

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

CellCept 250 mg kapsler, harde

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver kapsel inneholder 250 mg mykofenolatmofetil

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsler, harde (kapsler)

Avlange, blå/brune, merket med "CellCept 250" på den ene kapseldelen og "Roche" på den andre.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

CellCept er indisert i kombinasjon med ciklosporin og kortikosteroider som profylakse mot akutt avstøtningsreaksjon etter nyre-, hjerte- eller levertransplantasjon.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling skal innledes og vedlikeholdes av spesialister innen transplantasjon.

Dosering

Nyretransplantasjon

Voksne

Første dose bør gis oralt innen 72 timer etter transplantasjonen. Anbefalt dose er 1 g to ganger daglig (2 g/dag).

Pediatrik populasjon alder 2 til 18 år

Anbefalt dose av mykofenolatmofetil er 600 mg/m², gitt oralt to ganger daglig (maksimal dose 2 g daglig). Kapsler må kun forskrives til pasienter med kroppsoverflate på 1,25 m² eller mer. Pasienter med kroppsoverflate på 1,25 m² til 1,5 m² kan få mykofenolatmofetil kapsler 750 mg to ganger daglig (daglig dose 1,5 g). Pasienter med kroppsoverflate større enn 1,5 m² kan få mykofenolatmofetil kapsler 1 g to ganger daglig (daglig dose 2 g). Ettersom enkelte bivirkninger kan forekomme hyppigere i aldersgruppen 2-18 år (se pkt. 4.8) sammenlignet med voksne, kan midlertidig dosereduksjon eller behandlingsavbrudd være nødvendig, etter vurdering av relevante kliniske faktorer, inklusive hvor alvorlig reaksjonen er.

Pediatrik populasjon < 2 år

Data vedrørende effekt og sikkerhet ved bruk til barn yngre enn 2 år er begrenset. Disse er utilstrekkelige for å gi doseringsanbefalinger og bruk i denne aldersgruppe anbefales derfor ikke.

Hjertetransplantasjon

Voksne

Første dose bør gis oralt innen 5 døgn etter hjertetransplantasjonen. Anbefalt dose er 1,5 g to ganger daglig (3 g/dag).

Pediatrik populasjon

Ingen data er tilgjengelig for hjertetransplanterte pediatriske pasienter.

Levertransplantasjon

Voksne

CellCept bør administreres intravenøst (i.v.) de første 4 dagene etter transplantasjon av lever. Oral behandling med CellCept bør initieres så raskt som det kan tolereres. Anbefalt oral dose ved levertransplantasjon er 1,5 g to ganger daglig (3 g/dag).

Pediatrik populasjon

Ingen data er tilgjengelig for levertransplanterte pediatriske pasienter.

Spesielle populasjoner

Eldre

Anbefalt dose til eldre er 1 g to ganger daglig for nyretransplanterte pasienter og 1,5 g to ganger daglig for hjerte- eller levertransplanterte pasienter.

Nedsatt nyrefunksjon

Doser høyere enn 1 g to ganger daglig bør unngås etter den første post-transplantasjonsperioden hos nyretransplanterte pasienter med kronisk alvorlig nedsatt nyrefunksjon (glomerulær filtrasjonshastighet < 25 ml/min/1,73 m²). Disse pasientene bør også overvåkes nøye. Ingen doseendring er nødvendig hos pasienter som får en forsinket organfunksjon etter nyretransplantasjonen (se pkt. 5.2). Ingen data er tilgjengelig for hjerte- eller levertransplanterte pasienter med kronisk alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Alvorlig nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig for nyretransplanterte pasienter med alvorlig parenkymatøs leversykdom. Det foreligger ingen data på hjertetransplanterte pasienter med alvorlig parenkymatøs leversykdom.

Behandling ved avstøtningsreaksjon

Mykofenolsyre (MPA) er den aktive metabolitten av mykofenolatmofetil. Avstøtningsreaksjon av nyretransplantatet medfører ikke endring i farmakokinetikken til MPA og krever ikke dosereduksjon eller seponering av CellCept. Likeledes er det ingen grunn til dosejustering etter avstøtningsreaksjon av hjertetransplantat. Ingen farmakokinetiske data er tilgjengelige ved avstøtningsreaksjon av levertransplantat.

Pediatrik populasjon

Det foreligger ikke data vedrørende behandling av første eller refraktær avstøtningsreaksjon hos pediatriske transplantasjonspasienter.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk

Forholdsregler før håndtering eller administrering av dette legemidlet

Da mykofenolatmofetil er vist å være teratogent hos rotter og kanin, bør kapslene ikke åpnes eller knuses. Dette for å unngå at kapselinnholdet inhaleres eller kommer i direkte kontakt med hud eller slimhinner. Vask grundig med såpe og vann ved en eventuell kontakt og skyll øynene med rent vann.

4.3 Kontraindikasjoner

- CellCept skal ikke gis til pasienter med overfølsomhet overfor mykofenolatmofetil, mykofenolsyre eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. Hypersensitivitetsreaksjoner overfor CellCept har vært observert (se pkt. 4.8).
- CellCept skal ikke gis til kvinner i fertil alder som ikke bruker svært effektive prevensjonsmetoder (se pkt. 4.6).
- Behandling med CellCept skal ikke innledes hos kvinner i fertil alder før resultatet fra en graviditetstest foreligger, dette for å unngå utilsiktet bruk under graviditet (se pkt. 4.6).
- CellCept skal ikke brukes under graviditet, med mindre det ikke finnes et egnet behandlingsalternativ som forhindrer avstøtning av transplantatet (se pkt. 4.6).
- CellCept skal ikke gis til kvinner som ammer (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Neoplasmer

Hos pasienter som behandles med immunsuppressive regimer med en kombinasjon av legemidler, er det også hos pasienter som får CellCept som en del av et immunsuppressivt regime en økt risiko for utvikling av lymfomer og andre maligne lidelser, spesielt i hud (se pkt. 4.8). Risikoen synes å være relatert til intensiteten og varigheten av behandlingen snarere enn bruken av noe bestemt immunosuppressivt middel. Pasientene bør, pga. økt risiko for hudkreft, begrense eksponeringen for sollys og UV-stråler ved å beskytte seg med klær og solkrem med høy beskyttelsesfaktor.

Infeksjoner

Pasienter som behandles med immunsuppressiva, inkludert CellCept, har en økt risiko for opportunistiske infeksjoner (bakterielle, fungale, virale og protozoale), fatale infeksjoner og sepsis (se pkt. 4.8). Slike infeksjoner inkluderer latent viral reaktivering, som f.eks. hepatitt B eller hepatitt C reaktivering, og infeksjoner forårsaket av polyomavirus (BK virus forbundet med nefropati, JC virus forbundet med progressiv multifokal leukoencefalopati PML). Det har blitt rapportert tilfeller av hepatitt forårsaket av reaktivering av hepatitt B eller hepatitt C hos bærere av virus som er behandlet med immunsuppressiva. Disse infeksjonene er ofte relatert til høy grad av immunsuppresjon og kan føre til alvorlige eller fatale tilstander. Disse tilstandene bør vurderes som differensialdiagnose hos immunsupprimerte pasienter med redusert nyrefunksjon eller neurologiske symptomer. Mykofenolsyre har en cytostatisk effekt på B- og T-lymfocytter og kan derfor øke alvorlighetsgraden av covid-19, og passende kliniske tiltak bør vurderes.

Det er rapportert om tilfeller av hypogammaglobulinemi i forbindelse med tilbakevendende infeksjoner hos pasienter som får CellCept i kombinasjon med andre immunsuppressive legemidler. Bytte av CellCept til et alternativt immunsuppressivt legemiddel resulterte i noen av disse tilfellene i at IgG-nivåene retunerte til normalverdi. Hos pasienter under behandling med CellCept som utvikler tilbakevendende infeksjoner, bør immunoglobulinnivået i serum måles. I tilfeller med vedvarende, klinisk relevant hypogammaglobulinemi bør egnede kliniske tiltak vurderes, tatt i betraktning den potente cytostatiske effekten av mykofenolat på T- og B-lymfocytter.

Det finnes publiserte tilfeller av bronkiektasi hos voksne og barn som får CellCept i kombinasjon med andre immunsuppressive legemidler. Bytte av CellCept til et annet immunsuppressivt legemiddel resulterte i noen av disse tilfellene i forbedring av respiratoriske symptomer. Risikoen for bronkiektasi kan være knyttet til hypogammaglobulinemi eller til en direkte effekt på lungene. Det finnes også isolerte rapporter om interstitiell lungesykdom og pulmonær fibrose, og noen av disse tilfellene var fatale (se pkt. 4.8). Det anbefales å utrede pasienter som utvikler vedvarende pulmonale symptomer, slik som hoste og dyspné.

Blod og immunsystemet

Pasienter som mottar CellCept bør observeres med tanke på nøytropeni. Utvikling av nøytropeni kan være relatert til CellCept alene, annen samtidig legemiddelbehandling, virusinfeksjoner eller en kombinasjon av disse elementene. Hos pasienter som mottar CellCept bør blodtelling foretas ukentlig i den første måneden, to ganger månedlig i andre og tredje måned av behandlingen, og deretter månedlig resten av det første året. Ved utvikling av nøytropeni (antall nøytrofile granulocytter $< 1,3 \times 10^3/\text{mikrol}$), kan det være nødvendig å midlertidig avbryte eller seponere CellCept-behandlingen.

Tilfeller av erytroaplasi (PRCA) har blitt rapportert hos pasienter behandlet med CellCept i kombinasjon med andre immunsuppressive legemidler. Mekanismen vedrørende mykofenolatmofetilindusert erytroaplasi er ikke kjent. Erytroaplasien kan reverseres ved dosereduksjon eller seponering av CellCept. Endringer i behandlingen med CellCept hos transplanterte pasienter skal kun foretas under oppsyn av spesialist for å minimere risikoen for avstøting (se pkt. 4.8).

Pasienter som behandles med CellCept skal instrueres til umiddelbart å rapportere et hvert tegn på infeksjon, uventede blåmerker, blødning eller et hvert annet symptom på beinmargssvikt.

Pasienter bør gjøres oppmerksom på at vaksinasjoner kan være mindre effektive under CellCept behandling og at bruk av levende svekkede vaksiner bør unngås (se pkt. 4.5). Influensavaksinasjon kan være av verdi. Forskrivere bør forholde seg til nasjonale retningslinjer for influensavaksinasjon.

Gastrointestinal

Behandling med CellCept har vært forbundet med en økt forekomst av gastrointestinale bivirkninger, inkludert sjeldne tilfeller av ulcerasjoner, blødninger og perforasjon. CellCept bør gis med forsiktighet til pasienter med aktiv alvorlig gastrointestinal lidelse.

CellCept er en hemmer av inosinmonofosfatdehydrogenase (IMPDH). Legemidlet bør derfor unngås hos pasienter med sjelden nedarvet mangel på hypoksantin-guanin-fosforibosyl-transferase (HGPRT), slik som Lesch-Nyhan og Kelley-Seegmiller syndrom.

Interaksjoner

Det bør utvises forsiktighet ved bytte fra kombinasjonsbehandling med regimer som inneholder immunsuppressive legemidler som påvirker det enterohepatiske kretsløpet til MPA, f.eks. ciklosporin, til andre som ikke påvirker, f.eks. takrolimus, sirolimus, belatacept, eller omvendt, da dette kan endre eksponeringen av MPA. Legemidler som påvirker det enterohepatiske kretsløpet til MPA (f.eks. kolestyramin, antibiotika) bør brukes med forsiktighet på grunn av deres potensiale til å redusere plasmanivået og effekten av CellCept (se også pkt. 4.5). Terapeutisk legemiddelmonitorering av MPA kan være hensiktsmessig ved bytte av kombinasjonsbehandling (f.eks. fra ciklosporin til takrolimus, eller motsatt) eller for å sikre tilstrekkelig immunsuppresjon hos pasienter med høy immunologisk risiko (f.eks. risiko for avstøtning, behandling med antibiotika, oppstart eller seponering av et interagerende legemiddel).

Samtidig administrering av CellCept og azatioprin anbefales ikke, fordi slik samtidig administrasjon ikke er undersøkt.

Nytte/risiko-forholdet ved bruk av mykofenolatmofetil i kombinasjon med sirolimus er ikke etablert (se også pkt. 4.5).

Spesielle populasjoner

Sammenlignet med yngre kan eldre pasienter ha en høyere risiko for bivirkninger, slik som visse infeksjoner (inkludert cytomegalovirus vevsinvasiv sykdom), mulig gastrointestinal blødning og lungeødem (se pkt. 4.8).

Teratogene effekter

Mykofenolat er et kraftig humant teratogen. Det har blitt rapportert om spontanaborter (frekvens 45 % til 49 %) og medfødte misdannelser (frekvens estimert til 23 % til 27 %) etter bruk av mykofenolatomofetil under graviditet. CellCept er derfor kontraindisert hos gravide kvinner, med mindre det ikke finnes et egnet behandlingsalternativ som forhindrer avstøtning av transplantat. Fertile kvinnelige pasienter skal gjøres oppmerksomme på risikoene og følge anbefalingene gitt i pkt. 4.6 (f.eks. prevensjonsmetoder, graviditetstesting) før, under og etter behandling med CellCept. Leger skal forsikre seg om at kvinner som behandles med mykofenolat forstår risikoen for skader på barnet, nødvendigheten av effektiv prevensjon og nødvendigheten av å umiddelbart konsultere legen sin hvis det er en mulighet for graviditet.

Prevensjon (se pkt. 4.6)

På grunn av robust klinisk evidens som viser en høy risiko for abort og medfødte misdannelser når mykofenolatomofetil brukes under graviditet, må det tilstrebes å unngå graviditet under behandling. Fertile kvinner må derfor bruke minst én pålitelig form for prevensjon (se pkt. 4.3) før oppstart med CellCept-behandling, under behandling og i seks uker etter avsluttet behandling, med mindre avholdenhet er den valgte prevensjonsmetoden. To komplementære former for prevensjon brukt samtidig anbefales for å minimere risikoen for prevensjonssvikt og utilsiktet graviditet.

For prevensjonsråd for menn, se pkt. 4.6.

Opplæringsmaterieil

For å hjelpe pasienter til å unngå å eksponere sitt ufødte barn for mykofenolat, og for å tilby ytteligere viktig sikkerhetsinformasjon, vil innehaveren av markedsføringstillatelsen tilby opplæringsmateriale til helsepersonell. Opplæringsmaterialet vil advare om teratogeniteten til mykofenolat og gi råd om prevensjon før behandlingsstart samt gi veiledning om nødvendigheten av graviditetstesting. En fullstendig gjennomgang av teratogen risiko og graviditetsforebyggende tiltak skal gis av behandlende lege til fertile kvinner, og til mannlige pasienter, dersom det er hensiktsmessig.

Ytterligere forsiktighetsregler

Pasienter skal ikke gi blod under behandling og i minst 6 uker etter seponering av mykofenolat. Menn skal ikke donere sæd under behandling og i 90 dager etter seponering av mykofenolat.

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver kapsel, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Aciklovir

Økte plasmakonsentrasjoner av aciklovir ble observert ved samtidig administrasjon av mykofenolatmofetil og aciklovir, sammenliknet med administrering av aciklovir alene. Endringene i farmakokinetikken for MPAG (fenolisk glukuronid av MPA) (MPAG økte med 8 %) var minimale og anses ikke å være klinisk relevante. Fordi plasmakonsentrasjonen av MPAG, som for konsentrasjonen av aciklovir, økes ved nedsatt nyrefunksjon, er det mulig at mykofenolatmofetil og aciklovir, eller dets prodrugs, f.eks. valaciklovir, vil konkurrere om tubulær sekresjon og derved ytterligere øke konsentrasjonene av begge legemidler.

Antacida og protonpumpehemmere (PPI)

Redusert MPA-eksponering er observert når syrenøytraliserende midler, som magnesium og aluminium - hydroksider og protonpumpehemmere som lansoprazol og pantoprazol, ble gitt sammen med CellCept. Det er ikke sett signifikante forskjeller når man sammenligner grad av avstøting av transplantat eller grad av transplantat-tap mellom CellCept pasienter som tar PPIs vs. CellCept pasienter som ikke tar PPIs. Disse dataene støtter ekstrapolering av dette funnet til alle antacida fordi reduksjonen i eksponering når CellCept ble gitt samtidig med magnesium og aluminium - hydroksider er vesentlig mindre enn da CellCept ble administrert samtidig med protonpumpehemmere.

Legemidler som påvirker enterohepatisk resirkulasjon (f.eks. kolestyramin, ciklosporin A, antibiotika)

På grunn av muligheten for redusert effekt av CellCept, må det utvises forsiktighet med legemidler som hemmer enterohepatisk resirkulasjon.

Kolestyramin

Det ble observert en 40 % reduksjon av AUC -nivåene av MPA ved administrering av oral enkeltdose på 1,5 g mykofenolatmofetil til friske frivillige personer som først var behandlet med 4 g kolestyramin tre ganger daglig i 4 dager (se pkt. 4.4. og pkt. 5.2). Det må utvises forsiktighet ved samtidig administrasjon av kolestyramin og mykofenolatmofetil på grunn av muligheten for redusert effekt av CellCept.

Ciklosporin A

Farmakokinetikken til ciklosporin A (CsA) påvirkes ikke av mykofenolatmofetil. I motsetning, dersom samtidig administrasjon av CsA avbrytes, ventes en økning av AUC for MPA på ca. 30 %. CsA interferer med den enterohepatiske resirkuleringen av MPA, noe som resulterer i en redusert eksponering for MPA på 30 – 50 % hos nyretransplanterte pasienter behandlet med CellCept og CsA, sammenliknet med pasienter behandlet med sirolimus eller belatacept og sammenlignbare doser CellCept (se også pkt. 4.4). Endringer i eksponering for MPA bør forventes hos pasienter som bytter fra CsA til immunsuppressiva som ikke interferer med det enterohepatiske kretsløpet til MPA.

Antibiotika som eliminerer β -glukuronidaseproduserende bakterier i tarmen (f.eks. aminoglykosid, cefalosporin, fluorokinolon og penicillinklasser av antibiotika) kan interferere med den enterohepatiske resirkuleringen av MPAG/MPA og dermed lede til redusert systemisk eksponering av MPA. Informasjon om følgende antibiotika er tilgjengelig:

Ciprofloksacin eller amoksisillin med klavulansyre

Reduksjon i pre-dose (trough) MPAkonsentrasjoner på ca. 50 % er rapportert hos nyretransplanterte pasienter i dagene rett etter oppstart med oral ciprofloksacin eller amoksisillin med klavulansyre. Denne effekten tenderte til å avta ved fortsatt bruk av antibiotika og opphørte få dager etter seponering av antibiotika. Da forandringen i predosenivå ikke eksakt kan beskrive forandringene i total MPA eksponering, skal en doseendring for CellCept normalt ikke være nødvendig når det ikke foreligger kliniske tegn på transplantatdysfunksjon. Pasientene skal likevel følges nøye opp klinisk under kombinasjonsbehandlingen og kort tid etter antibiotikabehandling.

Norfloksacin og metronidazol

Hos friske frivillige ble det ikke observert signifikante interaksjoner da CellCept ble administrert samtidig med enten norfloksacin eller metronidazol. MPA eksponeringen ble imidlertid redusert med tilnærmet 30 % når norfloksacin og metronidazol ble gitt samtidig etter en enkelt dose av CellCept.

Trimetoprim/sulfametoksazol

Ingen effekt på biotilgjengeligheten av MPA er observert.

Legemidler som påvirker glukuronidering (f.eks. isavukonazol, telmisartan)

Samtidig administrering av legemidler som påvirker glukuronideringen av MPA, kan endre eksponeringen av MPA. Forsiktighet bør derfor utvises når disse legemidlene gis samtidig med CellCept.

Isavukonazol

Det ble observert en 35 % økning av MPA-eksponering ($AUC_{0-\infty}$) ved samtidig administrering med isavukonazol.

Telmisartan

Samtidig administrasjon av telmisartan og CellCept resulterte i en reduksjon av MPA konsentrasjonen på ca. 30 %. Telmisartan endrer eliminasjonen av MPA ved å øke ekspresjonen av PPAR gamma (peroksisomproliferatoraktivert reseptor gamma), som igjen resulterer i en økt ekspresjon og aktivitet av uridindifosfat glukuronyltransferase isoform 1A9 (UGT1A9). Det ble ikke observert kliniske konsekvenser av den farmakokinetiske legemiddelinteraksjonen ved sammenligning av hyppigheten av frastøtning av transplantat, tap av transplantat eller bivirkningsprofil hos pasienter som ble behandlet med CellCept med eller uten samtidig behandling med telmisartan.

Ganciklovir

Basert på resultatene av en studie med enkeltdose av den anbefalte dose mykofenolatmofetil (oralt) og ganciklovir (intravenøst), og de kjente effektene av nedsatt nyrefunksjon på farmakokinetikken til CellCept (se pkt. 4.2) og ganciklovir, kan man forvente at samtidig administrasjon av disse legemidlene (som konkurrerer om tubulær sekresjon) vil resultere i en økning i konsentrasjonene av MPAG og ganciklovir. Ingen vesentlig endring av farmakokinetikken til MPA er forventet, og dosejustering av mykofenolatmofetil er ikke nødvendig. Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon hvor CellCept og ganciklovir eller dets prodrugs, f.eks. valganciklovir, blir administrert samtidig, bør man ta nøye hensyn til doseanbefalingene for ganciklovir, og pasientene bør overvåkes nøye.

Orale antikonsepsjonsmidler

Farmakodynamikken og farmakokinetikken for orale antikonsepsjonsmidler var ikke påvirket i en klinisk relevant grad ved samtidig administrering av CellCept (se også pkt. 5.2).

Rifampicin

Samtidig administrasjon av CellCept og rifampicin hos pasienter som ikke bruker ciklosporin, resulterte i en reduksjon av MPA eksponering ($AUC_{0-12\text{t}}$) på 18 % til 70 %. Det anbefales derfor å monitorere eksponeringsnivåer av MPA og deretter justere dosen av CellCept for å opprettholde klinisk effekt når rifampicin administreres samtidig.

Sevelamer

Reduksjon av C_{\max} og $AUC_{0-12\text{t}}$ for MPA med henholdsvis 30 % og 25 % ble observert når CellCept ble administrert samtidig med sevelamer uten noen kliniske konsekvenser (dvs. avstøtningsreaksjon av transplantat). Det anbefales imidlertid å administrere CellCept minst en time før eller tre timer etter inntak av sevelamer for å minimalisere effekten på absorpsjonen av MPA. Det finnes ikke data vedrørende CellCept sammen med andre fosfatbindende stoffer enn sevelamer.

Takrolimus

Hos levertransplanterte pasienter som fikk oppstartsbehandling med CellCept og takrolimus, ble ikke AUC og C_{max} av MPA, den aktive metabolitten av CellCept, signifikant påvirket ved samtidig administrasjon med takrolimus. I motsetning var det en økning på ca. 20 % i takrolimus AUC da flere doser CellCept (1,5 g 2 ganger daglig) ble administrert til levertransplanterte pasienter som fikk takrolimus. Hos nyretransplanterte pasienter virket det imidlertid som om takrolimuskonsentrasjonen ikke ble påvirket av CellCept (se også pkt. 4.4).

Levende vaksiner

Levende vaksiner bør ikke gis til pasienter med nedsatt immunforsvar. Antistoffresponsen for andre vaksiner kan bli redusert (se pkt. 4.4).

Pediatrik populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

Potensielle interaksjoner

Ved samtidig administrasjon av probenecid og mykofenolatmofetil i aper økte plasma AUC av MPAG til det tredobbelte. Andre legemidler som er kjent for å gjennomgå renal tubulær sekresjon kan derfor konkurrere med MPAG og derved øke plasmakonsentrasjonene av MPAG eller det andre legemidlet som gjennomgår tubulær sekresjon.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder

Graviditet under behandling med mykofenolat må unngås. Kvinner i fertil alder må derfor bruke minst én form for pålitelig prevensjon (se pkt. 4.3) før oppstart med CellCept-behandling, under behandling og i seks uker etter avsluttet behandling, med mindre avholdenhet er den valgte prevensjonsmetoden. To komplementære former for prevensjon anbefales brukt samtidig.

Graviditet

CellCept er kontraindisert under graviditet med mindre det ikke finnes et egnet behandlingsalternativ som forhindrer avstøtning av transplantat. Behandlingen skal ikke startes opp uten at det foreligger en negativ graviditetstest som utelukker utilsiktet bruk ved graviditet.

Fertile kvinnelige pasienter må få informasjon om den økte risikoen for aborter og medfødte misdannelser ved oppstart av behandlingen, og må få veiledning om hvordan graviditet skal forebygges og planlegges.

Før oppstart av behandlingen med Cellcept må fertile kvinner ta to negative graviditetstester (serum eller urin) med sensitivitet på minst 25 mIU/ml for å utelukke utilsiktet eksponering av et foster overfor mykofenolat. Det anbefales å ta en andre test 8 - 10 dager etter den første testen. For transplantater fra avdøde donorer, dersom det ikke er mulig å utføre to tester med 8 - 10 dagers mellomrom før oppstart av behandling (på grunn av tidspunkt for tilgjengeligheten av organ for transplantasjon), må en graviditetstest utføres umiddelbart før oppstart av behandling og ytterligere en test 8 - 10 dager senere. Graviditetstesting skal gjentas dersom det er klinisk nødvendig (f.eks. hvis et opphold i bruk av prevensjon er rapportert). Resultatene fra alle graviditetstestene skal diskuteres med pasienten. Pasientene skal instrueres om å kontakte legen umiddelbart dersom de blir gravide.

