psih in opicah. Učinki so se pojavili pri sistemski izpostavljenosti, ki je bila enaka ali manjša kot klinična izpostavljenost pri priporočenem odmerjanju 2 g na dan pri bolnikih z ledvičnim presadkom. Pri psih so se pojavili gastrointestinalni neželeni učinki pri sistemski izpostavljenosti, ki je bila enaka ali manjša od klinične izpostavljenosti pri priporočenem odmerjanju. Učinki na gastrointestinalni in renalni sistem skupaj z dehidracijo so bili opaženi tudi pri opicah, ki so prejele najvišje odmerke (sistemska izpostavljenost je bila enaka ali večja od klinične izpostavljenosti). Neklinični profil toksičnosti mofetilmikofenolata je v skladu z neželenimi učinki, ki so jih opazili pri kliničnih študijah pri ljudeh, ki so z varnostnega vidika pomembnejši (glejte poglavje 4.8).

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

CellCept 1 g/5 ml prašek za peroralno suspenzijo

sorbitol

brezvodni koloidni silicijev dioksid

natrijev citrat

sojin lecitin

mešana sadna aroma

ksantanski gumi

aspartam\* (E951)

metilparahidroksibenzoat (E218)

brezvodna citronska kislina

\* vsebuje 2,78 mg fenilalanina v 5 ml suspenzije

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Tega zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

## **6.3 Rok uporabnosti**

Rok uporabnosti praška za peroralno suspenzijo je 2 leti.

Rok uporabnosti pripravljene suspenzije je 2 meseca.

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Prašek za peroralno suspenzijo in pripravljena suspenzija: shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Ena steklenica vsebuje 35 mg mofetilmikofenolata v 110 g praška za peroralno suspenzijo. Volumen pripravljene suspenzije je 175 ml, od tega je uporabnega volumna 160 do 165 ml. 5 ml pripravljene suspenzije vsebuje 1 g mofetilmikofenolata.

V obojnini sta dodana tudi nastavek za steklenico in 2 peroralna razdelilnika.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Priporočljivo je, da zdravilo CellCept 1 g/5 ml prašek za peroralno suspenzijo pred izdajo zdravila bolniku raztopi farmacevt. Med rekonstitucijo in ob brisanju zunanje površine steklenice/zamaška in mize po rekonstituciji je priporočljivo nositi rokavice za enkratno uporabo.

Priprava suspenzije:

1. Zaprto steklenico večkrat rahlo pretresite, da se prašek razrahlja.
2. V umerjenem valju odmerite 94 ml prečiščene vode.
3. Polovico prečiščene vode dodajte v steklenico in zaprto steklenico temeljito stresajte približno 1 minuto.
4. Dodajte preostalo količino vode in temeljito stresajte zaprto steklenico približno 1 minuto.
5. Odstranite za otroke varno zaporko in v vrat steklenice potisnite nastavek za steklenico.
6. Steklenico tesno zaprite z za otroke varno zaporko. Tako bo nastavek za steklenico pravilno nameščen, zaporka pa bo res varna za otroke.
7. Na nalepko steklenice napišite datum uporabnosti pripravljene suspenzije. (Rok uporabnosti pripravljene suspenzije je dva meseca.)

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

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

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

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

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

Datum prve odobritve: 14. februar 1996

Datum zadnjega podaljšanja: 13. marec 2006

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

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

## 1. IME ZDRAVILA

CellCept 500 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 500 mg mofetilmikofenolata.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Svetlo vijoličaste barve, ovalne oblike, z vgraviranim napisom "CellCept 500" na eni strani in "Roche" na drugi.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo CellCept je indicirano skupaj s ciklosporinom in kortikosteroidi za preprečevanje akutnih zavrnitvenih reakcij pri bolnikih z alogenim ledvičnim, srčnim ali jetrnim presadkom.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora vpeljati in voditi ustrezen specialist za presaditve.

#### Odmerjanje

#### Uporaba pri presaditvi ledvic

##### *Odrasli*

Zdravljenje je treba uvesti v 72 urah po presaditvi. Priporočeni odmerek pri bolnikih z ledvičnim presadkom je 1 g dvakrat na dan (dnevni odmerek 2 g).

##### *Pediatrični bolniki, stari od 2 do 18 let*

Priporočeni odmerek mofetilmikofenolata je  $600 \text{ mg/m}^2$ , peroralno dvakrat na dan (do največ 2 g na dan). Tablete lahko predpišemo samo bolnikom, katerih telesna površina je večja od  $1,5 \text{ m}^2$ , v odmerku 1 g dvakrat na dan (dnevni odmerek 2 g). V tej starostni skupini se v primerjavi z odraslimi bolniki nekateri neželeni učinki pojavljajo pogosteje (glejte poglavje 4.8), zato bo morda treba začasno zmanjšati odmerek ali prekiniti zdravljenje. Pri tem je treba upoštevati ustrezne klinične dejavnike, vključno z resnostjo neželenega učinka.

##### *Pediatrični bolniki, mlajši od 2 let*

O varnosti in učinkovitosti pri otrocih, mlajših od dveh let, je na voljo premalo podatkov. Ti so nezadostni za navodila o priporočenem odmerjanju, zato uporaba zdravila CellCept v tej starostni skupini ni priporočljiva.

#### Uporaba pri presaditvi srca

##### *Odrasli*

Zdravljenje je treba uvesti v 5 dneh po presaditvi. Priporočeni odmerek pri bolnikih s srčnim presadkom je 1,5 g dvakrat na dan (dnevni odmerek 3 g).

#### *Pediatrični bolniki*

Za otroke s srčnim presadkom podatkov ni.

#### *Uporaba pri presaditvi jeter*

##### *Odrasli*

Prve 4 dni po presaditvi jeter je treba dajati zdravilo CellCept intravensko (i.v.), takoj ko je bolnik sposoben požirati, pa nadaljujemo s peroralno obliko zdravila CellCept. Priporočeni peroralni odmerek pri bolnikih z jetrnim presadkom je 1,5 g dvakrat na dan (dnevni odmerek 3 g).

##### *Pediatrični bolniki*

Za otroke in mladostnike z jetrnim presadkom podatkov ni.

#### *Uporaba pri posebnih populacijah*

##### *Starejši bolniki*

Priporočeni odmerek za starejše bolnike je 1 g dvakrat na dan za bolnike z ledvičnim presadkom in 1,5 g dvakrat na dan za bolnike s srčnim ali jetrnim presadkom.

##### *Ledvična okvara*

Bolnikom s hudo kronično ledvično okvaro (glomerulna filtracija  $< 25$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) izven obdobja neposredno po presaditvi ne dajemo odmerkov, večjih od 1 g dvakrat na dan. Te bolnike moramo še posebej skrbno nadzorovati. Bolnikom, pri katerih se je po operaciji primerno ledvično delovanje presadka vzpostavilo z zakasnitvijo, prilagajanje odmerkov ni potrebno (glejte poglavje 5.2). Za bolnike s srčnim ali jetrnim presadkom in hudo ledvično okvaro podatkov ni.

##### *Huda jetrna okvara*

Bolnikom z ledvičnim presadkom in hudo boleznijo jetrnega parenhima ni treba prilagajati odmerkov. Za bolnike s srčnim presadkom in hudo boleznijo jetrnega parenhima podatkov ni.

##### *Zdravljenje med zavrnitveno reakcijo*

Aktivni presnovek mofetilmikofenolata je mikofenolna kislina (MFK). Zavrnitev ledvičnega presadka ne spremeni farmakokinetike mikofenolne kisline; zmanjšanje odmerkov ali prekinitev zdravljenja z zdravilom CellCept ni potrebna. Pri zavrnitvi srčnega presadka prilagajanje odmerkov zdravila CellCept ni potrebno. Podatkov o farmakokinetiki pri zavrnitvi jetrnega presadka ni.

##### *Pediatrična populacija*

Za otroke s presadkom ni na voljo podatkov o zdravljenju prve ali ponovne zavrnitve.

#### Način uporabe

##### Za peroralno uporabo

##### *Previdnostni ukrepi, ki jih je treba upoštevati pred rokovanjem z zdravilom ali pred njegovim jemanjem*

Ker ima mofetilmikofenolat dokazane teratogene učinke pri podganah in kuncih, se tablet ne sme zdrobiti.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Zdravila Cellcept ne smemo uporabljati pri bolnikih s preobčutljivostjo za mofetilmikofenolat, mikofenolno kislino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1. Opazili so preobčutljivostne reakcije na zdravilo CellCept (glejte poglavje 4.8).
- Zdravila CellCept ne smemo uporabljati pri bolnicah v rodni dobi, ki ne uporabljajo zelo učinkovitih kontracepcijskih metod (glejte poglavje 4.6).

- Zdravljenja z zdravilom Cellcept ne smemo uvesti pri bolnicah v rodni dobi, ki ne zagotovijo izvida testa nosečnosti, da izključimo nenamerno uporabo zdravila med nosečnostjo (glejte poglavje 4.6).
- Zdravila Cellcept ne smemo uporabljati med nosečnostjo, razen če ni na voljo primernega alternativnega zdravljenja za preprečitev zavrnitve presadka (glejte poglavje 4.6).
- Zdravila Cellcept ne smemo uporabljati pri bolnicah, ki dojijo (glejte poglavje 4.6).

#### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

##### Novotvorbe

Bolniki, ki prejemajo kombinacije imunosupresivnih zdravil, vključno z zdravilom Cellcept, so izpostavljeni povečanemu tveganju nastanka limfomov in drugih malignih sprememb, zlasti kožnih (glejte poglavje 4.8). Zdi se, da je tveganje bolj odvisno od intenzivnosti in trajanja imunosupresije kot od uporabe določene učinkovine. Splošen nasvet za zmanjšanje tveganja nastanka kožnega raka je, da se bolniki ne izpostavljajo soncu in UV-svetlobi brez uporabe zaščitne obleke in sončne kreme z visokim zaščitnim faktorjem.

##### Okužbe

Bolniki, ki se zdravijo z imunosupresivi, vključno z zdravilom Cellcept, imajo povečano tveganje za oportunistične okužbe (bakterijske, glivične, virusne in protozojske), smrtne okužbe in sepso (glejte poglavje 4.8). Take okužbe vključujejo latentno virusno reaktivacijo, kot je reaktivacija virusa hepatitisa B ali hepatitisa C in okužbe, povzročene s poliomavirusi (nefropatijo, povezano z virusom BK, progresivno multifokalno levkoencefalopatijo (PML), povezano z virusom JC). O primerih hepatitisa zaradi reaktivacije hepatitisa B ali C so poročali pri bolnikih nosilcih, ki so se zdravili z imunosupresivi. Te okužbe so pogosto povezane z visokim imunosupresivnim bremenom in lahko vodijo v resna ali smrtna stanja. Zdravniki naj pomislijo nanje pri ugotavljanju diagnoze pri imunosuprimiranih bolnikih, pri katerih se slabša delovanje ledvic ali so prisotni nevrološki simptomi. Mikofenolna kislina ima citostatični učinek na limfocite B in T, kar lahko poveča možnost za resnejši potek bolezni COVID-19, zato je treba razmisliti o ustreznem kliničnem ukrepanju.

Poročali so o primerih hipogamaglobulinemije v povezavi s ponavljajočimi se okužbami pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Cellcept v kombinaciji z drugimi imunosupresivi. V nekaj od teh primerov so se vrednosti serumskih IgG po zamenjavi zdravila Cellcept z drugim imunosupresivom vrnile na normalo. Bolnikom, ki jemljejo zdravilo Cellcept in se jim okužbe ponavljajo, je treba določiti raven imunoglobulinov v serumu. V primerih trajne klinično pomembne hipogamaglobulinemije je treba razmisliti o primernem kliničnem ukrepu, upoštevajoč močan citostatični učinek, ki ga ima mikofenolna kislina na limfocite T in B.

Objavljeni so bili primeri bronhiektazije pri odraslih in otrocih, ki so prejeli zdravilo Cellcept v kombinaciji z drugimi imunosupresivi. V nekaj od teh primerov je zamenjava zdravila Cellcept za drugi imunosupresiv povzročila izboljšanje respiratornih simptomov. Tveganje za bronhiektazijo je lahko povezano s hipogamaglobulinemijo ali z neposrednim učinkom na pljuča. Poročali so tudi o posameznih primerih intersticijske pljučne bolezni in pulmonalne fibroze, nekateri od teh so bili smrtni (glejte poglavje 4.8). Bolnike, pri katerih pulmonalni simptomi, kot sta kašelj in dispneja, vztrajajo, je priporočljivo pregledati.

##### Krvni in imunski sistem

Bolnike, ki prejemajo zdravilo Cellcept, je treba skrbno nadzorovati zaradi nevtropenije, ki je lahko posledica jemanja zdravila Cellcept, sočasno uporabljenih zdravil, virusnih okužb ali nekaterih kombinacij teh vzrokov. Med zdravljenjem z zdravilom Cellcept moramo napraviti preiskave celotne krvne slike enkrat na teden prvi mesec, dvakrat mesečno v drugem in tretjem mesecu in nato enkrat

mesečno v prvem letu. Če se pojavi nevtropenija (absolutno število nevtrofilcev  $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$ ), moramo zdravljenje z zdravilom CellCept prekiniti ali opustiti.

Pri zdravljenju z zdravilom CellCept v kombinaciji z drugimi imunosupresivi so poročali o primerih čiste aplazije rdečih krvnih celic (PRCA - *pure red cell aplasia*). Mehanizem z mofetilmikofenolatom sprožene PRCA ni znan. PRCA je lahko reverzibilna z zmanjšanjem odmerka ali s prekinitvijo zdravljenja z zdravilom CellCept. Pri bolnikih s presadki se za zmanjšanje tveganja za zavrnitev presadka spremembe v zdravljenju z zdravilom CellCept lahko uvaja le pod ustreznim nadzorom (glejte poglavje 4.8).

Bolnikom, ki prejemajo zdravilo CellCept, je treba naročiti, da morajo takoj poročati o kakršnem koli znaku okužbe, nepričakovani modrici, krvavitvi ali drugih znakih odpovedi kostnega mozga.

Bolnike, ki prejemajo zdravilo CellCept, moramo opozoriti, da so lahko cepiva manj učinkovita, uporabi živih cepiv pa se morajo izogibati (glejte poglavje 4.5). Cepljenje proti gripi je lahko koristno. Predpisovalci se morajo ravnati po nacionalnih navodilih za cepljenje proti gripi.

### Prebavila

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo CellCept, so opazili povišano incidenco neželenih dogodkov v prebavilih, vključno z redkimi primeri razjed v prebavnem traktu, krvavitvami in perforacijami črevesa. Bolnikom s hujšimi boleznimi prebavil v aktivnih fazah zato dajemo zdravilo CellCept zelo previdno in pod skrbnim zdravniškim nadzorom.

Zdravilo CellCept je zaviralec inozin-monofosfat-dehidrogenaze (IMPDH). Zdravila CellCept zato ne dajemo bolnikom z redkim dednim pomanjkanjem hipoksantin-gvanin-fosforibozil-transferaze (HGPRT), kot sta Lesch-Nyhanov in Kelley-Seegmillerjev sindrom.

### Medsebojno delovanje

Pri prehodu s kombiniranega zdravljenja s shemo z imunosupresivi, ki ovirajo enterohepatični obtok mikofenolne kisline (npr. ciklosporin) na druge, ki nimajo takega učinka (npr. takrolimus, sirolimus, belatacept), ali obratno, je potrebna previdnost, saj to lahko vodi k spremembam izpostavljenosti mikofenolni kislini. Zdravila, ki vplivajo na enterohepatični obtok mikofenolne kisline (npr. holestiramin, antibiotiki), je treba uporabljati previdno, saj lahko zmanjšajo plazemske koncentracije in učinkovitost zdravila CellCept (glejte tudi poglavje 4.5). Pri zamenjavi kombiniranega zdravljenja (npr. z zdravljenja s ciklosporinom na zdravljenje s takrolimusom ali obratno) ali za zagotovitev ustrezne imunosupresije pri bolnikih z visokim imunološkim tveganjem (npr. tveganjem zavrnitve, zdravljenjem z antibiotiki, dodanim ali ukinjenim zdravilom z medsebojnim delovanjem) je primerno spremljanje terapevtskih koncentracij mikofenolne kisline.

Ne priporočamo sočasnega dajanja zdravila CellCept in azatioprina, ker kombiniranega jemanja teh zdravil niso proučevali.

Razmerja med tveganjem in koristnostjo mofetilmikofenolata v kombinaciji s sirolimusom niso raziskali (glejte tudi poglavje 4.5).

### Posebne populacije

Pri starejših bolnikih je v primerjavi z mlajšimi posamezniki možno povečano tveganje za neželene učinke, kot so določene okužbe (vključno z invazivno okužbo tkiva s citomegalovirusom) in krvavitve iz prebavil ter pljučni edem (glejte poglavje 4.8).

### Teratogeni učinki

Mofetilmikofenolat je močan humani teratogen. Po izpostavljenosti mofetilmikofenolatu med nosečnostjo so poročali o spontanem splavu (ocenjeni delež 45 % do 49 %) in kongenitalnih



malformacijah (ocenjeni delež 23 % do 27 %). Zato je zdravilo CellCept med nosečnostjo kontraindicirano, razen če za preprečitev zavrnitve presadka ni na voljo primernih alternativnih zdravljenj. Bolnice v rodni dobi se morajo zavedati tveganj in upoštevati priporočila iz poglavja 4.6 (npr. glede kontracepcijskih metod, preverjanja nosečnosti) pred, med in po zdravljenju z zdravilom CellCept. Zdravniki morajo zagotoviti, da bolnice, ki jemljejo mofetilmikofenolat, razumejo tveganje za škodo otroku, nujnost uporabe učinkovite kontracepcije in nujnost, da se nemudoma posvetujejo z zdravnikom, če obstaja možnost, da je prišlo do zanositve.

#### Kontracepcija (glejte poglavje 4.6)

Zaradi zanesljivih kliničnih dokazov, ki kažejo na visoko tveganje za splav in kongenitalne malformacije, če se mofetilmikofenolat uporablja v nosečnosti, je treba poskrbeti za ukrepe, ki preprečijo nosečnost med zdravljenjem. Zato morajo bolnice v rodni dobi pred začetkom zdravljenja, med zdravljenjem in šest tednov po končanem zdravljenju z zdravilom CellCept uporabljati vsaj eno zanesljivo obliko kontracepcije, razen če niso izbrale metode vzdržnosti (glejte poglavje 4.3). Za zmanjšanje možnega nedelovanja kontraceptiva in nenamerne nosečnosti na najmanjšo možno mero je priporočljivo hkrati uporabljati dve zanesljivi obliki kontracepcije.

Za nasvete o kontracepciji za moške glejte poglavje 4.6.

#### Izobraževalna gradiva

Imetnik dovoljenja za promet bo v pomoč bolnicam pri preprečevanju izpostavitve ploda mofetilmikofenolatu in za zagotovitev dodatnih pomembnih podatkov o varnosti zdravila zdravstvenim delavcem predal izobraževalno gradivo. Izobraževalno gradivo bo okrepilo opozorila o teratogenosti mofetilmikofenolata, zagotovilo nasvet glede kontracepcije pred začetkom zdravljenja in dalo navodila glede potrebe po testiranju nosečnosti. Zdravnik mora dati bolnicam v rodni dobi in, če je to primerno, tudi bolnikom, popolne informacije za bolnike o teratogenem tveganju in ukrepih za preprečevanje nosečnosti.

#### Dodatni previdnostni ukrepi

Bolnice in bolniki med zdravljenjem z mofetilmikofenolatom in vsaj še 6 tednov po njegovi ukinitvi ne smejo darovati krvi. Bolniki med zdravljenjem z mofetilmikofenolatom in vsaj še 90 dni po njegovi ukinitvi ne smejo darovati sperme.

#### Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

#### Aciklovir

Pri sočasni uporabi aciklovirja in mofetilmikofenolata so opazili zvečane koncentracije aciklovirja v plazmi v primerjavi s samostojnim jemanjem aciklovirja. Spremembe v farmakokinetiki mikofenolglukuronida (fenolnega glukuronida mikofenolne kisline) (ki ga je bilo za 8 % več) so bile minimalne in jih ne smatramo za klinično pomembne. Ker so pri ledvični okvari koncentracije mikofenolglukuronida in aciklovirja v plazmi povečane, obstaja možnost, da med mofetilmikofenolatom in aciklovirjem ali njegovim predzdravilom (npr. valaciklovirjem) prihaja do kompeticije pri tubularni sekreciji in dodatnega povečanja koncentracij obeh učinkovin.

### Antacidi in zaviralci protonске črpalke

Pri dajanju antacidov, kot so magnezijevi in aluminijevi hidroksidi, in zaviralcev protonске črpalke, vključno z lanzoprazolom in pantoprazolom, skupaj z zdravilom CellCept, so opazili zmanjšano izpostavljenost mikofenolni kislini. Pri primerjavi deležev zavrnitve presadka ali deležev izgube presadka med bolniki, ki so jemali zdravilo CellCept in zaviralce protonске črpalke ter bolniki, ki so jemali zdravilo CellCept in niso jemali zaviralcev protonске črpalke, niso opazili značilnih razlik. Ti podatki podpirajo ekstrapolacijo teh ugotovitev na vse antacide, saj je zmanjšanje izpostavljenosti, kadar je zdravilo CellCept sočasno uporabljeno z magnezijevimi in aluminijevi hidroksidi, občutno manjše v primerjavi s sočasno uporabo zdravila CellCept in zaviralcev protonске črpalke.

### Zdravila, ki vplivajo na enterohepatični obtok (npr. holestiramin, ciklosporin A, antibiotiki)

Pri uporabi zdravil, ki vplivajo na enterohepatični obtok, je potrebna previdnost, saj lahko zmanjšajo učinkovitost zdravila CellCept.

#### Holestiramin

Če dajemo holestiramin 4 dni v odmerku 4 g trikrat na dan, ta zmanjša AUC mikofenolne kisline po enkratnem peroralnem vnosu 1,5 g mofetilmikofenolata za približno 40 % (glejte poglavje 4.4 in poglavje 5.2). Pri sočasni uporabi holestiramina in zdravila CellCept je potrebna previdnost, saj je lahko učinkovitost zdravila CellCept zmanjšana.

#### Ciklosporin A

Mofetilmikofenolat ne vpliva na farmakokinetiko ciklosporina A. Če pa sočasno zdravljenje s ciklosporinom A prekinemo, lahko pričakujemo povečanje AUC mikofenolne kisline za približno 30 %. Ciklosporin A vpliva na enterohepatični obtok mikofenolne kisline in s tem zmanjša izpostavljenost mikofenolni kislini za 30–50 % pri bolnikih z ledvičnim presadkom, ki so bili zdravljeni z zdravilom CellCept in ciklosporinom A, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli sirolimus ali belatacept in podobne odmerke zdravila CellCept (glejte tudi poglavje 4.4). Nasprotno je pri prehodu z zdravljenja s ciklosporinom A na enega od imunosupresivov, ki ne vplivajo na enterohepatični obtok mikofenolne kisline, treba pričakovati spremembe izpostavljenosti mikofenolni kislini.

Antibiotiki, ki uničujejo bakterije v črevesu, ki proizvajajo  $\beta$ -glukuronidazo (npr. aminoglikozidi, cefalosporini, fluorokinoloni in razredi penicilinskih antibiotikov), lahko motijo enterohepatični ponovni obtok mikofenolglukuronida/mikofenolne kisline, kar vodi do zmanjšane sistemske izpostavljenosti mikofenolni kislini. Na voljo so podatki v povezavi z naslednjimi antibiotiki:

#### Ciprofloksacin ali amoksisicilin s klavulansko kislino

Pri bolnikih z ledvičnim presadkom so v dneh, ki so sledili začetku zdravljenja s peroralnim ciprofloksacinom ali amoksisicilinom s klavulansko kislino, poročali o zmanjšanju najnižje koncentracije mikofenolne kisline pred naslednjim odmerkom za približno 50 %. Ta učinek je pojmal z nadaljnjo uporabo antibiotikov in prenehal v nekaj dneh po ukinitvi antibiotikov. Spremembe koncentracije pred naslednjim odmerkom morda niso točen pokazatelj sprememb v celokupni izpostavljenosti mikofenolni kislini. Zato v odsotnosti kliničnih znakov slabega delovanja presadka odmerka zdravila CellCept ponavadi ni potrebno spreminjati. Vendar pa je med jemanjem te kombinacije zdravil in kratek čas po prenehanju jemanja antibiotikov potreben pazljiv klinični nadzor.

#### Norfloksacin in metronidazol

Pri dajanju zdravila CellCept skupaj z norfloksacinom ali metronidazolom zdravim prostovoljcem pomembnega medsebojnega delovanja niso opazili. Kombinacija norfloksacina in metronidazola pa je zmanjšala izpostavljenost mikofenolni kislini za približno 30 % po enkratnem odmerku zdravila CellCept.

#### Trimetoprim/sulfametoksazol

Vplivov na biološko uporabnost mikofenolne kisline niso opazili.

### Zdravila, ki vplivajo na glukuronidacijo (npr. izavukonazol, telmisartan)

Sočasna uporaba zdravil, ki vplivajo na glukuronidacijo mikofenolne kisline, lahko spremeni izpostavljenost mikofenolni kislini. Zato je pri sočasni uporabi teh zdravil z zdravilom CellCept potrebna previdnost.

#### Izavukonazol

Pri sočasni uporabi izavukonazola so opazili povečanje izpostavljenosti mikofenolni kislini ( $AUC_{0-\infty}$ ) za 35 %.

#### Telmisartan

Ob sočasnem jemanju telmisartana in zdravila CellCept se je koncentracija mikofenolne kisline zmanjšala za približno 30 %. Telmisartan spreminja izločanje mikofenolne kisline tako, da okrepi izražanje receptorja PPAR gama (PPAR - *peroxisome proliferator-activated receptor*), kar posledično okrepi izražanje in aktivnost izooblike encima uridindifosfat-glukuronil-transferaza 1A9 (UGT1A9). Ko so primerjali deleže zavrnitve presadka, deleže izgube presadka ali profile neželenih učinkov med bolniki, zdravljenimi z zdravilom CellCept v kombinaciji s telmisartanom ali brez njega, niso opazili nobenih kliničnih posledic farmakokinetičnega medsebojnega delovanja med zdraviloma.

#### Ganciklovir

Na podlagi rezultatov študije enkratnega odmerjanja priporočenih odmerkov peroralne oblike mofetilmikofenolata in intravenske oblike ganciklovirja in znanih učinkov ledvične okvare na farmakokinetiko zdravila CellCept (glejte poglavje 4.2) in ganciklovirja, je pričakovati, da bo sočasno dajanje obeh učinkovin, ki tekmujeta v mehanizmih renalne tubularne sekrecije, povzročilo povečanje koncentracij mikofenolglukuronida in ganciklovirja. Znatnih sprememb v farmakokinetiki mikofenolne kisline ni pričakovati, zato prilagajanje odmerkov zdravila CellCept ni potrebno. Bolnike z ledvično okvaro, ki sočasno dobivajo zdravilo CellCept in ganciklovir oziroma njegova predzdravila (npr. valganciklovir), je treba skrbno nadzorovati in proučiti odmerjanje ganciklovirja.

#### Peroralni kontraceptivi

Sočasno jemanje zdravila CellCept ni vplivalo na farmakodinamiko in farmakokinetiko peroralnih kontraceptivov (glejte tudi poglavje 5.2).

#### Rifampicin

Pri bolnikih, ki ne jemljejo tudi ciklosporina, je sočasno dajanje zdravila CellCept in rifampicina povzročilo zmanjšanje izpostavljenosti mikofenolni kislini ( $AUC_{0-12h}$ ) za 18 do 70 %. Priporočljivo je spremljanje ravni izpostavljenosti mikofenolni kislini in prilagoditev odmerkov zdravila CellCept za ohranitev klinične učinkovitosti, kadar sočasno dajemo rifampicin.

#### Sevelamer

Pri sočasnem dajanju zdravila CellCept in sevelamerja so opazili zmanjšanje  $C_{max}$  mikofenolne kisline za 30 % in  $AUC_{0-12h}$  mikofenolne kisline za 25 %, kliničnih posledic (zavrnitve presadka) pa ni bilo. Vseeno je priporočljivo, da dajemo zdravilo CellCept vsaj eno uro pred ali tri ure po dajanju sevelamerja, zato da zmanjšamo vpliv na absorpcijo mikofenolne kisline. Ni podatkov o dajanju zdravila CellCept z drugimi vezalci fosfatov, razen sevelamerjem.

#### Takrolimus

Pri bolnikih z jetrnim presadkom, pri katerih so uvedli zdravilo CellCept in takrolimus, sprememba  $AUC$  in  $C_{max}$  mikofenolne kisline, aktivnega presnovka zdravila CellCept, zaradi sočasnega dajanja takrolimusa ni bila pomembna. Nasprotno, po dajanju večkratnih odmerkov zdravila CellCept (1,5 g dvakrat na dan) bolnikom z jetrnim presadkom, ki so jemali takrolimus, se je  $AUC$  takrolimusa povečala za približno 20 %. Pri bolnikih z ledvičnim presadkom pa zdravilo CellCept ni spremenilo koncentracije takrolimusa (glejte tudi poglavje 4.4).

#### Živa cepiva

Živih cepiv ne smemo dajati bolnikom z oslabeлим imunskim odzivom. Tudi odziv protiteles na druga cepiva je lahko zmanjšan (glejte tudi poglavje 4.4).

## Pediatrični bolniki

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

## Možne interakcije

Sočasno jemanje probenecida in mofetilmikofenolata je pri opicah povzročilo zvišanje AUC mikofenolglukuronida v plazmi za trikrat. Tako lahko druge učinkovine, za katere je znano, da so podvržene renalni tubularni sekreciji, tekmujejo z mikofenolglukuronidom in tako zvišajo koncentracije mikofenolglukuronida v plazmi ali drugih učinkovin, podvrženih renalni tubularni sekreciji.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Bolnice v rodni dobi

V času jemanja mikofenolata se je treba izogniti nosečnosti. Zato morajo bolnice v rodni dobi pred začetkom zdravljenja, med zdravljenjem in šest tednov po končanem zdravljenju z zdravilom CellCept uporabljati vsaj eno zanesljivo obliko kontracepcije (glejte poglavje 4.3), razen če niso izbrale metode vzdržnosti. Priporočljivo je hkrati uporabljati dve zanesljivi obliki kontracepcije.

### Nosečnost

Zdravilo CellCept je med nosečnostjo kontraindicirano, razen če za preprečitev zavrnitve presadka ni na voljo primerne alternative zdravljenja. Zdravljenja ne smemo uvesti brez predložitve negativnega izvida testa nosečnosti (glejte poglavje 4.3).

Bolnice v rodni dobi se morajo zavedati, da obstaja večje tveganje za izgubo nosečnosti in kongenitalne malformacije na začetku zdravljenja. Svetovati jim je treba o preprečevanju in načrtovanju nosečnosti.

Da izključimo nenamerno izpostavljenost zarodka mofetilmikofenolatu, morajo bolnice v rodni dobi pred začetkom zdravljenja z zdravilom CellCept opraviti dva serumska ali urinska testa nosečnosti z občutljivostjo najmanj 25 mI.e./ml, ki morata biti negativna. Priporočljivo je, da je drugi test opravljen 8-10 dni kasneje. Če pri presaditvah od umrlih darovalcev pred začetkom zdravljenja ni mogoče opraviti dveh testov v razmiku 8-10 dni (zaradi časovnih omejitev pri razpoložljivosti organov za presaditev), je treba test nosečnosti opraviti neposredno pred začetkom zdravljenja, naslednji test pa 8-10 dni po prvem. Teste nosečnosti je treba ponavljati, kot je klinično primerno (npr. po kakršni koli vrzeli v kontracepciji). O rezultatih vseh testov nosečnosti se je treba pogovoriti z bolnico. Bolnicam je treba svetovati, naj v primeru zanositve nemudoma obvestijo zdravnika.

Mofetilmikofenolat je močan humani teratogen s povečanim tveganjem za spontani splav in kongenitalne malformacije v primeru izpostavljenosti med nosečnostjo;

- Pri nosečnicah, izpostavljenih mofetilmikofenolatu, so poročali o spontanah splavih pri 45 do 49 % bolnic v primerjavi z med 12 in 33 % pri bolnicah s presajenim solidnim organom, zdravljenih z drugimi imunosupresivi razen mofetilmikofenolata.
- V literaturnih poročilih so se malformacije pojavljale pri 23 do 27 % živorojenih otrok bolnic, ki so bile med nosečnostjo izpostavljene mofetilmikofenolatu, (v primerjavi z 2 do 3 % pri živorojenih otrocih v celokupni populaciji ter približno 4 do 5 % pri živorojenih otrocih bolnic s presajenim solidnim organom, zdravljenih z drugimi imunosupresivi razen mofetilmikofenolata).

Pri otrocih bolnic, ki so se v času nosečnosti zdravile z zdravilom CellCept v kombinaciji z drugimi imunosupresivi, so po prihodu zdravila na trg poročali o kongenitalnih malformacijah, vključno z večkratnimi malformacijami. O naslednjih so poročali najpogosteje:

- nenormalna ušesa (npr. nenormalna oblika ali manjkajoče zunanje uho), atrezija zunanjega sluhovoda (srednjega ušesa),
- malformacije obraza, kot so razcep ustnice, razcep neba, mikrognatija in orbitalni hipertelorizem,
- očesne nenormalnosti (npr. kolobom),
- kongenitalna bolezen srca, kot sta atrijski in ventrikularni septum defekt,
- malformacije prstov (npr. polidaktilija, sindaktilija),
- malformacije sapnika in požiralnika (npr. ezofagijska atrezija),
- malformacije živčnega sistema, kot je spina bifida,
- ledvične nenormalnosti.

Dodatno so zabeležili posamezna poročila o naslednjih malformacijah:

- mikroftalmija,
- kongenitalne ciste horoidnega pleksusa,
- agenezija septuma pelluciduma,
- agenezija olfaktornega živca.

Študije pri živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

### Dojenje

Omejeni podatki kažejo, da se mikofenolna kislina pri ljudeh izloča v materino mleko. Zaradi možnih resnih neželenih učinkov mikofenolne kisline pri dojenih otrocih je zdravilo CellCept kontraindicirano pri doječih materah (glejte poglavje 4.3).

### Moški bolniki

Razpoložljivi klinični dokazi, ki pa jih je malo, ne kažejo povečanega tveganja za nastanek malformacij ali splavov, če je mofetilmikofenolat izpostavljen oče.

Mofetilmikofenolat je močno teratogen. Ni znano, ali je mofetilmikofenolat prisoten v semenu. Izračuni, ki temeljijo na podatkih na živalih, kažejo, da je največja količina mofetilmikofenolata, ki bi se lahko prenesla na žensko, tako nizka, da ni verjetno, da bi imela učinek. Mofetilmikofenolat je bil v študijah na živalih pri koncentracijah, ki le v majhni meri presegajo terapevtske izpostavljenosti pri človeku, genotoksičen in tako tveganja za genotoksične učinke na spermije ne moremo popolnoma izključiti.

Zato so priporočljivi naslednji previdnostni ukrepi: priporočljivo je, da med bolnikovim zdravljenjem z mofetilmikofenolatom in še vsaj 90 dni po prenehanju zdravljenja spolno aktivni bolniki ali njihove partnerke uporabljajo zanesljivo kontracepcijo. Bolniki, ki lahko spočnejo otroka, se morajo zavedati možnih tveganj spočetja med zdravljenjem in se o njih pogovoriti z usposobljenim zdravstvenim delavcem.

### Plodnost

Mofetilmikofenolat ni vplival na plodnost podganjih samcev pri peroralnih odmerkih do 20 mg/kg/dan. Sistemska izpostavljenost pri tem odmerku predstavlja 2- do 3-kratnik klinične izpostavljenosti pri priporočenem kliničnem odmerku 2 g na dan pri bolnikih z ledvičnim presadkom in 1,3- do 2-kratnik klinične izpostavljenosti pri priporočenem kliničnem odmerku 3 g na dan pri bolnikih s srčnim presadkom. V študijah plodnosti in vpliva na sposobnost razmnoževanja so peroralni odmerki po 4,5 mg/kg/dan pri podganjih samicah povzročili malformacije (vključno z anoftalmijo, agnatijo in hidrocefalijo) pri prvi generaciji potomcev, pri samicah materah pa škodljivih učinkov ni bilo. Sistemska izpostavljenost pri tem odmerku je bila približno 0,5-krat tolikšna kot klinična izpostavljenost pri priporočenem kliničnem odmerku 2 g na dan pri bolnikih z ledvičnim presadkom in

približno 0,3-krat tolikšna kot klinična izpostavljenost pri priporočenem kliničnem odmerku 3 g na dan pri bolnikih s srčnim presadkom. Pri samicah in nadaljnjih generacijah potomcev niso opazili učinkov na plodnost ali sposobnost razmnoževanja.

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo CellCept ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Zdravilo CellCept lahko povzroči zaspanost, zmedenost, omotico, tremor ali hipotenzijo, zato bolnikom priporočamo previdnost pri vožnji ali upravljanju strojev.

#### 4.8 Neželeni učinki

##### Povzetek varnostnih značilnosti

Med najpogostejšimi in/ali najbolj resnimi neželenimi učinki, povezanimi z uporabo zdravila CellCept v kombinaciji s ciklosporinom in kortikosteroidi, so bili driska (do 52,6 %), levkopenija (do 45,8 %), bakterijske okužbe (do 39,9 %) in bruhanje. Zabeležili so tudi višjo incidenco določenih vrst okužb (glejte poglavje 4.4).

##### Seznam neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki iz kliničnih preskušanj in po prihodu zdravila na trg so navedeni v preglednici 1 po organskih sistemih MedDRA in po pogostnosti. Skupine pogostnosti neželenih učinkov so opredeljene po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ) in zelo redki ( $< 1/10.000$ ). Zaradi velikih razlik v pogostnosti nekaterih neželenih učinkov pri uporabi za različne indikacije je pogostnost prikazana ločeno za bolnike z ledvičnim, jetrnim in srčnim presadkom.