Mykofenolat er et kraftig humant teratogen som fører til økt risiko for spontanaborter og medfødte misdannelser dersom fosteret eksponeres under graviditeten:

- Spontanaborter har blitt rapportert hos 45 - 49 % av gravide kvinner eksponert for mykofenolatmofetil sammenlignet med en rapporteringsgrad mellom 12 - 33 % hos organtransplanterte pasienter behandlet med andre immunsuppressive legemidler enn mykofenolatmofetil.

- Basert på litteraturreporter har misdannelser oppstått hos 23 - 27 % av levendefødte barn til kvinner som har blitt eksponert for mykofenolatmofetil under graviditet (sammenlignet med 2 - 3 % av levendefødte i den totale populasjonen og hos omtrent 4 - 5 % av levendefødte til organtransplanterte pasienter behandlet med andre immunsuppressiva enn mykofenolatmofetil).

Medfødte misdannelser, inkludert rapporter om multiple misdannelser, har blitt observert etter markedsføring hos barn til pasienter som har blitt eksponert for CellCept i kombinasjon med andre immunsuppressiva under graviditet. Følgende misdannelser ble hyppigst rapportert:

- misdannelser i øret (f.eks. unormalt formet eller manglende ytre øre), øregangsatresi (mellomøre)
- misdannelser i ansiktet som leppespalte, ganespalte, mikrognati og hypertelorisme av øyehulene
- misdannelser i øyet (f.eks. kolobom)
- medfødt hjertesykdom som atriale og ventrikulære septumdefekter
- misdannelser av fingre (f.eks. polydaktyli, syndaktyli)
- trakeøsofagale misdannelser (f.eks spiserørsatresi)
- misdannelser i nervesystemet som spina bifida
- nyreabnormaliteter.

I tillegg har det blitt rapportert om isolerte tilfeller av følgende misdannelser:

- mikroftalmi
- medfødt plexus choroideus-papillom
- septum pellucidum agenesi
- olfaktorisk nerve agenesi.

Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3).

Amming

Begrensede data viser at mykofenolsyre skiller ut i morsmelk hos mennesker. På grunn av muligheten for alvorlige bivirkninger av mykofenolsyre hos barn som dier, er CellCept kontraindisert hos ammende kvinner (se pkt. 4.3).

Menn

Begrenset klinisk evidens som er tilgjengelig indikerer ikke noen økt risiko for misdannelser eller spontanabort etter eksponering for mykofenolatmofetil hos faren.

MPA er et kraftig teratogen. Det er ikke kjent om MPA er til stede i sædvæske. Beregninger basert på data fra dyr viser at den største mengden MPA som mulig kan overføres til kvinnen er så lav at det er usannsynlig at det vil ha noen påvirkning. Mykofenolat har blitt vist å være gentoksiske i dyrestudier ved konsentrasjoner som kun med små marginer overskrider terapeutisk eksponering hos mennesker. En risiko for gentoksiske effekter på spermceller kan dermed ikke fullstendig utelukkes.

Følgende forsiktighetsregler anbefales derfor: seksuelt aktive mannlige pasienter eller deres kvinnelige partner anbefales å bruke pålitelig prevensjon under behandling av den mannlige pasienten og i minst 90 dager etter seponering av mykofenolatmofetil. Kvalifisert helsepersonell bør gjøre fertile mannlige pasienter oppmerksom på og diskutere risikoene ved å gjøre en kvinne gravid.

Fertilitet

Mykofenolatmofetil hadde ingen effekt på fruktbarheten hos hannrotter ved orale doser opptil 20 mg/kg/dag. Systemisk eksponering ved denne dosen representerer 2-3 ganger den kliniske eksponeringen ved anbefalt klinisk dose på 2 g/dag hos nyretransplanterte pasienter og 1,3-2 ganger den kliniske eksponeringen ved anbefalt klinisk dose på 3 g/dag hos pasienter med hjertetransplantasjon. I en fertilitets- og reproduksjonsstudie hos hannrotter ga orale doser på 4,5 mg/kg/dag misdannelser (som anoftalmi, agnati og hydrocephalus) hos førstegenerasjonsavkom i

fravær av maternell toksisitet. Systemisk eksponering ved denne dosen var ca. 0,5 ganger den kliniske eksponeringen ved anbefalt klinisk dose på 2 g/dag hos nyretransplanterte pasienter, og ca. 0,3 ganger den kliniske eksponeringen ved anbefalt klinisk dose på 3 g/dag for hjertetransplanterte pasienter. Ingen effekter på fertiliteten eller reproduksjonsparametere ble observert hos hunnrotter eller i påfølgende generasjon.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

CellCept har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. CellCept kan forårsake somnolens, forvirring, svimmelhet, tremor eller hypotensjon, og pasientene anbefales derfor å utvise forsiktighet ved bilkjøring eller bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Diaré (opptil 52,6 %), leukopeni (opptil 45,8 %), bakteriell infeksjon (opptil 39,9 %) og oppkast (opptil 39,1 %) var blant de vanligste og/eller alvorlige bivirkningene forbundet med administrering av CellCept i kombinasjon med ciklosporin og kortkosteroider. Det er også påvist høyere frekvens av visse typer infeksjoner (se pkt. 4.4).

Bivirkningstabell

Bivirkningene fra de kliniske studiene og fra erfaring etter markedsføring er oppført i tabell 1, i henhold til MedDRA organklasser, sammen med frekvensene. Frekvenskategoriene for bivirkningene er basert på følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10,000$ til $< 1/1,000$) og svært sjeldne ($< 1/10,000$). Frekvensene for nyre-, hjerte- og levertransplantasjonspasientene presenteres hver for seg fordi det ble observert store forskjeller i frekvensen av visse bivirkninger mellom de forskjellige transplantasjonsindikasjonene.

Tabell 1: Bivirkninger

Bivirkninger (MedDRA) organklasser	Nyretransplantasjon	Levertransplantasjon	Hjerte- Tranplantasjon
	Frekvens	Frekvens	Frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer			
Bakterielle infeksjoner	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Soppinfeksjoner	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Infeksjoner med protozoer	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Virusinfeksjoner	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)			
Godartet neoplasi i hud	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Lymfom	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Lymfoproliferativ sykdom	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Neoplasi	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Hudkreft	Vanlige	Mindre vanlige	Vanlige

Bivirkninger (MedDRA) organklassesystem	Nyretransplantasjon	Levertransplantasjon	Hjerte- Tranplantasjon
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			
Anemi	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Erytroaplasi	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Beinmargssvikt	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Ekkymose	Vanlige	Vanlige	Svært vanlige
Leukocytose	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Leukopeni	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Pancytopeni	Vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Pseudolymfom	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Vanlige
Trombocytopeni	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer			
Acidose	Vanlige	Vanlige	Svært vanlige
Hyperkolesterolemi	Svært vanlige	Vanlige	Svært vanlige
Hyperglykemi	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Hyperkalemi	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Hyperlipidemi	Vanlige	Vanlige	Svært vanlige
Hypokalsemi	Vanlige	Svært vanlige	Vanlige
Hypokalemi	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Hypomagnesemi	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Hypofosfatemi	Svært vanlige	Svært vanlige	Vanlige
Hyperurikemi	Vanlige	Vanlige	Svært vanlige
Urinsyregikt	Vanlige	Vanlige	Svært vanlige
Vektreduksjon	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Psykiatriske lidelser			
Forvirringstilstand	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Depresjon	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Søvnløshet	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Agitasjon	Mindre vanlige	Vanlige	Svært vanlige
Angst	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Unormal tenkning	Mindre vanlige	Vanlige	Vanlige
Nevrologiske sykdommer			
Svimmelhet	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Hodepine	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Hypertoni	Vanlige	Vanlige	Svært vanlige
Parestesi	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Somnolens	Vanlige	Vanlige	Svært vanlige
Tremor	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Kramper	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Smaksforstyrrelse	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Vanlige
Hjertesykdommer			
Takykardi	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige

Bivirkninger (MedDRA) organklassesystem	Nyretransplantasjon	Levertransplantasjon	Hjerte- Tranplantasjon
Karsykdommer			
Hypertensjon	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Hypotensjon	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Lymfocele	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Venøs trombose	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Vasodilatasjon	Vanlige	Vanlige	Svært vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			
Bronkiektasi	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Hoste	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Dyspné	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Interstitiell lungesykdom	Mindre vanlige	Svært sjeldne	Svært sjeldne
Pleuraeffusjon	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Lungefibrose	Svært sjeldne	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Gastrointestinale sykdommer			
Abdominal distensjon	Vanlige	Svært vanlige	Vanlige
Abdominal smerte	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Kolitt	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Forstoppelse	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Nedsatt appetitt	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Diaré	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Dyspepsi	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Øsofagitt	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Raping	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Vanlige
Flatulens	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Gastritt	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Gastrointestinal blødning	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Gastrointestinalt sår	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Gingival hyperplasi	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Tarmslyng	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Sårdannelser i munn	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Kvalme	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Pankreatitt	Mindre vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Stomatitt	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Oppkast	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Forstyrrelser i immunsystemet			
Hypersensitivitet	Mindre vanlige	Vanlige	Vanlige
Hypo- gammaglobulinemi	Mindre vanlige	Svært sjeldne	Svært sjeldne

Bivirkninger (MedDRA) organklasser	Nyretransplantasjon	Levertransplantasjon	Hjerte- Tranplantasjon
Sykdommer i lever og galleveier			
Økte blodverdier av alkalisk fosfatase	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Økte blodverdier av laktat dehydrogenase	Vanlige	Mindre vanlige	Svært vanlige
Økning av leverenzymmer	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Hepatitt	Vanlige	Svært vanlige	Mindre vanlige
Hyperbilirubinemi	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Gulsott	Mindre vanlige	Vanlige	Vanlige
Hud- og underhudssykdommer			
Akne	Vanlige	Vanlige	Svært vanlige
Alopeci	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Utslett	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Hudhypertrofi	Vanlige	Vanlige	Svært vanlige
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			
Artralgi	Vanlige	Vanlige	Svært vanlige
Muskelsvakhet	Vanlige	Vanlige	Svært vanlige
Sykdommer i nyre og urinveier			
Økte blodverdier av kreatinin	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Økte blodverdier av urea	Mindre vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Hematuri	Svært vanlige	Vanlige	Vanlige
Nedsatt nyrefunksjon	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet			
Asteni	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Frysninger	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Ødem	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Brokk	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Sykdomsfølelse	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Smerte	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Feber	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
De novo purine synthesis inhibitors-associated acute inflammatory syndrome	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Maligniteter

Pasienter som behandles med immunsuppressive regimer som innebærer en kombinasjon av legemidler, inkludert CellCept, har en høyere risiko for å utvikle lymfomer og andre kreftformer, spesielt i huden (se pkt. 4.4). Tre års sikkerhetsdata fra nyre- og hjertetransplanterte pasienter viste ingen uventede forandringer i forekomsten av kreft sammenlignet med 1-års data. Levertransplanterte pasienter ble fulgt opp i minst 1 år, men mindre enn 3 år.

Infeksjoner

Alle pasienter behandlet med immunsuppressiva, har en økt risiko for bakterie-, virus- og soppinfeksjoner (der noen kan ha dødelig utfall), inkludert de som er forårsaket av opportunister og latent virus reaktivering. Risikoen øker med total immunsuppressiv dose (se pkt. 4.4). De alvorligste infeksjonene var sepsis, peritonitt, meningitt, endokarditt, tuberkulose og atypiske mykobakterielle infeksjoner. I kontrollerte kliniske studier med nyre-, hjerte- og levertransplanterte pasienter som ble behandlet med CellCept (2 g eller 3 g daglig) som del av immunsuppressivt regime og fulgt opp i minst 1 år, var de vanligste opportunistiske infeksjoner: candida på slimhinner, invasiv cytomegalovirus-sykdom og Herpes simplex. Andelen pasienter med invasiv cytomegalovirus-sykdom var 13,5 %. Tilfeller av BK-virusrelatert nefropati og tilfeller av JC-virusrelatert progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), har blitt rapportert i pasienter behandlet med immunsuppressiva, inkludert CellCept.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Cytopenier, inkludert leukopeni, anemi, trombocytopeni og pancytopeni, er kjente risikofaktorer forbundet med mykofenolatmofetil, som kan føre til eller medvirke til infeksjoner og blødninger (se pkt. 4.4). Agranulocytose og neutropeni er blitt rapportert, og derfor anbefales regelmessig monitorering av pasienter som tar CellCept (se pkt. 4.4). Det har vært rapportert aplastisk anemi og beinmargssvikt i pasienter behandlet med CellCept, og noen av dem har vært fatale.

Tilfeller av erytroaplasi (PRCA) har blitt rapportert hos pasienter behandlet med CellCept (se pkt. 4.4).

Isolerte tilfeller av unormal nøytrofil morfologi, inkludert ervervet Pelger-Huëts anomali har vært observert hos pasienter behandlet med CellCept. Disse forandringene er ikke assosiert med svekket nøytrofil funksjon. Disse forandringene kan tyde på ett 'left shift' i modningen av nøytrofiler, i hematologiske prøver kan dette bli mistolket som tegn på infeksjon hos immunsupprimerte pasienter som hos dem som får CellCept.

Gastrointestinale sykdommer

De alvorligste gastrointestinale sykdommene var sårdannelser og blødninger, som er kjente risikofaktorer forbundet med mykofenolatmofetil. Vanlig rapportert under de pivotale kliniske studiene var munn-, øsofagus-, ventrikel-, duodenal og intestinalsår, ofte komplisert av blødninger, i tillegg til hematemese, melena og hemoragiske former for gastritt og kolitt. Imidlertid var de vanligste gastrointestinale sykdommene diaré, kvalme og oppkast. I endoskopiske undersøkelser av pasienter med CellCept-relatert diaré er det oppdaget isolerte tilfeller av intestinal villøs atrofi (se pkt. 4.4).

Hypersensitivitet

Hypersensitivitetsreaksjoner, inkludert angionevrotisk ødem og anafylaktisk reaksjon, har vært rapportert.

Graviditet, barseltid og perinatale forhold

Det har blitt rapportert tilfeller av spontanabort hos pasienter eksponert for mykofenolatmofetil, spesielt under første trimester, se pkt 4.6.

Medfødte misdannelser

Medfødte misdannelser har blitt observert etter markedsføring hos barn til pasienter eksponert for CellCept i kombinasjon med andre immunsuppressive midler, se pkt. 4.6.

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Det har blitt rapportert isolerte tilfeller, noen fatale, av interstiell lungesykdom og pulmonær fibrose hos pasienter behandlet med CellCept i kombinasjon med andre immunsuppressiva. Det er også rapportert om tilfeller av bronkiektasi hos barn og voksne.

Forstyrrelser i immunsystemet

Hypogammaglobulinemi er rapportert hos pasienter som får CellCept i kombinasjon med andre immunsuppressive legemidler

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Ødem, inkludert perifert ødem og ansikts- og scrotumødem, var svært vanlig rapportert under de pivotale studiene. Muskel- og skjelettsmerter som myalgi og nakke- og ryggsmarter var også svært vanlig rapportert.

«De novo purine synthesis inhibitors-associated acute inflammatory syndrome» har blitt beskrevet etter markedsføring som en paradoksal proinflammatorisk reaksjon assosiert med mykofenolatmofetil og mykofenolsyre. Tilstanden er preget av feber, artralgi, artritt, muskelsmerter og forhøyede inflammatoriske biomarkører. Litteraturreporter viste rask forbedring etter seponering av legemidlet.

Spesielle populasjoner

Pediatrik populasjon

I en klinisk studie med 92 pediatriske pasienter i alderen 2 til 18 år som fikk 600 mg/m² mykofenolatmofetil oralt to ganger daglig, var hyppighet og type bivirkninger generelt sett tilsvarende det som ble observert hos voksne som fikk 1 g CellCept to ganger daglig. Følgende behandlingsrelaterte bivirkninger forekom likevel hyppigere hos den pediatriske gruppen, spesielt for barn under 6 år, sammenlignet med voksne: diaré, sepsis, leukopeni, anemi og infeksjon.

Eldre

Eldre pasienter (≥ 65 år) kan generelt ha en høyere risiko for å få bivirkninger på grunn av immunsuppresjon. Eldre pasienter som behandles med CellCept som del av et kombinert immunsuppressivt regime, kan ha en høyere risiko for å utvikle visse infeksjoner (inkludert cytomegalovirus vevsinvasiv sykdom) og evt. gastrointestinal blødning og lungeødem, sammenliknet med yngre pasienter.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Rapporter om overdosering med mykofenolatmofetil er mottatt fra kliniske studier og fra erfaringer etter markedsføring. I mange av disse tilfellene ble ingen bivirkninger rapportert. I de overdoseringstilfellene der bivirkninger er rapportert, faller disse inn under legemidlets kjente sikkerhetsprofil.

Det er forventet at en overdosering av mykofenolatmofetil trolig kan resultere i oversuppresjon av immunsystemet og økt mottakelighet for infeksjoner og benmargsdepresjon (se pkt. 4.4). Dersom nøytropeni utvikles, bør behandlingen med CellCept avbrytes eller doseringen reduseres (se pkt. 4.4).

Hemodialyse kan ikke forventes å fjerne klinisk signifikante mengder MPA (mykofenolsyre) eller MPAG (mykofenolsyreglukuronid). Legemidler som øker utskillelsen av gallesyre, slik som kolestyramin, kan fjerne MPA ved å redusere den enterohepatiske resirkulasjonen av legemidlet (se pkt. 5.2).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: immunsuppressive midler, ATC-kode: L04AA06

Virkningsmekanisme

Mykofenolatmofetil er 2-morfolinetylesteren av mykofenolsyre (MPA). MPA er en selektiv, ikke-konkurrerende og reversibel inhibitor av IMPDH, og MPA inhiberer derfor *de novo* syntesen av guanosinnukleotid uten å inkorporeres i DNA. Fordi proliferasjonen av T- og B-lymfocytter er avhengig av *de novo* syntesen av puriner, mens andre celletyper kan utnytte alternative syntesveier, har mykofenolsyre sterkere cytostatisk effekt på lymfocytter enn på andre celler.

I tillegg til hemming av IMPDH og den resulterende deprivasjonen av lymfocytter, påvirker MPA også cellulære kontrollpunkter som er ansvarlige for metabolsk programmering av lymfocytter. Det har blitt vist, ved bruk av humane CD4+ T-celler, at MPA skifter transkripsjonelle aktiviteter i lymfocytter fra en proliferativ tilstand til katabolske prosesser som er relevante for metabolisme og overlevelse som fører til en anergisk tilstand av T-celler, hvorved cellene ikke reagerer på deres spesifikke antigen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter oral administrering gjennomgår mykofenolatmofetil en rask og omfattende absorpsjon og fullstendig presystemisk metabolisme til den aktive metabolitten MPA. Som vist ved suppresjon av akutt avstøtningsreaksjon etter en nyretransplantasjon, er den immunsuppressive aktiviteten av CellCept korrelert med MPA-konsentrasjonen. Gjennomsnittlig biotilgjengelighet av oralt mykofenolatmofetil, basert på MPA AUC, er 94 % i forhold til intravenøs mykofenolatmofetil. Samtidig inntak med mat hadde ingen effekt på absorpsjonen (MPA AUC) av mykofenolatmofetil ved administrering av doser på 1,5 g to ganger daglig til nyretransplanterte pasienter. C_{max} av MPA ble imidlertid redusert med 40 % ved samtidig matinntak. Mykofenolatmofetil er ikke målbart systemisk i plasma etter oral administrering.

Distribusjon

Som et resultat av enterohepatisk resirkulasjon, kan vanligvis sekundære økninger i plasma MPA-konsentrasjoner observeres ca. 6 - 12 timer etter administrering. En reduksjon i AUC av MPA på ca. 40 % ses ved samtidig administrering av kolestyramin (4 g tre ganger daglig), noe som indikerer at det foreligger en signifikant enterohepatisk resirkulasjon. Ved klinisk relevante konsentrasjoner var 97 % av MPA bundet til plasma-albumin.

I den tidlige fasen etter transplantasjon (< 40 dager), hadde nyre-, hjerte- og levertransplanterte pasienter gjennomsnittlig MPA AUC ca. 30 % lavere og C_{max} ca. 40 % lavere enn i perioden 3 – 6 måneder etter transplantasjon.

Biotransformasjon

MPA metaboliseres hovedsakelig ved glukuronyl transferase (isoform UGT1A9) til et inaktivt fenolglukuronid av MPA (MPAG). *In vivo* blir MPAG konvertert tilbake til fritt MPA via enterohepatisk resirkulering. Et mindre acylglukuronid (AcMPAG) dannes også. AcMPAG er farmakologisk aktiv og antas å være ansvarlig for noen av bivirkningene til mykofenolatmofetil (diaré, leukopeni).

Eliminasjon

Ubetydelige mengder legemiddel utskilles som MPA i urinen (< 1 % av dosen). Oralt administrert radiomerket mykofenolatmofetil resulterte i en fullstendig gjenfinning av den administrerte dosen, der 93 % av dosen ble gjenfunnet i urin, og 6 % i feces. Mesteparten (ca. 87 %) av den administrerte dosen ble utskilt i urin som MPAG.

Ved kliniske konsentrasjoner fjernes ikke MPA og MPAG ved hemodialyse. Ved høyere plasmakonsentrasjoner av MPAG (> 100 mikrog/ml) vil små mengder MPAG fjernes. Gallesyrekomplekسدannere, slik som kolestyramin, reduserer AUC for MPA ved å interferere med det enterohepatiske kretsløpet til MPA (se pkt. 4.9).

Farmakokinetikken til MPA avhenger av flere transportører. Organisk aniontransportørpolypeptider (OATPs) og «multidrug resistance-associated protein 2» (MRP2) er involvert i farmakokinetikken til MPA. Isoformer av OATP, MRP2 og brystkreftresistensprotein («breast cancer resistance protein», BCRP) er transportører som er assosiert med gallesekresjon av glukoronider. «Multidrug resistance-associated protein 1» (MRP1) er også istand til å transportere MPA, men dens bidrag ser ut til å være begrenset til absorpsjonsprosessen. I nyrene kan MPA og dens metabolitter potensielt interagere med renale organiske aniontransportører.

Enterohepatisk resirkulering forstyrrer nøyaktig bestemmelse av MPAs disposisjonsparametere; bare tilsynelatende verdier kan angis. Hos friske frivillige og pasienter med autoimmun sykdom ble det observert omtrentlige clearance-verdier på henholdsvis 10,6 l/t og 8,27 l/t og halveringstid på 17 timer. Hos transplantasjonspasienter var gjennomsnittlige clearance-verdier høyere (område 11,9-34,9 l/t) og gjennomsnittlige halveringstidsverdier kortere (5-11 timer) med liten forskjell mellom nyre-, lever- eller hjertetransplanterte pasienter. Hos de enkelte pasientene varierer disse eliminasjonsparametrene basert på type behandling med andre immunsuppressive midler, tid etter transplantasjon, plasmakonsentrasjon av albumin og nyrefunksjon. Disse faktorene forklarer hvorfor redusert eksponering sees når CellCept administreres samtidig med cyklosporin (se pkt. 4.5) og hvorfor plasmakonsentrasjoner har en tendens til å øke over tid sammenlignet med det som observeres umiddelbart etter transplantasjon.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

I en enkeltdosestudie (6 individer pr. gruppe), var gjennomsnittlig MPA AUC observert hos individer med kronisk alvorlig nedsatt nyrefunksjon (glomerulær filtrasjonshastighet < 25 ml/min/1,73 m²) 28-75 % høyere i forhold til gjennomsnittet som ble observert hos friske frivillige eller pasienter med lettere nyresvikt. Gjennomsnittlig MPAG AUC ved en enkeltdose var 3-6 ganger høyere hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon enn hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon eller friske frivillige, noe som samsvarer med den kjente eliminasjon av MPAG i nyre. Multiple doser av mykofenolatmofetil til pasienter med kronisk alvorlig nedsatt nyrefunksjon har ikke vært studert. Ingen data er tilgjengelig for hjerte- eller levertransplanterte pasienter med kronisk alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Forsinket renal organfunksjon etter transplantasjon

Hos pasienter med forsinket renal organfunksjon etter transplantasjon, var gjennomsnittlig MPA AUC_{0-12t} sammenlignbart med det som var observert etter transplantasjon hos pasienter uten forsinket organfunksjon. Gjennomsnittlig plasma MPAG AUC_{0-12t} var 2 - 3 ganger høyere enn hos pasienter uten forsinket organfunksjon etter transplantasjon. En forbigående økning i plasmakonsentrasjonen og den frie fraksjonen av MPA hos pasienter med forsinket organfunksjon kan forekomme. Dosejustering av CellCept ser ikke ut til å være nødvendig.

Nedsatt leverfunksjon

I frivillige personer med alkoholisk levercirrhose, var den hepatiske MPA-glukuronideringsprosessen relativt upåvirket av parenkymatøs leversykdom. Effekten av hepatisk sykdom på disse prosessene avhenger antakeligvis av den enkelte sykdom. Hepatisk sykdom med hovedsakelig biliær skade, slik som primær biliær cirrhose, kan ha en annen effekt.

Pediatrik populasjon

Farmakokinetiske parametere ble evaluert hos 49 nyretransplanterte pediatrike pasienter (alder 2 til 18 år) som fikk 600 mg/m² mykofenolatmofetil oralt to ganger daglig. Ved denne dosen var AUC for MPA tilsvarende som hos voksne nyretransplanterte pasienter som fikk dosen 1 g to ganger daglig i den tidlige og sene fasen etter transplantasjonen. AUC-verdier for MPA for alle aldersgrupper var omtrent lik i tidlig og senere fase etter transplantasjonen.

Eldre

Det er ikke funnet endring av farmakokinetikken til mykofenolmofetil og dens metabolitter hos eldre pasienter (≥ 65 år) sammenliknet med yngre transplantasjonspasienter.

Pasienter som bruker orale antikonsepsjonsmidler

I en studie hvor CellCept (1 g to ganger daglig) og kombinerte antikonsepsjonsmidler inneholdende etinyløstradiol (0,02 mg til 0,04 mg) og levonorgestrel (0,05 mg til 0,20 mg), desogestrel (0,15 mg) eller gestoden (0,05 mg til 0,10 mg) ble gitt til 18 ikke-transplanterte kvinner (som ikke tok andre immunsuppressive legemidler) over 3 etterfølgende menstruasjonssyklus, vist ingen klinisk relevant påvirkning av CellCept på effekten av de orale antikonsepsjonsmidlene. Serumnivåer av LH, FSH og progesteron ble ikke signifikant påvirket. Farmakokinetikken for orale antikonsepsjonsmidler var ikke påvirket i en klinisk relevant grad ved samtidig administrering av CellCept (se også pkt. 4.5).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det er ikke observert tumorogene effekter i eksperimentelle modeller. Høyeste dose testet i karsinogenstudiene på dyr ga 2 - 3 ganger høyere systemisk eksponering (AUC eller C_{max}) enn hos nyretransplanterte med anbefalt dose på 2 g/dag og 1,3 - 2 ganger høyere enn den systemiske eksponering (AUC eller C_{max}) hos hjertetransplanterte pasienter ved anbefalt klinisk dose på 3 g/dag.

To gentoksisitetstester (*in vitro* muslymfom test og *in vivo* mikronukleus test med benmarg fra mus) viste at mykofenolatmofetil potensielt kan forårsake kromosomavvik. Disse effektene kan være relatert til den farmakodynamiske virkningen, dvs. hemming av nukleotidsyntese i følsomme celler. Andre *in vitro* tester for detektering av genmutasjoner påviste ikke gentoksisk aktivitet.

I teratogenstudier hos rotter og kaniner ga 6 mg/kg/dag føtal resorpsjon og misdannelser hos rotte (som anophthalmi, agnati og hydrocephalus), og hos kaniner ved 90 mg/kg/dag (hjerne- og nyremisdannelser som ektopiske hjerter og nyrer, samt diafragma- og umbilikalhernie), i fravær av maternell toksisitet. Systemisk eksponering ved disse nivåene var tilsvarende eller mindre enn 0,5 ganger den kliniske eksponering ved den anbefalte kliniske dose på 2 g/dag for nyretransplanterte pasienter og 0,3 ganger den kliniske eksponering ved den anbefalte kliniske dose på 3 g/dag for hjertetransplanterte pasienter (se pkt. 4.6).

De hematopoietiske og lymfoide systemer var de primære organer som ble påvirket i toksikologistudier utført med mykofenolatmofetil hos rotter, mus, hunder og aper. Disse effektene oppsto ved systemisk eksponering på nivåer som tilsvarer eller er mindre enn den kliniske eksponering ved anbefalte dose på 2 g/dag for nyretransplanterte pasienter. Gastrointestinale effekter ble observert hos hund ved systemiske eksponeringsnivåer lik eller mindre enn den kliniske eksponering ved anbefalt dosering. Gastrointestinale og renale effekter konsistent med dehydrering ble også observert hos ape ved høyeste dose (systemiske eksponeringsnivåer lik eller større enn ved klinisk eksponering). Den prekliniske toksisitetsprofilen til mykofenolatmofetil ser ut til å samsvare med bivirkninger observert i kliniske studier som nå viser sikkerhetsdata som er mer relevante for pasientpopulasjonen (se pkt. 4.8).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

CellCept kapsler:

pregelatinert maisstivelse
krysskarmellosenatrium
povidon
magnesiumstearat

Kapselskall:

gelatin
indigotin (E132)
gult jernoksid (E172)
rødt jernoksid (E172)
titandioksid (E171)
svart jernoksid (E172)
kaliumhydroksid
skjellakk

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/aluminiumsfolie blisterbrett

CellCept 250 mg kapsler: Hver kartong inneholder 100 kapsler (10 blisterark á 10 kapsler)
 Hver kartong inneholder 300 kapsler (30 blisterark á 10 kapsler)
 Flerpakninger inneholder 300 kapsler (3 pakninger á 100 kapsler)

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

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

EU/1/96/005/007 CellCept (300 (3x100) kapsler i flerpakning)

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 14. februar 1996

Dato for siste fornyelse: 13. mars 2006

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

CellCept 500 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder 500 mg mykofenolatmofetil (som hydroklorid)

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Hvitt til off-white pulver

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

CellCept 500 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning er indisert i kombinasjon med ciklosporin og kortikosteroider som profylakse mot akutt avstøtningsreaksjon etter nyre- eller levertransplantasjon.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling skal innledes og vedlikeholdes av spesialister innen transplantasjon.

MERK: CELLCEPT i.v. INFUSJONSOPPLØSNING MÅ IKKE GIS SOM BOLUSDOSE ELLER RASK INTRAVENØS INJEKSJON

Dosering

CellCept 500 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning er et alternativ til orale legemiddelformer av CellCept (tabletter, kapsler og pulver til mikstur, suspensjon), og kan gis i inntil 14 dager. Første dose CellCept 500 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning bør gis innen 24 timer etter transplantasjonen.

Nyretransplantasjon

Anbefalt dose er 1 g to ganger daglig (2 g/dag).

Levertransplantasjon

Anbefalt dose er 1 g to ganger daglig (2 g/dag). Intravenøs (i.v.) CellCept bør administreres de første 4 dagene etter transplantasjon av lever. Etter dette bør oral behandling med CellCept initieres så raskt som det kan tolereres. Anbefalt oral dose ved levertransplantasjon er 1,5 g to ganger daglig (3 g/dag).

Spesielle populasjoner

Pediatrik populasjon

Sikkerheten til og effekten av CellCept til infusjon hos barn er ikke klarlagt. Ingen farmakokinetiske data for CellCept til infusjon hos nyretransplanterte, pediatriske pasienter foreligger. Ingen farmakokinetiske data er tilgjengelige for levertransplanterte barn.

Eldre

Anbefalt dose til eldre er 1 g to ganger daglig for nyre- og levertransplanterte pasienter.

Nedsatt nyrefunksjon

Doser høyere enn 1 g to ganger daglig bør unngås etter den første post-transplantasjonsperioden hos nyretransplanterte pasienter med kronisk alvorlig nedsatt nyrefunksjon (glomerulær filtrasjonshastighet < 25 ml/min/1,73 m²). Disse pasientene bør også overvåkes nøye. Ingen doseendring er nødvendig hos pasienter som får en forsinket organfunksjon etter nyretransplantasjonen (se pkt. 5.2). Ingen data er tilgjengelig for levertransplanterte pasienter med kronisk alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Alvorlig nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig for nyretransplanterte pasienter med alvorlig parenkymatøs leversykdom.

Behandling ved avstøtningsreaksjon

Mykofenolsyre (MPA) er den aktive metabolitten av mykofenolatmofetil. Avstøtningsreaksjon av nyretransplantatet medfører ikke endring i farmakokinetikken til MPA og krever ikke dosereduksjon eller seponering av CellCept. Ingen farmakokinetiske data er tilgjengelige ved avstøtningsreaksjon av levertransplantat.

Pediatrik populasjon

Det foreligger ikke data vedrørende behandling av første eller refraktær avstøtningsreaksjon hos pediatriske transplantasjonspasienter.

Administrasjonsmåte

Etter rekonstitusjon til en konsentrasjon på 6 mg/ml administreres CellCept 500 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning som sakte intravenøs infusjon over 2 timer, i en perifer eller sentral vene (se pkt. 6.6).

Forholdsregler før håndtering eller administrering av dette legemidlet

Da mykofenolatmofetil er vist å være teratogent hos rotte og kanin, må pulver eller ferdig tilberedt infusjonsvæske av CellCept 500 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning ikke komme i direkte kontakt med hud eller slimhinner. Vask grundig med såpe og vann ved en eventuell kontakt og skylle øynene med rent vann.

For instruksjoner om rekonstitusjon og fortykning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

- CellCept skal ikke gis til pasienter med overfølsomhet overfor mykofenolatmofetil, mykofenolsyre eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. Hypersensitivitetsreaksjoner overfor CellCept har vært observert (se pkt. 4.8). CellCept 500 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning er kontraindisert hos pasienter som er allergiske overfor polysorbat 80.
- CellCept skal ikke gis til kvinner i fertil alder som ikke bruker svært effektive prevensjonsmetoder (se pkt. 4.6)
- Behandling med CellCept skal ikke innledes hos kvinner i fertil alder før resultatet fra en graviditetstest foreligger, dette for å unngå utilsiktet bruk ved graviditet (se pkt. 4.6)
- CellCept skal ikke brukes under graviditet, med mindre det ikke finnes et egnet behandlingsalternativ som forhindrer avstøtning av transplantatet (se pkt. 4.6)
- CellCept skal ikke gis til kvinner som ammer (se pkt. 4.6)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Neoplasmer

Hos pasienter som behandles med immunsuppressive regimer med en kombinasjon av legemidler, er det også hos pasienter som får CellCept som en del av et immunsuppressivt regime en økt risiko for utvikling av lymfomer og andre maligne lidelser, spesielt i hud (se pkt. 4.8). Risikoen synes å være relatert til intensiteten og varigheten av behandlingen snarere enn bruken av noe bestemt immunsuppressivt middel. Pasientene bør, pga. økt risiko for hudkreft, begrense eksponeringen for sollys og UV-stråler ved å beskytte seg med klær og solkrem med høy beskyttelsesfaktor.

Infeksjoner

Pasienter som behandles med immunsuppressiva, inkludert CellCept, har en økt risiko for opportunistiske infeksjoner (bakterielle, fungale, virale og protozoale), fatale infeksjoner og sepsis (se pkt. 4.8). Slike infeksjoner inkluderer latent viral reaktivering, som f.eks. hepatitt B eller hepatitt C reaktivering, og infeksjoner forårsaket av polyomavirus (BK virus forbundet med nefropati, JC virus forbundet med progressiv multifokal leukoencefalopati PML). Det har blitt rapportert tilfeller av hepatitt forårsaket av reaktivering av hepatitt B eller hepatitt C hos bærere av virus som er behandlet med immunsuppressiva. Disse infeksjonene er ofte relatert til høy grad av immunsuppresjon og kan føre til alvorlige eller fatale tilstander. Disse tilstandene bør vurderes som differensialdiagnose hos immunsupprimerte pasienter med redusert nyrefunksjon eller neurologiske symptomer. Mykofenolsyre har en cytostatisk effekt på B- og T-lymfocytter og kan derfor øke alvorlighetsgraden av covid-19, og passende kliniske tiltak bør vurderes.

Det er rapportert om tilfeller av hypogammaglobulinemi i forbindelse med tilbakevendende infeksjoner hos pasienter som får CellCept i kombinasjon med andre immunsuppressive legemidler. Bytte av CellCept til et alternativt immunsuppressivt legemiddel resulterte i noen av disse tilfellene i at IgG - nivåene retunerte til normalverdi. Hos pasienter under behandling med CellCept som utvikler tilbakevendende infeksjoner, bør immunglobulinnivået i serum måles. I tilfeller med vedvarende, klinisk relevant hypogammaglobulinemi bør egnede kliniske tiltak vurderes, tatt i betraktning den potente cytostatisk effekten av mykofenolat på T- og B-lymfocytter.

Det finnes publiserte tilfeller av bronkiektasi hos voksne og barn som får CellCept i kombinasjon med andre immunsuppressive legemidler. Bytte av CellCept til et annet immunsuppressivt legemiddel resulterte i noen av disse tilfellene i forbedring av respiratoriske symptomer. Risikoen for bronkiektasi kan være knyttet til hypogammaglobulinemi eller til en direkte effekt på lungene. Det finnes også isolerte rapporter om interstitiell lungesykdom og pulmonær fibrose, og noen av disse tilfellene var fatale (se pkt. 4.8). Det anbefales å utrede pasienter som utvikler vedvarende pulmonale symptomer, slik som hoste og dyspné.

Blod og immunsystemet

Pasienter som mottar CellCept bør observeres med tanke på nøytropeni. Utvikling av nøytropeni kan være relatert til CellCept alene, annen samtidig legemiddelbehandling, virusinfeksjoner eller en kombinasjon av disse elementene. Hos pasienter som mottar CellCept bør blodtelling foretas ukentlig i den første måneden, to ganger månedlig i andre og tredje måned av behandlingen, og deretter månedlig resten av det første året. Ved utvikling av nøytropeni (antall nøytrofile granulocytter $< 1,3 \times 10^3$ /mikrol), kan det være nødvendig å midlertidig avbryte eller seponere CellCept - behandlingen.

Tilfeller av erytroaplasi (PRCA) har blitt rapportert hos pasienter behandlet med CellCept i kombinasjon med andre immunsuppressive legemidler. Mekanismen vedrørende mykofenolatomofetilindusert erytroaplasi er ikke kjent. Erytroaplasien kan reverseres ved dosereduksjon eller seponering av CellCept. Endringer i behandlingen med CellCept hos transplanterte pasienter skal kun foretas under oppsyn av spesialist for å minimere risikoen for avstøting (se pkt. 4.8).

Pasientene som behandles med CellCept bør instrueres til umiddelbart å rapportere et hvert tegn på infeksjon, uventede blåmerker, blødninger eller et hvert annet tegn på beinmargssvikt.

Pasienter bør gjøres oppmerksom på at vaksinasjoner kan være mindre effektive under CellCept behandling og at bruk av levende svekkede vaksiner bør unngås (se pkt. 4.5). Influensavaksinasjon kan være av verdi. Forskrivere bør forholde seg til nasjonale retningslinjer for influensavaksinasjon.

Gastrointestinal

Behandling med CellCept har vært forbundet med en økt forekomst av gastrointestinale bivirkninger, inkludert sjeldne tilfeller av ulcerasjoner, blødninger og perforasjon. CellCept bør gis med forsiktighet til pasienter med aktiv alvorlig gastrointestinal lidelse.

CellCept er en hemmer av inosinmonofosfatdehydrogenase (IMPDH). Legemidlet bør derfor unngås hos pasienter med sjelden nedarvet mangel på hypoksantin-guanin-fosforibosyl-transferase (HGPRT), slik som Lesch-Nyhan og Kelley-Seegmiller syndrom.

Interaksjoner

Det bør utvises forsiktighet ved bytte fra kombinasjonsbehandling med regimer som inneholder immunsuppressive legemidler som påvirker det enterohepatiske kretsløpet til MPA, f.eks. ciklosporin, til andre som ikke påvirker, f.eks. takrolimus, sirolimus, belatacept, eller omvendt, da dette kan endre eksponeringen av MPA. Legemidler som påvirker det enterohepatiske kretsløpet til MPA (f.eks. kolestyramin, antibiotika) bør brukes med forsiktighet på grunn av deres potensiale til å redusere plasmanivået og effekten av CellCept (se også pkt. 4.5). En viss grad av enterohepatisk resirkulasjon er forventet etter intravenøs administrasjon av CellCept. Terapeutisk legemiddelmonitorering av MPA kan være hensiktsmessig ved bytte av kombinasjonsbehandling (f.eks. fra ciklosporin til takrolimus, eller motsatt) eller for å sikre tilstrekkelig immunsuppresjon hos pasienter med høy immunologisk risiko (f.eks. risiko for avstøtning, behandling med antibiotika, oppstart eller seponering av interagerende legemiddel).

Samtidig administrering av CellCept og azatioprin anbefales ikke fordi slik samtidig administrasjon ikke er undersøkt.

Nytte/risiko-forholdet ved bruk av mykofenolatmofetil i kombinasjon med sirolimus er ikke etablert (se også pkt. 4.5).

Spesielle populasjoner

Sammenlignet med yngre kan eldre pasienter ha en høyere risiko for bivirkninger slik, som visse infeksjoner (inkludert cytomegalovirus vevsinvasiv sykdom), mulig gastrointestinal blødning og lungeødem (se pkt. 4.8).

Teratogene effekter

Mykofenolat er et kraftig humant teratogen. Det har blitt rapportert om spontanaborter (frekvens 45 % til 49 %) og medfødte misdannelser (frekvens estimert til 23 % til 27 %) etter bruk av mykofenolatmofetil under graviditet. CellCept er derfor kontraindisert hos gravide kvinner, med mindre det ikke finnes et egnet behandlingsalternativ som forhindrer avstøtning av transplantat. Fertile kvinnelige pasienter skal gjøres oppmerksomme på risikoene og følge anbefalingene gitt i pkt. 4.6 (f.eks. prevensjonsmetoder, graviditetstesting) før, under og etter behandling med CellCept. Leger skal forsikre seg om at kvinner som behandles med mykofenolat forstår risikoen for skader på barnet, nødvendigheten av effektiv prevensjon og nødvendigheten av å umiddelbart konsultere legen sin hvis det er en mulighet for graviditet.

Prevensjon (se pkt 4.6)

På grunn av robust klinisk evidens som viser en høy risiko for abort og medfødte misdannelser når mykofenolatmofetil brukes under graviditet, må det tilstrebes å unngå graviditet under behandling. Fertile kvinner må derfor bruke minst én pålitelig form for prevensjon (se pkt. 4.3) før oppstart med CellCept-behandling, under behandling og i seks uker etter avsluttet behandling, med mindre avholdenhet er den valgte prevensjonsmetoden. To komplementære former for prevensjon brukt samtidig anbefales for å minimere risikoen for prevensjonssvikt og utilsiktet graviditet.

For prevensjonsråd for menn, se pkt. 4.6.

Opplæringsmateriell

For å hjelpe pasienter til å unngå å eksponere sitt ufødte barn for mykofenolat, og for å tilby ytteligere viktig sikkerhetsinformasjon, vil innehaveren av markedsføringstillatelsen tilby opplæringsmateriale til helsepersonell. Opplæringsmaterialet vil advare om teratogeniteten til mykofenolat og gi råd om prevensjon før behandlingsstart samt gi veiledning om nødvendigheten av graviditetstesting. En fullstendig gjennomgang av teratogen risiko og graviditetsforebyggende tiltak skal gis av behandlende lege til fertile kvinner, og til mannlige pasienter, dersom det er hensiktsmessig.

Ytterligere forsiktighetsregler

Pasienter skal ikke gi blod under behandling og i minst 6 uker etter seponering av mykofenolat. Menn skal ikke donere sæd under behandling og i 90 dager etter seponering av mykofenolat.

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Aciklovir

Økte plasmakonsentrasjoner av aciklovir ble observert ved samtidig administrasjon av mykofenolatmofetil og aciklovir, sammenliknet med administrering av aciklovir alene. Endringene i farmakokinetikken for MPAG (fenolisk glukuronid av MPA) (MPAG økte med 8 %) var minimale og anses ikke å være klinisk relevante. Fordi plasmakonsentrasjonen av MPAG, som for konsentrasjonen av aciklovir, økes ved nedsatt nyrefunksjon, er det mulig at mykofenolatmofetil og aciklovir, eller dets prodrugs, f.eks. valaciclovir, vil konkurrere om tubulær sekresjon og derved ytterligere øke konsentrasjonene av begge legemidler.

Legemidler som påvirker enterohepatisk resirkulasjon (f.eks. kolestyramin, ciklosporin A, antibiotika)

På grunn av muligheten for redusert effekt av CellCept, må det utvises forsiktighet med legemidler som hemmer enterohepatisk resirkulasjon.

Kolestyramin

Det ble observert en 40 % reduksjon av AUC - nivåene av MPA ved administrering av oral enkeltdose på 1,5 g mykofenolatmofetil til friske frivillige personer som først var behandlet med 4 g kolestyramin tre ganger daglig i 4 dager (se pkt. 4.4. og pkt. 5.2). Det må utvises forsiktighet ved samtidig administrasjon av kolestyramin og mykofenolatmofetil på grunn av muligheten for redusert effekt av CellCept.

Ciklosporin A

Farmakokinetikken til ciklosporin A (CsA) påvirkes ikke av mykofenolatmofetil. I motsetning, dersom samtidig administrasjon av CsA avbrytes, ventes en økning av AUC for MPA på ca. 30 %. CsA interferer med den enterohepatiske resirkuleringen av MPA, noe som resulterer i en redusert eksponering for MPA på 30 - 50 % hos nyretransplanterte pasienter behandlet med CellCept og CsA,

sammenlignet med pasienter behandlet med sirolimus eller belatacept og sammenlignbare doser CellCept (se også pkt. 4.4). Endringer i eksponering for MPA bør forventes hos pasienter som bytter fra CsA til immunsuppressiva som ikke interferer med det enterohepatiske kretsløpet til MPA.

Antibiotika som eliminerer β -glukuronidaseproduserende bakterier i tarmen (f.eks. aminoglykosid, cefalosporin, fluorokinolon og penicillinklasser av antibiotika) kan interferere med den enterohepatiske resirkuleringen av MPAG/MPA og dermed lede til redusert systemisk eksponering av MPA. Informasjon om følgende antibiotika er tilgjengelig:

Ciprofloksacin eller amoksisillin med klavulansyre

Reduksjon i pre-dose (trough) MPA-konsentrasjoner på ca. 50 % er rapportert hos nyretransplanterte pasienter i dagene rett etter oppstart med oral ciprofloksacin eller amoksisillin med klavulansyre. Denne effekten tenderte til å avta ved fortsatt bruk av antibiotika og opphørte få dager etter seponering av antibiotika. Da forandringen i predosenivå ikke eksakt kan beskrive forandringene i total MPA eksponering, skal en doseendring for CellCept normalt ikke være nødvendig når det ikke foreligger kliniske tegn på transplantatdysfunksjon. Pasientene skal likevel følges nøye opp klinisk under kombinasjonsbehandlingen og kort tid etter antibiotikabehandling.

Norfloksacin og metronidazol

Hos friske frivillige ble det ikke observert signifikante interaksjoner da CellCept ble administrert samtidig med enten norfloksacin eller metronidazol. MPA eksponeringen ble imidlertid redusert med tilnærmet 30 % når norfloksacin og metronidazol ble gitt samtidig etter en enkelt dose av CellCept.

Trimetoprim/sulfametoksazol

Ingen effekt på biotilgjengeligheten av MPA er observert.

Legemidler som påvirker glukuronidering (f.eks. isavukonazol, telmisartan)

Samtidig administrering av legemidler som påvirker glukuronideringen av MPA, kan endre eksponeringen av MPA. Forsiktighet bør derfor utvises når disse legemidlene gis samtidig med CellCept.

Isavukonazol

Det ble observert en 35 % økning av MPA-eksponering ($AUC_{0-\infty}$) ved samtidig administrering med isavukonazol.

Telmisartan

Samtidig administrasjon av telmisartan og CellCept resulterte i en reduksjon av MPA konsentrasjonen på ca. 30 %. Telmisartan endrer eliminasjonen av MPA ved å øke ekspresjonen av PPAR gamma (peroksisomproliferatoraktivert reseptor gamma), som igjen resulterer i en økt ekspresjon og aktivitet av uridindifosfat glukuronyltransferase isoform 1A9 (UGT1A9). Det ble ikke observert kliniske konsekvenser av de farmakokinetiske legemiddelinteraksjonene ved sammenligning av hyppigheten av frastøtning av transplantat, tap av transplantat eller bivirkningsprofil hos pasienter som ble behandlet med CellCept med eller uten samtidig behandling med telmisartan.

Ganciklovir

Basert på resultatene av en studie med enkeltdose av den anbefalte dose mykofenolatmofetil (oralt) og ganciklovir (intravenøst), og de kjente effektene av nedsatt nyrefunksjon på farmakokinetikken til CellCept (se pkt. 4.2) og ganciklovir, kan man forvente at samtidig administrasjon av disse legemidlene (som konkurrerer om tubulær sekresjon) vil resultere i en økning i konsentrasjonene av MPAG og ganciklovir. Ingen vesentlig endring av farmakokinetikken til MPA er forventet, og dosejustering av mykofenolatmofetil er ikke nødvendig. Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon hvor mykofenolatmofetil og ganciklovir eller dets prodrugs, f.eks. valganciklovir, blir administrert samtidig, bør man ta nøye hensyn til doseanbefalingene for ganciklovir, og pasientene bør overvåkes nøye.

Orale antikonsepsjonsmidler

Farmakodynamikken og farmakokinetikken for orale antikonsepsjonsmidler var ikke påvirket i klinisk relevant grad ved samtidig administrering av CellCept (se også pkt. 5.2).

Rifampicin

Samtidig administrasjon av CellCept og rifampicin hos pasienter som ikke bruker ciklosporin, resulterte i en reduksjon av MPA eksponering ($AUC_{0-12\text{t}}$) på 18 % til 70 %. Det anbefales derfor å monitorere eksponeringsnivåer av MPA og deretter justere dosen av CellCept for å opprettholde klinisk effekt når rifampicin administreres samtidig.