#### Preglednica 1. Neželeni učinki

Neželeni učinek (MedDRA)	Presaditev ledvice	Presaditev jeter	Presaditev srca
Organski sistem	Pogostnost	Pogostnost	Pogostnost
<b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>			
bakterijske okužbe	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
glivične okužbe	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
protozojske okužbe	občasni	občasni	občasni
virusne okužbe	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
<b>Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)</b>			
benigna neoplazma kože	pogosti	pogosti	pogosti
limfom	občasni	občasni	občasni
limfoproliferativna motnja	občasni	občasni	občasni
neoplazma	pogosti	pogosti	pogosti
kožni rak	pogosti	občasni	pogosti
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>			
anemija	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
čista aplazija rdečih krvnih celic	občasni	občasni	občasni
odpoved kostnega mozga	občasni	občasni	občasni
ekhimoza	pogosti	pogosti	zelo pogosti
levkocitoza	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti

<b>Neželeni učinek (MedDRA)</b>	<b>Presaditev ledvice</b>	<b>Presaditev jeter</b>	<b>Presaditev srca</b>
<b>Organski sistem</b>			
levkopenija	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
pancitopenija	pogosti	pogosti	občasni
pseudolimfom	občasni	občasni	pogosti
trombocitopenija	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>			
acidoza	pogosti	pogosti	zelo pogosti
hiperholesterolemija	zelo pogosti	pogosti	zelo pogosti
hiperglikemija	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
hiperkaliemija	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
hiperlipidemija	pogosti	pogosti	zelo pogosti
hipokalcemija	pogosti	zelo pogosti	pogosti
hipokaliemija	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
hipomagneziemija	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
hipofosfatemija	zelo pogosti	zelo pogosti	pogosti
hiperurikemija	pogosti	pogosti	zelo pogosti
protin	pogosti	pogosti	zelo pogosti
zmanjšanje telesne mase	pogosti	pogosti	pogosti
<b>Psihiatrične motnje</b>			
stanje zmedenosti	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
depresija	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
nespečnost	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
agitacija	občasni	pogosti	zelo pogosti
anksioznost	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
nenormalno mišljenje	občasni	pogosti	pogosti
<b>Bolezni živčevja</b>			
omotica	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
glavobol	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
hipertonija	pogosti	pogosti	zelo pogosti
parestezija	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
somnolenca	pogosti	pogosti	zelo pogosti
tremor	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
konvulzije	pogosti	pogosti	pogosti
disgevizija	občasni	občasni	pogosti
<b>Srčne bolezni</b>			
tahikardija	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
<b>Žilne bolezni</b>			
hipertenzija	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
hipotenzija	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
limfokela	občasni	občasni	občasni
venska tromboza	pogosti	pogosti	pogosti
vazodilatacija	pogosti	pogosti	zelo pogosti
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>			

<b>Neželeni učinek (MedDRA)</b>	<b>Presaditev ledvice</b>	<b>Presaditev jeter</b>	<b>Presaditev srca</b>
<b>Organski sistem</b>			
bronhiektazija	občasni	občasni	občasni
kašelj	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
dispneja	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
intersticijska bolezen pljuč	občasni	zelo redki	zelo redki
plevralni izliv	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
pljučna fibroza	zelo redki	občasni	občasni
<b>Bolezni prebavil</b>			
abdominalna distenzija	pogosti	zelo pogosti	pogosti
abdominalna bolečina	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
kolitis	pogosti	pogosti	pogosti
zaprtost	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
zmanjšan apetit	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
driska	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
dispepsija	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
ezofagitis	pogosti	pogosti	pogosti
spahovanje	občasni	občasni	pogosti
flatulenca	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
gastritis	pogosti	pogosti	pogosti
gastrointestinalna krvavitev	pogosti	pogosti	pogosti
gastrointestinalna razjeda	pogosti	pogosti	pogosti
gingivalna hiperplazija	pogosti	pogosti	pogosti
ileus	pogosti	pogosti	pogosti
razjede ust	pogosti	pogosti	pogosti
navzea	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
pankreatitis	občasni	pogosti	občasni
stomatitis	pogosti	pogosti	pogosti
bruhanje	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
<b>Bolezni imunskega sistema</b>			
preobčutljivost	občasni	pogosti	pogosti
hipogamaglobulinemija	občasni	zelo redki	zelo redki
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>			
zvišanje alkalne fosfataze v krvi	pogosti	pogosti	pogosti
zvišanje laktat-dehidrogenaze v krvi	pogosti	občasni	zelo pogosti
zvišanje jetrnih encimov	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
hepatitis	pogosti	zelo pogosti	občasni
hiperbilirubinemija	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
zlatenica	občasni	pogosti	pogosti
<b>Bolezni kože in podkožja</b>			
akne	pogosti	pogosti	zelo pogosti
alopecija	pogosti	pogosti	pogosti
izpuščaj	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
hipertrofija kože	pogosti	pogosti	zelo pogosti



Neželeni učinek (MedDRA) Organski sistem	Presaditev ledvice	Presaditev jeter	Presaditev srca
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>			
artralgija	pogosti	pogosti	zelo pogosti
mišična šibkost	pogosti	pogosti	zelo pogosti
<b>Bolezni sečil</b>			
zvišanje kreatinina v krvi	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
zvišanje uree v krvi	občasni	zelo pogosti	zelo pogosti
hematurija	zelo pogosti	pogosti	pogosti
okvara ledvic	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>			
astenija	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
mrzlica	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
edem	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
hernija	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
slabo počutje	pogosti	pogosti	pogosti
bolečina	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
zvišana telesna temperatura	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
akutni vnetni sindrom, povezan z zaviralci sinteze purinov <i>de novo</i>	občasni	občasni	občasni

#### Opis izbranih neželenih učinkov

##### Malignosti

Bolniki, ki prejemajo imunosupresivna zdravila, obsegajoč kombinacije zdravil, vključno z zdravilom CellCept, imajo zvečano tveganje nastanka limfomov in drugih malignih sprememb, zlasti kožnih (glejte poglavje 4.4). Triletni podatki o varnosti pri bolnikih z ledvičnim in srčnim presadkom ne kažejo nobenih nepričakovanih sprememb v incidenci malignosti v primerjavi z enoletnimi podatki. Bolnikom z jetrnim presadkom so sledili vsaj 1 leto, vendar pa manj kot 3 leta.

##### Okužbe

Pri vseh bolnikih, zdravljenih z imunosupresivi, je povečana nevarnost bakterijskih, virusnih in glivičnih okužb (nekateri od teh imajo lahko smrten izid), vključno s tistimi, ki jih povzročajo oportunistični agensi in latentna virusna reaktivacija. Nevarnost narašča z zvečano stopnjo imunosupresije (glejte poglavje 4.4). Najbolj resne okužbe so bile sepsa, peritonitis, meningitis, endokarditis, tuberkuloza in atipična mikobakterijska okužba. Najpogostejše oportunistične okužbe pri bolnikih z ledvičnim, srčnim ali jetrnim presadkom, ki so v nadzorovanih kliničnih preskušanjih prejeli zdravilo CellCept (2 g ali 3 g na dan) z drugimi imunosupresivi vsaj eno leto, so bile okužbe z glivicami (*Candida mucocutaneus*), sindrom CMV/viremija in okužbe z virusom herpesa simpleksa. Delež bolnikov s sindromom CMV/viremijo je znašal 13,5 %. Pri bolnikih, zdravljenih z imunosupresivi, vključno z zdravilom CellCept, so poročali o primerih nefropatije, povezane z virusom BK, kot tudi progresivne multifokalne levkoencefalopatije (PML), povezane z virusom JC.

##### Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Citopenije, vključno z levkopenijo, anemijo, trombocitopenijo in pancitopenijo, so znana tveganja, povezana z mofetilmikofenolatom, in lahko povzročijo ali prispevajo k nastanku okužb in krvavitvev (glejte poglavje 4.4). Poročali so tudi o agranulocitozi in nevtropeniji, zato je priporočljivo bolnike, ki prejemajo zdravilo CellCept, redno spremljati (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom CellCept, so poročali o primerih aplastične anemije in odpovedi kostnega mozga, nekateri od teh so bili smrtni.

Pri zdravljenju z zdravilom CellCept so poročali o primerih čiste aplazije rdečih krvnih celic (PRCA) (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom CellCept, so opazili posamezne primere nenormalne morfologije nevtrofilcev, vključno s pridobljeno Pelger-Huëtovo nepravilnostjo jedra granulocitov. Te spremembe niso povezane s slabšo funkcijo nevtrofilcev. Te spremembe lahko pri preiskavah krvi predstavljajo 'premik v levo' pri zorenju nevtrofilcev, kar se lahko pri imunosupresiranih bolnikih, kot so ti, ki prejemajo zdravilo CellCept, napačno razlaga kot znak okužbe.

#### Bolezni prebavil

Najresnejše bolezni prebavil so bile razjede in krvavitve, ki so znana tveganja, povezana z mofetilmikofenolatom. V ključnih kliničnih preskušanjih so pogosto poročali o razjedah ust, požiralnika, želodca, dvanajstnika in črevesa, katerih pogosti zaplet je bila krvavitev, pa tudi bruhanje krvi, melena ter hemoragične oblike gastritisa in kolitisa. Najpogostejše bolezni prebavil so bile driska, navzea in bruhanje. Endoskopska preiskava bolnikov, pri katerih se je pojavila driska, povezana z zdravilom CellCept, je pokazala posamezne primere atrofije črevesnih resic (glejte poglavje 4.4).

#### Preobčutljivost

Poročali so o preobčutljivostnih reakcijah, vključno z angionevrotskim edemom in anafilaktično reakcijo.

#### Motnje v času nosečnosti, puerperija in v perinatalnem obdobju

Poročali so o primerih spontanih splavov pri bolnicah, izpostavljenih mofetilmikofenolatu, pretežno v prvem trimesečju, glejte poglavje 4.6.

#### Kongenitalne okvare

Po prihodu zdravila na trg so pri otrocih bolnic, ki so bile izpostavljene zdravilu CellCept v kombinaciji z drugimi imunosupresivi, poročali o kongenitalnih malformacijah; glejte poglavje 4.6.

#### Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Pri bolnikih, ki so dobivali zdravilo CellCept skupaj z drugimi imunosupresivi, so poročali o posameznih primerih intersticijske pljučne bolezni in pljučne fibroze; nekateri primeri so bili smrtni. Poročali so o primerih bronhiektazije pri otrocih in odraslih.

#### Bolezni imunskega sistema

O hipogamaglobulinemiji so poročali pri bolnikih, ki so zdravilo CellCept prejemali v kombinaciji z drugimi imunosupresivi.

#### Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

V ključnih preskušanjih so zelo pogosto poročali o edemu, vključno s perifernim in obraznim edemom ter edemom skrotuma. Zelo pogosto so poročali tudi o mišično-skeletnih bolečinah, kot so mialgija ter bolečine v vratu in hrbtu.

Akutni vnetni sindrom, povezan z zaviralci sinteze purinov *de novo*, so iz izkušenj v obdobju po prihodu zdravila na trg opisali kot paradokсно predvnetno reakcijo, povezano z mofetilmikofenolatom in mikofenolno kislino, za katero so značilne zvišana telesna temperatura, artralgiya, artritis, bolečina v mišicah in zvišani vnetni označevalci. Primeri iz literature navajajo hitro izboljšanje po prenehanju uporabe zdravila.

## Posebne populacije

### Pediatrični bolniki

Vrsta in pogostost neželenih učinkov v kliničnih študijah, ki so zajele 92 otrok in mladostnikov, starih od 2 do 18 let, ki so prejeli 600 mg/m<sup>2</sup> mofetilmikofenolata peroralno dvakrat na dan, sta bila podobna neželenim učinkom, opaženim pri odraslih bolnikih, ki so prejeli 1 g zdravila CellCept dvakrat na dan. Naslednji neželeni učinki, povezani z zdravljenjem, pa so bili v primerjavi z odraslimi pogostejši pri otrocih in mladostnikih, zlasti pri otrocih, mlajših od 6 let: driska, sepsa, levkopenija, anemija in okužba.

### Starejši bolniki

V splošnem je lahko pri starejših bolnikih (starih 65 let ali več) zaradi imunosupresije nevarnost za neželene učinke povečana. Pri starejših bolnikih, ki prejema zdravilo CellCept kot del kombinacije imunosupresivnega režima, je v primerjavi z mlajšimi tveganje za pojav določenih okužb (vključno s citomegalovirusno tkivno invazivno boleznijo), krvavitev v prebavilih in pljučnega edema lahko večje.

## Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

O primerih prevelikega odmerjanja mofetilmikofenolata so poročali v kliničnih preskušanjih in med trženjem zdravila. Pri veliko teh primerov o neželenih dogodkih niso poročali. Pri tistih primerih prevelikega odmerjanja, kjer so poročali o neželenih dogodkih, pa so ti sovpadali z znanim varnostnim profilom zdravila.

Pričakuje se, da bi preveliko odmerjanje mofetilmikofenolata lahko povzročilo čezmerno supresijo imunskega sistema in povečalo dovzetnost za okužbe in supresijo kostnega mozga (glejte poglavje 4.4). Če se pojavi nevtropenija, je treba odmerjanje zdravila CellCept prekiniti ali odmerek zmanjšati (glejte poglavje 4.4).

Ni pričakovati, da bi s hemodializo odstranili klinično pomembne količine mikofenolne kisline ali mikofenolglukuronida. Adsorbenti žolčnih kislin, kot jeolestiramin, lahko odstranijo mikofenolno kislino z zmanjšanjem enterohepatičnega ponovnega obtoka zdravila (glejte poglavje 5.2).

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, oznaka ATC: L04AA06

#### Mehanizem delovanja

Mofetilmikofenolat je 2-morfolinoetilni ester mikofenolne kisline. Mikofenolna kislina je selektivni, nekompetitivni in reverzibilni zaviralec IMPDH in tako zavira *de novo* sintezo gvanozinskih nukleotidov, brez vključevanja v DNA. Mikofenolna kislina ima večji citostatični učinek na limfocite kot na druge celice, ker je razmnoževanje limfocitov T in B odločilno odvisno od *de novo* sinteze purinov, medtem ko lahko drugi tipi celic uporabljajo rešilne sintezne poti.

Poleg tega, da zavre IMPDH (s posledično odtegnitvijo limfocitov), vpliva mikofenolna kislina tudi na celične kontrolne točke, odgovorne za presnovno programiranje limfocitov. Z uporabo človeških T-celic CD4<sup>+</sup> so ugotovili, da mikofenolna kislina preneha s transkripcijske aktivnosti v limfocitih iz

proliferacijskega stanja v katabolne procese, pomembne za presnovo in preživetje, kar vodi v anergično stanje T-celic, zaradi česar te postanejo neodzivne na svoj specifični antigen.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Mofetilmikofenolat se po peroralni uporabi hitro in dobro absorbira ter v celoti predsystemsko presnovi v aktivni presnovek mikofenolno kislino. Kot je razvidno iz supresije akutne zavrnitvene reakcije po transplantaciji ledvice, je imunosupresivno delovanje zdravila CellCept povezano s koncentracijo mikofenolne kisline. Srednja biološka uporabnost peroralne oblike mofetilmikofenolata, temelječa na AUC mikofenolne kisline, znaša 94 % glede na intravenske oblike mofetilmikofenolata. Hrana na obseg absorpcije mofetilmikofenolata (AUC mikofenolne kisline), če ga dajemo v odmerkih 1,5 g dvakrat na dan bolnikom s presajeno ledvico, ne vpliva, zmanjša pa največjo plazemsko koncentracijo ( $C_{max}$ ) mikofenolne kisline za približno 40 %. Mofetilmikofenolata ne zasledimo v plazmi po peroralni uporabi.

### Porazdelitev

Zaradi enterohepatičnega ponovnega obtoka se plazemske koncentracije mikofenolne kisline 6 do 12 ur po odmerku ponovno zvečajo. Holestiramin v odmerku 4 g 3-krat na dan zmanjša AUC mikofenolne kisline za približno 40 %, kar potrjuje veliko stopnjo ponovnega enterohepatičnega obtoka.

V klinično relevantnih koncentracijah je mikofenolna kislina 97-% vezana na plazemske albumine. V zgodnjem obdobju po presaditvi (< 40 dni po presaditvi) so imeli bolniki po presaditvi ledvic, srca in jeter povprečno za približno 30 % nižjo AUC mikofenolne kisline in za približno 40 % nižjo  $C_{max}$  kot v poznem obdobju po presaditvi (od 3 do 6 mesecev po presaditvi).

### Biotransformacija

Mikofenolna kislina se večinoma presnovi z glukuronilno transferazo (izoencim UGT1A9) v neaktivni fenolni glukuronid mikofenolne kisline (mikofenolglukuronid). *In vivo* se v enterohepatičnem obtoku mikofenolglukuronid spremeni nazaj v prosto mikofenolno kislino. Pri tem se tvori tudi nekaj acilglukuronida (AcMPAG). Ta je farmakološko aktiven in verjetno odgovoren za nekaj neželenih učinkov mofetilmikofenolata (driska, levkopenija).

### Izločanje

Zanemarljiva količina učinkovine (manj kot 1 % odmerka) se kot mikofenolna kislina izloča v urin. Peroralno zaužit in radioaktivno označen mofetilmikofenolat se je skoraj popolnoma izločil, od tega 93 % s sečem in 6 % z blatom. Večina (87 %) zaužitega odmerka se je izločila v urin v obliki mikofenolglukuronida.

Pri kliničnih koncentracijah mikofenolne kisline in mikofenolglukuronida ne odstranimo s hemodializo. Pri visokih koncentracijah mikofenolglukuronida v plazmi (> 100 µg/ml) se majhne količine mikofenolglukuronida vendarle odstranijo. Adsorbenti žolčnih kislin, kot je npr. holestiramin, vplivajo na enterohepatični obtok zdravila in s tem zmanjšajo AUC mikofenolne kisline (glejte poglavje 4.9).

Razporeditev mikofenolne kisline je odvisna od različnih prenašalcev. Na razporeditev mikofenolne kisline vplivajo organski anionski prenašalni polipeptidi (OATP - *Organic anion-transporting polypeptides*) in protein za multiplo odpornost na zdravila 2 (MRP2 - *Multidrug resistance-associated protein 2*). Izoencimi OATP, MRP2 in protein odpornosti pri raku dojke (BCRP - *breast cancer resistance protein*) so prenašalci, povezani z izločanjem glukuronidov z žolčem. Protein za multiplo odpornost na zdravila 1 (MDR1 - *Multidrug resistance protein 1*) je prav tako lahko prenašalec mikofenolne kisline, vendar se zdi, da prispeva le k absorpciji. V ledvicah pride do močne interakcije mikofenolne kisline in njenih metabolitov z ledvičnimi organskimi anionskimi prenašalci.

Enterohepatični obtok ovira natančno določanje parametrov odstranjevanja mikofenolne kisline, zato je mogoče navesti le navidezne vrednosti. Pri zdravih prostovoljcih je bila približna vrednost očistka 10,6 l/uro in pri bolnikih z avtoimunsko boleznijo 8,27 l/uro; razpolovni čas je bil 17 ur. Pri bolnikih s presajenim organom je bil povprečni očistek večji (razpon: od 11,9 do 34,9 l/uro), povprečni razpolovni čas pa krajši (od 5 do 11 ur); razlike med bolniki po presaditvi ledvic, jeter ali srca so bile majhne. Pri posameznih bolnikih se ti eliminacijski parametri razlikujejo glede na vrsto sočasnega zdravljenja z drugimi imunosupresivi, čas po presaditvi, koncentracijo albumina v plazmi in delovanje ledvic. Ti dejavniki pojasnijo, zakaj se izpostavljenost zmanjša, če je zdravilo CellCept uporabljeno sočasno s ciklosporinom (glejte poglavje 4.5), in zakaj se koncentracija v plazmi sčasoma poveča v primerjavi s koncentracijo, opaženo takoj po presaditvi.

### Posebne populacije

#### Ledvična okvara

V študiji enkratnega odmerjanja (6 oseb/skupino) je bil pri bolnikih s hudo kronično ledvično okvaro (glomerulna filtracija < 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) srednji AUC mikofenolne kisline v plazmi za 28 do 75 % večji kot pri bolnikih z blažjimi stopnjami ledvične okvare ali pri zdravih prostovoljcih. Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro je bil srednji AUC mikofenolglukuronida po enkratnem odmerku od 3- do 6-krat večji kot pri bolnikih z blažjimi stopnjami ledvične okvare ali pri zdravih prostovoljcih. To se je ujemalo z znanim izločanjem mikofenolglukuronida skozi ledvice. Večkratnega odmerjanja mofetilmikofenolata pri bolnikih s hudo kronično ledvično okvaro še niso proučevali. Za bolnike s srčnim ali jetrnim presadkom in hudo ledvično okvaro podatki niso znani.

#### Zapoznelo delovanje ledvičnega presadka

Pri bolnikih z zapoznelim delovanjem ledvičnega presadka je bila srednja AUC<sub>0-12 ur</sub> mikofenolne kisline primerljiva s tisto pri bolnikih brez zapoznelega delovanja ledvičnega presadka. Srednja AUC<sub>0-12 ur</sub> mikofenolglukuronida pa je bila 2- do 3-krat večja kot pri bolnikih brez zapoznelega delovanja ledvičnega presadka. Pri bolnikih z zapoznelim delovanjem presadka se lahko pojavi prehodno povišanje proste frakcije in koncentracije mikofenolne kisline v plazmi. Prilagajanje odmerkov zdravila CellCept ni potrebno.