Sevelamer

Reduksjon av C_{max} og $AUC_{0-12\text{t}}$ for MPA med henholdsvis 30 % og 25 % ble observert når CellCept ble administrert samtidig med sevelamer uten noen kliniske konsekvenser (dvs. avstøtningsreaksjon av transplantat). Det anbefales imidlertid å administrere CellCept minst en time før eller tre timer etter inntak av sevelamer for å minimalisere effekten på absorpsjonen av MPA. Det finnes ikke data vedrørende CellCept sammen med andre fosfatbindende stoffer enn sevelamer.

Takrolimus

Hos levertransplanterte pasienter som fikk oppstartsbehandling med CellCept og takrolimus, ble ikke AUC og C_{max} av MPA, den aktive metabolitten av CellCept, signifikant påvirket ved samtidig administrasjon med takrolimus. I motsetning var det en økning på ca. 20 % i takrolimus AUC da flere doser CellCept (1,5 g 2 ganger daglig) ble administrert til levertransplanterte pasienter som fikk takrolimus. Hos nyretransplanterte pasienter virket det imidlertid som om takrolimuskonsentrasjonen ikke ble påvirket av CellCept (se også pkt. 4.4).

Levende vaksiner

Levende vaksiner bør ikke gis til pasienter med nedsatt immunforsvar. Antistoffresponsen for andre vaksiner kan bli redusert (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

Potensielle interaksjoner

Ved samtidig administrasjon av probenecid og mykofenolatmofetil i aper økte plasma AUC av MPAG til det tredobbelte. Andre legemidler som er kjent for å gjennomgå renal tubulær sekresjon kan derfor konkurrere med MPAG og derved øke plasmakonsentrasjonene av MPAG eller det andre legemidlet som gjennomgår tubulær sekresjon.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder

Graviditet under behandling med mykofenolat må unngås. Kvinner i fertil alder må derfor bruke minst én form for pålitelig prevensjon (se pkt. 4.3) før oppstart med CellCept-behandling, under behandling og i seks uker etter avsluttet behandling, med mindre avholdenhet er den valgte prevensjonsmetoden. To komplementære former for prevensjon anbefales brukt samtidig.

Graviditet

CellCept er kontraindisert under graviditet med mindre det ikke finnes et egnet behandlingsalternativ som forhindrer avstøtning av transplantat. Behandlingen skal ikke startes opp uten at det foreligger en negativ graviditetstest som utelukker utilsiktet bruk ved graviditet.

Fertile kvinnelige pasienter må få informasjon om den økte risikoen for aborter og medfødte misdannelser ved oppstart av behandlingen, og må få veiledning om hvordan graviditet skal forebygges og planlegges.

Før oppstart av behandlingen med Cellcept må fertile kvinner ta to negative graviditetstester (serum eller urin) med sensitivitet på minst 25 mIU/ml for å utelukke utilsiktet eksponering av et foster overfor mykofenolat. Det anbefales å ta en andre test 8 - 10 dager etter den første testen. For transplantater fra avdøde donorer, dersom det ikke er mulig å utføre to tester med 8 - 10 dagers mellomrom før oppstart av behandling (på grunn av tidspunkt for tilgjengeligheten av organ for transplantasjon), må en graviditetstest utføres umiddelbart før oppstart av behandling og ytterligere en test 8 - 10 dager senere. Graviditetstesting skal gjentas dersom det er klinisk nødvendig (f.eks. hvis et opphold i bruk av prevensjon er rapportert). Resultatene fra alle graviditetstestene skal diskuteres med pasienten. Pasientene skal instrueres om å kontakte legen umiddelbart dersom de blir gravide.

Mykofenolat er et kraftig humant teratogen som fører til økt risiko for spontanaborter og medfødte misdannelser dersom fosteret eksponeres under graviditeten:

- Spontanaborter har blitt rapportert hos 45 - 49 % av gravide kvinner eksponert for mykofenolatmofetil sammenlignet med en rapporteringsgrad mellom 12 - 33 % hos organtransplanterte pasienter behandlet med andre immunsuppressive legemidler enn mykofenolatmofetil.
- Basert på litteraturreporter har misdannelser oppstått hos 23 - 27 % av levendefødte barn til kvinner som har blitt eksponert for mykofenolatmofetil under graviditeten (sammenlignet med 2 - 3 % av levendefødte i den totale populasjonen og hos omtrent 4 - 5 % av levendefødte til organtransplanterte pasienter behandlet med andre immunsuppressive enn mykofenolatmofetil).

Medfødte misdannelser, inkludert rapporter om multiple misdannelser har blitt observert etter markedsføring hos barn til pasienter som har blitt eksponert for CellCept i kombinasjon med andre immunsuppressive under graviditet. Følgende misdannelser ble hyppigst rapportert:

- misdannelser i øret (f.eks. unormalt formet eller manglende ytre øre), øregangsatresi (mellomøre)
- misdannelser i ansiktet som leppespalte, ganespalte, mikrognati og hypertelorisme av øyehulene
- misdannelser i øyet (f.eks. kolobom)
- medfødt hjertesykdom som atriale og ventrikulære septumdefekter
- misdannelser av fingre (f.eks. polydaktyli, syndaktyli)
- trakeoøsofagale misdannelser (f.eks spiserørs atresi)
- misdannelser i nervesystemet som spina bifida
- nyreabnormaliteter.

I tillegg har det blitt rapportert om isolerte tilfeller av følgende misdannelser:

- mikroftalmi
- medfødt plexus choroideus-papillom
- septum pellucidum agenesi
- olfaktorisk nerve agenesi.

Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3).

Amming

Begrensede data viser at mykofenolsyre skilles ut i morsmelk hos mennesker. På grunn av muligheten for alvorlige bivirkninger av mykofenolsyre hos barn som dier, er CellCept kontraindisert hos ammende kvinner (se pkt. 4.3).

Menn

Begrenset klinisk evidens som er tilgjengelig indikerer ikke noen økt risiko for misdannelser eller spontanabort etter eksponering for mykofenolatmofetil hos faren.

MPA er et kraftig teratogen. Det er ikke kjent om MPA er til stede i sædvæske. Beregninger basert på data fra dyr viser at den største mengden MPA som mulig kan overføres til kvinnen er så lav at det er

usannsynlig at det vil ha noen påvirkning. Mykofenolat har blitt vist å være gentoksisk i dyrestudier ved konsentrasjoner som kun med små marginer overskrider terapeutisk eksponering hos mennesker. En risiko for gentoksiske effekter på spermceller kan dermed ikke fullstendig utelukkes.

Følgende forsiktighetsregler anbefales derfor: seksuelt aktive mannlige pasienter eller deres kvinnelige partner anbefales å bruke pålitelig prevensjon under behandling av den mannlige pasienten og i minst 90 dager etter seponering av mykofenolatmofetil. Kvalifisert helsepersonell bør gjøre fertile mannlige pasienter oppmerksom på og diskutere risikoene ved å gjøre en kvinne gravid.

Fertilitet

Mykofenolatmofetil hadde ingen effekt på fertiliteten hos hannrotter ved orale doser på opptil 20 mg/kg/dag. Systemisk eksponering ved denne dosen representerer 2 - 3 ganger den kliniske eksponeringen ved anbefalt klinisk dose på 2 g/dag. I en fertilitets- og reproduksjonsstudie hos hunnrotter ga orale doser på 4,5 mg/kg/dag misdannelser (som anoftalmi, agnati og hydrocephalus) hos førstegenerasjonsavkom i fravær av maternell toksisitet. Systemisk eksponering var ca. 0,5 ganger den kliniske eksponeringen ved anbefalt klinisk dose på 2 g/dag. Ingen effekt på fertiliteten eller reproduksjonsparametere ble observert hos hunnrotter eller i påfølgende generasjon.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

CellCept har en moderat innvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. CellCept kan forårsake somnolens, forvirring, svimmelhet, tremor eller hypotensjon, og pasientene anbefales derfor å utvise forsiktighet ved bilkjøring eller bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Diaré (opptil 52,6 %), leukopeni (opptil 45,8 %), bakteriell infeksjon (opptil 39,9 %) og oppkast (opptil 39,1 %) var blant de vanligste og/eller alvorlige bivirkningene forbundet med administrering av CellCept i kombinasjon med ciklosporin og kortkosteroider. Det er også påvist høyere frekvens av visse typer infeksjoner (se pkt. 4.4).

Bivirkningstabell

Bivirkningene fra de kliniske studiene og fra erfaring etter markedsføring er oppført i tabell 1, i henhold til MedDRA organklassesystem, sammen med frekvensene. Frekvenskategoriene for bivirkningene er basert på følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10,000$ til $< 1/1,000$) og svært sjeldne ($< 1/10,000$). Frekvensen for nyre- og levertransplantasjonspasientene presenteres hver for seg fordi det ble observert store forskjeller i frekvensen av visse bivirkninger mellom de forskjellige transplantasjonsindikasjonene.

Tabell 1: Bivirkninger

Bivirkninger (MedDRA) organklassesystem	Nyretransplantasjon	Levertransplantasjon
	Frekvens	Frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer		
Bakterielle infeksjoner	Svært vanlige	Svært vanlige
Soppinfeksjoner	Vanlige	Svært vanlige
Infeksjoner med protozoer	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Virusinfeksjoner	Svært vanlige	Svært vanlige
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)		
Godartet neoplasi i hud	Vanlige	Vanlige
Lymfom	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Lymfoproliferativ sykdom	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Neoplasi	Vanlige	Vanlige
Hudkreft	Vanlige	Mindre vanlige
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		
Anemi	Svært vanlige	Svært vanlige
Erytroaplasi	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Beinmargssvikt	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Ekkymose	Vanlige	Vanlige
Leukocytose	Vanlige	Svært vanlige
Leukopeni	Svært vanlige	Svært vanlige
Pancytopeni	Vanlige	Vanlige
Pseudolymfom	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Trombocytopeni	Vanlige	Svært vanlige
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		
Acidose	Vanlige	Vanlige
Hyperkolesterolemi	Svært vanlige	Vanlige
Hyperglykemi	Vanlige	Svært vanlige
Hyperkalemi	Vanlige	Svært vanlige
Hyperlipidemi	Vanlige	Vanlige
Hypokalsemi	Vanlige	Svært vanlige
Hypokalemi	Vanlige	Svært vanlige
Hypomagnesemi	Vanlige	Svært vanlige
Hypofosfatemi	Svært vanlige	Svært vanlige
Hyperurikemi	Vanlige	Vanlige
Urinsyregikt	Vanlige	Vanlige
Vektreduksjon	Vanlige	Vanlige

Bivirkninger (MedDRA) organklassesystem	Nyretransplantasjon	Levertransplantasjon
Psykiatriske lidelser		
Forvirringstilstand	Vanlige	Svært vanlige
Depresjon	Vanlige	Svært vanlige
Søvnløshet	Vanlige	Svært vanlige
Agitasjon	Mindre vanlige	Vanlige
Angst	Vanlige	Svært vanlige
Unormal tenkning	Mindre vanlige	Vanlige
Nevrologiske sykdommer		
Svimmelhet	Vanlige	Svært vanlige
Hodepine	Svært vanlige	Svært vanlige
Hypertoni	Vanlige	Vanlige
Parestesi	Vanlige	Svært vanlige
Somnolens	Vanlige	Vanlige
Tremor	Vanlige	Svært vanlige
Kramper	Vanlige	Vanlige
Smaksforstyrrelse	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Hjertesykdommer		
Takykardi	Vanlige	Svært vanlige
Karsykdommer		
Hypertensjon	Svært vanlige	Svært vanlige
Hypotensjon	Vanlige	Svært vanlige
Lymfocele	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Venøs trombose	Vanlige	Vanlige
Vasodilatasjon	Vanlige	Vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		
Bronkiektasi	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Hoste	Svært vanlige	Svært vanlige
Dyspné	Svært vanlige	Svært vanlige
Interstitiell lungesykdom	Mindre vanlige	Svært sjeldne
Pleuraeffusjon	Vanlige	Svært vanlige
Lungefibrose	Svært sjeldne	Mindre vanlige

Bivirkninger (MedDRA) organklassesystem	Nyretransplantasjon	Levertransplantasjon
Gastrointestinale sykdommer		
Abdominal distensjon	Vanlige	Svært vanlige
Abdominalsmerte	Svært vanlige	Svært vanlige
Kolitt	Vanlige	Vanlige
Forstoppelse	Svært vanlige	Svært vanlige
Nedsatt appetitt	Vanlige	Svært vanlige
Diaré	Svært vanlige	Svært vanlige
Dyspepsi	Svært vanlige	Svært vanlige
Øsofagitt	Vanlige	Vanlige
Raping	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Flatulens	Vanlige	Svært vanlige
Gastritt	Vanlige	Vanlige
Gastrointestinal blødning	Vanlige	Vanlige
Gastrointestinalt sår	Vanlige	Vanlige
Gingival hyperplasi	Vanlige	Vanlige
Tarmslyng	Vanlige	Vanlige
Sårddannelser i munn	Vanlige	Vanlige
Kvalme	Svært vanlige	Svært vanlige
Pankreatitt	Mindre vanlige	Vanlige
Stomatitt	Vanlige	Vanlige
Oppkast	Svært vanlige	Svært vanlige
Forstyrrelser i immunsystemet		
Hypersensitivitet	Mindre vanlige	Vanlige
Hypo-gammaglobulinemi	Mindre vanlige	Svært sjeldne
Sykdommer i lever og galleveier		
Økte blodverdier av alkalisk fosfatase	Vanlige	Vanlige
Økte blodverdier av laktat dehydrogenase	Vanlige	Mindre vanlige
Økning av leverenzymer	Vanlige	Svært vanlige
Hepatitt	Vanlige	Svært vanlige
Hyperbilirubinemi	Vanlige	Svært vanlige
Gulsott	Mindre vanlige	Vanlige
Hud- og underhudssykdommer		
Akne	Vanlige	Vanlige
Alopesi	Vanlige	Vanlige
Utslett	Vanlige	Svært vanlige
Hudhypertrofi	Vanlige	Vanlige
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		
Artralgi	Vanlige	Vanlige
Muskelsvakhet	Vanlige	Vanlige

Bivirkninger (MedDRA) organklassesystem	Nyretransplantasjon	Levertransplantasjon
Sykdommer i nyre og urinveier		
Økte blodverdier av kreatinin	Vanlige	Svært vanlige
Økte blodverdier av urea	Mindre vanlige	Svært vanlige
Hematuri	Svært vanlige	Vanlige
Nedsatt nyrefunksjon	Vanlige	Svært vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		
Asteni	Svært vanlige	Svært vanlige
Frysninger	Vanlige	Svært vanlige
Ødem	Svært vanlige	Svært vanlige
Brokk	Vanlige	Svært vanlige
Sykdomsfølelse	Vanlige	Vanlige
Smerte	Vanlige	Svært vanlige
Feber	Svært vanlige	Svært vanlige
De novo purine synthesis inhibitors-associated acute inflammatory syndrome	Mindre vanlige	Mindre vanlige

Bivirkninger knyttet til perifer venøs infusjon var flebitt og trombose, begge observert hos 4 % av pasientene behandlet med CellCept 500 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Maligniteter

Pasienter som behandles med immunsuppressive regimer som innebærer en kombinasjon av legemidler, inkludert CellCept, har en høyere risiko for å utvikle lymfomer og andre kreftformer, spesielt i huden (se pkt. 4.4). Tre års sikkerhetsdata fra nyretransplanterte pasienter viste ingen uventede forandringer i forekomsten av kreft sammenlignet med 1- års data. Levertransplanterte pasienter ble fulgt opp i minst 1 år, men mindre enn 3 år.

Infeksjoner

Alle pasienter behandlet med immunsuppressiva har en økt risiko for bakterie-, virus- og soppinfeksjoner (der noen kan være fatale), inkludert de som er forårsaket av opportunister og latent virus reaktivering. Risikoen øker med total immunosuppressiv dose (se pkt. 4.4). De alvorligste infeksjonene var sepsis, peritonitt, meningitt, endokarditt, tuberkulose og atypiske mykobakterielle infeksjoner. I kontrollerte kliniske studier med nyre- og levertransplanterte pasienter som ble behandlet med CellCept (2 g eller 3 g daglig) som del av immunsuppressivt regime og fulgt opp i minst 1 år, var de vanligste opportunistiske infeksjoner: candida på slimhinner, invasiv cytomegalovirus-sykdom og Herpes simplex. Andelen pasienter med invasiv cytomegalovirus-sykdom var 13,5 %. Tilfeller av BK-virusrelatert nefropati og tilfeller av JC-virusrelatert progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), har blitt rapportert i pasienter behandlet med immunsuppressiva, inkludert CellCept.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Cytopenier, inkludert leukopeni, anemi, trombocytopeni og pancytopeni, er kjente risikofaktorer forbundet med mykofenolatmofetil, som kan føre til eller medvirke til infeksjoner og blødninger (se pkt. 4.4). Agranulocytose og neutropeni er blitt rapportert, og derfor anbefales regelmessig monitorering av pasienter som tar CellCept (se pkt. 4.4). Det har vært rapportert aplastisk anemi og beinmargssvikt i pasienter behandlet med CellCept, og noen av dem har vært fatale.

Tilfeller av erythroplasi (PRCA) har blitt rapportert hos pasienter behandlet med CellCept (se punkt 4.4).

Isolerte tilfeller av unormal nøytrofil morfologi, inkludert ervervet Pelger-Huëts anomali har vært observert hos pasienter behandlet med CellCept. Disse forandringene er ikke assosiert med svekket nøytrofil funksjon. Disse forandringene kan tyde på ett 'left shift' i modningen av nøytrofiler, i hematologiske prøver kan dette bli mistolket som tegn på infeksjon hos immunsupprimerte pasienter som hos dem som får CellCept.

Gastrointestinale sykdommer

De alvorligste gastrointestinale sykdommene var sårdannelser og blødninger, som er kjente risikofaktorer forbundet med mykofenolatmofetil. Vanlig rapportert under de pivotale kliniske studiene var munn-, øsofagus-, ventrikkel-, duodenal og intestinalsår, ofte komplisert av blødninger, i tillegg til hematemese, melena og hemoragiske former for gastritt og kolitt. Imidlertid var de vanligste gastrointestinale sykdommene diaré, kvalme og oppkast. I endoskopiske undersøkelser av pasienter med CellCept-relatert diaré er det oppdaget isolerte tilfeller av intestinal villøs atrofi (se pkt. 4.4).

Hypersensitivitet

Hypersensitivitetsreaksjoner, inkludert angionevrotisk ødem og anafylaktisk reaksjon, har vært rapportert.

Graviditet, barseltid og perinatale forhold

Det har blitt rapportert tilfeller av spontanabort hos pasienter eksponert for mykofenolatmofetil, spesielt under første trimester, se pkt 4.6.

Medfødte misdannelser

Medfødte misdannelser er observert etter markedsføring hos barn til pasienter eksponert for CellCept i kombinasjon med andre immunsuppressive midler, se pkt. 4.6 for detaljer.

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Det har blitt rapportert isolerte tilfeller, noen fatale, av interstiell lungesykdom og pulmonær fibrose hos pasienter behandlet med CellCept i kombinasjon med andre immunsuppressive. Det er også rapportert om tilfeller av bronkiektasi hos barn og voksne.

Forstyrrelser i immunsystemet

Hypogammaglobulinemi er rapportert hos pasienter som får CellCept i kombinasjon med andre immunsuppressive legemidler.

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Ødem, inkludert perifert ødem og ansikts- og scrotumødem, var svært vanlig rapportert under de pivotale studiene. Muskel- og skjelettsmerter som myalgi og nakke- og ryggmerter var også svært vanlig rapportert.

«De novo purine synthesis inhibitors-associated acute inflammatory syndrome» har blitt beskrevet etter markedsføring som en paradoksalt proinflammatorisk reaksjon assosiert med mykofenolatmofetil og mykofenolsyre. Tilstanden er preget av feber, artralgi, artritt, muskelsmerter og forhøyede inflammatoriske biomarkører. Litteraturreporter viste rask forbedring etter seponering av legemidlet.

Spesielle populasjoner

Eldre

Eldre pasienter (≥ 65 år) kan generelt ha en høyere risiko for å få bivirkninger på grunn av immunsuppresjon. Eldre pasienter som behandles med CellCept som del av et kombinert immunsuppressivt regime, kan ha en høyere risiko for å utvikle visse infeksjoner (inkludert cytomegalovirus vevsinvasiv sykdom) og evt. gastrointestinal blødning og lungeødem, sammenlignet med yngre pasienter.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Rapporter om overdosering med mykofenolatmofetil er mottatt fra kliniske studier og fra erfaringer etter markedsføring. I mange av disse tilfellene ble ingen bivirkninger rapportert. I de overdoseringstilfellene der bivirkninger er rapportert, faller disse inn under legemidlets kjente sikkerhetsprofil.

Det er forventet at en overdosering av mykofenolatmofetil trolig kan resultere i oversuppresjon av immunsystemet og økt mottakelighet for infeksjoner og benmargsdepresjon (se pkt. 4.4). Dersom nøytropeni utvikles, bør behandlingen med CellCept avbrytes eller doseringen reduseres (se pkt. 4.4).

Hemodialyse kan ikke forventes å fjerne klinisk signifikante mengder MPA (mykofenolsyre) eller MPAG (mykofenolsyreglukuronid). Legemidler som øker utskillelsen av gallesyre, slik som kolestyramin, kan fjerne MPA ved å redusere den enterohepatiske resirkulasjonen av legemidlet (se pkt. 5.2).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressive midler, ATC-kode: L04AA06

Virkningsmekanisme

Mykofenolatmofetil er 2 - morfolinetylesteren av mykofenolsyre (MPA). MPA er en selektiv, ikke-konkurrerende og reversibel inhibitor av IMPDH, og MPA inhiberer derfor *de novo* syntesen av guanosinnukleotid uten å inkorporeres i DNA. Fordi proliferasjonen av T- og B-lymfocytter er avhengig av *de novo* syntesen av puriner, mens andre cellyper kan utnytte alternative syntesveier, har mykofenolsyre sterkere cytostatisk effekt på lymfocytter enn på andre celler.

I tillegg til hemming av IMPDH og den resulterende deprivasjonen av lymfocytter, påvirker MPA også cellulære kontrollpunkter som er ansvarlige for metabolsk programmering av lymfocytter. Det har blitt vist ved bruk av humane CD4+ T-celler at MPA skifter transkripsjonelle aktiviteter i lymfocytter fra en prolifерativ tilstand til katabolske prosesser som er relevante for metabolisme og overlevelse, noe som fører til en anergisk tilstand av T-celler, hvorved cellene ikke reagerer på deres spesifikke antigen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Distribusjon

Etter intravenøs administrering gjennomgår mykofenolatmofetil en rask og fullstendig metabolisering til den aktive metabolitten MPA. Ved klinisk relevante konsentrasjoner er 97 % av MPA bundet til plasma albumin. Mykofenolatmofetil kan måles systemisk under intravenøs infusjon, mens konsentrasjonen etter oral administrering er under deteksjonsgrensen (0,4 µg/ml).

Som et resultat av enterohepatisk resirkulasjon, kan vanligvis sekundære økninger i plasma MPA-konsentrasjoner observeres ca. 6-12 timer etter administrering. En reduksjon i AUC av MPA på ca. 40 % ses ved samtidig administrering av kolestyramin (4 g tre ganger daglig), noe som indikerer at det foreligger en signifikant enterohepatisk resirkulasjon.

I den tidlige fasen etter transplantasjon (< 40 dager), hadde nyre-, hjerte- og levertransplanterte pasienter gjennomsnittlig MPA AUC ca. 30 % lavere og C_{max} ca. 40 % lavere enn i perioden 3 - 6 måneder etter transplantasjon.

Biotransformasjon

MPA metaboliseres hovedsakelig ved glukuronyl transferase (isoform UGT1A9) til et inaktivt fenolglukuronid av MPA (MPAG). *In vivo* blir MPAG konvertert tilbake til fritt MPA via enterohepatisk resirkulering. Et mindre acylglukuronide (AcMPAG) dannes også. AcMPAG er farmakologisk aktiv og antas å være ansvarlig for noen av bivirkningene til mykofenolatmofetil (diaré, leukopeni).

Eliminasjon

Ubetydelige mengder legemiddel utskilles som MPA i urinen (< 1 % av dosen). Oralt administrert radiomerket mykofenolatmofetil resulterte i en fullstendig gjenfinning av den administrerte dosen, der 93 % av dosen ble gjenfunnet i urin, og 6 % i feces. Mesteparten (ca. 87 %) av den administrerte dosen ble utskilt i urin som MPAG.

Ved kliniske konsentrasjoner fjernes ikke MPA og MPAG ved hemodialyse. Ved høyere plasmakonsentrasjoner av MPAG (> 100 mikrog/ml) vil små mengder MPAG fjernes. Gallesyrekompleksdannere, slik som kolestyramin, reduserer AUC for MPA ved å interferere med det enterohepatiske kretsløpet til MPA (se pkt. 4.9).