#### Jetrna okvara

Pri prostovoljcih z alkoholno jetrno cirozo procesi glukuronidacije mikofenolne kisline v jetrih niso bili pomembno spremenjeni zaradi boleznijetnega parenhima. Učinki jetrne bolezni na te procese so verjetno odvisni od vrste bolezni. Drugačen učinek se lahko pokaže pri nekaterih drugih jetrnih boleznih, pri katerih gre predvsem za poškodbe žolčnih izvodil, kot je npr. primarna biliarna ciroza.

#### Pediatrični bolniki

Farmakokinetične parametre so opazovali pri 49 otrocih in mladostnikih z ledvičnim presadkom (starih od 2 do 18 let), ki so prejeli 600 mg/m<sup>2</sup> mofetilmikofenolata peroralno dvakrat na dan. Ti odmerki so dali podobne vrednosti AUC mikofenolne kisline kot pri odraslih bolnikih z ledvičnim presadkom, ki so prejeli zdravilo CellCept v odmerku 1 g dvakrat na dan v začetnem in poznejšem obdobju po presaditvi. Vrednosti AUC mikofenolne kisline so bile v starostnih skupinah podobne v začetnem in poznejšem obdobju po presaditvi.

#### Starejši bolniki

Ugotovili so, da farmakokinetika mofetilmikofenolata in njegovih presnovkov pri starejših bolnikih (≥ 65 let) s presadki v primerjavi z mlajšimi bolniki s presadki ni spremenjena.

#### Bolnice, ki jemljejo peroralne kontraceptive

V študiji je 18 žensk brez presadka (drugih imunosupresivov niso jemale) sočasno prejemale 1 g zdravila CellCept dvakrat na dan in kombinirane kontraceptive, ki so vsebovali etinilestradiol (0,02 mg do 0,04 mg) in levonorgestrel (0,05 mg do 0,20 mg), desogestrel (0,15 mg) ali gestoden (0,05 mg do 0,10 mg). V treh zaporednih menstruacijskih ciklih niso opazili klinično pomembnih vplivov zdravila CellCept na supresijo ovulacije peroralnih kontraceptivov. Koncentracije LH, FSH in progesterona v serumu niso bile pomembno spremenjene. Sočasno jemanje zdravila CellCept in

peroralnih kontraceptivov ni vplivalo na farmakokinetiko peroralnih kontraceptivov v klinično pomembnem obsegu (glejte tudi poglavje 4.5).

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Mofetilmikofenolat v eksperimentalnih modelih ni bil kancerogen. Najvišji preizkušani odmerek v študijah karcinogenosti na živalih je povzročil približno 2- do 3-krat večjo sistemsko izpostavljenost (AUC ali  $C_{max}$ ) kot pri bolnikih z ledvičnim presadkom, ki so prejeli priporočeni klinični odmerek 2 g na dan, in 1,3- do 2-krat večjo sistemsko izpostavljenost (AUC ali  $C_{max}$ ) kot pri bolnikih s srčnim presadkom, ki so prejeli priporočeni klinični odmerek 3 g na dan.

Dve študiji genotoksičnosti (*in vitro* mišji limfomski preskus ter *in vivo* mišji mikronukleosni test kostnega mozga) sta pokazali, da lahko mofetilmikofenolat povzroči prelome kromosomov. Te učinke lahko povežemo s farmakodinamičnim načinom delovanja, to je zaviranje sinteze nukleotidov v občutljivih celicah. Drugi *in vitro* testi za določanje genskih mutacij niso pokazali genotoksičnosti.

V študijah teratogenosti pri podganah in kuncih so se pojavile malformacije in resorpcija zarodka pri odmerkih 6 mg/kg/dan pri podganah (vključno z anoftalmijo, agnatijo in hidrocefalijo) ter pri odmerkih 90 mg/kg/dan pri kuncih (vključno s kardiovaskularnimi motnjami in motnjami delovanja ledvic, kot so ektopija srca in ledvic ter preponska in popkovna kila), pri materah pa škodljivih učinkov ni bilo. Sistemska izpostavljenost pri tem odmerku je bila približno enaka ali manj kot 0,5-krat tolikšna kot klinična izpostavljenost pri priporočenem kliničnem odmerku 2 g na dan pri bolnikih z ledvičnim presadkom in približno 0,3-krat tolikšna kot klinična izpostavljenost pri priporočenem kliničnem odmerku 3 g na dan pri bolnikih s srčnim presadkom (glejte poglavje 4.6).

Organi hematopoetskega in limfatičnega sistema so bili primarni organi, ki so bili prizadeti v toksikoloških študijah mofetilmikofenolata, ki so jih izvajali na podganah, miših, psih in opicah. Učinki so se pojavili pri sistemski izpostavljenosti, ki je bila enaka ali manjša kot klinična izpostavljenost pri priporočenem odmerjanju 2 g na dan pri bolnikih z ledvičnim presadkom. Pri psih so se pojavili gastrointestinalni neželeni učinki pri sistemski izpostavljenosti, ki je bila enaka ali manjša od klinične izpostavljenosti pri priporočenem odmerjanju. Učinki na gastrointestinalni in renalni sistem skupaj z dehidracijo so bili opaženi tudi pri opicah, ki so prejele najvišje odmerke (sistemska izpostavljenost je bila enaka ali večja od klinične izpostavljenosti). Neklinični profil toksičnosti mofetilmikofenolata je v skladu z neželenimi učinki, ki so jih opazili pri kliničnih študijah pri ljudeh, ki so z varnostnega vidika pomembnejši (glejte poglavje 4.8).

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

#### CellCept tablete

mikrokristalna celuloza  
povidon (K90)  
premrežen natrijev karmelozat  
magnezijev stearat

#### Obloga tablet

hipromeloza  
hidroksipropilceluloza  
titanov dioksid (E171)  
makrogol 400  
indigotin (E132)  
rdeči železov oksid (E172)

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Pretisni omoti iz PVC/aluminijske folije

CellCept 500 mg filmsko obložene tablete: 1 škatla s 50 tabletami (v pretisnih oмотih po 10 tablet)  
skupno pakiranje s 150 (3 škatle po 50) tabletami

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

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

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

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

EU/1/96/005/004 CellCept (150 (3×50) tablet v skupnem pakiranju)

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

Datum prve odobritve: 14. februar 1996

Datum zadnjega podaljšanja: 13. marec 2006

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**



## **A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

- CellCept 500 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
- CellCept 1 g/5 ml prašek za peroralno suspenzijo

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

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

- CellCept 250 mg kapsule
- CellCept 500 mg filmsko obložene tablete

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

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Navedba smiselno ni potrebna.

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Imetnik dovoljenja za promet se mora s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti o vsebini in obliki izobraževalnega programa in vprašalnika o spremljanju nosečnosti, vključno s sredstvi obveščanja, načini razdeljevanja in vsemi drugimi vidiki programa.

Namen izobraževalnega programa je zagotoviti, da bi se zdravstveni delavci in bolniki zavedali teratogenosti in mutagenosti, potrebe po testih nosečnosti pred začetkom zdravljenja z zdravilom CellCept, zahteve po kontracepciji za bolnike in bolnice ter da bi vedeli, kaj storiti v primeru zanositve med zdravljenjem z zdravilom CellCept.

Imetnik dovoljenja za promet mora zagotoviti, da bodo v vseh državah članicah, kjer je zdravilo CellCept na trgu, vsi zdravstveni delavci in bolniki, za katere se pričakuje, da bodo predpisovali, izdajali ali uporabljali zdravilo CellCept, prejeli naslednja izobraževalna gradiva:

- izobraževalno gradivo za zdravnike,
- izobraževalno gradivo za bolnike.

Izobraževalno gradivo za zdravstvene delavce mora vsebovati:

- povzetek glavnih značilnosti zdravila,
- vodnik za zdravstvene delavce.

Izobraževalno gradivo za bolnike mora vsebovati:

- navodilo za uporabo,
- vodnik za bolnike.

Izobraževalna gradiva naj vsebujejo naslednje ključne elemente:

Pripravi je treba ločena vodnika za zdravstvene delavce in bolnike. Pri slednjem mora biti besedilo ločeno za bolnike in bolnice. Vodnika morata pokrivati naslednja področja:

- uvod v obeh vodnikih bo informiral bralca, da je namen vodnika pojasniti, da se je treba izogibati izpostavljenosti ploda in kako kar najbolj zmanjšati tveganje za prirojene okvare in spontani splav, povezane z uporabo mofetilmikofenolata. Razložil bo, da kljub pomembnosti vodnika ta ne vsebuje vseh podatkov o mofetilmikofenolatu in je zato treba natančno prebrati tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila (za zdravstvene delavce) in navodilo za uporabo (za bolnike), ki sta priložena.

- ozadje teratogenosti in mutagenosti mofetilmikofenolata pri ljudeh  
To poglavje bo vsebovalo pomembne informacije o teratogenosti in mutagenosti mofetilmikofenolata. Opisane bodo podrobnosti o naravi in resnosti tveganja v skladu s podatki v povzetku glavnih značilnosti zdravila. Informacije v tem poglavju bodo olajšale pravilno razumevanje tveganja in utemeljile vzroke za upoštevanje ukrepov za preprečitev zanositve. V vodnikih mora biti prav tako omenjeno, da bolniki ne smejo dati tega zdravila drugim osebam.

- svetovanje bolnikom  
To poglavje bo poudarilo pomembnost temeljitega, poučnega in stalnega pogovora med bolnikom in zdravstvenim delavcem o tveganju uporabe mofetilmikofenolata med nosečnostjo in ustreznih strategijah za njegovo zmanjševanje, vključno z drugimi možnostmi zdravljenja, če so primerne. Poudarjeno bo, da je nosečnost nujno načrtovati.

- nujnost izogibanja izpostavljenosti ploda  
Opisane bodo zahteve za kontracepcijo za bolnike in bolnice v rodni dobi pred, med in po zdravljenju z mofetilmikofenolatom, zahteve za kontracepcijo za spolno aktivne bolnike (vključno z vazektomiziranimi) in bolnice v rodni dobi ter potrebo po kontracepciji pred, med in po zdravljenju z mofetilmikofenolatom, vključno s podrobnostmi o trajanju uporabe kontracepcije še po zaključku zdravljenja.

Dodatno morajo biti v besedilu za bolnice pojasnjene zahteve za testiranje nosečnosti pred in med zdravljenjem z mofetilmikofenolatom, vključno z nasveti za dva negativna testa nosečnosti pred začetkom zdravljenja in pomembnostjo časovne izvedbe teh testov. Pojasnjena bo tudi potreba po nadaljnjih testiranjih nosečnosti med zdravljenjem.

- Nasvet, naj bolniki in bolnice ne darujejo krvi med zdravljenjem in še najmanj 6 tednov po zaključku zdravljenja z mofetilmikofenolatom. Bolniki prav tako ne smejo darovati semena med zdravljenjem in 90 dni po zaključku zdravljenja z mofetilmikofenolatom.
- Nasvet o ukrepanju v primeru zanositve (ali sumu nanjo) med ali kmalu po zdravljenju z mofetilmikofenolatom. Bolnice bodo obveščene, da ne smejo prenehati z jemanjem mofetilmikofenolata, ampak da morajo nemudoma obvestiti zdravnika. Razloženo bo, da bo v pogovoru med zdravnikom in bolnico določeno ustrezno nadaljnje ukrepanje glede na oceno razmerja med koristjo in tveganjem za posamezen primer.

Dodatno se je treba s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti o vprašalniku o spremljanju nosečnosti, ki bo vseboval podrobnosti o izpostavitvi med nosečnostjo, času in odmerku, trajanju zdravljenja pred in med nosečnostjo, sočasno uporabljenih zdravil, znanih tveganjih za teratogenost in vsemi podrobnostmi o kongenitalnih malformacijah.

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ZUNANJA OVOJNINA****1. IME ZDRAVILA**

CellCept 250 mg trde kapsule  
mofetilmikofenolat

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena kapsula vsebuje 250 mg mofetilmikofenolata.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

100 trdih kapsul  
300 trdih kapsul

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo  
Za peroralno uporabo

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

S kapsulami ravnajte previdno  
Kapsul ne odpirajte in ne drobite ter se izogibajte vdihavanju ali neposrednemu stiku praška s kožo

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C  
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/96/005/001 100 trdih kapsul  
EU/1/96/005/003 300 trdih kapsul

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Številka serije

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

cellcept 250 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ZUNANJA OVOJNINA ZA SKUPNO PAKIRANJE (VKLJUČNO Z MODRIM OKENCEM)**

**1. IME ZDRAVILA**

CellCept 250 mg trde kapsule  
mofetilmikofenolat

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena kapsula vsebuje 250 mg mofetilmikofenolata.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Skupno pakiranje: 300 (3 škatle po 100) trdih kapsul

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo  
Za peroralno uporabo

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

S kapsulami ravnajte previdno  
Kapsul ne odpirajte in ne drobite ter se izogibajte vdihavanju ali neposrednemu stiku praška s kožo

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C  
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago



**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/96/005/007

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Številka serije

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

cellcept 250 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****VMESNA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (BREZ MODREGA OKENCA)****1. IME ZDRAVILA**

CellCept 250 mg trde kapsule  
mofetilmikofenolat

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena kapsula vsebuje 250 mg mofetilmikofenolata.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

100 trdih kapsul. Sestavnih delov skupnega pakiranja ni mogoče prodajati posebej

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo  
Za peroralno uporabo

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

S kapsulami ravnajte previdno  
Kapsul ne odpirajte in ne drobite ter se izogibajte vdihavanju ali neposrednemu stiku praška s kožo

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C  
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/96/005/007

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Številka serije

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

cellcept 250 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI  
DVOJNEM TRAKU**

**PRETISNI OMOT**

**1. IME ZDRAVILA**

CellCept 250 mg kapsule  
mofetilmikofenolat

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Roche Registration GmbH

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ZUNANJA OVOJNINA****1. IME ZDRAVILA**

CellCept 500 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje  
mofetilmikofenolat

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena viala vsebuje 500 mg mofetilmikofenolata (v obliki klorida).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi so polisorbat 80, citronska kislina, klorovodikova kislina in natrijev klorid.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje  
4 viale

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo  
Samo za intravensko infuzijo  
Pred uporabo rekonstituirajte in razredčite

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

Izogibajte se neposrednemu stiku raztopine za infundiranje s kožo

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do  
Rok uporabnosti po rekonstituciji: 3 ure

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/96/005/005

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Številka serije

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

**NALEPKA NA VIALI**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

CellCept 500 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje  
mofetilmikofenolat  
Samo za intravensko infuzijo

**2. POSTOPEK UPORABE**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

**6. DRUGI PODATKI**

## PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

### ZUNANJA OVOJNINA

#### 1. IME ZDRAVILA

CellCept 1 g/5 ml prašek za peroralno suspenzijo  
mofetilmikofenolat

#### 2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena steklenica vsebuje 35 g mofetilmikofenolata v 110 g praška za peroralno suspenzijo.  
5 ml pripravljene suspenzije vsebuje 1 g mofetilmikofenolata.  
Uporabni volumen pripravljene suspenzije je 160 - 165 ml.

#### 3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Med pomožnimi snovmi sta tudi aspartam (E951) in metilparahidroksibenzoat (E218).

#### 4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za peroralno suspenzijo

1 steklenica, 1 nastavek za steklenico in 2 peroralna razdelilnika

#### 5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo  
Za peroralno uporabo po pripravi

Pred uporabo steklenico dobro pretresite

**Priporočljivo je, da suspenzijo pred izdajo zdravila bolniku pripravi farmacevt**

#### 6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom

#### 7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Praška pred pripravo suspenzije ne vdihavajte ter se izogibajte stiku praška s kožo  
Izogibajte se neposrednemu stiku pripravljene suspenzije s kožo

#### 8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do  
Rok uporabnosti po pripravi: 2 meseca



**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/96/005/006

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Številka serije

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI**

cellcept 1 g/5 ml

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAVEDENI NA STIČNI OVOJNINI**

**NALEPKA NA STEKLENICI**

**1. IME ZDRAVILA**

CellCept 1 g/5 ml prašek za peroralno suspenzijo  
mofetilmikofenolat

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena steklenica vsebuje 35 g mofetilmikofenolata v 110 g praška za peroralno suspenzijo.  
5 ml pripravljene suspenzije vsebuje 1 g mofetilmikofenolata.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Med pomožnimi snovmi sta tudi aspartam (E951) in metilparahidroksibenzoat (E218).

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

prašek za peroralno suspenzijo

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo  
Za peroralno uporabo po pripravi

Pred uporabo steklenico dobro pretresite

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

Praška pred pripravo suspenzije ne vdihavajte ter se izogibajte stiku praška s kožo  
Izogibajte se neposrednemu stiku pripravljene suspenzije s kožo

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do  
Rok uporabnosti po pripravi: 2 meseca  
Uporabiti pred

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/96/005/006

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Številka serije

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ZUNANJA OVOJNINA****1. IME ZDRAVILA**

CellCept 500 mg filmsko obložene tablete  
mofetilmikofenolat

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 500 mg mofetilmikofenolata.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

50 tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo  
za peroralno uporabo  
Tablet ne drobite

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

S tabletami ravnajte previdno

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C  
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/96/005/002

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Številka serije

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

cellcept 500 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ZUNANJA OVOJNINA ZA SKUPNA PAKIRANJA (VKLJUČNO Z MODRIM OKENCEM)****1. IME ZDRAVILA**

CellCept 500 mg filmsko obložene tablete  
mofetilmikofenolat

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 500 mg mofetilmikofenolata.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Skupno pakiranje: 150 (3 škatle po 50) filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo  
za peroralno uporabo  
Tablet ne drobite

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

S tabletami ravnajte previdno

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C  
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/96/005/004

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Številka serije

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

cellcept 500 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**VMESNA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (BREZ MODREGA OKENCA)**

**1. IME ZDRAVILA**

CellCept 500 mg filmsko obložene tablete  
mofetilmikofenolat

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 500 mg mofetilmikofenolata.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

50 filmsko obloženih tablet. Sestavnih delov skupnega pakiranja ni mogoče prodajati posebej

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo  
za peroralno uporabo  
Tablet ne drobite

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

S tabletami ravnajte previdno

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C  
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago



**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/96/005/004

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Številka serije

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

cellcept 500 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI  
DVOJNEM TRAKU**

**PRETISNI OMOT**

**1. IME ZDRAVILA**

CellCept 500 mg tablete  
mofetilmikofenolat

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Roche Registration GmbH

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### CellCept 250 mg trde kapsule mofetilmikofenolat

#### **Pred začetkom uporabe natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo CellCept in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo CellCept
3. Kako jemati zdravilo CellCept
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila CellCept
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo CellCept in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo CellCept vsebuje mofetilmikofenolat.

- Spada v skupino zdravil za zaviranje imunske odzivnosti.

Zdravilo CellCept prepreči, da bi vaše telo zavrnilo presadek.

- Presadek je lahko ledvični, srčni ali jetrni.

Zdravilo CellCept je treba uporabljati skupaj z drugimi zdravili, kot so:

- ciklosporin in kortikosteroidi.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo CellCept**

##### **OPOZORILO**

Mikofenolat povzroča prirojene okvare in spontani splav. Če ste bolnica, ki bi lahko zanosila, morate pred začetkom zdravljenja zagotoviti negativen test nosečnosti in slediti nasvetom za kontracepcijo, ki vam jih je dal vaš zdravnik.

Zdravnik se bo z vami pogovoril in vam dal pisna navodila, zlasti o učinkih mofetilmikofenolata na nerojene otroke. Informacije si pozorno preberite in sledite navodilom.

Če teh navodil ne boste popolnoma razumeli, se posvetujte z zdravnikom, da vam jih bo ponovno razložil, preden boste vzeli mofetilmikofenolat. Glejte tudi dodatne informacije v tem poglavju pod "Opozorila in previdnostni ukrepi" in "Nosečnost in dojenje".