Farmakokinetikken til MPA avhenger av flere transportører. Organisk aniontransportørpolypeptider (OATPs) og «multidrug resistance - associated protein 2» (MRP2) er involvert i farmakokinetikken til MPA. Isoformer av OATP, MRP2 og brystkreftresistensprotein («breast cancer resistance protein», BCRP) er transportører som er assosiert med gallesekresjon av glukuronider. «Multidrug resistance-associated protein 1» (MRP1) er også istand til å transportere MPA, men dens bidrag ser ut til å være begrenset til absorpsjonsprosessen. I nyrene kan MPA og dens metabolitter potensielt interagere med renale organiske aniontransportører.

Enterohepatisk resirkulering forstyrrer nøyaktig bestemmelse av MPAs disposisjonsparametere; bare tilsynelatende verdier kan angis. Hos friske frivillige og pasienter med autoimmun sykdom ble det observert omtrentlige clearance-verdier på henholdsvis 10,6 l/t og 8,27 l/t og halveringstid på 17 timer. Hos transplantasjonspasienter var gjennomsnittlige clearance-verdier høyere (område 11,9-34,9 l/t) og gjennomsnittlige halveringstidsverdier kortere (5-11 timer) med liten forskjell mellom nyre-, lever- eller hjertetransplanterte pasienter. Hos de enkelte pasientene varierer disse eliminasjonsparametrene basert på type behandling med andre immunsuppressive midler, tid etter transplantasjon, plasmakonsentrasjon av albumin og nyrefunksjon. Disse faktorene forklarer hvorfor redusert eksponering sees når CellCept administreres samtidig med cyklosporin (se pkt. 4.5) og hvorfor plasmakonsentrasjoner har en tendens til å øke over tid sammenlignet med det som observeres umiddelbart etter transplantasjon.

Ekvivalens med oral dosering

MPA AUC - verdier målt etter intravenøs administrering av 1 g CellCept 2 ganger daglig til nyretransplanterte pasienter i tidlig fase etter transplantasjonen, er sammenliknbare med de verdiene som er målt etter 1 g CellCept 2 ganger daglig oralt. 1 g CellCept intravenøst 2 ganger daglig, etterfulgt av 1,5 g oralt 2 ganger daglig til levertransplanterte pasienter, ga MPA AUC - verdier i nærheten av det som ble målt hos nyretransplanterte pasienter som fikk 1 g CellCept 2 ganger daglig.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

I en enkeltdosestudie (6 individer pr. gruppe), var gjennomsnittlig MPA AUC observert hos individer med kronisk alvorlig nedsatt nyrefunksjon (glomerulær filtrasjonshastighet < 25 ml/min/1,73 m²) 28-75 % høyere i forhold til gjennomsnittet som ble observert hos friske frivillige eller pasienter med lavere grad av nedsatt nyrefunksjon. Gjennomsnittlig MPAG AUC ved en enkeltdose var 3 - 6 ganger høyere hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon enn i pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon eller friske frivillige, noe som samsvarer med den kjente eliminering av MPAG i nyre. Multiple doser av mykofenolatmofetil til pasienter med kronisk alvorlig nedsatt nyrefunksjon har ikke vært studert. Ingen data er tilgjengelig for levertransplanterte pasienter med kronisk alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Forsinket renal organfunksjon etter transplantasjon

Hos pasienter med forsinket renal organfunksjon etter transplantasjon, var gjennomsnittlig MPA AUC_{0-12t} sammenlignbart med det som var observert etter transplantasjon hos pasienter uten forsinket organfunksjon. Gjennomsnittlig plasma MPAG AUC_{0-12t} var 2 - 3 ganger høyere enn hos pasienter uten forsinket organfunksjon etter transplantasjon. En forbigående økning i plasmakonsentrasjonen og den frie fraksjonen av MPA hos pasienter med forsinket organfunksjon kan forekomme. Dosejustering av CellCept ser ikke ut til å være nødvendig.

Nedsatt leverfunksjon

I frivillige personer med alkoholisk levercirrhose, var den hepatiske MPA-glukuronideringsprosessen relativt upåvirket av parenkymatøs leversykdom. Effekten av hepatisk sykdom på disse prosessene avhenger antakeligvis av den enkelte sykdom. Hepatisk sykdom med hovedsakelig biliær skade, slik som primær biliær cirrhose, kan ha en annen effekt.

Eldre

Det er ikke funnet endring av farmakokinetikken til mykofenolmofetil og dens metabolitter hos eldre pasienter (≥ 65 år) sammenliknet med yngre transplantasjonspasienter.

Pasienter som bruker orale antikonsepsjonsmidler

I en studie hvor CellCept (1 g to ganger daglig) og kombinerte antikonsepsjonsmidler inneholdende etinyløstradiol (0,02 mg til 0,04 mg) og levonorgestrel (0,05 mg til 0,20 mg), desogestrel (0,15 mg) eller gestoden (0,05 mg til 0,10 mg) ble gitt til 18 ikke-transplanterte kvinner (som ikke tok andre immunsuppressive legemidler) over 3 etterfølgende menstruasjonssyklus, vistes ingen klinisk relevant påvirkning av CellCept på effekten av de orale antikonsepsjonsmidlene. Serumnivåer av LH, FSH og progesteron ble ikke signifikant påvirket. Farmakokinetikken for orale antikonsepsjonsmidler var ikke påvirket i klinisk relevant grad ved samtidig administrering av CellCept (se også pkt. 4.5).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det er ikke observert tumorogene effekter i eksperimentelle modeller. Høyeste dose testet i karsinogenstudiene på dyr ga 2 - 3 ganger høyere systemisk eksponering (AUC eller C_{max}) enn hos nyretransplanterte med anbefalt dose på 2 g/dag.

To gentoksisitetstester (*in vitro* muslymfom test og *in vivo* mikronukleus test med benmarg fra mus) viste at mykofenolatmofetil potensielt kan forårsake kromosomavvik. Disse effektene kan være relatert til den farmakodynamiske virkningen, dvs. hemming av nukleotidsyntese i følsomme celler. Andre *in vitro* tester for detektering av genmutasjoner viste ikke gentoksisk aktivitet.

I teratogenstudier hos rotter og kaniner ga 6 mg/kg/dag føtal resorpsjon og misdannelser hos rotter (som anophthalmi, agnati og hydrocephalus), og hos kaniner ved 90 mg/kg/dag (hjerne- og nyremisdannelser som ektopiske hjerter og nyrer, samt diafragma- og umbilikalhernie), i fravær av maternell toksisitet. Systemisk eksponering ved disse nivåene var tilsvarende eller mindre enn 0,5 ganger den kliniske eksponering ved den anbefalte kliniske dose på 2 g/dag (se pkt. 4.6).

De hematopoietiske og lymfoide systemer var de primære organer som ble påvirket i toksikologistudier utført med mykofenolatmofetil hos rotter, mus, hunder og aper. Disse effektene oppsto ved systemisk eksponering på nivåer som tilsvarer eller er mindre enn den kliniske eksponering ved anbefalte dose på 2 g/dag. Gastrointestinale effekter ble observert hos hund ved systemiske eksponeringsnivåer lik eller mindre enn den kliniske eksponering ved anbefalt dosering. Gastrointestinale og renale effekter konsistent med dehydrering ble også observert hos ape ved høyeste dose (systemiske eksponeringsnivåer lik eller større enn ved klinisk eksponering). Den prekliniske toksisitetsprofilen til mykofenolatmofetil ser ut til å samsvare med bivirkninger observert i kliniske studier som viser sikkerhetsdata som er mer relevante for pasientpopulasjonen (se pkt. 4.8).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

CellCept 500 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
polysorbat 80
sitronsyre
saltsyre
natriumklorid.

6.2 Uforlikeligheter

CellCept 500 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning bør ikke blandes med eller administreres via samme kateter som andre legemidler eller intravenøse tilsetninger.

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er nevnt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning: 3 år

Rekonstituert oppløsning og ferdig infusjonsvæske: Hvis infusjonsvæsken ikke tilberedes umiddelbart før administrering, bør infusjonen startes innen 3 timer etter rekonstituering og fortynning til ferdig infusjonsvæske.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning: Oppbevares ved høyst 30 °C

Rekonstituert oppløsning og ferdig infusjonsvæske: Oppbevares ved 15 - 30 °C

6.5 Emballasje (type og innhold)

20 ml hetteglass, type I klart glass, med grå butylgummipropp og aluminiumforsegling med hette av plast. CellCept 500 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning foreligger i pakninger à 4 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Tilberedning av infusjonsvæske (6 mg/ml)

CellCept 500 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder ikke konserveringsmiddel. Rekonstituering og fortynning må derfor utføres med aseptisk arbeidsteknikk.

CellCept 500 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning må tilberedes i 2 trinn. Første trinn er rekonstituering med 5 % glukose til intravenøs infusjon. Andre trinn er fortynning med 5 % glukose til intravenøs infusjon. Fremgangsmåten beskrives i detalj nedenfor:

Første trinn:

- a) 2 hetteglass CellCept 500 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning brukes til hver dose på 1 g. Rekonstruer innholdet i hvert hetteglass ved å injisere 14 ml 5 % glukose til intravenøs infusjon.
- b) Rist hetteglasset forsiktig, så innholdet løses opp til en svakt gul oppløsning.
- c) Inspiser løsningen med hensyn til eventuelle partikler eller misfarging før videre fortynning. Kast hetteglasset hvis det inneholder synlige partikler eller innholdet er misfarget.

Andre trinn:

- a) Det rekonstituerte innholdet i de 2 hetteglassene (ca. 2 x 15 ml) fortynnes videre i 140 ml 5 % glukose til intravenøs infusjon. Ferdig fortynnet infusjonsvæske inneholder mykofenolatmofetil 6 mg/ml.
- b) Inspiser infusjonsvæsken med hensyn til eventuelle partikler eller misfarging. Kast infusjonsvæsken hvis den inneholder synlige partikler eller innholdet er misfarget.

Hvis infusjonsvæsken ikke tilberedes umiddelbart før administrering, bør infusjonen startes innen 3 timer etter rekonstituering og fortynning til ferdig infusjonsvæske. Oppbevar oppløsningene ved 15 - 30 °C.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 14. februar 1996

Dato for siste fornyelse: 13. mars 2006

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

CellCept 1 g/5 ml pulver til mikstur, suspensjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver flaske inneholder 35 g mykofenolatmofetil i 110 g pulver til mikstur, suspensjon.
5 ml ferdig tilberedt mikstur inneholder 1 g mykofenolatmofetil.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til mikstur, suspensjon

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

CellCept 1 g/5 ml pulver til mikstur, suspensjon er indisert i kombinasjon med ciklosporin og kortikosteroider som profylakse mot akutt avstøtningsreaksjon etter nyre-, hjerte- eller levertransplantasjon.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling skal innledes og vedlikeholdes av spesialister innen transplantasjon.

Dosering

Nyretransplantasjon

Voksne

Behandling med 1 g/5 ml pulver til mikstur, suspensjon bør startes innen 72 timer etter transplantasjonen. Anbefalt dose hos nyretransplanterte pasienter er 1 g (5 ml mikstur) to ganger daglig (2 g/dag).

Pediatrik populasjon alder 2 til 18 år

Anbefalt dose mykofenolatmofetil 1 g/5 ml pulver til mikstur, suspensjon er 600 mg/m², gitt oralt to ganger daglig (maksimal dose 2 g (10 ml mikstur) daglig). Ettersom enkelte bivirkninger kan forekomme hyppigere i aldersgruppen 2 - 18 år (se pkt. 4.8) sammenlignet med voksne, kan midlertidig dosereduksjon eller behandlingsavbrudd være nødvendig, etter vurdering av relevante kliniske faktorer, inklusive hvor alvorlig reaksjonen er.

Pediatrik populasjon < 2 år

Data vedrørende effekt og sikkerhet ved bruk til barn yngre enn 2 år er begrenset. Disse er utilstrekkelige for å gi doseringsanbefalinger og bruk i denne aldersgruppe anbefales derfor ikke.

Hjertetransplantasjon

Voksne

Behandling bør startes innen 5 døgn etter hjertetransplantasjonen. Anbefalt dose er 1,5 g (7,5 ml mikstur) to ganger daglig (3 g/dag).

Pediatrik populasjon

Ingen data er tilgjengelig for hjertetransplanterte pediatrike pasienter.

Levertransplantasjon

Voksne

CellCept bør administreres intravenøst (i.v.) de første 4 dagene etter transplantasjon av lever. Oral behandling med CellCept bør initieres så raskt som det kan tolereres. Anbefalt oral dose ved levertransplantasjon er 1,5 g to ganger daglig (3 g/dag).

Pediatrik populasjon

Ingen data er tilgjengelig for levertransplanterte pediatrike pasienter.

Spesielle populasjoner

Eldre

Anbefalt dose til eldre er 1 g to ganger daglig for nyretransplanterte pasienter og 1,5 g to ganger daglig for hjerte- eller levertransplanterte pasienter.

Nedsatt nyrefunksjon

Doser høyere enn 1 g to ganger daglig bør unngås etter den første post-transplantasjonsperioden hos nyretransplanterte pasienter med kronisk alvorlig nedsatt nyrefunksjon (glomerulær filtrasjonshastighet $< 25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Disse pasientene bør også overvåkes nøye. Ingen doseendring er nødvendig hos pasienter som får en forsinket organfunksjon etter nyretransplantasjonen (se pkt. 5.2). Ingen data er tilgjengelig for hjerte- eller levertransplanterte pasienter med kronisk alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Alvorlig nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig for nyretransplanterte pasienter med alvorlig parenkymatøs leversykdom. Det foreligger ingen data på hjertetransplanterte pasienter med alvorlig parenkymatøs leversykdom.

Behandling ved avstøtningsreaksjon

Mykofenolsyre (MPA) er den aktive metabolitten av mykofenolatmofetil. Avstøtningsreaksjon av nyretransplantatet medfører ikke endring i farmakokinetikken til MPA og krever ikke dosereduksjon eller seponering av CellCept. Likeledes er det ingen grunn til dosejustering etter avstøtningsreaksjon av hjertetransplantat. Ingen farmakokinetiske data er tilgjengelige ved avstøtningsreaksjon av levertransplantat.

Pediatrik populasjon

Det foreligger ikke data vedrørende behandling av første eller refraktær avstøtningsreaksjon hos pediatrike transplantasjonspasienter.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk

Merk: Ved behov kan CellCept 1 g/5 ml pulver til mikstur administreres via nesetsonde med indre diameter på minimum 1,7 mm.

Forholdsregler før håndtering eller administrering av dette legemidlet

Da mykofenolatmofetil er vist å være teratogent hos rotte og kanin, må ikke pulveret inhaleres eller komme i direkte kontakt med hud eller slimhinner. Den ferdig tilberedte miksturen må heller ikke komme i direkte hudkontakt. Vask omhyggelig med såpe og vann ved en eventuell kontakt og skyll øynene med rent vann.

For instruksjoner om rekonstituering av legemiddelet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

- CellCept skal ikke gis til pasienter med overfølsomhet overfor mykofenolatmofetil, mykofenolsyre eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. Hypersensitivitetsreaksjoner overfor CellCept har vært observert (se pkt. 4.8).
- CellCept skal ikke gis til kvinner i fertil alder som ikke bruker svært effektive prevensjonsmetoder (se pkt. 4.6).
- Behandling med CellCept skal ikke innledes hos kvinner i fertil alder før resultatet fra en graviditetstest foreligger, dette for å unngå utilsiktet bruk under graviditet (se pkt. 4.6).
- CellCept skal ikke brukes under graviditet, med mindre det ikke finnes et egnet behandlingsalternativ som forhindrer avstøtning av transplantatet (se pkt. 4.6).
- CellCept skal ikke gis til kvinner som ammer (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Neoplasmer

Hos pasienter som behandles med immunsuppressive regimer med en kombinasjon av legemidler, er det også hos pasienter som får CellCept som en del av et immunsuppressivt regime en økt risiko for utvikling av lymfomer og andre maligne lidelser, spesielt i hud (se pkt. 4.8). Risikoen synes å være relatert til intensiteten og varigheten av behandlingen snarere enn bruken av noe bestemt immunosuppressivt middel. Pasientene bør, pga. økt risiko for hudkreft, begrense eksponeringen for sollys og UV-stråler ved å beskytte seg med klær og solkrem med høy beskyttelsesfaktor.

Infeksjoner

Pasienter som behandles med immunsuppressiva, inkludert CellCept, har en økt risiko for opportunistiske infeksjoner (bakterielle, fungale, virale og protozoale), fatale infeksjoner og sepsis (se pkt. 4.8). Slike infeksjoner inkluderer latent viral reaktivering, som f.eks. hepatitt B eller hepatitt C reaktivering, og infeksjoner forårsaket av polyomavirus (BK virus forbundet med nefropati, JC virus forbundet med progressiv multifokal leukoencefalopati PML). Det har blitt rapportert tilfeller av hepatitt forårsaket av reaktivering av hepatitt B eller hepatitt C hos bærere av virus som er behandlet med immunsuppressiva. Disse infeksjonene er ofte relatert til høy grad av immunsuppresjon og kan føre til alvorlige eller fatale tilstander. Disse tilstandene bør vurderes som differensialdiagnose hos immunsupprimerte pasienter med redusert nyrefunksjon eller neurologiske symptomer. Mykofenolsyre har en cytostatisk effekt på B- og T-lymfocytter og kan derfor øke alvorlighetsgraden av covid-19, og passende kliniske tiltak bør vurderes.

Det er rapportert om tilfeller av hypogammaglobulinemi i forbindelse med tilbakevendende infeksjoner hos pasienter som får CellCept i kombinasjon med andre immunsuppressive legemidler. Bytte av CellCept til et alternativt immunsuppressivt legemiddel resulterte i noen av disse tilfellene i at IgG-nivåene retunerte til normalverdi. Hos pasienter under behandling med CellCept som utvikler tilbakevendende infeksjoner, bør immunoglobulinnivået i serum måles. I tilfeller med vedvarende, klinisk relevant hypogammaglobulinemi bør egnede kliniske tiltak vurderes, tatt i betraktning den potente cytostatisk effekten av mykofenolat på T- og B-lymfocytter.

Det finnes publiserte tilfeller av bronkiektasi hos voksne og barn som får CellCept i kombinasjon med andre immunsuppressive legemidler. Bytte av CellCept til et annet immunsuppressivt legemiddel resulterte i noen av disse tilfellene i forbedring av respiratoriske symptomer. Risikoen for bronkiektasi kan være knyttet til hypogammaglobulinemi eller til en direkte effekt på lungene. Det finnes også isolerte rapporter om interstitiell lungesykdom og pulmonær fibrose, og noen av disse tilfellene var fatale (se pkt. 4.8). Det anbefales å utrede pasienter som utvikler vedvarende pulmonale symptomer, slik som hoste og dyspné.

Blod og immunsystemet

Pasienter som mottar CellCept bør observeres med tanke på nøytropeni. Utvikling av nøytropeni kan være relatert til CellCept alene, annen samtidig legemiddelbehandling, virusinfeksjoner eller en kombinasjon av disse elementene. Hos pasienter som mottar CellCept bør blodtelling foretas ukentlig i den første måneden, to ganger månedlig i andre og tredje måned av behandlingen, og deretter månedlig resten av det første året. Ved utvikling av nøytropeni (antall nøytrofile granulocytter $< 1,3 \times 10^3$ /mikrol), kan det være nødvendig å midlertidig avbryte eller seponere CellCept-behandlingen.

Tilfeller av erytroaplasi (PRCA) har blitt rapportert hos pasienter behandlet med CellCept i kombinasjon med andre immunsuppressive legemidler. Mekanismen vedrørende mykofenolatmofetilindusert erytroaplasi er ikke kjent. Erytroaplasien kan reverseres ved dosereduksjon eller seponering av CellCept. Endringer i behandlingen med CellCept hos transplanterte pasienter skal kun foretas under oppsyn av spesialist for å minimere risikoen for avstøting (se pkt. 4.8).

Pasientene som mottar CellCept bør instrueres til umiddelbart å rapportere et hvert tegn på infeksjoner, uventede blåmerker, blødning eller ethvert annet tegn på beinmargssvikt.

Pasienter bør gjøres oppmerksom på at vaksinasjoner kan være mindre effektive under CellCept behandling og at bruk av levende svekkede vaksiner bør unngås (se pkt. 4.5). Influensavaksinasjon kan være av verdi. Forskrivere bør forholde seg til nasjonale retningslinjer for influensavaksinasjon.

Gastrointestinal

Behandling med CellCept har vært forbundet med en økt forekomst av gastrointestinale bivirkninger, inkludert sjeldne tilfeller av ulcerasjoner, blødninger og perforasjon. CellCept bør gis med forsiktighet til pasienter med aktiv alvorlig gastrointestinal lidelse.

CellCept er en hemmer av inosinmonofosfatdehydrogenase (IMPDH). Legemidlet bør derfor unngås hos pasienter med sjelden nedarvet mangel på hypoksantin-guanin-fosforibosyl-transferase (HGPRT), slik som Lesch-Nyhan og Kelley-Seegmiller syndrom.

Interaksjoner

Det bør utvises forsiktighet ved bytte fra kombinasjonsbehandling med regimer som inneholder immunsuppressive legemidler som påvirker det enterohepatiske kretsløpet til MPA, f.eks. ciklosporin, til andre som ikke påvirker, f.eks. takrolimus, sirolimus, belatacept, eller omvendt, da dette kan endre eksponeringen av MPA. Legemidler som påvirker det enterohepatiske kretsløpet til MPA (f.eks. kolestyramin, antibiotika) bør brukes med forsiktighet på grunn av deres potensiale til å redusere plasmanivået og effekten av CellCept (se også pkt. 4.5). Terapeutisk legemiddelmonitorering av MPA kan være hensiktsmessig ved bytte av kombinasjonsbehandling (f.eks. fra ciklosporin til takrolimus, eller motsatt) eller for å sikre tilstrekkelig immunsuppresjon hos pasienter med høy immunologisk risiko (f.eks. risiko for avstøtning, behandling med antibiotika, oppstart eller seponering av interagerende legemiddel).

Samtidig administrering av CellCept og azatioprin anbefales ikke fordi en slik samtidig administrasjon ikke er undersøkt.

CellCept 1 g/5 ml pulver til mikstur inneholder aspartam. Forsiktighet bør utvises dersom CellCept 1 g/5 ml pulver til mikstur administreres til pasienter med fenylylketonuri (se pkt. 6.1).

Nytte/risiko-forholdet ved bruk av mykofenolatmofetil i kombinasjon med sirolimus er ikke etablert (se også 4.5).

Dette legemidlet inneholder sorbitol. Pasienter med sjeldne, arvelige problemer med fruktose intoleranse skal ikke bruke dette legemidlet.

Spesielle populasjoner

Sammenlignet med yngre kan eldre pasienter kan ha en høyere risiko for bivirkninger, slik som visse infeksjoner (inkludert cytomegalovirus vevsinvasiv sykdom), mulig gastrointestinal blødning og lungeødem (se pkt. 4.8).

Teratogene effekter

Mykofenolatmofetil er et kraftig humant teratogen. Det har blitt rapportert om spontanaborter (frekvens 45 % til 49 %) og medfødte misdannelser (frekvens estimert til 23 % til 27 %) etter bruk av mykofenolatmofetil under graviditet. CellCept er derfor kontraindisert hos gravide kvinner, med mindre det ikke finnes et egnet behandlingsalternativ som forhindrer avstøtning av transplantat. Fertile kvinnelige pasienter skal gjøres oppmerksomme på risikoene og følge anbefalingene gitt i pkt. 4.6 (f.eks. prevensjonsmetoder, graviditetstesting) før, under og etter behandling med CellCept. Leger skal forsikre seg om at kvinner som behandles med mykofenolat forstår risikoen for skader på barnet, nødvendigheten av effektiv prevensjon og nødvendigheten av å umiddelbart konsultere legen sin hvis det er en mulighet for graviditet.

Prevensjon (se pkt. 4.6)

På grunn av robust klinisk evidens som viser en høy risiko for abort og medfødte misdannelser når mykofenolatmofetil brukes under graviditet, må det tilstrebes å unngå graviditet under behandling. Fertile kvinner må derfor bruke minst én pålitelig form for prevensjon (se pkt. 4.3) før oppstart med CellCept-behandling, under behandling og i seks uker etter avsluttet behandling, med mindre avholdenhet er den valgte prevensjonsmetoden. To komplementære former for prevensjon brukt samtidig anbefales for å minimere risikoen for prevensjonssvikt og utilsiktet graviditet.

For prevensjonsråd for menn, se pkt. 4.6.

Opplæringsmateriell

For å hjelpe pasienter til å unngå å eksponere sitt ufødte barn for mykofenolat, og for å tilby ytteligere viktig sikkerhetsinformasjon, vil innehaveren av markedsføringstillatelsen tilby opplæringsmateriale til helsepersonell. Opplæringsmaterialet vil advare om teratogeniteten til mykofenolat og gi råd om prevensjon før behandlingsstart samt gi veiledning om nødvendigheten av graviditetstesting. En fullstendig gjennomgang av teratogen risiko og graviditetsforebyggende tiltak skal gis av behandlende lege til fertile kvinner, og til mannlige pasienter, dersom det er hensiktsmessig.

Ytterligere forsiktighetsregler

Pasienter skal ikke gi blod under behandling og i minst 6 uker etter seponering av mykofenolat. Menn skal ikke donere sæd under behandling og i 90 dager etter seponering av mykofenolat.

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Aciklovir

Økte plasmakonsentrasjoner av aciklovir ble observert ved samtidig administrasjon av mykofenolatmofetil og aciklovir, sammenliknet med administrasjon av aciklovir alene. Endringene i farmakokinetikken for MPAG (fenolisk glukuronid av MPA) (MPAG økte med 8 %) var minimale og anses ikke å være klinisk relevante. Fordi plasmakonsentrasjonen av MPAG, som for konsentrasjonen av aciklovir, økes ved nedsatt nyrefunksjon, er det mulig at mykofenolatmofetil og aciklovir, eller dets prodrugs, f.eks. valaciclovir, vil konkurrere om tubulær sekresjon og derved ytterligere øke konsentrasjonene av begge legemidler.

Antacida og protonpumpehemmere (PPI)

Redusert MPA - eksponering er observert når syrenøytraliserende midler, som magnesium og aluminium - hydroksider og protonpumpehemmere som lansoprazol og pantoprazol, ble gitt sammen med CellCept. Det er ikke sett signifikante forskjeller når man sammenligner grad av avstøting av transplantat eller grad av transplantat-tap mellom CellCept pasienter som tar PPIs vs. CellCept pasienter som ikke tar PPIs. Disse dataene støtter ekstrapolering av dette funnet til alle antacida fordi reduksjonen i eksponering når CellCept ble gitt samtidig med magnesium og aluminium - hydroksider er vesentlig mindre enn da CellCept ble administrert samtidig med protonpumpehemmere.

Legemidler som påvirker enterohepatisk resirkulasjon (f.eks. kolestyramin, ciklosporin A, antibiotika)

På grunn av muligheten for redusert effekt av CellCept, må det utvises forsiktighet med legemidler som hemmer enterohepatisk resirkulasjon.

Kolestyramin

Det ble observert en 40 % reduksjon av AUC - nivåene av MPA ved administrasjon av oral enkeltdose på 1,5 g mykofenolatmofetil til friske frivillige personer som først var behandlet med 4 g kolestyramin tre ganger daglig i 4 dager (se pkt. 4.4. og pkt. 5.2). Det må utvises forsiktighet ved samtidig administrasjon av kolestyramin og mykofenolatmofetil på grunn av muligheten for redusert effekt av CellCept.

Ciklosporin A

Farmakokinetikken til ciklosporin A (CsA) påvirkes ikke av mykofenolatmofetil. I motsetning, dersom samtidig administrasjon av CsA avbrytes, ventes en økning av AUC for MPA på ca. 30 %. CsA interferer med den enterohepatiske resirkuleringen av MPA, noe som resulterer i en redusert eksponering for MPA på 30 - 50 % hos nyretransplanterte pasienter behandlet med CellCept og CsA, sammenliknet med pasienter behandlet med sirolimus eller belatacept og sammenlignbare doser CellCept (se også pkt. 4.4). Endringer i eksponering for MPA bør forventes hos pasienter som bytter fra CsA til immunsuppressiva som ikke interferer med det enterohepatiske kretsløpet til MPA.

Antibiotika som eliminerer β -glukuronidaseproduserende bakterier i tarmen (f.eks. aminoglykosid, cefalosporin, fluorokinolon og penicillinklasser av antibiotika) kan interferere med den enterohepatiske resirkuleringen av MPAG/MPA og dermed lede til redusert systemisk eksponering av MPA. Informasjon om følgende antibiotika er tilgjengelig:

Ciprofloksacin eller amoksisillin med klavulansyre

Reduksjon i pre-dose (trough) MPA-konsentrasjoner på ca. 50 % er rapportert hos nyretransplanterte pasienter i dagene rett etter oppstart med oral ciprofloksacin eller amoksisillin med klavulansyre. Denne effekten tenderte til å avta ved fortsatt bruk av antibiotika og opphørte få dager etter seponering av antibiotika. Da forandringen i predosenivå ikke eksakt kan beskrive forandringene i total MPA eksponering, skal en doseendring for CellCept normalt ikke være nødvendig når det ikke foreligger kliniske tegn på transplantatdysfunksjon. Pasientene skal likevel følges nøye opp klinisk under kombinasjonsbehandlingen og kort tid etter antibiotikabehandling.

Norfloksacin og metronidazol

Hos friske frivillige ble det ikke observert signifikante interaksjoner da CellCept ble administrert samtidig med enten norfloksacin eller metronidazol. MPA eksponeringen ble imidlertid redusert med tilnærmet 30 % når norfloksacin og metronidazol ble gitt samtidig etter en enkelt dose av CellCept.

Trimetoprim/sulfametoksazol

Ingen effekt på biotilgjengeligheten av MPA er observert.

Legemidler som påvirker glukuronidering (f.eks. isavukonazol, telmisartan)

Samtidig administrering av legemidler som påvirker glukuronideringen av MPA, kan endre eksponeringen av MPA. Forsiktighet bør derfor utvises når disse legemidlene gis samtidig med CellCept.

Isavukonazol

Det ble observert en 35 % økning av MPA-eksponering ($AUC_{0-\infty}$) ved samtidig administrering med isavukonazol.

Telmisartan

Samtidig administrasjon av telmisartan og CellCept resulterte i en reduksjon av MPA konsentrasjonen på ca. 30 %. Telmisartan endrer eliminasjonen av MPA ved å øke ekspresjonen av PPAR gamma (peroksisomproliferatoraktivert reseptor gamma), som igjen resulterer i en økt ekspresjon og aktivitet av uridindifosfat glukuronyltransferase isoform 1A9 (UGT1A9). Det ble ikke observert kliniske konsekvenser av de farmakokinetiske legemiddelinteraksjonene ved sammenligning av hyppigheten av frastøtning av transplantat, tap av transplantat eller bivirkningsprofil hos pasienter som ble behandlet med CellCept med eller uten samtidig behandling med telmisartan.

Ganciklovir

Basert på resultatene av en studie med enkeltdose av den anbefalte dose mykofenolatmofetil (oralt) og ganciklovir (intravenøst), og de kjente effektene av nedsatt nyrefunksjon på farmakokinetikken til CellCept (se pkt. 4.2.) og ganciklovir, kan man forvente at samtidig administrasjon av disse legemidlene (som konkurrerer om tubulær sekresjon) vil resultere i en økning i konsentrasjonene av MPAG og ganciklovir. Ingen vesentlig endring av farmakokinetikken til MPA er forventet, og dosejustering av mykofenolatmofetil er ikke nødvendig. Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon hvor mykofenolatmofetil og ganciklovir eller dets prodrugs, f.eks. valganciklovir, blir administrert samtidig, bør man ta nøye hensyn til doseanbefalingene for ganciklovir, og pasientene bør overvåkes nøye.

Orale antikonsepsjonsmidler

Farmakodynamikken og farmakokinetikken for orale antikonsepsjonsmidler var ikke påvirket i klinisk relevant grad ved samtidig administrering av CellCept (se også pkt. 5.2).

Rifampicin

Samtidig administrasjon av CellCept og rifampicin hos pasienter som ikke bruker ciklosporin, resulterte i en reduksjon av MPA eksponering ($AUC_{0-12\text{t}}$) på 18 % til 70 %. Det anbefales derfor å monitorere eksponeringsnivåer av MPA og deretter justere dosen av CellCept for å opprettholde klinisk effekt når rifampicin administreres samtidig.

Sevelamer

Reduksjon av C_{\max} og $AUC_{0-12\text{t}}$ for MPA med henholdsvis 30 % og 25 % ble observert når CellCept ble administrert samtidig med sevelamer uten noen kliniske konsekvenser (dvs. avstøtningsreaksjon av transplantat). Det anbefales imidlertid å administrere CellCept minst en time før eller tre timer etter inntak av sevelamer for å minimalisere effekten på absorpsjonen av MPA. Det finnes ikke data vedrørende CellCept sammen med andre fosfatbindende stoffer enn sevelamer.

Takrolimus

Hos levertransplanterte pasienter som fikk oppstartsbehandling med CellCept og takrolimus, ble ikke AUC og C_{max} av MPA, den aktive metabolitten av CellCept, signifikant påvirket ved samtidig administrasjon med takrolimus. I motsetning var det en økning på ca. 20 % i takrolimus AUC da flere doser CellCept (1,5 g 2 ganger daglig) ble administrert til levertransplanterte pasienter som fikk takrolimus. Hos nyretransplanterte pasienter virket det imidlertid som om takrolimuskonsentrasjonen ikke ble påvirket av CellCept (se også pkt. 4.4).

Levende vaksiner

Levende vaksiner bør ikke gis til pasienter med nedsatt immunforsvar. Antistoffresponen for andre vaksiner kan bli redusert (se pkt. 4.4).

Pediatrik populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

Potensielle interaksjoner

Ved samtidig administrasjon av probenecid og mykofenolatmofetil i aper økte plasma AUC av MPAG til det tredobbelte. Andre legemidler som er kjent for å gjennomgå renal tubulær sekresjon kan derfor konkurrere med MPAG og derved øke plasmakonsentrasjonene av MPAG eller det andre legemidlet som gjennomgår tubulær sekresjon.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder

Graviditet under behandling med mykofenolat må unngås. Kvinner i fertil alder må derfor bruke minst én form for pålitelig prevensjon (se pkt. 4.3) før oppstart med CellCept-behandling, under behandling og i seks uker etter avsluttet behandling, med mindre avholdenhet er den valgte prevensjonsmetoden. To komplementære former for prevensjon anbefales brukt samtidig.

Graviditet

CellCept er kontraindisert under graviditet med mindre det ikke finnes et egnet behandlingsalternativ som forhindrer avstøtning av transplantat. Behandlingen skal ikke startes opp uten at det foreligger en negativ graviditetstest som utelukker utilsiktet bruk ved graviditet.

Fertile kvinnelige pasienter må få informasjon om den økte risikoen for aborter og medfødte misdannelser ved oppstart av behandlingen, og må få veiledning om hvordan graviditet skal forebygges og planlegges.

Før oppstart av behandlingen med Cellcept må fertile kvinner ta to negative graviditetstester (serum eller urin) med sensitivitet på minst 25 mIU/ml for å utelukke utilsiktet eksponering av et foster overfor mykofenolat. Det anbefales å ta en andre test 8 - 10 dager etter den første testen. For transplantater fra avdøde donorer, dersom det ikke er mulig å utføre to tester med 8 - 10 dagers mellomrom før oppstart av behandling (på grunn av tidspunkt for tilgjengeligheten av organ for transplantasjon), må en graviditetstest utføres umiddelbart før oppstart av behandling og ytterligere en test 8 - 10 dager senere. Graviditetstesting skal gjentas dersom det er klinisk nødvendig (f.eks. hvis et opphold i bruk av prevensjon er rapportert). Resultatene fra alle graviditetstestene skal diskuteres med pasienten. Pasientene skal instrueres om å kontakte legen umiddelbart dersom de blir gravide.

Mykofenolat er et kraftig humant teratogen som fører til økt risiko for spontanaborter og medfødte misdannelser dersom fosteret eksponeres under graviditeten:

- Spontanaborter har blitt rapportert hos 45 - 49 % av gravide kvinner eksponert for mykofenolatmofetil sammenlignet med en rapporteringsgrad mellom 12 til 33 % hos organtransplanterte pasienter behandlet med andre immunsuppressive legemidler enn mykofenolatmofetil.

- Basert på litteraturreporter har misdannelser oppstått hos 23 - 27 % av levendefødte barn til kvinner som har blitt eksponert for mykofenolatmofetil under graviditeten (sammenlignet med 2 - 3 % av levendefødte i den totale populasjonen og hos omtrent 4 - 5 % av levendefødte til organtransplanterte pasienter behandlet med andre immunsuppressiva enn mykofenolatmofetil).

Medfødte misdannelser, inkludert rapporter om multiple misdannelser har blitt observert etter markedsføring hos barn til pasienter som har blitt eksponert for CellCept i kombinasjon med andre immunsuppressiva under graviditet. Følgende misdannelser ble hyppigst rapportert:

- misdannelser i øret (f.eks. unormalt formet eller manglende ytre øre), øregangsatresi (mellomøre)
- misdannelser i ansiktet som leppespalte, ganespalte, mikrognati og hypertelorisme av øyehulene
- misdannelser i øyet (f.eks. kolobom)
- medfødt hjertesykdom som atriale og ventrikulære septumdefekter
- misdannelser av fingre (f.eks. polydaktyli, syndaktyli)
- trakeoøsofagale misdannelser (f.eks spiserørsatresi)
- misdannelser i nervesystemet som spina bifida
- nyreabnormaliteter.

I tillegg har det blitt rapportert om isolerte tilfeller av følgende misdannelser:

- mikroftalmi
- medfødt plexus choroideus-papillom
- septum pellucidum agenesi
- olfaktorisk nerve agenesi.

Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3).

Amming

Begrensede data viser at mykofenolsyre skilles ut i morsmelk hos mennesker. På grunn av muligheten for alvorlige bivirkninger av mykofenolsyre hos barn som dier, er CellCept kontraindisert hos ammende kvinner (se pkt. 4.3).

Menn

Begrenset klinisk evidens som er tilgjengelig indikerer ikke noen økt risiko for misdannelser eller spontanabort etter eksponering for mykofenolatmofetil hos faren.

MPA er et kraftig teratogen. Det er ikke kjent om MPA er til stede i sædvæske. Beregninger basert på data fra dyr viser at den største mengden MPA som mulig kan overføres til kvinnen er så lav at det er usannsynlig at det vil ha noen påvirkning. Mykofenolat har blitt vist å være gentoksiske i dyrestudier ved konsentrasjoner som kun med små marginer overskrider terapeutisk eksponering hos mennesker. En risiko for gentoksiske effekter på spermceller kan dermed ikke fullstendig utelukkes.

Følgende forsiktighetsregler anbefales derfor: seksuelt aktive mannlige pasienter eller deres kvinnelige partner anbefales å bruke pålitelig prevensjon under behandling av den mannlige pasienten og i minst 90 dager etter seponering av mykofenolatmofetil. Kvalifisert helsepersonell bør gjøre fertile mannlige pasienter oppmerksom på og diskutere risikoene ved å gjøre en kvinne gravid.

Fertilitet

Mykofenolatmofetil hadde ingen effekt på fertiliteten hos hannrotter ved orale doser på opptil 20 mg/kg/dag. Systemisk eksponering ved denne dosen representerer 2 - 3 ganger den kliniske eksponeringen ved anbefalt klinisk dose på 2 g/dag hos nyretransplanterte pasienter og 1,3 - 2 ganger den kliniske eksponeringen ved anbefalt klinisk dose på 3 g/dag hos hjertetransplanterte pasienter. I en fertilitets- og reproduksjonsstudie hos hannrotter ga orale doser på 4,5 mg/kg/dag misdannelser (som

anoftalmi, agnati og hydrocephalus) hos førstegenerasjonsavkom i fravær av maternell toksisitet. Systemisk eksponering var ca. 0,5 ganger den kliniske eksponeringen ved anbefalt klinisk dose på 2 g/dag hos nyretransplanterte pasienter og ca. 0,3 ganger den kliniske eksponeringen ved anbefalt klinisk dose på 3 g/dag hos hjertetransplanterte pasienter. Ingen effekt på fertiliteten eller reproduksjonsparametere ble observert hos hunnrotter eller i påfølgende generasjon.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

CellCept har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. CellCept kan forårsake somnolens, forvirring, svimmelhet, tremor eller hypotensjon, og pasientene anbefales derfor å utvise forsiktighet ved bilkjøring eller bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Diaré (opptil 52,6 %), leukopeni (opptil 45,8 %), bakteriell infeksjon (opptil 39,9 %) og oppkast (opptil 39,1 %) var blant de vanligste og/eller alvorlige bivirkningene forbundet med administrering av CellCept i kombinasjon med ciklosporin og kortkosteroider. Det er også påvist høyere frekvens av visse typer infeksjoner (se pkt. 4.4).

Bivirkningstabell

Bivirkningene fra de kliniske studiene og fra etter markedsføring er oppført i tabell 1, i henhold til MedDRA organklasser, sammen med frekvensene. Frekvenskategoriene for bivirkningene er basert på følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10,000$ til $< 1/1,000$) og svært sjeldne ($< 1/10,000$). Frekvensene for nyre-, lever- og hjertetransplantasjonspasientene presenteres hver for seg fordi det ble observert store forskjeller i frekvensen av visse bivirkninger mellom de forskjellige transplantasjonsindikasjonene.

Tabell 1: Bivirkninger

Bivirkninger (MedDRA) organklasser	Nyretransplantasjon	Levertransplantasjon	Hjerte- Tranplantasjon
	Frekvens	Frekvens	Frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer			
Bakterielle infeksjoner	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Soppinfeksjoner	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Infeksjoner med protozoer	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Virusinfeksjoner	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)			
Godartet neoplasi i hud	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Lymfom	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Lymfoproliferativ sykdom	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Neoplasi	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Hudkreft	Vanlige	Mindre vanlige	Vanlige
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			
Anemi	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige

Bivirkninger (MedDRA) organklassesystem	Nyretransplantasjon	Levertransplantasjon	Hjerte- Tranplantasjon
Erytroaplasi	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Beinmargssvikt	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Ekkymose	Vanlige	Vanlige	Svært vanlige
Leukocytose	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Leukopeni	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Pancytopeni	Vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Pseudolymfom	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Vanlige
Trombocytopeni	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer			
Acidose	Vanlige	Vanlige	Svært vanlige
Hyperkolesterolemi	Svært vanlige	Vanlige	Svært vanlige
Hyperglykemi	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Hyperkalemi	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Hyperlipidemi	Vanlige	Vanlige	Svært vanlige
Hypokalsemi	Vanlige	Svært vanlige	Vanlige
Hypokalemi	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Hypomagnesemi	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Hypofosfatemi	Svært vanlige	Svært vanlige	Vanlige
Hyperurikemi	Vanlige	Vanlige	Svært vanlige
Urinsyregikt	Vanlige	Vanlige	Svært vanlige
Vektreduksjon	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Psykiatriske lidelser			
Forvirringstilstand	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Depresjon	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Søvnløshet	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Agitasjon	Mindre vanlige	Vanlige	Svært vanlige
Angst	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Unormal tenkning	Mindre vanlige	Vanlige	Vanlige
Nevrologiske sykdommer			
Svimmelhet	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Hodepine	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Hypertoni	Vanlige	Vanlige	Svært vanlige
Parestesi	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Somnolens	Vanlige	Vanlige	Svært vanlige
Tremor	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Kramper	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Smaksforstyrrelse	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Vanlige
Hjertesykdommer			
Takykardi	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Karsykdommer			
Hypertensjon	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Hypotensjon	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige

Bivirkninger (MedDRA) organklassesystem	Nyretransplantasjon	Levertransplantasjon	Hjerte- Tranplantasjon
Lymfocele	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Venøs trombose	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Vasodilatasjon	Vanlige	Vanlige	Svært vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			
Bronkiektasi	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Hoste	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Dyspné	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Interstitiell lungesykdom	Mindre vanlige	Svært sjeldne	Svært sjeldne
Pleuraeffusjon	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Lungefibrose	Svært sjeldne	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Gastrointestinale sykdommer			
Abdominal distensjon	Vanlige	Svært vanlige	Vanlige
Abdominalsmerte	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Kolitt	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Forstoppelse	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Nedsatt appetitt	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Diaré	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Dyspepsi	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Øsofagitt	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Raping	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Vanlige
Flatulens	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Gastritt	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Gastrointestinal blødning	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Gastrointestinalt sår	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Gingival hyperplasi	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Tarmslyng	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Sårdannelser i munn	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Kvalme	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Pankreatitt	Mindre vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Stomatitt	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Oppkast	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Forstyrrelser i immunsystemet			
Hypersensitivitet	Mindre vanlige	Vanlige	Vanlige
Hypo- gammaglobulinemi	Mindre vanlige	Svært sjeldne	Svært sjeldne
Sykdommer i lever og galleveier			
Økte blodverdier av alkalisk fosfatase	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Økte blodverdier av laktat dehydrogenase	Vanlige	Mindre vanlige	Svært vanlige
Økning av leverenzymmer	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige

Bivirkninger (MedDRA) organklasser	Nyretransplantasjon	Levertransplantasjon	Hjerte- Tranplantasjon
Hepatitt	Vanlige	Svært vanlige	Mindre vanlige
Hyperbilirubinemi	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Gulsott	Mindre vanlige	Vanlige	Vanlige
Hud- og underhudssykdommer			
Akne	Vanlige	Vanlige	Svært vanlige
Alopesi	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Utslett	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Hudhypertrofi	Vanlige	Vanlige	Svært vanlige
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			
Artralgi	Vanlige	Vanlige	Svært vanlige
Muskelsvakhet	Vanlige	Vanlige	Svært vanlige
Sykdommer i nyre og urinveier			
Økte blodverdier av kreatinin	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Økte blodverdier av urea	Mindre vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Hematuri	Svært vanlige	Vanlige	Vanlige
Nedsatt nyrefunksjon	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet			
Asteni	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Frysninger	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Ødem	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Brokk	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Sykdomsfølelse	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Smerte	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Feber	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
De novo purine synthesis inhibitors-associated acute inflammatory syndrome	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Maligniteter

Pasienter som behandles med immunsuppressive regimer som innebærer en kombinasjon av legemidler, inkludert CellCept, har en høyere risiko for å utvikle lymfomer og andre kreftformer, spesielt i huden (se pkt. 4.4). Tre års sikkerhetsdata fra nyre- og hjertetransplanterte pasienter viste ingen uventede forandringer i forekomsten av kreft sammenlignet med 1 - års data. Levertransplanterte pasienter ble fulgt opp i minst 1 år, men mindre enn 3 år.

Infeksjoner

Alle pasienter behandlet med immunsuppressiva, har en økt risiko for bakterie-, virus- og soppinfeksjoner (der noen kan ha dødelig utfall), inkludert de som er forårsaket av opportunister og latent virus reaktivering. Risikoen øker med total immunsuppressiv dose (se pkt. 4.4). De alvorligste infeksjonene var sepsis, peritonitt, meningitt, endokarditt, tuberkulose og atypiske mykobakterielle infeksjoner. I kontrollerte kliniske studier med nyre-, hjerte- og levertransplanterte pasienter som ble behandlet med CellCept (2 g eller 3 g daglig) som del av immunsuppressivt regime og fulgt opp i minst 1 år, var de vanligste opportunistiske infeksjoner: candida på slimhinner, invasiv cytomegalovirus-sykdom og Herpes simplex. Andelen pasienter med invasiv cytomegalovirus-sykdom var 13,5 %. Tilfeller av BK-virusrelatert nefropati og tilfeller av JC-virusrelatert progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), har blitt rapportert i pasienter behandlet med immunsuppressiva, inkludert CellCept.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Cytopenier, inkludert leukopeni, anemi, trombocytopeni og pancytopeni, er kjente risikofaktorer forbundet med mykofenolatmofetil, som kan føre til eller medvirke til infeksjoner og blødninger (se pkt. 4.4). Agranulocytose og neutropeni er blitt rapportert, og derfor anbefales regelmessig monitorering av pasienter som tar CellCept (se pkt.4.4). Det har vært rapportert aplastisk anemi og beinmargssvikt i pasienter behandlet med CellCept, og noen av dem har vært fatale.

Tilfeller av erytroplasi (PRCA) har blitt rapportert hos pasienter behandlet med CellCept (se pkt 4.4).

Isolerte tilfeller av unormal nøytrofil morfologi, inkludert ervervet Pelger-Huëts anomali har vært observert hos pasienter behandlet med CellCept. Disse forandringene er ikke assosiert med svekket nøytrofil funksjon. Disse forandringene kan tyde på ett 'left shift' i modningen av nøytrofiler, i hematologiske prøver kan dette bli mistolket som tegn på infeksjon hos immunsupprimerte pasienter som hos dem som får CellCept.

Gastrointestinale sykdommer

De alvorligste gastrointestinale sykdommene var sårdannelser og blødninger, som er kjente risikofaktorer forbundet med mykofenolatmofetil. Vanlig rapportert under de pivotale kliniske studiene var munn-, øsofagus-, ventrikkel-, duodenal og intestinalsår, ofte komplisert av blødninger, i tillegg til hematemese, melena og hemoragiske former for gastritt og kolitt. Imidlertid var de vanligste gastrointestinale sykdommene diaré, kvalme og oppkast. I endoskopiske undersøkelser av pasienter med CellCept-relatert diaré er det oppdaget isolerte tilfeller av intestinal villøs atrofi (se pkt. 4.4).

Hypersensitivitet

Hypersensitivitetsreaksjoner, inkludert angionevrotisk ødem og anafylaktisk reaksjon, har vært rapportert.

Graviditet, barseltid og perinatale forhold

Det har blitt rapportert tilfeller av spontanaborter hos pasienter eksponert for mykofenolatmofetil, spesielt under første trimester, se pkt 4.6.

Medfødte misdannelser

Medfødte misdannelser er observert etter markedsføring hos barn til pasienter eksponert for CellCept i kombinasjon med andre immunsuppressive midler, se pkt. 4.6 for detaljer.

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Det har blitt rapportert isolerte tilfeller, noen fatale, av interstiell lungesykdom og pulmonær fibrose hos pasienter behandlet med CellCept i kombinasjon med andre immunsuppressiva. Det er også rapportert om tilfeller av bronkiektasi hos barn og voksne).

Forstyrrelser i immunsystemet

Hypogammaglobulinemi er rapportert hos pasienter som får CellCept i kombinasjon med andre immunsuppressive legemidler.