##### **Ne jemljite zdravila CellCept:**

- če ste alergični na mofetilmikofenolat, mikofenolno kislino ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če ste bolnica, ki bi lahko bila noseča, in pred prvim predpisanim receptom nimate potrjenega negativnega testa nosečnosti, saj lahko mofetilmikofenolat povzroči prirojene okvare in spontani splav,
- če ste noseči, načrtujete nosečnost ali menite, da bi lahko bili noseči,
- če ne uporabljate učinkovite kontracepcije (glejte Nosečnost, kontracepcija in dojenje),
- če dojite.

Ne jemljite tega zdravila, če kar koli izmed naštetega velja za vas. Če ste negotovi glede jemanja zdravila CellCept, se pred tem pogovorite z zdravnikom ali farmacevtom.

### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Nemudoma se pogovorite z zdravnikom, preden se začnete zdraviti z zdravilom CellCept:

- če ste starejši od 65 let, saj imate morda povečano tveganje za razvoj neželenih dogodkov, kot so določene virusne okužbe, krvavitve v prebavilih in pljučni edem, v primerjavi z mlajšimi bolniki,
- če opazite znake okužbe, kot sta povišana telesna temperatura ali vneta grlo,
- če imate kakršne koli nepričakovane podplutbe ali krvavitve,
- če ste kdaj imeli težave s prebavili, kot je rana na želodcu,
- če nameravate zanositi ali zanosite v času, ko vi ali vaš partner jemlje zdravilo CellCept,
- če imate dedno pomanjkanje encimov, kot sta Lesch-Nyhanov in Kelley-Seegmillerjev sindrom.

Če kar koli izmed naštetega velja za vas (ali ste negotovi), se nemudoma pogovorite z zdravnikom, preden se začnete zdraviti z zdravilom CellCept.

### **Učinek sončne svetlobe**

Zdravilo CellCept zmanjša obrambno sposobnost vašega organizma. Posledično obstaja zvečana možnost nastanka kožnega raka. Omejite izpostavljenost sončni svetlobi in UV-žarkom. To storite tako, da:

- uporabljate zaščitna oblačila, ki pokrijejo tudi vašo glavo, vrat, roke in noge,
- uporabljate sončne kreme z visokim zaščitnim faktorjem.

### **Otroci**

Tega zdravila ne dajajte otrokom, mlajšim od 2 let, ker na podlagi omejenih podatkov o varnosti in učinkovitosti za to starostno skupino ni mogoče dati priporočil za odmerjanje.

### **Druga zdravila in zdravilo CellCept**

Povejte zdravniku ali farmacevtu, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katero koli drugo zdravilo. To vključuje zdravila, ki ste jih dobili brez recepta, kot so rastlinski pripravki. Zdravilo CellCept namreč lahko vpliva na delovanje nekaterih drugih zdravil. Prav tako lahko druga zdravila vplivajo na delovanje zdravila CellCept.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom CellCept obvezno povejte zdravniku ali farmacevtu, če jemljete katero koli izmed naslednjih zdravil:

- azatioprin ali druga zdravila, ki zavirajo imunski sistem – uporabljajo se po presaditveni operaciji,
- holestiramin – uporablja se za zdravljenje visokega holesterola,
- rifampicin – antibiotik, ki se uporablja za preprečevanje in zdravljenje okužb, kot je tuberkuloza,
- antacidi ali zaviralci protonske črpalke – uporabljajo se pri težavah s kislino v želodcu, kot je dispepsija,
- fosfatni vezalci – jemljejo jih ljudje s kronično ledvično odpovedjo, da zmanjšajo količino fosfatov, ki se absorbirajo v kri,
- antibiotiki – uporabljajo se za zdravljenje bakterijskih okužb,
- izavukonazol – uporablja se za zdravljenje glivičnih okužb,
- telmisartan – uporablja se za zdravljenje visokega krvnega tlaka.

### **Cepiva**

Če se morate cepiti (z živim cepivom), medtem ko jemljete zdravilo CellCept, se prej pogovorite z zdravnikom ali farmacevtom. Vaš zdravnik vam bo svetoval, katera cepiva lahko prejmete.

Med zdravljenjem in vsaj še 6 tednov po končanem zdravljenju z zdravilom CellCept ne smete darovati krvi. Bolniki med zdravljenjem in vsaj še 90 dni po končanem zdravljenju z zdravilom CellCept ne smete darovati sperme.

## **Zdravilo CellCept skupaj s hrano in pijačo**

Jemanje skupaj s hrano in pijačo nima učinka na zdravljenje z zdravilom CellCept.

## **Kontracepcija pri bolnicah, ki jemljejo zdravilo CellCept**

Če ste bolnica, ki bi lahko zanosila, morate med zdravljenjem z zdravilom CellCept uporabljati učinkovito kontracepcijsko zaščito, in sicer:

- preden boste začeli jemati zdravilo CellCept,
- ves čas zdravljenja z zdravilom CellCept,
- 6 tednov po prenehanju jemanja zdravila CellCept.

Z zdravnikom se pogovorite o izbiri kontracepcije, ki je za vas najbolj primerna. Ta bo odvisna od vaše individualne situacije. Priporočljivi sta dve obliki kontracepcije, ker to zmanjša tveganje nenamerne nosečnosti. **Čim prej se posvetujte z zdravnikom, če menite, da vaša kontracepcija morda ni bila učinkovita oziroma če ste pozabili vzeti kontracepcijsko tableto.**

Zanositi ne morete, če kar koli izmed naslednjega velja za vas:

- ste v postmenopavzi, torej stari vsaj 50 let in ste imeli zadnjo menstruacijo pred več kot 1 letom (če menstruacije niste imeli, ker ste se zdravili zaradi raka, še vedno obstaja možnost, da zanosite);
- so vam z operacijo odstranili jajcevoda in oba jajčnika (bilateralna salpingo-ooforektomija);
- so vam z operacijo odstranili maternico (uterus) – histerektomija;
- vaši jajčniki ne delujejo več (prezgodnja okvara jajčnikov, ki jo je potrdil specialist ginekolog);
- ste se rodili z eno od naslednjih redkih stanj, zaradi katerih nosečnost ni mogoča: genotip XY, Turnerjev sindrom ali agenezija maternice;
- ste otrok ali najstnica, ki še ni dobila prve menstruacije.

## **Kontracepcija pri moških, ki jemljejo zdravilo CellCept**

Razpoložljivi podatki ne kažejo na povečano tveganje za okvare ali splav, če mofetilmikofenolat uporablja oče. Vendar tveganja ni mogoče popolnoma izključiti. Kot previdnostni ukrep je za vas ali vašo partnerko priporočljivo, da med zdravljenjem in 90 dni po končanem zdravljenju uporabljate/uporablja zanesljivo obliko kontracepcije.

Če nameravate imeti otroka, se pogovorite z zdravnikom o možnih tveganjih in drugih možnih zdravljenjih.

## **Nosečnost in dojenje**

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete nosečnost, se pred jemanjem tega zdravila posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Zdravnik se bo z vami pogovoril o tveganjih v primeru nosečnosti in drugih zdravilih, ki jih lahko jemljete za preprečitev zavrnitve vašega presadka, če:

- nameravate zanositi;
- vam je ali menite, da bi vam lahko izostala menstruacija, imate neobičajno menstrualno krvavitev ali sumite, da ste noseči;
- imate spolne odnose brez uporabe učinkovitih metod kontracepcije.

Če med zdravljenjem z mofetilmikofenolatom zanosite, morate nemudoma obvestiti zdravnika. Vendar pa do obiska zdravnika nadaljujte z jemanjem zdravila CellCept.

## **Nosečnost**

Mikofenolat zelo pogosto povzroči spontani splav (50 %) in hude prirojene napake (23-27 %) pri nerojenih otrocih. Okvare ob rojstvu, o katerih so poročali, vključujejo nepravilnosti ušes, oči, obraza (razcep ustnice ali neba), razvoja prstov, srca, požiralnika (cevi, ki povezuje žrelo z želodcem), ledvic in živčnega sistema (na primer spino bifido (kjer kosti hrbtenice niso pravilno razvite)). Vašega otroka bi lahko prizadela ena ali več od navedenih nepravilnosti.

Če ste bolnica, ki bi lahko zanosila, morate pred začetkom zdravljenja zagotoviti negativen test nosečnosti in upoštevati nasvete za kontracepcijo, ki vam jih da vaš zdravnik. Zdravnik lahko zahteva več kot en test, da se pred začetkom zdravljenja zagotovi, da niste noseči.

## **Dojenje**

Ne jemljite zdravila CellCept, če dojite. Manjše količine zdravila namreč lahko prehajajo v materino mleko.

## **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Zdravilo CellCept ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje, upravljanja z orodji ali upravljanja strojev. Če ste zaspani, omotični ali zmedeni, se pogovorite z zdravnikom ali medicinsko sestro; ne vozite in ne uporabljate nobenega orodja ali strojev, dokler se ne počutite bolje.

## **Zdravilo CellCept vsebuje natrij**

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na kapsulo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

## **3. Kako jemati zdravilo CellCept**

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

### **Koliko zdravila vzeti**

Količina, ki jo vzamete, je odvisna od tipa presadka, ki ga imate. Običajni odmerki so prikazani spodaj. Z zdravljenjem boste nadaljevali toliko časa, kolikor bo potrebno za preprečitev zavrnitve vašega presadka.

### **Presaditev ledvic**

Odrasli

- Prvi odmerek prejmete v 3 dneh po presaditvenem posegu.
- Dnevni odmerek je 8 kapsul (2 g zdravila), razdeljenih na 2 posamezna odmerka.
- Vzemite 4 kapsule zjutraj in 4 kapsule zvečer.

Otroci (stari od 2 do 18 let)

- Dani odmerek bo odvisen od velikosti otroka.
- Zdravnik bo določil najbolj ustrezen odmerek glede na višino in telesno maso otroka (telesna površina, izmerjena v kvadratnih metrih oziroma »m<sup>2</sup>«). Priporočeni odmerek je 600 mg/m<sup>2</sup> dvakrat na dan.

### **Presaditev srca**

Odrasli

- Prvi odmerek prejmete v 5 dneh po presaditvenem posegu.
- Dnevni odmerek je 12 kapsul (3 g zdravila), razdeljenih na 2 posamezna odmerka.
- Vzemite 6 kapsul zjutraj in 6 kapsul zvečer.

Otroci

- Podatki o uporabi zdravila CellCept pri otrocih s srčnim presadkom niso na voljo.

### **Presaditev jeter**

Odrasli

- Prvi peroralni odmerek zdravila CellCept boste prejeli vsaj 4 dni po presaditvenem posegu in takoj, ko boste zdravila lahko jemali peroralno.
- Dnevni odmerek je 12 kapsul (3 g zdravila), razdeljenih na 2 posamezna odmerka.
- Vzemite 6 kapsul zjutraj in 6 kapsul zvečer.

Otroci

- Podatki o uporabi zdravila CellCept pri otrocih z jetrnim presadkom niso na voljo.

### **Jemanje zdravila**

Pogoltnite cele kapsule s kozarcem vode.

- Kapsul ne smete lomiti ali drobiti.
- Ne zaužijte kapsul, ki so odprte ali poškodovane.

Bodite previdni, da prašek, ki ga vsebujejo poškodovane kapsule, ne pride v oči ali usta.

- Če se to zgodi, oči sperite z zadostno količino vode.

Bodite previdni, da prašek, ki ga vsebujejo poškodovane kapsule, ne pride v stik s kožo.

- Če se to zgodi, površino temeljito sperite z milom in vodo.

#### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila CellCept, kot bi smeli**

Če ste vzeli večji odmerek zdravila CellCept, kot bi smeli, takoj obvestite zdravnika ali pojdite v bolnišnico. Če nekdo drug po nesreči zaužije vaše zdravilo, naj stori enako. S seboj vzemite škatlo zdravila.

#### **Če ste pozabili vzeti zdravilo CellCept**

Če ste pozabili vzeti zdravilo, ga vzemite takoj, ko se spomnite. Nato nadaljujte z jemanjem kot običajno. Ne vzemite dvojnega odmerka, da bi nadomestili pozabljeni odmerek.

#### **Če ste prenehali jemati zdravilo CellCept**

Ne prenehajte jemati zdravila CellCept, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom. Če prenehate z zdravljenjem, lahko povečate možnost zavrnitve vašega presadka.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi tega zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila lahko tudi zdravilo CellCept povzroča neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

#### **Takoj obvestite zdravnika, če opazite katerega koli od naslednjih resnih neželenih učinkov – morda boste potrebovali nujno medicinsko pomoč:**

- imate znake okužbe, kot sta povišana telesna temperatura ali vneto grlo,
- imate nepričakovane podplutbe ali krvavitve,
- imate izpuščaje, otekel obraz, ustnice, jezik ali vrat ter težave z dihanjem – lahko imate resno alergijsko reakcijo na zdravilo (kot je anafilaksa, angioedem).

#### **Običajne težave**

Pogostejše težave so driska, zmanjšano število belih ali rdečih krvničk v krvi, okužbe in bruhanje. Vaš zdravnik bo izvajal redne preiskave krvi, da bo preverjal spremembe v:

- številu krvnih celic ali znake okužb.

Nekatere neželene učinke imajo otroci pogosteje kot odrasli. Ti vključujejo drisko, okužbe ter zmanjšano število belih in rdečih krvnih celic.

#### **Zaščita pred okužbami**

Zdravilo CellCept zmanjša obrambno sposobnost vašega organizma in s tem prepreči zavrnitev presadka. Posledično se vaš organizem ne bo sposoben ubraniti okužb, kot bi se sicer. To pomeni, da se lahko okužite pogosteje kot ponavadi. Pogostejše so okužbe možganov, kože, ust, želodca in črevesja, pljuč ter sečil.

#### **Rak limfatičnega sistema in kožni rak**

Kot se lahko zgodi pri bolnikih, ki jemljejo takšno vrsto zdravil (zdravila za zaviranje imunske odzivnosti), se je pri zelo majhnem številu bolnikov, ki so jemali zdravilo CellCept, pojavil rak limfatičnih tkiv in kože.

#### **Glavni neželeni učinki**

Pojavijo se lahko splošni neželeni učinki, ki se nanašajo na telo kot celoto. Ti vključujejo resne alergijske reakcije (kot sta anafilaksa, angioedem), povišano telesno temperaturo, utrujenost, motnje spanca, bolečine (bolečino v želodcu, bolečino v prsih, bolečino v sklepah ali mišicah), glavobol, gripi podobne simptome in otekline.



Drugi neželeni učinki lahko vključujejo:

**Težave s kožo**, kot so:

- akne, herpes simpleks, pasasti izpuščaj, rast kože, izguba las, izpuščaj, srbenje.

**Težave s sečili**, kot so:

- kri v urinu.

**Težave s prebavili in usti**, kot so:

- otekanje dlesni in razjede v ustih,
- vnetje trebušne slinavke, debelega črevesa ali želodca,
- bolezn prebavil, vključno s krvavitvami,
- bolezn jeter,
- driska, zaprtje, slabost (navzea), dispepsija, izguba teka, napenjanje.

**Težave z živčevjem**, kot so:

- omotičnost, dremavost ali otopelost,
- tremor, mišični krči, konvulzije,
- občutek strahu ali depresije, spremembe v razpoloženju ali načinu mišljenja.

**Težave s srcem in krvnimi žilami**, kot so:

- spremembe krvnega tlaka, pospešen srčni utrip, razširitev krvnih žil.

**Težave z dihali**, kot so:

- pljučnica, bronhitis,
- kratka sapa, kašelj, ki sta lahko posledici bronhiektazije (stanja, pri katerem so dihalne poti v pljučih nenormalno razširjene) ali pljučne fibroze (brazgotinjenje pljuč). Pogovorite se z zdravnikom, če kašelj ali kratka sapa vztraja,
- tekočina v pljučih ali prsih,
- težave s sinusi.

**Druge težave**, kot so:

- izguba telesne mase, protin, visok krvni sladkor, krvavitve, modrice.

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila CellCept**

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli poleg oznake Uporabno do.
- Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
- Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje zdravilo CellCept

- Učinkovina je mofetilmikofenolat.

Ena kapsula vsebuje 250 mg mofetilmikofenolata.

- Druge sestavine zdravila (pomožne snovi) so:

- CellCept kapsule: predgeliran koruzni škrob, premrežen natrijev karmelozat, povidon (K90), magnezijev stearat;
- ovojnica kapsule: želatina, indigotin (E132), rumeni železov oksid (E172), rdeči železov oksid (E172), titanov dioksid (E171), črni železov oksid (E172), kalijev hidroksid, šelak.

### Izgled zdravila CellCept in vsebina pakiranja

- CellCept kapsule so ovalne oblike, en del kapsule je modre, drugi del pa rjave barve. Natisnjen imajo črni napis "CellCept 250" na pokrovčku kapsule in "Roche" na telesu kapsule.
- Na voljo so v škatli s 100 in 300 kapsulami (oboje v pretisnem omotu z 10 kapsulami) ali v skupnih pakiranjih s 300 (3 škatle po 100) kapsulami. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Nemčija

### Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

#### België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.

Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

#### Lietuva

UAB "Roche Lietuva"

Tel: +370 5 2546799

#### България

Рош България ЕООД

Тел: +359 2 818 44 44

#### Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

#### Česká republika

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

#### Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 - 1 279 4500

#### Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S

Tlf: +45 - 36 39 99 99

#### Malta

(See Ireland)

#### Deutschland

Roche Pharma AG

Tel: +49 (0) 7624 140

#### Nederland

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

#### Eesti

Roche Eesti OÜ

Tel: + 372 - 6 177 380

#### Norge

Roche Norge AS

Tlf: +47 - 22 78 90 00

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano**

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>

## Navodilo za uporabo

### CellCept 500 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje mofetilmikofenolat

#### **Pred začetkom uporabe natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo CellCept in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo CellCept
3. Kako jemati zdravilo CellCept
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila CellCept
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije
7. Priprava zdravila

#### **1. Kaj je zdravilo CellCept in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo CellCept vsebuje mofetilmikofenolat.

- Spada v skupino zdravil za zaviranje imunske odzivnosti.

Zdravilo CellCept prepreči, da bi vaše telo zavrnilo presadek.

- Presadek je lahko ledvični ali jetrni.

Zdravilo CellCept je treba uporabljati skupaj z drugimi zdravili, kot so:

- ciklosporin in kortikosteroidi.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo CellCept**

##### **OPOZORILO**

Mikofenolat povzroča prirojene okvare in spontani splav. Če ste bolnica, ki bi lahko zanosila, morate pred začetkom zdravljenja zagotoviti negativen test nosečnosti in slediti nasvetom za kontracepcijo, ki vam jih je dal vaš zdravnik.

Zdravnik se bo z vami pogovoril in vam dal pisna navodila, zlasti o učinkih mofetilmikofenolata na nerojene otroke. Informacije si pozorno preberite in sledite navodilom.

Če teh navodil ne boste popolnoma razumeli, se posvetujte z zdravnikom, da vam jih bo ponovno razložil, preden boste vzeli mofetilmikofenolat. Glejte tudi dodatne informacije v tem poglavju pod "Opozorila in previdnostni ukrepi" in "Nosečnost in dojenje".

##### **Ne jemljite zdravila CellCept:**

- če ste alergični na mofetilmikofenolat, mikofenolno kislino, polisorbitat 80 ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če ste bolnica, ki bi lahko bila noseča, in pred prvim predpisanim receptom nimate potrjenega negativnega testa nosečnosti, saj lahko mofetilmikofenolat povzroči prirojene okvare in spontani splav,
- če ste noseči, načrtujete nosečnost ali menite, da bi lahko bili noseči,
- če ne uporabljate učinkovite kontracepcije (glejte Nosečnost, kontracepcija in dojenje),
- če dojite.

Ne jemljite tega zdravila, če kar koli izmed naštetega velja za vas. Če ste negotovi glede jemanja zdravila CellCept, se pred tem pogovorite z zdravnikom ali medicinsko sestro.

### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Nemudoma se pogovorite z zdravnikom ali medicinsko sestro, preden se začnete zdraviti z zdravilom CellCept:

- če ste starejši od 65 let, saj imate morda povečano tveganje za razvoj neželenih dogodkov, kot so določene virusne okužbe, krvavitve v prebavilih in pljučni edem, v primerjavi z mlajšimi bolniki,
- če opazite znake okužbe, kot sta povišana telesna temperatura ali vneta grlo,
- če imate kakršne koli nepričakovane podplutbe ali krvavitve,
- če ste kdaj imeli težave s prebavili, kot je rana na želodcu,
- če nameravate zanositi ali zanosite v času, ko vi ali vaš partner jemlje zdravilo CellCept,
- če imate dedno pomanjkanje encimov, kot sta Lesch-Nyhanov in Kelley-Seegmillerjev sindrom.

Če kar koli izmed naštetega velja za vas (ali ste negotovi), se nemudoma pogovorite z zdravnikom ali medicinsko sestro, preden se začnete zdraviti z zdravilom CellCept.

### **Učinek sončne svetlobe**

Zdravilo CellCept zmanjša obrambno sposobnost vašega organizma. Posledično obstaja zvečana možnost nastanka kožnega raka. Omejite izpostavljenost sončni svetlobi in UV-žarkom. To storite tako, da:

- uporabljate zaščitna oblačila, ki pokrijejo tudi vašo glavo, vrat, roke in noge,
- uporabljate sončne kreme z visokim zaščitnim faktorjem.

### **Otroci**

Tega zdravila ne dajajte otrokom ker na podlagi omejenih podatkov o varnosti in učinkovitosti za to starostno skupino ni mogoče dati priporočil za odmerjanje.

### **Druga zdravila in zdravilo CellCept**

Povejte zdravniku ali medicinski sestri, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katero koli drugo zdravilo. To vključuje zdravila, ki ste jih dobili brez recepta, kot so rastlinski pripravki. Zdravilo CellCept namreč lahko vpliva na delovanje nekaterih drugih zdravil. Prav tako lahko druga zdravila vplivajo na delovanje zdravila CellCept.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom CellCept obvezno povejte zdravniku ali medicinski sestri, če jemljete katero koli izmed naslednjih zdravil:

- azatioprin ali druga zdravila, ki zavirajo imunski sistem – uporabljajo se po presaditveni operaciji,
- holestiramin – uporablja se za zdravljenje visokega holesterola,
- rifampicin – antibiotik, ki se uporablja za preprečevanje in zdravljenje okužb, kot je tuberkuloza,
- fosfatni vezalci – jemljejo jih ljudje s kronično ledvično odpovedjo, da zmanjšajo količino fosfatov, ki se absorbirajo v kri,
- antibiotiki – uporabljajo se za zdravljenje bakterijskih okužb,
- izavukonazol – uporablja se za zdravljenje glivičnih okužb,
- telmisartan – uporablja se za zdravljenje visokega krvnega tlaka.

### **Cepiva**

Če se morate cepiti (z živim cepivom), medtem ko jemljete zdravilo CellCept, se prej pogovorite z zdravnikom ali farmacevtom. Vaš zdravnik vam bo svetoval, katera cepiva lahko prejmete.

Med zdravljenjem in vsaj še 6 tednov po končanem zdravljenju z zdravilom CellCept ne smete darovati krvi. Bolniki med zdravljenjem in vsaj še 90 dni po končanem zdravljenju z zdravilom CellCept ne smete darovati sperme.

### **Kontracepcija pri bolnicah, ki jemljejo zdravilo CellCept**

Če ste bolnica, ki bi lahko zanosila, morate med zdravljenjem z zdravilom CellCept uporabljati učinkovito kontracepcijsko zaščito, in sicer:

- preden boste začeli jemati zdravilo CellCept,
- ves čas zdravljenja z zdravilom CellCept,
- 6 tednov po prenehanju jemanja zdravila CellCept.

Z zdravnikom se pogovorite o izbiri kontracepcije, ki je za vas najbolj primerna. Ta bo odvisna od vaše individualne situacije. Priporočljivi sta dve obliki kontracepcije, ker to zmanjša tveganje nenamerne nosečnosti. **Čim prej se posvetujte z zdravnikom, če menite, da vaša kontracepcija morda ni bila učinkovita oziroma če ste pozabili vzeti kontracepcijsko tableto.**

Zanositi ne morete, če kar koli izmed naslednjega velja za vas:

- ste v postmenopavzi, torej stari vsaj 50 let in ste imeli zadnjo menstruacijo pred več kot 1 letom (če menstruacije niste imeli, ker ste se zdravili zaradi raka, še vedno obstaja možnost, da zanosite);
- so vam z operacijo odstranili jajcevoda in oba jajčnika (bilateralna salpingo-ooforektomija);
- so vam z operacijo odstranili maternico (uterus) – histerektomija;
- vaši jajčniki ne delujejo več (prezgodnja okvara jajčnikov, ki jo je potrdil specialist ginekolog);
- ste se rodili z eno od naslednjih redkih stanj, zaradi katerih nosečnost ni mogoča: genotip XY, Turnerjev sindrom ali agenezija maternice;
- ste otrok ali najstnica, ki še ni dobila prve menstruacije.

### **Kontracepcija pri moških, ki jemljejo zdravilo CellCept**

Razpoložljivi podatki ne kažejo na povečano tveganje za okvare ali splav, če mofetilmikofenolat uporablja oče. Vendar tveganja ni mogoče popolnoma izključiti. Kot previdnostni ukrep je za vas ali vašo partnerko priporočljivo, da med zdravljenjem in 90 dni po končanem zdravljenju uporabljate/uporablja zanesljivo obliko kontracepcije.

Če nameravate imeti otroka, se pogovorite z zdravnikom o možnih tveganjih in drugih možnih zdravljenjih.

### **Nosečnost in dojenje**

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete nosečnost, se pred jemanjem tega zdravila posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Zdravnik se bo z vami pogovoril o tveganjih v primeru nosečnosti in drugih zdravilih, ki jih lahko jemljete za preprečitev zavrnitve vašega presadka, če:

- nameravate zanositi;
- vam je ali menite, da bi vam lahko izostala menstruacija, imate neobičajno menstrualno krvavitev ali sumite, da ste noseči;
- imate spolne odnose brez uporabe učinkovitih metod kontracepcije.

Če med zdravljenjem z mofetilmikofenolatom zanosite, morate nemudoma obvestiti zdravnika. Vendar pa do obiska zdravnika nadaljujte z jemanjem zdravila CellCept.

### **Nosečnost**

Mikofenolat zelo pogosto povzroči spontani splav (50 %) in hude prirojene napake (23-27 %) pri nerojenih otrocih. Okvare ob rojstvu, o katerih so poročali, vključujejo nepravilnosti ušes, oči, obraza (razcep ustnice ali neba), razvoja prstov, srca, požiralnika (cevi, ki povezuje žrelo z želodcem), ledvic in živčnega sistema (na primer spino bifido (kjer kosti hrbtenice niso pravilno razvite)). Vašega otroka bi lahko prizadela ena ali več od navedenih nepravilnosti.

Če ste bolnica, ki bi lahko zanosila, morate pred začetkom zdravljenja zagotoviti negativen test nosečnosti in upoštevati nasvete za kontracepcijo, ki vam jih da vaš zdravnik. Zdravnik lahko zahteva več kot en test, da se pred začetkom zdravljenja zagotovi, da niste noseči.

## **Dojenje**

Ne jemljite zdravila CellCept, če dojite. Manjše količine zdravila namreč lahko prehajajo v materino mleko.

## **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Zdravilo CellCept ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje, upravljanja z orodji ali upravljanja strojev. Če ste zaspani, omotični ali zmedeni, se pogovorite z zdravnikom ali medicinsko sestro; ne vozite in ne uporabljate nobenega orodja ali strojev, dokler se ne počutite bolje.

## **Zdravilo CellCept vsebuje natrij**

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

## **3. Kako boste prejeli zdravilo CellCept**

Zdravilo CellCept ponavadi daje zdravnik ali medicinska sestra v bolnišnici. Daje se kot počasna infuzija v žilo.

### **Koliko zdravila vzeti**

Količina, ki jo prejmete, je odvisna od tipa presadka, ki ga imate. Običajni odmerki so prikazani spodaj. Z zdravljenjem boste nadaljevali toliko časa, kolikor bo potrebno za preprečitev zavrnitve vašega presadka.

### **Presaditev ledvic**

Odrasli

- Prvi odmerek prejmete v 24 urah po presaditvenem posegu.
- Dnevni odmerek je 2 g zdravila, razdeljena na 2 posamezna odmerka.
- Dobili boste 1 g zjutraj in 1 g zvečer.

### **Presaditev jeter**

Odrasli

- Prvi odmerek boste prejeli čimprej po presaditvenem posegu.
- Zdravilo boste prejeli vsaj 4 dni.
- Dnevni odmerek je 2 g zdravila, razdeljena na 2 posamezna odmerka.
- Dobili boste 1 g zjutraj in 1 g zvečer.
- Ko boste lahko požirali, boste zdravilo prejeli peroralno.

### **Priprava zdravila**

Zdravilo je v obliki praška. Pred uporabo se mora zmešati z glukozo. Zdravnik ali medicinska sestra bosta pripravila zdravilo in vam ga dala. Sledila bosta navodilom, ki so zapisana v poglavju 7 »Priprava zdravila«.

### **Če ste prejeli večji odmerek zdravila CellCept, kot bi smeli**

Če mislite, da ste prejeli preveč zdravila, takoj obvestite zdravnika ali medicinsko sestro.

### **Če je bil odmerek zdravila CellCept izpuščen**

Če je bil odmerek zdravila CellCept izpuščen, vam ga bodo dali čimprej, ko bo to mogoče. Vaše zdravljenje se bo nadaljevalo po normalnem urniku.

### **Če prenehate jemati zdravilo CellCept**

Ne prenehajte zdravljenja z zdravilom CellCept, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom. Če prenehate z zdravljenjem, lahko povečate možnost zavrnitve vašega presadka.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi tega zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

#### 4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila lahko tudi zdravilo CellCept povzroča neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

**Takoj obvestite zdravnika, če opazite katerega koli od naslednjih resnih neželenih učinkov – morda boste potrebovali nujno medicinsko pomoč:**

- imate znake okužbe, kot sta povišana telesna temperatura ali vneto grlo,
- imate nepričakovane podplutbe ali krvavitve,
- imate izpuščaje, otekel obraz, ustnice, jezik ali vrat ter težave z dihanjem – lahko imate resno alergijsko reakcijo na zdravilo (kot je anafilaksa, angioedem).

#### **Običajne težave**

Pogostejše težave so driska, zmanjšano število belih ali rdečih krvničk v krvi, okužbe in bruhanje. Vaš zdravnik bo izvajal redne preiskave krvi, da bo preverjal spremembe v:

- številu krvnih celic ali znake okužb.

#### **Zaščita pred okužbami**

Zdravilo CellCept zmanjša obrambno sposobnost vašega organizma in s tem prepreči zavrnitev presadka. Posledično se vaš organizem ne bo sposoben ubraniti okužb, kot bi se sicer. To pomeni, da se lahko okužite pogosteje kot ponavadi. Pogostejše so okužbe možganov, kože, ust, želodca in črevesja, pljuč ter sečil.

#### **Rak limfatičnega sistema in kožni rak**

Kot se lahko zgodi pri bolnikih, ki jemljejo takšno vrsto zdravil (zdravila za zaviranje imunske odzivnosti), se je pri zelo majhnem številu bolnikov, ki so jemali zdravilo CellCept, pojavil rak limfatičnih tkiv in kože.

#### **Glavni neželeni učinki**

Pojavijo se lahko splošni neželeni učinki, ki se nanašajo na telo kot celoto. Ti vključujejo resne alergijske reakcije (kot sta anafilaksa, angioedem), povišano telesno temperaturo, utrujenost, motnje spanca, bolečine (bolečino v želodcu, bolečino v prsih, bolečino v sklepih ali mišicah), glavobol, gripi podobne simptome in otekline.

Drugi neželeni učinki lahko vključujejo:

**Težave s kožo**, kot so:

- akne, herpes simpleks, pasasti izpuščaj, rast kože, izguba las, izpuščaj, srbenje.

**Težave s sečili**, kot so:

- kri v urinu.

**Težave s prebavili in usti**, kot so:

- otekanje dlesni in razjede v ustih,
- vnetje trebušne slinavke, debelega črevesa ali želodca,
- boleznih prebavil, vključno s krvavitvami,
- boleznih jeter,
- driska, zaprtje, slabost (navzea), dispepsija, izguba teka, napenjanje.

**Težave z živčevjem**, kot so:

- dremavost ali otopelost,
- tremor, mišični krči, konvulzije,
- občutek strahu ali depresije, spremembe v razpoloženju ali načinu mišljenja.

**Težave s srcem in krvnimi žilami**, kot so:

- spremembe krvnega tlaka, krvni strdki, pospešen srčni utrip,
- bolečina, rdečica in zatekanje krvnih žil na mestu infuzije.



**Težave z dihali**, kot so:

- pljučnica, bronhitis,
- kratka sapa, kašelj, ki sta lahko posledici bronhiektazije (stanja, pri katerem so dihalne poti v pljučih nenormalno razširjene) ali pljučne fibroze (brazgotinjenje pljuč). Pogovorite se z zdravnikom, če kašelj ali kratka sapa vztraja,
- tekočina v pljučih ali prsih,
- težave s sinusi.

**Druge težave**, kot so:

- izguba telesne mase, protin, visok krvni sladkor, krvavitve, modrice.

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila CellCept**

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki vial poleg oznak Uporabno do in EXP.
- Prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje: shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
- Rekonstituirano raztopino in razredčeno raztopino: shranjujte med 15 °C in 30 °C.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo CellCept**

- Učinkovina je mofetilmikofenolat.
- Ena viala vsebuje 500 mg mofetilmikofenolata.
- Druge sestavine zdravila (pomožne snovi) so: polisorbit 80, citronska kislina, klorovodikova kislina, natrijev klorid.

### **Izgled zdravila CellCept in vsebina pakiranja**

- Zdravilo CellCept je na voljo kot bel do belkast prašek v 20 ml viali iz bistrega stekla tipa I s sivim zamaškom iz butilne gume, hermetično zaprte z aluminijastim pokrovom s plastično zaporko, ki se odstrani.
- Pripravljena raztopina je rahlo rumena.
- Na voljo je v pakiranju po 4 viale.

## **7. Priprava zdravila**

### **Postopek in pot uporabe**

Zdravilo CellCept 500 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje ne vsebuje konzervansov, zato mora priprava in razredčitev zdravila potekati aseptično.

Vsebino vial z zdravilom CellCept 500 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje je treba raztopiti s 14 ml intravenske infuzije 5-% glukoze. Za končno koncentracijo 6 mg/ml je treba raztopino še razredčiti z intravensko infuzijo 5-% glukoze. To pomeni, da za pripravo 1 g odmerka mofetilmikofenolata vsebino 2 raztopljenih vial (približno 2 x 15 ml) razredčimo še v 140 ml 5-% raztopine glukoze za intravensko infundiranje. Če raztopine za infundiranje ne pripravimo tik pred dajanjem, moramo z infundiranjem začeti v 3 urah po pripravi in razredčitvi zdravila.

Bodite previdni, da pripravljeno zdravilo ne pride v oči.

- Če se to zgodi, oči sperite z zadostno količino vode.

Bodite previdni, da pripravljeno zdravilo ne pride v stik s kožo.

- Če se to zgodi, površino temeljito sperite z milom in vodo.

Zdravilo CellCept 500 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje je treba dati v obliki intravenske infuzije. Hitrost infuzije je treba uravnati tako, da boste infuzijo prejeli v 2 urah.

Intravenske raztopine zdravila CellCept nikoli ne smemo dati kot hitro ali bolusno intravensko injekcijo.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

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

### **Proizvajalec**

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

#### **България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

#### **Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

(See Ireland)

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

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

**Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano**

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>

## Navodilo za uporabo

### CellCept 1 g/5 ml prašek za peroralno suspenzijo mofetilmikofenolat

#### **Pred začetkom uporabe natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo CellCept in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo CellCept
3. Kako jemati zdravilo CellCept
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila CellCept
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije
7. Priprava zdravila

#### **1. Kaj je zdravilo CellCept in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo CellCept vsebuje mofetilmikofenolat.

- Spada v skupino zdravil za zaviranje imunske odzivnosti.

Zdravilo CellCept prepreči, da bi vaše telo zavrnilo presadek.

- Presadek je lahko ledvični, srčni ali jetrni.

Zdravilo CellCept je treba uporabljati skupaj z drugimi zdravili, kot so:

- ciklosporin in kortikosteroidi.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo CellCept**

##### **OPOZORILO**

Mikofenolat povzroča prirojene okvare in spontani splav. Če ste bolnica, ki bi lahko zanosila, morate pred začetkom zdravljenja zagotoviti negativen test nosečnosti in slediti nasvetom za kontracepcijo, ki vam jih je dal vaš zdravnik.

Zdravnik se bo z vami pogovoril in vam dal pisna navodila, zlasti o učinkih mofetilmikofenolata na nerojene otroke. Informacije si pozorno preberite in sledite navodilom.

Če teh navodil ne boste popolnoma razumeli, se posvetujte z zdravnikom, da vam jih bo ponovno razložil, preden boste vzeli mofetilmikofenolat. Glejte tudi dodatne informacije v tem poglavju pod "Opozorila in previdnostni ukrepi" in "Nosečnost in dojenje".

##### **Ne jemljite zdravila CellCept:**

- če ste alergični na mofetilmikofenolat, mikofenolno kislino ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če ste bolnica, ki bi lahko bila noseča, in pred prvim predpisanim receptom nimate potrjenega negativnega testa nosečnosti, saj lahko mofetilmikofenolat povzroči prirojene okvare in spontani splav,
- če ste noseči, načrtujete nosečnost ali menite, da bi lahko bili noseči,
- če ne uporabljate učinkovite kontracepcije (glejte Nosečnost, kontracepcija in dojenje),

- če dojite.

Ne jemljite tega zdravila, če kar koli izmed naštetega velja za vas. Če ste negotovi glede jemanja zdravila CellCept, se pred tem pogovorite z zdravnikom ali farmacevtom.

### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Nemudoma se pogovorite z zdravnikom, preden se začnete zdraviti z zdravilom CellCept:

- če ste starejši od 65 let, saj imate morda povečano tveganje za razvoj neželenih dogodkov, kot so določene virusne okužbe, krvavitve v prebavilih in pljučni edem, v primerjavi z mlajšimi bolniki,
- če opazite znake okužbe, kot sta povišana telesna temperatura ali vneta grlo,
- če imate kakršne koli nepričakovane podplutbe ali krvavitve,
- če ste kdaj imeli težave s prebavili, kot je rana na želodcu,
- če imate redko dedno motnjo metabolizma, imenovano »fenilketonurija«,
- če nameravate zanositi ali zanosite v času, ko vi ali vaš partner jemlje zdravilo CellCept,
- če imate dedno pomanjkanje encimov, kot sta Lesch-Nyhanov in Kelley-Seegmillerjev sindrom.

Če kar koli izmed naštetega velja za vas (ali ste negotovi), se nemudoma pogovorite z zdravnikom, preden se začnete zdraviti z zdravilom CellCept.

### **Učinek sončne svetlobe**

Zdravilo CellCept zmanjša obrambno sposobnost vašega organizma. Posledično obstaja zvečana možnost nastanka kožnega raka. Omejite izpostavljenost sončni svetlobi in UV-žarkom. To storite tako, da:

- uporabljate zaščitna oblačila, ki pokrijejo tudi vašo glavo, vrat, roke in noge,
- uporabljate sončne kreme z visokim zaščitnim faktorjem.