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Ødem, inkludert perifert ødem og ansikts- og scrotumødem, var svært vanlig rapportert under de pivotale studiene. Muskel- og skjelettsmerter som myalgi og nakke- og ryggmerter var også svært vanlig rapportert.

«De novo purine synthesis inhibitors-associated acute inflammatory syndrome» har blitt beskrevet etter markedsføring som en paradoksal proinflammatorisk reaksjon assosiert med mykofenolatmofetil og mykofenolsyre. Tilstanden er preget av feber, artralgi, artritt, muskelsmerter og forhøyede inflammatoriske biomarkører. Litteraturreporter viste rask forbedring etter seponering av legemidlet.

Spesielle populasjoner

Pediatrik populasjon

I en klinisk studie med 92 pediatriske pasienter i alderen 2 til 18 år som fikk 600 mg/m² mykofenolatmofetil oralt to ganger, var hyppighet og type bivirkninger generelt sett tilsvarende det som ble observert hos voksne som fikk 1 g CellCept to ganger daglig. Følgende behandlingsrelaterede bivirkninger forekom likevel hyppigere hos den pediatriske gruppen, spesielt for barn under 6 år, sammenlignet med voksne: diaré, sepsis, leukopeni, anemi og infeksjon.

Eldre

Eldre pasienter (≥ 65 år) kan generelt ha en høyere risiko for å få bivirkninger på grunn av immunsuppresjon. Eldre pasienter som behandles med CellCept som del av et kombinert immunsuppressivt regime, kan ha en høyere risiko for å utvikle visse infeksjoner (inkludert cytomegalovirus vevs - invasiv sykdom) og evt. gastrointestinal blødning og lungeødem, sammenlignet med yngre pasienter.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Rapporter om overdosering med mykofenolatmofetil er mottatt fra kliniske studier og fra erfaringer etter markedsføring. I mange av disse tilfellene ble ingen bivirkninger rapportert. I de overdoseringstilfellene der bivirkninger er rapportert, faller inn under legemidlets kjente sikkerhetsprofil.

Det er forventet at en overdosering av mykofenolatmofetil trolig kan resultere i oversuppresjon av immunsystemet og økt mottakelighet for infeksjoner og benmargsdepresjon (se pkt. 4.4). Dersom nøytropeni utvikles, bør behandlingen med CellCept avbrytes eller doseringen reduseres (se pkt. 4.4).

Hemodialyse kan ikke forventes å fjerne klinisk signifikante mengder MPA (mykofenolsyre) eller MPAG (mykofenolsyreglukuronid). Legemidler som øker utskillelsen av gallesyre, slik som kolestyramin, kan fjerne MPA ved å redusere den enterohepatiske resirkulasjonen av legemidlet (se pkt. 5.2).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: immunsuppressive midler, ATC-kode: L04AA06

Virkningsmekanisme

Mykofenolatmofetil er 2 - morfolinetylesteren av mykofenolsyre (MPA). MPA er en selektiv, ikke-konkurrerende og reversibel inhibitor av IMPDH, og MPA inhiberer derfor *de novo* syntesen av guanosinnukleotid uten å inkorporeres i DNA. Fordi proliferasjonen av T- og B-lymfocytter er avhengig av *de novo* syntesen av puriner, mens andre celletyper kan utnytte alternative syntesveier, har mykofenolsyre sterkere cytostatisk effekt på lymfocytter enn på andre celler.

I tillegg til hemming av IMPDH og den resulterende deprivasjonen av lymfocytter, påvirker MPA også cellulære kontrollpunkter som er ansvarlige for metabolsk programmering av lymfocytter. Det har blitt vist ved bruk av humane CD4+ T-celler at MPA skifter transkripsjonelle aktiviteter i lymfocytter fra en proliferativ tilstand til katabolske prosesser som er relevante for metabolisme og overlevelse, noe som fører til en anergisk tilstand av T-celler, hvorved cellene ikke reagerer på deres spesifikke antigen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter oral administrering gjennomgår mykofenolatmofetil en rask og omfattende absorpsjon og fullstendig presystemisk metabolisme til den aktive metabolitten MPA. Som vist ved suppressjon av akutt avstøtningsreaksjon etter en nyretransplantasjon, er den immunsuppressive aktiviteten av CellCept korrelert med MPA - konsentrasjonen. Gjennomsnittlig biotilgjengelighet av oralt mykofenolatmofetil, basert på MPA AUC, er 94 % i forhold til intravenøs mykofenolatmofetil. Samtidig inntak med mat hadde ingen effekt på absorpsjonen (MPA AUC) av mykofenolatmofetil ved administrering av doser på 1,5 g to ganger daglig til nyretransplanterte pasienter. C_{max} av MPA ble imidlertid redusert med 40 % ved samtidig matinntak. Mykofenolatmofetil er ikke målbart systemisk i plasma etter oral administrering.

Distribusjon

Som et resultat av enterohepatisk resirkulasjon, kan vanligvis sekundære økninger i plasma MPA - konsentrasjoner observeres ca. 6 - 12 timer etter administrering. En reduksjon i AUC av MPA på ca. 40 % ses ved samtidig administrering av kolestyramin (4 g tre ganger daglig), noe som indikerer at det foreligger en signifikant enterohepatisk resirkulasjon.

Ved klinisk relevante konsentrasjoner var 97 % av MPA bundet til plasma-albumin.

I den tidlige fasen etter transplantasjon (< 40 dager), hadde nyre-, hjerte- og levertransplanterte pasienter gjennomsnittlig MPA AUC ca. 30 % lavere og C_{max} ca. 40 % lavere enn i perioden 3 - 6 måneder etter transplantasjon.

Biotransformasjon

MPA metaboliseres hovedsakelig ved glukuronyl transferase (isoform UGT1A9) til et inaktivt fenolglukuronid av MPA (MPAG). *In vivo* blir MPAG konvertert tilbake til fritt MPA via enterohepatisk resirkulering. Et mindre acylglukuronide (AcMPAG) dannes også. AcMPAG er farmakologisk aktiv og antas å være ansvarlig for noen av bivirkningene mykofenolatmofetil (diaré, leukopeni).

Eliminasjon

Ubetydelige mengder legemiddel utskilles som MPA i urinen (< 1 % av dosen). Oralt administrert radiomerket mykofenolatmofetil resulterte i en fullstendig gjenfinning av den administrerte dosen, der 93 % av dosen ble gjenfunnet i urin, og 6 % i feces. Mesteparten (ca. 87 %) av den administrerte dosen ble utskilt i urin som MPAG.

Ved kliniske konsentrasjoner fjernes ikke MPA og MPAG ved hemodialyse. Ved høyere plasmakonsentrasjoner av MPAG (> 100 mikrog/ml) vil små mengder MPAG fjernes. Gallesyrekompleksdannere, slik som kolestyramin, reduserer AUC for MPA ved å interferere med det enterohepatiske kretsløpet til MPA (se pkt. 4.9).

Farmakokinetikken til MPA avhenger av flere transportører. Organisk aniontransportørpolypeptider (OATPs) og «multidrug resistance - associated protein 2» (MRP2) er involvert i farmakokinetikken til MPA. Isoformer av OATP, MRP2 og brystkreftresistensprotein («breast cancer resistance protein», BCRP) er transportører som er assosiert med gallesekresjon av glukoronider. «Multidrug resistance-associated protein 1» (MRP1) er også istand til å transportere MPA, men dens bidrag ser ut til å være begrenset til absorpsjonsprosessen. I nyrene kan MPA og dens metabolitter potensielt interagere med renale organiske aniontransportører.

Enterohepatisk resirkulering forstyrrer nøyaktig bestemmelse av MPAs disposisjonsparametere; bare tilsynelatende verdier kan angis. Hos friske frivillige og pasienter med autoimmun sykdom ble det observert omtrentlige clearance-verdier på henholdsvis 10,6 l/t og 8,27 l/t og halveringstid på 17 timer. Hos transplantasjonspasienter var gjennomsnittlige clearance-verdier høyere (område 11,9-34,9 l/t) og gjennomsnittlige halveringstidsverdier kortere (5-11 timer) med liten forskjell mellom nyre-, lever- eller hjertetransplanterte pasienter. Hos de enkelte pasientene varierer disse eliminasjonsparametrene basert på type behandling med andre immunsuppressive midler, tid etter transplantasjon, plasmakonsentrasjon av albumin og nyrefunksjon. Disse faktorene forklarer hvorfor redusert eksponering sees når CellCept administreres samtidig med cyklosporin (se pkt. 4.5) og hvorfor plasmakonsentrasjoner har en tendens til å øke over tid sammenlignet med det som observeres umiddelbart etter transplantasjon.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

I en enkeltdosestudie (6 individer pr. gruppe), var gjennomsnittlig MPA AUC observert hos individer med kronisk alvorlig nedsatt nyrefunksjon (glomerulær filtrasjonshastighet < 25 ml/min/1,73 m²) 28 - 75 % høyere i forhold til gjennomsnittet som ble observert hos friske frivillige eller pasienter med lavere grad av nedsatt nyrefunksjon. Gjennomsnittlig MPAG AUC ved en enkeltdose var 3 - 6 ganger høyere hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon enn hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon eller friske frivillige, noe som samsvarer med den kjente eliminering av MPAG i nyre. Multiple doser av mykofenolatmofetil til pasienter med kronisk alvorlig nedsatt nyrefunksjon har ikke vært studert. Ingen data er tilgjengelig for hjerte- eller levertransplanterte pasienter med kronisk alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Forsinket renal organfunksjon etter transplantasjon

Hos pasienter med forsinket renal organfunksjon etter transplantasjon, var gjennomsnittlig MPA AUC_{0-12t} sammenlignbart med det som var observert etter transplantasjon hos pasienter uten forsinket organfunksjon. Gjennomsnittlig plasma MPAG AUC_{0-12t} var 2 - 3 ganger høyere enn hos pasienter uten forsinket organfunksjon etter transplantasjon. En forbigående økning i plasmakonsentrasjonen og den frie fraksjonen av MPA hos pasienter med forsinket organfunksjon kan forekomme. Dosejustering av CellCept ser ikke ut til å være nødvendig.

Nedsatt leverfunksjon

I frivillige personer med alkoholisk levercirrhose, var den hepatiske MPA-glukuronideringsprosessen relativt upåvirket av parenkymatøs leversykdom. Effekten av hepatisk sykdom på disse prosessene

avhenger antakeligvis av den enkelte sykdom. Hepatisk sykdom med hovedsakelig biliær skade, slik som primær biliær cirrhose, kan ha en annen effekt.

Pediatrik populasjon

Farmakokinetiske parametere ble evaluert hos 49 nyretransplanterte pediatriske pasienter (alder 2 - 18 år) som fikk 600 mg/m² mykofenolatmofetil oralt to ganger daglig. Ved denne dosen var AUC for MPA tilsvarende som hos voksne nyretransplanterte pasienter som fikk dosen 1 g to ganger daglig i den tidlige og sene fasen etter transplantasjonen. AUC-verdier for MPA for alle aldersgrupper var omtrent lik i tidlig og senere fase etter transplantasjonen.

Eldre

Det er ikke funnet endring av farmakokinetikken til mykofenolmofetil og dens metabolitter hos eldre pasienter (≥ 65 år) sammenliknet med yngre transplantasjonspasienter.

Pasienter som bruker orale antikonsepsjonsmidler

I en studie hvor CellCept (1 g to ganger daglig) og kombinerte antikonsepsjonsmidler inneholdende etinyløstradiol (0,02 mg til 0,04 mg) og levonorgestrel (0,05 mg til 0,20 mg), desogestrel (0,15 mg) eller gestoden (0,05 mg til 0,10 mg) ble gitt til 18 ikke-transplanterte kvinner (som ikke tok andre immunsuppressive legemidler) over 3 etterfølgende menstruasjonssyklus, vist ingen klinisk relevant påvirkning av CellCept på effekten av de orale antikonsepsjonsmidlene. Serumnivåer av LH, FSH og progesteron ble ikke signifikant påvirket. Farmakokinetikken for orale antikonsepsjonsmidler var ikke påvirket i klinisk relevant grad ved samtidig administrering av CellCept (se også pkt. 4.5).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det er ikke observert tumorogene effekter i eksperimentelle modeller. Høyeste dose testet i karsinogenstudiene på dyr ga 2 - 3 ganger høyere systemisk eksponering (AUC eller C_{max}) enn hos nyretransplanterte med anbefalt dose på 2 g/dag og 1,3 - 2 ganger høyere enn den systemiske eksponering (AUC eller C_{max}) hos hjertetransplanterte pasienter ved anbefalt klinisk dose på 3 g/dag.

To gentoksisitetstester (*in vitro* muslymfom test og *in vivo* mikronukleus test med benmarg fra mus) viste at mykofenolatmofetil potensielt kan forårsake kromosomavvik. Disse effektene kan være relatert til den farmakodynamiske virkningen, dvs. hemming av nukleotidsyntese i følsomme celler. Andre *in vitro* tester for detektering av genmutasjoner påviste ikke gentoksisk aktivitet.

I teratogenstudier hos rotter og kaniner ga 6 mg/kg/dag føtal resorpsjon og misdannelser hos rotte (som anophthalmi, agnati og hydrocephalus), og hos kaniner ved 90 mg/kg/dag (hjerter- og nyremisdannelser som ektopiske hjerter og nyrer, samt diafragma- og umbilikalhernie), i fravær av maternell toksisitet. Systemisk eksponering ved disse nivåene var tilsvarende eller mindre enn 0,5 ganger den kliniske eksponering ved den anbefalte kliniske dose på 2 g/dag for nyretransplanterte pasienter og 0,3 ganger den kliniske eksponering ved den anbefalte kliniske dose på 3 g/dag for hjertetransplanterte pasienter (se pkt. 4.6).

De hematopoietiske og lymfoide systemer var de primære organer som ble påvirket i toksikologistudier utført med mykofenolatmofetil hos rotter, mus, hunder og aper. Disse effektene oppsto ved systemisk eksponering på nivåer som tilsvarer eller er mindre enn den kliniske eksponering ved anbefalte dose på 2 g/dag for nyretransplanterte pasienter. Gastrointestinale effekter ble observert hos hund ved systemiske eksponeringsnivåer lik eller mindre enn den kliniske eksponering ved anbefalt dosering. Gastrointestinale og renale effekter konsistent med dehydrering ble også observert hos ape ved høyeste dose (systemiske eksponeringsnivåer lik eller større enn ved klinisk eksponering). Den prekliniske toksisitetsprofilen til mykofenolatmofetil ser ut til å samsvare med bivirkninger observert i kliniske studier som nå viser sikkerhetsdata som er mer relevante for pasientpopulasjonen (se pkt. 4.8.).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

CellCept 1 g/5 ml pulver til mikstur, suspensjon

sorbitol

silika (kolloidal vannfri)

natriumsitrat

soyalecitin

blandet fruktsmak

xantangummi

aspartam* (E 951)

metylparahydroksybenzoat (E 218)

sitronsyre (vannfri)

* inneholder fenylalanin tilsvarende 2,78 mg pr 5 ml mikstur.

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er nevnt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Holdbarhet av pulver til mikstur, suspensjon er 2 år.

Holdbarhet til ferdig tilberedt mikstur er 2 måneder.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Pulver til mikstur, suspensjon og ferdig tilberedt mikstur: Skal ikke oppbevares over 30 °C

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hver flaske inneholder 35 g mykofenolatmofetil i 110 g pulver til mikstur, suspensjon. Volumet av ferdig tilberedt mikstur er 175 ml, noe som gir et bruksvolum på 160 - 165 ml. 5 ml av den rekonstituerte suspensjonen inneholder 1 g mykofenolatmofetil.

En flaskeadapter og to doseringsprøyter til oral administrering følger vedlagt.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Det anbefales at CellCept 1 g/5 ml pulver til mikstur, suspensjon blir tilberedt av farmasøyt før utlevering til pasient. Det anbefales å bruke engangshansker ved rekonstituering og ved tørking av overflaten på flasken/lokket og bordet etter rekonstituering.

Tilberedning av mikstur

1. Dunk den lukkede flasken lett mot underlaget flere ganger for å løsne pulveret.
2. Mål opp 94 ml renset vann i et målebeger.
3. Tilsett ca. halvparten av vannmengden til flasken, og ryst den lukkede flasken godt i ca. 1 minutt.
4. Tilsett resten av vannet og ryst godt ytterligere i ca. 1 minutt.
5. Fjern barnesikringslokket og sett flaskeadapteret ned i flaskehalsen.
6. Lukk deretter godt med barnesikringslokket. Man sikrer derved at adapteret sitter riktig i flasken og bevarer lokkets barnesikring.
7. Påfør utløpsdatoen på ferdig tilberedt mikstur på flaskens etikett. (Holdbarheten til ferdig tilberedt mikstur er 2 måneder).

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 14. februar 1996
Dato for siste fornyelse: 13. mars 2006

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

CellCept 500 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 500 mg mykofenolatmofetil.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjerte tabletter (tabletter)

Avlange, bikonvekse, lavendelfargede tabletter, "CellCept 500" er gravert på den ene siden og "Roche" på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

CellCept er indisert i kombinasjon med ciklosporin og kortikosteroider som profylakse mot akutt avstøtningsreaksjon etter nyre-, hjerte- eller levertransplantasjon.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling skal innledes og vedlikeholdes av spesialister innen transplantasjon.

Dosering

Nyretransplantasjon

Voksne

Behandling bør startes innen 72 timer etter transplantasjonen. Anbefalt dose er 1 g to ganger daglig (2 g/dag).

Pediatrik populasjon_alder 2 til 18 år

Anbefalt dose mykofenolatmofetil er 600 mg/m², gitt oralt to ganger daglig (maksimal dose 2 g daglig). Tabletter bør kun forskrives til pasienter med kroppsoverflate større enn 1,5 m², med dose 1 g to ganger daglig (daglig dose 2 g). Ettersom enkelte bivirkninger kan forekomme hyppigere i aldersgruppen 2 - 18 år (se pkt. 4.8) sammenlignet med voksne, kan midlertidig dosereduksjon eller behandlingsavbrudd være nødvendig, etter vurdering av relevante kliniske faktorer, inklusive hvor alvorlig reaksjonen er.

Pediatrik populasjon < 2 år

Data vedrørende effekt og sikkerhet ved bruk til barn yngre enn 2 år er begrenset. Disse er utilstrekkelige for å gi doseringsanbefalinger og bruk i denne aldersgruppe anbefales derfor ikke.

Hjertetransplantasjon

Voksne

Behandling bør startes innen 5 døgn etter hjertetransplantasjonen. Anbefalt dose er 1,5 g to ganger daglig (3 g/dag).

Pediatrik populasjon

Ingen data er tilgjengelig for hjertetransplanterte pediatrike pasienter.

Levertransplantasjon

Voksne

CellCept bør administreres intravenøst (i.v.) de første 4 dagene etter transplantasjon av lever. Oral behandling med CellCept bør initieres så raskt som det kan tolereres. Anbefalt oral dose ved levertransplantasjon er 1,5 g to ganger daglig (3 g/dag).

Pediatrik populasjon

Ingen data er tilgjengelig for levertransplanterte pediatrike pasienter.

Spesielle populasjoner

Eldre

Anbefalt dose til eldre er 1 g to ganger daglig for nyretransplanterte pasienter og 1,5 g to ganger daglig for hjerte- eller levertransplanterte pasienter.

Nedsatt nyrefunksjon

Doser høyere enn 1 g to ganger daglig bør unngås etter den første post-transplantasjonsperioden hos nyretransplanterte pasienter med kronisk alvorlig nedsatt nyrefunksjon (glomerulær filtrasjonshastighet < 25 ml/min/1,73 m²). Disse pasientene bør også overvåkes nøye. Ingen doseendring er nødvendig hos pasienter som får en forsinket organfunksjon etter nyretransplantasjonen (se pkt. 5.2). Ingen data er tilgjengelig for hjerte- eller levertransplanterte pasienter med kronisk alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Alvorlig nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig for nyretransplanterte pasienter med alvorlig parenkymatøs leversykdom. Det foreligger ingen data på hjertetransplanterte pasienter med alvorlig parenkymatøs leversykdom.

Behandling ved avstøtningsreaksjon

Mykofenolsyre (MPA) er den aktive metabolitten av mykofenolatmofetil. Avstøtningsreaksjon av nyretransplantatet medfører ikke endring i farmakokinetikken til MPA og krever ikke dosereduksjon eller seponering av CellCept. Likeledes er det ingen grunn til dosejustering etter avstøtningsreaksjon av hjertetransplantat. Ingen farmakokinetiske data er tilgjengelige ved avstøtningsreaksjon av levertransplantat.

Pediatrik populasjon

Det foreligger ikke data vedrørende behandling av første eller refraktær avstøtningsreaksjon hos pediatrike transplantasjonspasienter.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk

Forholdsregler for håndtering eller administrering av dette legemidlet

Da mykofenolatmofetil er vist å være teratogent hos rotte og kanin, skal tablettene ikke knuses.

4.3 Kontraindikasjoner

- CellCept skal ikke gis til pasienter med overfølsomhet overfor mykofenolatmofetil, mykofenolsyre eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. Hypersensitivitetsreaksjoner overfor CellCept har vært observert (se pkt. 4.8).

- CellCept skal ikke gis til kvinner i fertil alder som ikke bruker svært effektive prevensjonsmetoder (se pkt. 4.6).
- Behandling med CellCept skal ikke innledes hos kvinner i fertil alder før resultatet fra en graviditetstest foreligger, dette for å unngå utilsiktet bruk under graviditet (se pkt. 4.6).
- CellCept skal ikke brukes under graviditet, med mindre det ikke finnes et egnet behandlingsalternativ som forhindrer avstøtning av transplantatet (se pkt. 4.6).
- CellCept skal ikke gis til kvinner som ammer (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Neoplasmer

Hos pasienter som behandles med immunsuppressive regimer med en kombinasjon av legemidler, er det også hos pasienter som får CellCept som en del av et immunsuppressivt regime en økt risiko for utvikling av lymfomer og andre maligne lidelser, spesielt i hud (se pkt. 4.8). Risikoen synes å være relatert til intensiteten og varigheten av behandlingen snarere enn bruken av noe bestemt immunsuppressivt middel. Pasientene bør, pga. økt risiko for hudkreft, begrense eksponeringen for sollys og UV-stråler ved å beskytte seg med klær og solkrem med høy beskyttelsesfaktor.

Infeksjoner

Pasienter som behandles med immunsuppressiva, inkludert CellCept, har en økt risiko for opportunistiske infeksjoner (bakterielle, fungale, virale og protozoale), fatale infeksjoner og sepsis (se pkt. 4.8). Slike infeksjoner inkluderer latent viral reaktivering, som f.eks. hepatitt B eller hepatitt C reaktivering, og infeksjoner forårsaket av polyomavirus (BK virus forbundet med nefropati, JC virus forbundet med progressiv multifokal leukoencefalopati PML). Det har blitt rapportert tilfeller av hepatitt forårsaket av reaktivering av hepatitt B eller hepatitt C hos bærere av virus som er behandlet med immunsuppressiva. Disse infeksjonene er ofte relatert til høy grad av immunsuppresjon og kan føre til alvorlige eller fatale tilstander. Disse tilstandene bør vurderes som differensialdiagnose hos immunsupprimerte pasienter med redusert nyrefunksjon eller neurologiske symptomer. Mykofenolsyre har en cytostatisk effekt på B- og T-lymfocytter og kan derfor øke alvorlighetsgraden av covid-19, og passende kliniske tiltak bør vurderes.

Det er rapportert om tilfeller av hypogammaglobulinemi i forbindelse med tilbakevendende infeksjoner hos pasienter som får CellCept i kombinasjon med andre immunsuppressive legemidler. Bytte av CellCept til et alternativt immunsuppressivt legemiddel resulterte i noen av disse tilfellene i at IgG-nivåene retunerte til normalverdi. Hos pasienter under behandling med CellCept som utvikler tilbakevendende infeksjoner, bør immunoglobulinnivået i serum måles. I tilfeller med vedvarende, klinisk relevant hypogammaglobulinemi bør egnede kliniske tiltak vurderes, tatt i betraktning den potente cytostatiske effekten av mykofenolat på T- og B-lymfocytter.

Det finnes publiserte tilfeller av bronkiektasi hos voksne og barn som får CellCept i kombinasjon med andre immunsuppressive legemidler. Bytte av CellCept til et annet immunsuppressivt legemiddel resulterte i noen av disse tilfellene i forbedring av respiratoriske symptomer. Risikoen for bronkiektasi kan være knyttet til hypogammaglobulinemi eller til en direkte effekt på lungene. Det finnes også isolerte rapporter om interstitiell lungesykdom og pulmonær fibrose, og noen av disse tilfellene var fatale (se pkt. 4.8). Det anbefales å utrede pasienter som utvikler vedvarende pulmonale symptomer, slik som hoste og dyspné.

Blod og immunsystemet

Pasienter som mottar CellCept bør observeres med tanke på nøytropeni. Utvikling av nøytropeni kan være relatert til CellCept alene, annen samtidig legemiddelbehandling, virusinfeksjoner eller en kombinasjon av disse elementene. Hos pasienter som mottar CellCept bør blodtelling foretas ukentlig i den første måneden, to ganger månedlig i andre og tredje måned av behandlingen, og deretter månedlig resten av det første året. Ved utvikling av nøytropeni (antall nøytrofile granulocytter $< 1,3 \times 10^3$ /mikrol), kan det være nødvendig å midlertidig avbryte eller seponere CellCept-behandlingen.