### **Otroci**

Tega zdravila ne dajajte otrokom, mlajšim od 2 let, ker na podlagi omejenih podatkov o varnosti in učinkovitosti za to starostno skupino ni mogoče dati priporočil za odmerjanje.

### **Druga zdravila in zdravilo CellCept**

Povejte zdravniku ali farmacevtu, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katero koli drugo zdravilo. To vključuje zdravila, ki ste jih dobili brez recepta, kot so rastlinski pripravki. Zdravilo CellCept namreč lahko vpliva na delovanje nekaterih drugih zdravil. Prav tako lahko druga zdravila vplivajo na delovanje zdravila CellCept.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom CellCept obvezno povejte zdravniku ali farmacevtu, če jemljete katero koli izmed naslednjih zdravil:

- azatioprin ali druga zdravila, ki zavirajo imunski sistem – uporabljajo se po presaditveni operaciji,
- holestiramin – uporablja se za zdravljenje visokega holesterola,
- rifampicin – antibiotik, ki se uporablja za preprečevanje in zdravljenje okužb, kot je tuberkuloza,
- antacidi ali zaviralci protonske črpalke – uporabljajo se pri težavah s kislino v želodcu, kot je dispepsija,
- fosfatni vezalci – jemljejo jih ljudje s kronično ledvično odpovedjo, da zmanjšajo količino fosfatov, ki se absorbirajo v kri,
- antibiotiki – uporabljajo se za zdravljenje bakterijskih okužb,
- izavukonazol – uporablja se za zdravljenje glivičnih okužb,
- telmisartan – uporablja se za zdravljenje visokega krvnega tlaka.

### **Cepiva**

Če se morate cepiti (z živim cepivom), medtem ko jemljete zdravilo CellCept, se prej pogovorite z zdravnikom ali farmacevtom. Vaš zdravnik vam bo svetoval, katera cepiva lahko prejmete.

Med zdravljenjem in vsaj še 6 tednov po končanem zdravljenju z zdravilom CellCept ne smete darovati krvi. Bolniki med zdravljenjem in vsaj še 90 dni po končanem zdravljenju z zdravilom CellCept ne smete darovati sperme.

### **Zdravilo CellCept skupaj s hrano in pijačo**

Jemanje skupaj s hrano in pijačo nima učinka na zdravljenje z zdravilom CellCept.

### **Kontracepcija pri bolnicah, ki jemljejo zdravilo CellCept**

Če ste bolnica, ki bi lahko zanosila, morate med zdravljenjem z zdravilom CellCept uporabljati učinkovito kontracepcijsko zaščito, in sicer:

- preden boste začeli jemati zdravilo CellCept,
- ves čas zdravljenja z zdravilom CellCept,
- 6 tednov po prenehanju jemanja zdravila CellCept.

Z zdravnikom se pogovorite o izbiri kontracepcije, ki je za vas najbolj primerna. Ta bo odvisna od vaše individualne situacije. Priporočljivi sta dve obliki kontracepcije, ker to zmanjša tveganje nenamerne nosečnosti. **Čim prej se posvetujte z zdravnikom, če menite, da vaša kontracepcija morda ni bila učinkovita oziroma če ste pozabili vzeti kontracepcijsko tableto.**

Zanositi ne morete, če kar koli izmed naslednjega velja za vas:

- ste v postmenopavzi, torej stari vsaj 50 let in ste imeli zadnjo menstruacijo pred več kot 1 letom (če menstruacije niste imeli, ker ste se zdravili zaradi raka, še vedno obstaja možnost, da zanosite);
- so vam z operacijo odstranili jajcevoda in oba jajčnika (bilateralna salpingo-ooforektomija);
- so vam z operacijo odstranili maternico (uterus) – histerektomija;
- vaši jajčniki ne delujejo več (prezgodnja okvara jajčnikov, ki jo je potrdil specialist ginekolog);
- ste se rodili z eno od naslednjih redkih stanj, zaradi katerih nosečnost ni mogoča: genotip XY, Turnerjev sindrom ali agenezija maternice;
- ste otrok ali najstnica, ki še ni dobila prve menstruacije.

### **Kontracepcija pri moških, ki jemljejo zdravilo CellCept**

Razpoložljivi podatki ne kažejo na povečano tveganje za okvare ali splav, če mofetilmikofenolat uporablja oče. Vendar tveganja ni mogoče popolnoma izključiti. Kot previdnostni ukrep je za vas ali vašo partnerko priporočljivo, da med zdravljenjem in 90 dni po končanem zdravljenju uporabljate/uporablja zanesljivo obliko kontracepcije.

Če nameravate imeti otroka, se pogovorite z zdravnikom o možnih tveganjih in drugih možnih zdravljenjih.

### **Nosečnost in dojenje**

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete nosečnost, se pred jemanjem tega zdravila posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Zdravnik se bo z vami pogovoril o tveganjih v primeru nosečnosti in drugih zdravilih, ki jih lahko jemljete za preprečitev zavrnitve vašega presadka, če:

- nameravate zanositi;
- vam je ali menite, da bi vam lahko izostala menstruacija, imate neobičajno menstrualno krvavitev ali sumite, da ste noseči;
- imate spolne odnose brez uporabe učinkovitih metod kontracepcije.

Če med zdravljenjem z mofetilmikofenolatom zanosite, morate nemudoma obvestiti zdravnika. Vendar pa do obiska zdravnika nadaljujte z jemanjem zdravila CellCept.

### **Nosečnost**

Mikofenolat zelo pogosto povzroči spontani splav (50 %) in hude prirojene napake (23-27 %) pri nerojenih otrocih. Okvare ob rojstvu, o katerih so poročali, vključujejo nepravilnosti ušes, oči, obraza (razcep ustnice ali neba), razvoja prstov, srca, požiralnika (cevi, ki povezuje žrelo z želodcem), ledvic in živčnega sistema (na primer spino bifido (kjer kosti hrbtenice niso pravilno razvite)). Vašega otroka bi lahko prizadela ena ali več od navedenih nepravilnosti.

Če ste bolnica, ki bi lahko zanosila, morate pred začetkom zdravljenja zagotoviti negativen test nosečnosti in upoštevati nasvete za kontracepcijo, ki vam jih da vaš zdravnik. Zdravnik lahko zahteva več kot en test, da se pred začetkom zdravljenja zagotovi, da niste noseči.

### **Dojenje**

Ne jemljite zdravila CellCept, če dojite. Manjše količine zdravila namreč lahko prehajajo v materino mleko.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Zdravilo CellCept ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje, upravljanja z orodji ali upravljanja strojev. Če ste zaspani, omotični ali zmedeni, se pogovorite z zdravnikom ali medicinsko sestro; ne vozite in ne uporabljate nobenega orodja ali strojev, dokler se ne počutite bolje.

### **Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila CellCept**

- Zdravilo CellCept vsebuje aspartam. Če imate redko motnjo metabolizma, imenovano »fenilketonurija«, se pred jemanjem tega zdravila posvetujte z zdravnikom.
- Zdravilo CellCept vsebuje sorbitol (vrsta sladkorja). Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate ali ne morete prebavljati nekaterih sladkorjev, se pred jemanjem tega zdravila posvetujte z zdravnikom.

### **Zdravilo CellCept vsebuje natrij**

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

## **3. Kako jemati zdravilo CellCept**

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

### **Koliko zdravila vzeti**

Količina, ki jo vzamete, je odvisna od tipa presadka, ki ga imate. Običajni odmerki so prikazani spodaj. Z zdravljenjem boste nadaljevali toliko časa, kolikor bo potrebno za preprečitev zavrnitve vašega presadka.

### **Presaditev ledvic**

Odrasli

- Prvi odmerek prejmete v 3 dneh po presaditvenem posegu.
- Dnevni odmerek je 10 ml suspenzije (2 g zdravila), razdeljenih na dva posamezna odmerka.
- Vzemite 5 ml suspenzije zjutraj in 5 ml suspenzije zvečer.

Otroci (stari od 2 do 18 let)

- Dani odmerek bo odvisen od velikosti otroka.
- Zdravnik bo določil najbolj ustrezen odmerek glede na višino in telesno maso otroka (telesna površina, izmerjena v kvadratnih metrih oziroma »m<sup>2</sup>«). Priporočeni odmerek je 600 mg/m<sup>2</sup> dvakrat na dan.

### **Presaditev srca**

Odrasli

- Prvi odmerek prejmete v 5 dneh po presaditvenem posegu.
- Dnevni odmerek je 15 ml suspenzije (3 g zdravila), razdeljenih na dva posamezna odmerka.
- Vzemite 7,5 ml suspenzije zjutraj in 7,5 ml suspenzije zvečer.

Otroci

- Podatki o uporabi zdravila CellCept pri otrocih s srčnim presadkom niso na voljo.

### **Presaditev jeter**

Odrasli

- Prvi peroralni odmerek zdravila CellCept boste prejeli vsaj 4 dni po presaditvenem posegu in takoj, ko boste zdravila lahko jemali peroralno.

- Dnevni odmerek je 15 ml suspenzije (3 g zdravila), razdeljenih na dva posamezna odmerka.
- Vzemite 7,5 ml suspenzije zjutraj in 7,5 ml suspenzije zvečer.

Otroci

- Podatki o uporabi zdravila CellCept pri otrocih z jetrnim presadkom niso na voljo.

### Priprava zdravila

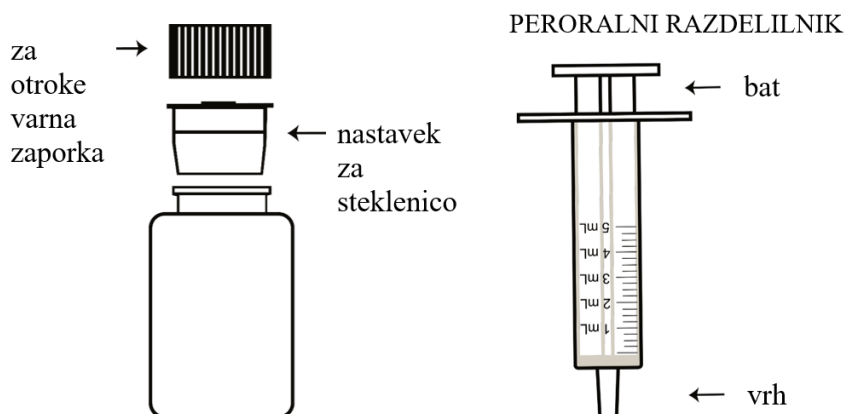
Zdravilo je na voljo v obliki praška. Pred uporabo ga je treba zmešati s prečiščeno vodo. Zdravilo običajno pripravi farmacevt. Če ga morate pripraviti sami, glejte poglavje 7 »Priprava zdravila«.

### Jemanje zdravila

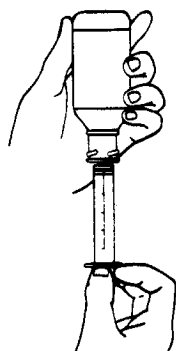
Za pripravo ustreznega odmerka potrebujete peroralni razdelilnik in nastavek za steklenico, ki ju dobite skupaj z zdravilom. Izogibajte se vdihavanju suhega praška. Prav tako pazite, da ne pride v stik z vašo kožo, v usta ali nos.

Bodite previdni, da pripravljeno zdravilo ne pride v oči.

- Če se to zgodi, oči sperite z zadostno količino vode. Bodite previdni, da pripravljeno zdravilo ne pride v stik s kožo.
- Če se to zgodi, površino temeljito sperite z milom in vodo.



1. Pred vsako uporabo zaprto steklenico dobro stresajte približno 5 sekund.
2. Snemite za otroke varno zaporko.
3. Vzemite razdelilnik in potisnite bat popolnoma do konca proti vrhu razdelilnika.
4. Nato v odprtino nastavka za steklenico trdno pritrdite vrh razdelilnika.
5. Oboje skupaj obrnite na glavo (steklenico in razdelilnik – glejte spodnjo sliko).



6. Počasi izvlecite bat.
7. Vlecite, dokler v razdelilnik ne zajamete zelene količine zdravila.
8. Steklenico in razdelilnik skupaj obrnite pravilno nazaj. Držite razdelilnik in previdno odstranite razdelilnik iz nastavka za steklenico. Nastavek za steklenico mora ostati na steklenici. Konec razdelilnika dajte neposredno v usta in pogoltnite zdravilo.



Zdravila **ne** mešajte z drugimi tekočinami, ko ga pogoltnete. Po vsaki uporabi zaprite steklenico z za otroke varno zaporko.

8. Takoj po uporabi – razdelilnik razstavite in ga sperite pod tekočo vodo. Pustite, da se posuši na zraku, preden ga boste naslednjič uporabljali.

Razdelilnika **ne** dajajte v vrelo vodo. Za čiščenje **ne** uporabljajte robčkov, ki vsebujejo topila. Za sušenje **ne** uporabljajte krp ali robčkov.

Če oba razdelilnika izgubite ali poškodujete, obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, da vam bodo svetovali, kako nadaljevati z jemanjem zdravila.

#### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila CellCept, kot bi smeli**

Če ste zaužili več zdravila CellCept, kot bi smeli, takoj obvestite zdravnika ali pojdite v bolnišnico. Če nekdo drug po nesreči zaužije vaše zdravilo, naj stori enako. S seboj vzemite škatlo zdravila.

#### **Če ste pozabili vzeti zdravilo CellCept**

Če ste pozabili vzeti zdravilo, ga vzemite takoj, ko se spomnite. Nato nadaljujte z jemanjem kot običajno. Ne vzemite dvojnega odmerka, da bi nadomestili pozabljeni odmerek.

#### **Če ste prenehali jemati zdravilo CellCept**

Ne prenehajte jemati zdravila CellCept, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom. Če prenehate z zdravljenjem, lahko povečate možnost zavrnitve vašega presadka.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi tega zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila lahko tudi zdravilo CellCept povzroča neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

#### **Takoj obvestite zdravnika, če opazite katerega koli od naslednjih resnih neželenih učinkov – morda boste potrebovali nujno medicinsko pomoč:**

- imate znake okužbe, kot sta povišana telesna temperatura ali vneto grlo,
- imate nepričakovane podplutbe ali krvavitve,
- imate izpuščaje, otekel obraz, ustnice, jezik ali vrat ter težave z dihanjem – lahko imate resno alergijsko reakcijo na zdravilo (kot je anafilaksa, angioedem).

#### **Običajne težave**

Pogostejše težave so driska, zmanjšano število belih ali rdečih krvničk v krvi, okužbe in bruhanje. Vaš zdravnik bo izvajal redne preiskave krvi, da bo preverjal spremembe v:

- številu krvnih celic ali znake okužb.

Nekatere neželene učinke imajo otroci pogosteje kot odrasli. Ti vključujejo drisko, okužbe ter zmanjšano število belih in rdečih krvnih celic.

#### **Zaščita pred okužbami**

Zdravilo CellCept zmanjša obrambno sposobnost vašega organizma in s tem prepreči zavrnitev presadka. Posledično se vaš organizem ne bo sposoben ubraniti okužb, kot bi se sicer. To pomeni, da se lahko okužite pogosteje kot ponavadi. Pogostejše so okužbe možganov, kože, ust, želodca in črevesja, pljuč ter sečil.

#### **Rak limfatičnega sistema in kožni rak**

Kot se lahko zgodi pri bolnikih, ki jemljejo takšno vrsto zdravil (zdravila za zaviranje imunske odzivnosti), se je pri zelo majhnem številu bolnikov, ki so jemali zdravilo CellCept, pojavil rak limfatičnih tkiv in kože.

### **Glavni neželeni učinki**

Pojavijo se lahko splošni neželeni učinki, ki se nanašajo na telo kot celoto. Ti vključujejo resne alergijske reakcije (kot sta anafilaksa, angioedem), povišano telesno temperaturo, utrujenost, motnje spanca, bolečine (bolečino v želodcu, bolečino v prsih, bolečino v sklepih ali mišicah), glavobol, gripi podobne simptome in otekline.

Drugi neželeni učinki lahko vključujejo:

#### **Težave s kožo**, kot so:

- akne, herpes simpleks, pasasti izpuščaj, rast kože, izguba las, izpuščaj, srbenje.

#### **Težave s sečili**, kot so:

- kri v urinu.

#### **Težave s prebavili in usti**, kot so:

- otekanje dlesni in razjede v ustih,
- vnetje trebušne slinavke, debelega črevesa ali želodca,
- bolezn prebavil, vključno s krvavitvami,
- bolezn jeter,
- driska, zaprtje, slabost (navzea), dispepsija, izguba teka, napenjanje.

#### **Težave z živčevjem**, kot so:

- omotičnost, dremavost ali otopelost,
- tremor, mišični krči, konvulzije,
- občutek strahu ali depresije, spremembe v razpoloženju ali načinu mišljenja.

#### **Težave s srcem in krvnimi žilami**, kot so:

- spremembe krvnega tlaka, pospešen srčni utrip, razširitev krvnih žil.

#### **Težave z dihali**, kot so:

- pljučnica, bronhitis,
- kratka sapa, kašelj, ki sta lahko posledici bronhiektazije (stanja, pri katerem so dihalne poti v pljučih nenormalno razširjene) ali pljučne fibroze (brazgotinjenje pljuč). Pogovorite se z zdravnikom, če kašelj ali kratka sapa vztraja,
- tekočina v pljučih ali prsih,
- težave s sinusi.

#### **Druge težave**, kot so:

- izguba telesne mase, protin, visok krvni sladkor, krvavitve, modrice.

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v **Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila CellCept**

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki steklenice poleg oznak Uporabno do in EXP.
- Rok uporabnosti pripravljene suspenzije je 2 meseca. Po tem datumu suspenzije ne uporabljajte.
- Prašek za peroralno suspenzijo: shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
- Pripravljeno suspenzijo: shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje zdravilo CellCept

- Učinkovina je mofetilmikofenolat.
- Ena steklenica vsebuje 35 g mofetilmikofenolata.
- Druge sestavine zdravila (pomožne snovi) so: sorbitol, brezvoden koloidni silicijev dioksid, natrijev citrat, sojin lecitin, mešana sadna aroma, ksantanski gumi, aspartam\* (E951), metilparahidroksibenzoat (E218), brezvodna citronska kislina. Preberite tudi poglavje 2 "Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila CellCept".
  - \* Vsebuje 2,78 mg fenilalanina v 5 ml suspenzije.

### Izgled zdravila CellCept in vsebina pakiranja

- Vsaka steklenica vsebuje 35 g mofetilmikofenolata v 110 g praška za peroralno suspenzijo. Peroralno suspenzijo pripravite s 94 ml prečiščene vode. Volumen pripravljene suspenzije je 175 ml, od tega je uporabnega volumna 160 do 165 ml. 5 ml pripravljene suspenzije vsebuje 1 g mofetilmikofenolata.
- Dodana sta tudi nastavek za steklenico in 2 peroralna razdelilnika.

## 7. Priprava zdravila

Zdravilo vam običajno pripravi farmacevt. Če ga morate pripraviti sami, sledite spodnjim navodilom: Izogibajte se vdihavanju suhega praška. Prav tako pazite, da ne zaide na vašo kožo, v usta ali nos. Bodite previdni, da pripravljeno zdravilo ne pride v oči.

- Če se to zgodi, oči sperite z zadostno količino vode.
- Bodite previdni, da pripravljeno zdravilo ne pride v stik s kožo.
- Če se to zgodi, površino temeljito sperite z milom in vodo.

1. Zaprto steklenico večkrat rahlo pretresite, da se prašek razrahlja.
2. Z merilnim valjem odmerite 94 ml prečiščene vode.
3. Polovico prečiščene vode dajte v steklenico.
  - Nato zaprto steklenico temeljito stresajte približno 1 minuto.
4. Dodajte preostalo količino vode.
  - Nato temeljito stresajte zaprto steklenico še približno 1 minuto.
5. Odstranite za otroke varno zaporko in v vrat steklenice potisnite nastavek za steklenico.
6. Nato steklenico tesno zaprite z za otroke varno zaporko.
  - Tako bosta nastavek za steklenico in za otroke varna zaporka pravilno nameščena.
7. Na nalepko steklenice napišite datum uporabnosti pripravljene zdravila.
  - Rok uporabnosti pripravljene zdravila je 2 meseca.

### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

### Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

**Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

**Magyarország**

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

**Malta**

(See Ireland)

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

Γ.Α.Σταμάτης &amp; Σια Λτδ.

Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Sverige**

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

**Latvija**

Roche Latvija SIA

Tel: +371 - 6 7039831

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +44 (0) 1707 366000

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano****Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>

## Navodilo za uporabo

### CellCept 500 mg filmsko obložene tablete mofetilmikofenolat

#### **Pred začetkom uporabe natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo CellCept in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo CellCept
3. Kako jemati zdravilo CellCept
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila CellCept
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo CellCept in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo CellCept vsebuje mofetilmikofenolat.

- Spada v skupino zdravil za zaviranje imunske odzivnosti.

Zdravilo CellCept prepreči, da bi vaše telo zavrnilo presadek.

- Presadek je lahko ledvični, srčni ali jetrni.

Zdravilo CellCept je treba uporabljati skupaj z drugimi zdravili, kot so:

- ciklosporin in kortikosteroidi.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo CellCept**

##### **OPOZORILO**

Mikofenolat povzroča prirojene okvare in spontani splav. Če ste bolnica, ki bi lahko zanosila, morate pred začetkom zdravljenja zagotoviti negativen test nosečnosti in slediti nasvetom za kontracepcijo, ki vam jih je dal vaš zdravnik.

Zdravnik se bo z vami pogovoril in vam dal pisna navodila, zlasti o učinkih mofetilmikofenolata na nerojene otroke. Informacije si pozorno preberite in sledite navodilom.

Če teh navodil ne boste popolnoma razumeli, se posvetujte z zdravnikom, da vam jih bo ponovno razložil, preden boste vzeli mofetilmikofenolat. Glejte tudi dodatne informacije v tem poglavju pod "Opozorila in previdnostni ukrepi" in "Nosečnost in dojenje".

##### **Ne jemljite zdravila CellCept:**

- če ste alergični na mofetilmikofenolat, mikofenolno kislino ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če ste bolnica, ki bi lahko bila noseča, in pred prvim predpisanim receptom nimate potrjenega negativnega testa nosečnosti, saj lahko mofetilmikofenolat povzroči prirojene okvare in spontani splav,
- če ste noseči, načrtujete nosečnost ali menite, da bi lahko bili noseči,
- če ne uporabljate učinkovite kontracepcije (glejte Nosečnost, kontracepcija in dojenje),
- če dojite.

Ne jemljite tega zdravila, če kar koli izmed naštetega velja za vas. Če ste negotovi glede jemanja zdravila CellCept, se pred tem pogovorite z zdravnikom ali farmacevtom.

### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Nemudoma se pogovorite z zdravnikom, preden se začnete zdraviti z zdravilom CellCept:

- če ste starejši od 65 let, saj imate morda povečano tveganje za razvoj neželenih dogodkov, kot so določene virusne okužbe, krvavitve v prebavilih in pljučni edem, v primerjavi z mlajšimi bolniki,
- če opazite znake okužbe, kot sta povišana telesna temperatura ali vneto grlo,
- če imate kakršne koli nepričakovane podplutbe ali krvavitve,
- če ste kdaj imeli težave s prebavili, kot je rana na želodcu,
- če nameravate zanositi ali zanosite v času, ko vi ali vaš partner jemlje zdravilo CellCept,
- če imate dedno pomanjkanje encimov, kot sta Lesch-Nyhanov in Kelley-Seegmillerjev sindrom.

Če kar koli izmed naštetega velja za vas (ali ste negotovi), se nemudoma pogovorite z zdravnikom, preden se začnete zdraviti z zdravilom CellCept.

### **Učinek sončne svetlobe**

Zdravilo CellCept zmanjša obrambno sposobnost vašega organizma. Posledično obstaja zvečana možnost nastanka kožnega raka. Omejite izpostavljenost sončni svetlobi in UV-žarkom. To storite tako, da:

- uporabljate zaščitna oblačila, ki pokrijejo tudi vašo glavo, vrat, roke in noge,
- uporabljate sončne kreme z visokim zaščitnim faktorjem.

### **Otroci**

Tega zdravila ne dajajte otrokom, mlajšim od 2 let, ker na podlagi omejenih podatkov o varnosti in učinkovitosti za to starostno skupino ni mogoče dati priporočil za odmerjanje.

### **Druga zdravila in zdravilo CellCept**

Povejte zdravniku ali farmacevtu, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katero koli drugo zdravilo. To vključuje zdravila, ki ste jih dobili brez recepta, kot so rastlinski pripravki. Zdravilo CellCept namreč lahko vpliva na delovanje nekaterih drugih zdravil. Prav tako lahko druga zdravila vplivajo na delovanje zdravila CellCept.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom CellCept obvezno povejte zdravniku ali farmacevtu, če jemljete katero koli izmed naslednjih zdravil:

- azatioprin ali druga zdravila, ki zavirajo imunski sistem – uporabljajo se po presaditveni operaciji,
- holestiramin – uporablja se za zdravljenje visokega holesterola,
- rifampicin – antibiotik, ki se uporablja za preprečevanje in zdravljenje okužb, kot je tuberkuloza,
- antacidi ali zaviralci protonske črpalke – uporabljajo se pri težavah s kislino v želodcu, kot je dispepsija,
- fosfatni vezalci – jemljejo jih ljudje s kronično ledvično odpovedjo, da zmanjšajo količino fosfatov, ki se absorbirajo v kri,
- antibiotiki – uporabljajo se za zdravljenje bakterijskih okužb,
- izavukonazol – uporablja se za zdravljenje glivičnih okužb,
- telmisartan – uporablja se za zdravljenje visokega krvnega tlaka.

### **Cepiva**

Če se morate cepiti (z živim cepivom), medtem ko jemljete zdravilo CellCept, se prej pogovorite z zdravnikom ali farmacevtom. Vaš zdravnik vam bo svetoval, katera cepiva lahko prejmete.

Med zdravljenjem in vsaj še 6 tednov po končanem zdravljenju z zdravilom CellCept ne smete darovati krvi. Bolniki med zdravljenjem in vsaj še 90 dni po končanem zdravljenju z zdravilom CellCept ne smete darovati sperme.

### **Zdravilo CellCept skupaj s hrano in pijačo**

Jemanje skupaj s hrano in pijačo nima učinka na zdravljenje z zdravilom CellCept.

### **Kontracepcija pri bolnicah, ki jemljejo zdravilo CellCept**

Če ste bolnica, ki bi lahko zanosila, morate med zdravljenjem z zdravilom CellCept uporabljati učinkovito kontracepcijsko zaščito, in sicer:

- preden boste začeli jemati zdravilo CellCept,
- ves čas zdravljenja z zdravilom CellCept,
- 6 tednov po prenehanju jemanja zdravila CellCept.

Z zdravnikom se pogovorite o izbiri kontracepcije, ki je za vas najbolj primerna. Ta bo odvisna od vaše individualne situacije. Priporočljivi sta dve obliki kontracepcije, ker to zmanjša tveganje nenamerne nosečnosti. **Čim prej se posvetujte z zdravnikom, če menite, da vaša kontracepcija morda ni bila učinkovita oziroma če ste pozabili vzeti kontracepcijsko tableto.**

Zanositi ne morete, če kar koli izmed naslednjega velja za vas:

- ste v postmenopavzi, torej stari vsaj 50 let in ste imeli zadnjo menstruacijo pred več kot 1 letom (če menstruacije niste imeli, ker ste se zdravili zaradi raka, še vedno obstaja možnost, da zanosite);
- so vam z operacijo odstranili jajcevoda in oba jajčnika (bilateralna salpingo-ooforektomija);
- so vam z operacijo odstranili maternico (uterus) – histerektomija;
- vaši jajčniki ne delujejo več (prezgodnja okvara jajčnikov, ki jo je potrdil specialist ginekolog);
- ste se rodili z eno od naslednjih redkih stanj, zaradi katerih nosečnost ni mogoča: genotip XY, Turnerjev sindrom ali agenezija maternice;
- ste otrok ali najstnica, ki še ni dobila prve menstruacije.

### **Kontracepcija pri moških, ki jemljejo zdravilo CellCept**

Razpoložljivi podatki ne kažejo na povečano tveganje za okvare ali splav, če mofetilmikofenolat uporablja oče. Vendar tveganja ni mogoče popolnoma izključiti. Kot previdnostni ukrep je za vas ali vašo partnerko priporočljivo, da med zdravljenjem in 90 dni po končanem zdravljenju uporabljate/uporablja zanesljivo obliko kontracepcije.

Če nameravate imeti otroka, se pogovorite z zdravnikom o možnih tveganjih in drugih možnih zdravljenjih.

### **Nosečnost in dojenje**

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete nosečnost, se pred jemanjem tega zdravila posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Zdravnik se bo z vami pogovoril o tveganjih v primeru nosečnosti in drugih zdravilih, ki jih lahko jemljete za preprečitev zavrnitve presadka, če:

- nameravate zanositi;
- vam je ali menite, da bi vam lahko izostala menstruacija, imate neobičajno menstrualno krvavitev ali sumite, da ste noseči;
- imate spolne odnose brez uporabe učinkovitih metod kontracepcije.

Če med zdravljenjem z mofetilmikofenolatom zanosite, morate nemudoma obvestiti zdravnika. Vendar pa do obiska zdravnika nadaljujte z jemanjem zdravila CellCept.

### **Nosečnost**

Mikofenolat zelo pogosto povzroči spontani splav (50 %) in hude prirojene napake (23-27 %) pri nerojenih otrocih. Okvare ob rojstvu, o katerih so poročali, vključujejo nepravilnosti ušes, oči, obraza (razcep ustnice ali neba), razvoja prstov, srca, požiralnika (cevi, ki povezuje žrelo z želodcem), ledvic in živčnega sistema (na primer spino bifido (kjer kosti hrbtenice niso pravilno razvite)). Vašega otroka bi lahko prizadela ena ali več od navedenih nepravilnosti.

Če ste bolnica, ki bi lahko zanosila, morate pred začetkom zdravljenja zagotoviti negativen test nosečnosti in upoštevati nasvete za kontracepcijo, ki vam jih da vaš zdravnik. Zdravnik lahko zahteva več kot en test, da se pred začetkom zdravljenja zagotovi, da niste noseči.

### **Dojenje**

Ne jemljite zdravila CellCept, če dojite. Manjše količine zdravila namreč lahko prehajajo v materino mleko.



### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Zdravilo CellCept ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje, upravljanja z orodji ali upravljanja strojev. Če ste zaspani, omotični ali zmedeni, se pogovorite z zdravnikom ali medicinsko sestro; ne vozite in ne uporabljate nobenega orodja ali strojev, dokler se ne počutite bolje.

### **Zdravilo CellCept vsebuje natrij**

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

## **3. Kako jemati zdravilo CellCept**

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

### **Koliko zdravila vzeti**

Količina, ki jo vzamete, je odvisna od tipa presadka, ki ga imate. Običajni odmerki so prikazani spodaj. Z zdravljenjem boste nadaljevali toliko časa, kolikor bo potrebno za preprečitev zavrnitve vašega presadka.

### **Presaditev ledvic**

Odrasli

- Prvi odmerek prejmete v 3 dneh po presaditvenem posegu.
- Dnevni odmerek je 4 tablete (2 g zdravila), razdeljenih na 2 posamezna odmerka.
- Vzemite 2 tableti zjutraj in 2 tableti zvečer.

Otroci (stari od 2 do 18 let)

- Dani odmerek bo odvisen od velikosti otroka.
- Zdravnik bo določil najbolj ustrezen odmerek glede na višino in telesno maso otroka (telesna površina, izmerjena v kvadratnih metrih oziroma »m<sup>2</sup>«). Priporočeni odmerek je 600 mg/m<sup>2</sup> dvakrat na dan.

### **Presaditev srca**

Odrasli

- Prvi odmerek prejmete v 5 dneh po presaditvenem posegu.
- Dnevni odmerek je 6 tablet (3 g zdravila), razdeljenih na 2 posamezna odmerka.
- Vzemite 3 tablete zjutraj in 3 tablete zvečer.

Otroci

- Podatki o uporabi zdravila CellCept pri otrocih s srčnim presadkom niso na voljo.

### **Presaditev jeter**

Odrasli

- Prvi peroralni odmerek zdravila CellCept boste prejeli vsaj 4 dni po presaditvenem posegu in takoj, ko boste lahko jemali zdravila peroralno.
- Dnevni odmerek je 6 tablet (3 g zdravila), razdeljenih na 2 posamezna odmerka.
- Vzemite 3 tablete zjutraj in 3 tablete zvečer.

Otroci

- Podatki o uporabi zdravila CellCept pri otrocih z jetrnim presadkom niso na voljo.

### **Jemanje zdravila**

- Pogoltnite cele tablete s kozarcem vode.
- Tablet ne smete lomiti ali drobiti.

### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila CellCept, kot bi smeli**

Če ste vzeli večji odmerek zdravila CellCept, kot bi smeli, takoj obvestite zdravnika ali pojdite v bolnišnico. Če nekdo drug po nesreči zaužije vaše zdravilo, naj stori enako. S seboj vzemite škatlo zdravila.

### **Če ste pozabili vzeti zdravilo CellCept**

Če ste pozabili vzeti zdravilo, ga vzemite takoj, ko se spomnite. Nato nadaljujte z jemanjem kot običajno. Ne vzemite dvojnega odmerka, da bi nadomestili pozabljeni odmerek.

### **Če ste prenehali jemati zdravilo CellCept**

Ne prenehajte jemati zdravila CellCept, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom. Če prenehate z zdravljenjem, lahko povečate možnost zavrnitve vašega presadka.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi tega zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila lahko tudi zdravilo CellCept povzroča neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

### **Takoj obvestite zdravnika, če opazite katerega koli od naslednjih resnih neželenih učinkov – morda boste potrebovali nujno medicinsko pomoč:**

- imate znake okužbe, kot sta povišana telesna temperatura ali vneto grlo,
- imate nepričakovane podplutbe ali krvavitve,
- imate izpuščaje, otekel obraz, ustnice, jezik ali vrat ter težave z dihanjem – lahko imate resno alergijsko reakcijo na zdravilo (kot je anafilaksa, angioedem).

### **Običajne težave**

Pogostejše težave so driska, zmanjšano število belih ali rdečih krvničk v krvi, okužbe in bruhanje. Vaš zdravnik bo izvajal redne preiskave krvi, da bo preverjal spremembe v:

- številu krvnih celic ali znake okužb.

Nekatere neželene učinke imajo otroci pogosteje kot odrasli. Ti vključujejo drisko, okužbe ter zmanjšano število belih in rdečih krvnih celic.

### **Zaščita pred okužbami**

Zdravilo CellCept zmanjša obrambno sposobnost vašega organizma in s tem prepreči zavrnitev presadka. Posledično se vaš organizem ne bo sposoben ubraniti okužb, kot bi se sicer. To pomeni, da se lahko okužite pogosteje kot ponavadi. Pogostejše so okužbe možganov, kože, ust, želodca in črevesja, pljuč ter sečil.

### **Rak limfatičnega sistema in kožni rak**

Kot se lahko zgodi pri bolnikih, ki jemljejo takšno vrsto zdravil (zdravila za zaviranje imunske odzivnosti), se je pri zelo majhnem številu bolnikov, ki so jemali zdravilo CellCept, pojavil rak limfatičnih tkiv in kože.

### **Glavni neželeni učinki**

Pojavijo se lahko splošni neželeni učinki, ki se nanašajo na telo kot celoto. Ti vključujejo resne alergijske reakcije (kot sta anafilaksa, angioedem), povišano telesno temperaturo, utrujenost, motnje spanca, bolečine (bolečino v želodcu, bolečino v prsih, bolečino v sklepih ali mišicah), glavobol, gripi podobne simptome in otekline.

Drugi neželeni učinki lahko vključujejo:

#### **Težave s kožo**, kot so:

- akne, herpes simpleks, pasasti izpuščaj, rast kože, izguba las, izpuščaj, srbenje.

#### **Težave s sečili**, kot so:

- kri v urinu

**Težave s prebavili in usti**, kot so:

- otekanje dlesni in razjede v ustih,
- vnetje trebušne slinavke, debelega črevesa ali želodca,
- boleznimi prebavil, vključno s krvavitvami,
- boleznimi jeter,
- driska, zaprtje, slabost (navzea), dispepsija, izguba teka, napenjanje.

**Težave z živčevjem**, kot so:

- omotičnost, dremavost ali otopelost,
- tremor, mišični krči, konvulzije,
- občutek strahu ali depresije, spremembe v razpoloženju ali načinu mišljenja.

**Težave s srcem in krvnimi žilami**, kot so:

- spremembe krvnega tlaka, pospešen srčni utrip, razširitev krvnih žil.

**Težave z dihali**, kot so:

- pljučnica, bronhitis,
- kratka sapa, kašelj, ki sta lahko posledici bronhiektazije (stanja, pri katerem so dihalne poti v pljučih nenormalno razširjene) ali pljučne fibroze (brazgotinjenje pljuč). Pogovorite se z zdravnikom, če kašelj ali kratka sapa vztraja,
- tekočina v pljučih ali prsih,
- težave s sinusi.

**Druge težave**, kot so:

- izguba telesne mase, protin, visok krvni sladkor, krvavitve, modrice.

**Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

**5. Shranjevanje zdravila CellCept**

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli poleg oznake Uporabno do.
- Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
- Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

**6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije****Kaj vsebuje zdravilo CellCept filmsko obložene tablete**

- Učinkovina je mofetilmikofenolat.

Ena tableta vsebuje 500 mg mofetilmikofenolata.

- Druge sestavine zdravila (pomožne snovi) so:

- CellCept tablete: mikrokristalna celuloza, povidon (K90), premrežen natrijev karmelozat, magnezijev stearat;
- obloga tablet: hipromeloza, hidroksipropilceluloza, titanov dioksid (E171), makrogol 400, indigotin (E132), rdeči železov oksid (E172).

### **Izgled zdravila CellCept in vsebina pakiranja**

- CellCept tablete so svetlo vijoličaste barve in ovalne oblike. Vgraviran imajo napis "CellCept 500" na eni in "Roche" na drugi strani.
- Na voljo so v pakiranjih s 50 (pretisni omoti po 10) ali v skupnih pakiranjih s 150 (3 škatle po 50) tabletami. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

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

### **Proizvajalec**

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

#### **България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

#### **Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

(See Ireland)

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

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

#### **Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

#### **Norge**

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

#### **Ελλάδα**

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

#### **Österreich**

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

#### **España**

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

#### **Polska**

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

#### **France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

#### **Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano**

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>

**PRILOGA IV**

**ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA SPREMEMBO DOVOLJENJA  
(DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

## **Znanstveni zaključki**

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenega poročila o varnosti zdravila (PSUR) za mofetilmikofenolat in mikofenolno kislino so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Glede na razpoložljive podatke iz literature o izločanju mikofenolne kisline v materino mleko pri ljudeh odbor PRAC meni, da je izločanje mikofenolne kisline v materino mleko pri ljudeh vsaj razumno mogoče. Odbor PRAC je zaključil, da je treba informacije o zdravilih, ki vsebujejo mofetilmikofenolat ali mikofenolno kislino, ustrezno spremeniti.

Po pregledu priporočila odbora PRAC se odbor CHMP strinja s splošnimi zaključki odbora PRAC in njegovo podlago za priporočilo.

### **Podlaga za spremembo dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom**

Na podlagi znanstvenih zaključkov za mofetilmikofenolat in mikofenolno kislino odbor CHMP meni, da je razmerje med koristmi in tveganji zdravil, ki vsebujejo mofetilmikofenolat ali mikofenolno kislino, nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Odbor CHMP zato priporoča spremembo dovoljenja za promet z zdravilom.