Tilfeller av erytroaplasi (PRCA) har blitt rapportert hos pasienter behandlet med CellCept i kombinasjon med andre immunsuppressive legemidler. Mekanismen vedrørende mykofenolatmofetilindusert erytroaplasi er ikke kjent. Erytroaplasien kan reverseres ved dosereduksjon eller seponering av CellCept. Endringer i behandlingen med CellCept hos transplanterte pasienter skal kun foretas under oppsyn av spesialist for å minimere risikoen for avstøting (se pkt. 4.8).

Pasienter som behandles med CellCept skal instrueres til umiddelbart å rapportere et hvert tegn på infeksjon, uventede blåmerker, blødning eller ethvert annet symptom på beinmargssvikt.

Pasienter bør gjøres oppmerksom på at vaksinasjoner kan være mindre effektive under CellCept behandling og at bruk av levende svekkede vaksiner bør unngås (se pkt. 4.5). Influensavaksinasjon kan være av verdi. Forskrivere bør forholde seg til nasjonale retningslinjer for influensavaksinasjon.

Gastrointestinal

Behandling med CellCept har vært forbundet med en økt forekomst av gastrointestinale bivirkninger, inkludert sjeldne tilfeller av ulcerasjoner, blødninger og perforasjon. CellCept bør gis med forsiktighet til pasienter med aktiv alvorlig gastrointestinallidelse.

CellCept er en hemmer av inosinmonofosfatdehydrogenase (IMPDH). Legemidlet bør derfor unngås hos pasienter med sjelden nedarvet mangel på hypoksantin-guanin-fosforibosyl-transferase (HGPRT), slik som Lesch - Nyhan og Kelley - Seegmiller syndrom.

Interaksjoner

Det bør utvises forsiktighet ved bytte fra kombinasjonsbehandling med regimer som inneholder immunsuppressive legemidler som påvirker det enterohepatiske kretsløpet til MPA, f.eks. ciklosporin, til andre som ikke påvirker, f.eks. takrolimus, sirolimus, belatacept, eller omvendt, da dette kan endre eksponeringen av MPA. Legemidler som påvirker det enterohepatiske kretsløpet til MPA (f.eks. kolestyramin, antibiotika) bør brukes med forsiktighet på grunn av deres potensiale til å redusere plasmanivået og effekten av CellCept (se også pkt. 4.5). Terapeutisk legemiddelmonitorering av MPA kan være hensiktsmessig ved bytte av kombinasjonsbehandling (f.eks. fra ciklosporin til takrolimus, eller motsatt) eller for å sikre tilstrekkelig immunsuppresjon hos pasienter med høy immunologisk risiko (f.eks. risiko for avstøtning, behandling med antibiotika, oppstart eller seponering av et interagerende legemiddel).

Samtidig administrering av CellCept med azatioprin anbefales ikke fordi slik samtidig administrasjon ikke undersøkt.

Nytte/risiko-forholdet ved bruk av mykofenolatmofetil i kombinasjon med sirolimus er ikke etablert (se også pkt. 4.5).

Spesielle populasjoner

Sammenlignet med yngre kan eldre pasienter kan ha en høyere risiko for bivirkninger, slik som visse infeksjoner (inkludert cytomegalovirus vevsinvasiv sykdom), mulig gastrointestinal blødning og lungeødem (se pkt. 4.8).

Teratogene effekter

Mykofenolat er et kraftig humant teratogen. Det har blitt rapportert om spontanaborter (frekvens 45 % til 49 %) og medfødte misdannelser (frekvens estimert til 23 % til 27 %) etter bruk av mykofenolatmofetil under graviditet. CellCept er derfor kontraindisert hos gravide kvinner, med mindre det ikke finnes et egnet behandlingsalternativ som forhindrer avstøtning av transplantat. Fertile kvinnelige pasienter skal gjøres oppmerksomme på risikoene og følge anbefalingene gitt i pkt. 4.6 (f.eks. prevensjonsmetoder, graviditetstesting) før, under og etter behandling med CellCept. Leger skal forsikre seg om at kvinner som behandles med mykofenolat forstår risikoen for skader på barnet, nødvendigheten av effektiv prevensjon og nødvendigheten av å umiddelbart konsultere legen sin hvis det er en mulighet for graviditet.

Prevensjon (se pkt. 4.6)

På grunn av robust klinisk evidens som viser en høy risiko for abort og medfødte misdannelser når mykofenolatmofetil brukes under graviditet, må det tilstrebes å unngå graviditet under behandling. Fertile kvinner må derfor bruke minst én pålitelig form for prevensjon (se pkt. 4.3) før oppstart med CellCept-behandling, under behandling og i seks uker etter avsluttet behandling, med mindre avholdenhet er den valgte prevensjonsmetoden. To komplementære former for prevensjon brukt samtidig anbefales for å minimere risikoen for prevensjonssvikt og utilsiktet graviditet.

For prevensjonsråd for menn, se pkt. 4.6.

Opplæringsmateriell

For å hjelpe pasienter til å unngå å eksponere sitt ufødte barn for mykofenolat, og for å tilby ytteligere viktig sikkerhetsinformasjon, vil innehaveren av markedsføringstillatelsen tilby opplæringsmateriale til helsepersonell. Opplæringsmaterialet vil advare om teratogeniteten til mykofenolat og gi råd om prevensjon før behandlingsstart samt gi veiledning om nødvendigheten av graviditetstesting. En fullstendig gjennomgang av teratogen risiko og graviditetsforebyggende tiltak skal gis av behandlende lege til fertile kvinner, og til mannlige pasienter, dersom det er hensiktsmessig.

Ytterligere forsiktighetsregler

Pasienter skal ikke gi blod under behandling og i minst 6 uker etter seponering av mykofenolat. Menn skal ikke donere sæd under behandling og i 90 dager etter seponering av mykofenolat.

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Aciklovir

Økte plasmakonsentrasjoner av aciklovir ble observert ved samtidig administrasjon av mykofenolatmofetil og aciklovir, sammenlignet med administrering av aciklovir alene. Endringene i farmakokinetikken for MPAG (fenolisk glukuronid av MPA) (MPAG økte med 8 %) var minimale og anses ikke å være klinisk relevante. Fordi plasmakonsentrasjonen av MPAG, som for konsentrasjonen av aciklovir, økes ved nedsatt nyrefunksjon, er det mulig at mykofenolatmofetil og aciklovir, eller dets prodrugs, f.eks. valaciklovir, vil konkurrere om tubulær sekresjon og derved ytterligere øke konsentrasjonene av begge legemidler.

Antacida og protonpumpehemmere (PPI)

Redusert MPA-eksponering er observert når syrenøytraliserende midler, som magnesium og aluminium - hydroksider og protonpumpehemmere som lansoprazol og pantoprazol, ble gitt sammen med CellCept. Det er ikke sett signifikante forskjeller når man sammenligner grad av avstøting av transplantat eller grad av transplantat-tap mellom CellCept pasienter som tar PPIs vs. CellCept pasienter som ikke tar PPIs. Disse dataene støtter ekstrapolering av dette funnet til alle antacida fordi reduksjonen i eksponering når CellCept ble gitt samtidig med magnesium og aluminium - hydroksider er vesentlig mindre enn da CellCept ble administrert samtidig med protonpumpehemmere.

Legemidler som påvirker enterohepatisk resirkulasjon (f.eks. kolestyramin, ciklosporin A, antibiotika)

På grunn av muligheten for redusert effekt av CellCept, må det utvises forsiktighet med legemidler som hemmer enterohepatisk resirkulasjon.

Kolestyramin

Det ble observert en 40 % reduksjon av AUC - nivåene av MPA ved administrering av oral enkeltdose på 1,5 g mykofenolatmofetil til friske frivillige personer som først var behandlet med 4 g kolestyramin tre ganger daglig i 4 dager (se pkt. 4.4. og pkt. 5.2). Det må utvises forsiktighet ved samtidig administrasjon av kolestyramin og mykofenolatmofetil på grunn av muligheten for redusert effekt av CellCept.

Ciklosporin A

Farmakokinetikken til ciklosporin A (CsA) påvirkes ikke av mykofenolatmofetil. I motsetning, dersom samtidig administrasjon av CsA avbrytes, ventes en økning av AUC for MPA på ca. 30 %. CsA interferer med den enterohepatiske resirkuleringen av MPA, noe som resulterer i en redusert eksponering for MPA på 30 - 50 % hos nyretransplanterte pasienter behandlet med CellCept og CsA, sammenlignet med pasienter behandlet med sirolimus eller belatacept og sammenlignbare doser CellCept (se også pkt. 4.4). Endringer i eksponering for MPA bør forventes hos pasienter som bytter fra CsA til immunsuppressiva som ikke interferer med det enterohepatiske kretsløpet til MPA.

Antibiotika som eliminerer β -glukuronidaseproduserende bakterier i tarmen (f.eks. aminoglykosid, cefalosporin, fluorokinolon og penicillinklasser av antibiotika) kan interferere med den enterohepatiske resirkuleringen av MPAG/MPA og dermed lede til redusert systemisk eksponering av MPA. Informasjon om følgende antibiotika er tilgjengelig:

Ciprofloksacin eller amoksisillin med klavulansyre

Reduksjon i pre-dose (trough) MPA-konsentrasjoner på ca. 50 % er rapportert hos nyretransplanterte pasienter i dagene rett etter oppstart med oral ciprofloksacin eller amoksisillin med klavulansyre. Denne effekten tenderte til å avta ved fortsatt bruk av antibiotika og opphørte få dager etter seponering av antibiotika. Da forandringen i predosenivå ikke eksakt kan beskrive forandringene i total MPA eksponering, skal en doseendring for CellCept normalt ikke være nødvendig når det ikke foreligger kliniske tegn på transplantatdysfunksjon. Pasientene skal likevel følges nøye opp klinisk under kombinasjonsbehandlingen og kort tid etter antibiotikabehandling.

Norfloksacin og metronidazol

Hos friske frivillige ble det ikke observert signifikante interaksjoner da CellCept ble administrert samtidig med enten norfloksacin eller metronidazol. MPA eksponeringen ble imidlertid redusert med tilnærmet 30 % når norfloksacin og metronidazol ble gitt samtidig etter en enkelt dose av CellCept.

Trimetoprim/sulfametoksazol

Ingen effekt på biotilgjengeligheten av MPA er observert.

Legemidler som påvirker glukuronidering (f.eks. isavukonazol, telmisartan)

Samtidig administrering av legemidler som påvirker glukuronideringen av MPA, kan endre eksponeringen av MPA. Forsiktighet bør derfor utvises når disse legemidlene gis samtidig med CellCept.

Isavukonazol

Det ble observert en 35 % økning av MPA-eksponering ($AUC_{0-\infty}$) ved samtidig administrering med isavukonazol.

Telmisartan

Samtidig administrasjon av telmisartan og CellCept resulterte i en reduksjon av MPA konsentrasjonen på ca. 30 %. Telmisartan endrer eliminasjonen av MPA ved å øke ekspresjonen av PPAR gamma (peroksisomproliferatoraktivert reseptor gamma), som igjen resulterer i en økt ekspresjon og aktivitet av uridindifosfat glukuronyltransferase isoform 1A9 (UGT1A9). Det ble ikke observert kliniske konsekvenser av de farmakokinetiske legemiddelinteraksjonene ved sammenligning av hyppigheten av frastøtning av transplantat, tap av transplantat eller bivirkningsprofil hos pasienter som ble behandlet med CellCept med eller uten samtidig behandling med telmisartan.

Ganciklovir

Basert på resultatene av en studie med enkeltdose av den anbefalte dose mykofenolatmofetil (oralt) og ganciklovir (intravenøst), og de kjente effektene av nedsatt nyrefunksjon på farmakokinetikken til CellCept (se pkt. 4.2) og ganciklovir, kan man forvente at samtidig administrasjon av disse legemidlene (som konkurrerer om tubulær sekresjon) vil resultere i en økning i konsentrasjonene av MPAG og ganciklovir. Ingen vesentlig endring av farmakokinetikken til MPA er forventet, og dosejustering av mykofenolatmofetil er ikke nødvendig. Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon hvor mykofenolatmofetil og ganciklovir eller dets prodrugs, f.eks. valganciklovir, blir administrert samtidig, bør man ta nøye hensyn til doseanbefalingene for ganciklovir, og pasientene bør overvåkes nøye.

Orale antikonsepsjonsmidler

Farmakodynamikken og farmakokinetikken for orale antikonsepsjonsmidler var ikke påvirket i klinisk relevant grad ved samtidig administrering av CellCept (se også pkt. 5.2).

Rifampicin

Samtidig administrasjon av CellCept og rifampicin hos pasienter som ikke bruker ciklosporin, resulterte i en reduksjon av MPA eksponering ($AUC_{0-12\text{t}}$) på 18 % til 70 %. Det anbefales derfor å monitorere eksponeringsnivåer av MPA og deretter justere dosen av CellCept for å opprettholde klinisk effekt når rifampicin administreres samtidig.

Sevelamer

Reduksjon av C_{max} og $AUC_{0-12\text{t}}$ for MPA med henholdsvis 30 % og 25 % ble observert når CellCept ble administrert samtidig med sevelamer uten noen kliniske konsekvenser (dvs. avstøtningsreaksjon av transplantat). Det anbefales imidlertid å administrere CellCept minst en time før eller tre timer etter inntak av sevelamer for å minimalisere effekten på absorpsjonen av MPA. Det finnes ikke data vedrørende CellCept sammen med andre fosfatbindende stoffer enn sevelamer.

Takrolimus

Hos levertransplanterte pasienter som fikk oppstartsbehandling med CellCept og takrolimus, ble ikke AUC og C_{max} av MPA, den aktive metabolitten av CellCept, signifikant påvirket ved samtidig administrasjon med takrolimus. I motsetning var det en økning på ca. 20 % i takrolimus AUC da flere doser CellCept (1,5 g 2 ganger daglig) ble administrert til levertransplanterte pasienter som fikk takrolimus. Hos nyretransplanterte pasienter virket det imidlertid som om takrolimuskonsentrasjonen ikke ble påvirket av CellCept (se også pkt. 4.4).

Levende vaksiner

Levende vaksiner bør ikke gis til pasienter med nedsatt immunforsvar. Antistoffresponen for andre vaksiner kan bli redusert (se pkt. 4.4).

Pediatriisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

Potensielle interaksjoner

Ved samtidig administrasjon av probenecid og mykofenolatmofetil i aper økte plasma AUC av MPAG til det tredobbelte. Andre legemidler som er kjent for å gjennomgå renal tubulær sekresjon kan derfor konkurrere med MPAG og derved øke plasmakonsentrasjonene av MPAG eller det andre legemidlet som gjennomgår tubulær sekresjon.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder

Graviditet under behandling med mykofenolat må unngås. Kvinner i fertil alder må derfor bruke minst én form for pålitelig prevensjon (se pkt. 4.3) før oppstart med CellCept-behandling, under behandling og i seks uker etter avsluttet behandling, med mindre avholdenhet er den valgte prevensjonsmetoden. To komplementære former for prevensjon anbefales brukt samtidig.

Graviditet

CellCept er kontraindisert under graviditet med mindre det finnes egnet behandlingsalternativ som forebygger avstøtning av transplantat. Behandlingen skal ikke startes opp uten at det forligger en negativ graviditetstest som utelukker utilsiktet bruk ved graviditet (se pkt. 4.3).

Fertile kvinnelige pasienter må få informasjon om den økte risikoen for aborter og medfødte misdannelser ved oppstart av behandlingen, og må få veiledning om hvordan graviditet skal forebygges og planlegges.

Før oppstart av behandlingen med Cellcept må fertile kvinner ta to negative graviditetstester (serum eller urin) med sensitivitet på minst 25 mIU/ml for å utelukke utilsiktet eksponering av et foster overfor mykofenolat. Det anbefales å ta en andre test 8 - 10 dager etter den første testen. For transplantater fra avdøde donorer, dersom det ikke er mulig å utføre to tester med 8 - 10 dagers mellomrom før oppstart av behandling (på grunn av tidspunkt for tilgjengeligheten av organ for transplantasjon), må en graviditetstest utføres umiddelbart før oppstart av behandling og ytterligere en test 8 - 10 dager senere. Graviditetstesting skal gjentas dersom det er klinisk nødvendig (f.eks. hvis et opphold i bruk av prevensjon er rapportert). Resultatene fra alle graviditetstestene skal diskuteres med pasienten. Pasientene skal instrueres om å kontakte legen umiddelbart dersom de blir gravide.

Mykofenolat er et kraftig humant teratogen som fører til økt risiko for spontanaborter og medfødte misdannelser dersom fosteret eksponeres under graviditeten:

- Spontanaborter har blitt rapportert hos 45 - 49 % av gravide kvinner eksponert for mykofenolatmofetil sammenlignet med en rapporteringsgrad mellom 12 - 33 % hos organtransplanterte pasienter behandlet med andre immunsuppressive legemidler enn mykofenolatmofetil.
- Basert på litteraturrapporter har misdannelser oppstått hos 23 - 27 % av levendefødte barn til kvinner som har blitt eksponert for mykofenolatmofetil under graviditeten (sammenlignet med 2 - 3 % av levendefødte i den totale populasjonen og hos omtrent 4 - 5 % av levendefødte til organtransplanterte pasienter behandlet med andre immunsuppressive enn mykofenolatmofetil).

Medfødte misdannelser, inkludert rapporter om multiple misdannelser har blitt observert etter markedsføring hos barn til pasienter som har blitt eksponert for CellCept i kombinasjon med andre immunsuppressiva under graviditet. Følgende misdannelser ble hyppigst rapportert:

- misdannelser i øret (f.eks. unormalt formet eller manglende ytre øre), øregangsatresi (mellomøre)
- misdannelser i ansiktet som leppespalte, ganespalte, mikrognati og hypertelorisme av øyehulene
- misdannelser i øyet (f.eks. kolobom)
- medfødt hjertesykdom som atriale og ventrikulære septumdefekter
- misdannelser av fingre (f.eks. polydaktyli, syndaktyli)
- trakeøsofagale misdannelser (f.eks spiserørsatresi)
- misdannelser i nervesystemet som spina bifida
- nyreabnormaliteter.

I tillegg har det blitt rapportert om isolerte tilfeller av følgende misdannelser:

- mikroftalmi
- medfødt plexus choroideus-papillom
- septum pellucidum agenesi
- olfaktorisk nerve agenesi.

Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3).

Amming

Begrensede data viser at mykofenolsyre skilles ut i morsmelk hos mennesker. På grunn av muligheten for alvorlige bivirkninger av mykofenolsyre hos barn som dier, er CellCept kontraindisert hos ammende kvinner (se pkt. 4.3).

Menn

Begrenset klinisk evidens som er tilgjengelig indikerer ikke noen økt risiko for misdannelser eller spontanabort etter eksponering for mykofenolatmofetil hos faren.

MPA er et kraftig teratogen. Det er ikke kjent om MPA er til stede i sædvæske. Beregninger basert på data fra dyr viser at den største mengden MPA som mulig kan overføres til kvinnen er så lav at det er usannsynlig at det vil ha noen påvirkning. Mykofenolat har blitt vist å være gentoksiske i dyrestudier ved konsentrasjoner som kun med små marginer overskrider terapeutisk eksponering hos mennesker. En risiko for gentoksiske effekter på spermceller kan dermed ikke fullstendig utelukkes.

Følgende forsiktighetsregler anbefales derfor: seksuelt aktive mannlige pasienter eller deres kvinnelige partner anbefales å bruke pålitelig prevensjon under behandling av den mannlige pasienten og i minst 90 dager etter seponering av mykofenolatmofetil. Kvalifisert helsepersonell bør gjøre fertile mannlige pasienter oppmerksom på og diskutere risikoene ved å gjøre en kvinne gravid.

Fertilitet

Mykofenolatmofetil hadde ingen effekt på fertiliteten hos hannrotter ved orale doser på opptil 20 mg/kg/dag. Systemisk eksponering ved denne dosen representerer 2 - 3 ganger den kliniske eksponeringen ved anbefalt klinisk dose på 2 g/dag hos nyretransplanterte pasienter og 1,3 – 2 ganger den kliniske eksponeringen ved anbefalt klinisk dose på 3 g/dag hos hjertetransplanterte pasienter. I en fertilitets- og reproduksjonsstudie hos hannrotter ga orale doser på 4,5 mg/kg/dag misdannelser (som anoftalmi, agnati og hydrocephalus) hos førstegenerasjonsavkom i fravær av maternell toksisitet. Systemisk eksponering var ca. 0,5 ganger den kliniske eksponeringen ved anbefalt klinisk dose på 2 g/dag hos nyretransplanterte pasienter og ca. 0,3 ganger den kliniske eksponeringen ved anbefalt klinisk dose på 3 g/dag hos hjertetransplanterte pasienter. Ingen effekt på fertiliteten eller reproduksjonsparametere ble observert hos hannrotter eller i påfølgende generasjon.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

CellCept har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

CellCept kan forårsake somnolens, forvirring, svimmelhet, tremor eller hypotensjon, og pasientene anbefales derfor å utvise forsiktighet ved bilkjøring eller bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Diaré (opptil 52,6 %), leukopeni (opptil 45,8 %), bakteriell infeksjon (opptil 39,9 %) og oppkast (opptil 39,1 %) var blant de vanligste og/eller alvorlige bivirkningene forbundet med administrering av CellCept i kombinasjon med ciklosporin og kortkosteroider. Det er også påvist høyere frekvens av visse typer infeksjoner (se pkt. 4.4).

Bivirkningstabell

Bivirkningene fra de kliniske studiene og fra erfaring etter markedsføring er oppført i tabell 1, i henhold til MedDRA organklassesystem, sammen med frekvensene. Frekvenskategoriene for bivirkningene er basert på følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10,000$ til $< 1/1,000$) og svært sjeldne ($< 1/10,000$). Frekvensene for nyre-, lever- og hjertetransplantasjonspasientene presenteres hver for seg fordi det ble observert store forskjeller i frekvensen av visse bivirkninger mellom de forskjellige transplantasjonsindikasjonene.

Tabell 1: Bivirkninger

Bivirkninger (MedDRA) organklassesystem	Nyretransplantasjon	Levertransplantasjon	Hjerte- Tranplantasjon
	Frekvens	Frekvens	Frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer			
Bakterielle infeksjoner	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Soppinfeksjoner	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Infeksjoner med protozoer	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Virusinfeksjoner	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)			
Godartet neoplasi i hud	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Lymfom	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Lymfoproliferativ sykdom	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Neoplasi	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Hudkreft	Vanlige	Mindre vanlige	Vanlige
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			
Anemi	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Erytroaplasi	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Beinmargssvikt	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Ekkymose	Vanlige	Vanlige	Svært vanlige
Leukocytose	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige

Bivirkninger (MedDRA) organklassesystem	Nyretransplantasjon	Levertransplantasjon	Hjerte- Tranplantasjon
Leukopeni	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Pancytopeni	Vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Pseudolymfom	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Vanlige
Trombocytopeni	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer			
Acidose	Vanlige	Vanlige	Svært vanlige
Hyperkolesterolemi	Svært vanlige	Vanlige	Svært vanlige
Hyperglykemi	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Hyperkalemi	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Hyperlipidemi	Vanlige	Vanlige	Svært vanlige
Hypokalsemi	Vanlige	Svært vanlige	Vanlige
Hypokalemi	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Hypomagnesemi	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Hypofosfatemi	Svært vanlige	Svært vanlige	Vanlige
Hyperurikemi	Vanlige	Vanlige	Svært vanlige
Urinsyregikt	Vanlige	Vanlige	Svært vanlige
Vektreduksjon	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Psykiatriske lidelser			
Forvirringstilstand	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Depresjon	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Søvnløshet	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Agitasjon	Mindre vanlige	Vanlige	Svært vanlige
Angst	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Unormal tenkning	Mindre vanlige	Vanlige	Vanlige
Nevrologiske sykdommer			
Svimmelhet	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Hodepine	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Hypertoni	Vanlige	Vanlige	Svært vanlige
Parestesi	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Somnolens	Vanlige	Vanlige	Svært vanlige
Tremor	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Kramper	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Smaksforstyrrelse	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Vanlige
Hjertesykdommer			
Takykardi	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Karsykdommer			
Hypertensjon	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Hypotensjon	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Lymfocele	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Venøs trombose	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Vasodilatasjon	Vanlige	Vanlige	Svært vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			

Bivirkninger (MedDRA) organklassesystem	Nyretransplantasjon	Levertransplantasjon	Hjerte- Tranplantasjon
Bronkiektasi	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Hoste	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Dyspné	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Interstitiell lungesykdom	Mindre vanlige	Svært sjeldne	Svært sjeldne
Pleuraeffusjon	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Lungefibrose	Svært sjeldne	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Gastrointestinale sykdommer			
Abdominal distensjon	Vanlige	Svært vanlige	Vanlige
Abdominalsmerte	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Kolitt	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Forstoppelse	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Nedsatt appetitt	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Diaré	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Dyspepsi	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Øsofagitt	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Raping	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Vanlige
Flatulens	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Gastritt	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Gastrointestinal blødning	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Gastrointestinalt sår	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Gingival hyperplasi	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Tarmslyng	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Sårdannelser i munn	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Kvalme	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Pankreatitt	Mindre vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Stomatitt	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Oppkast	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Forstyrrelser i immunsystemet			
Hypersensitivitet	Mindre vanlige	Vanlige	Vanlige
Hypo- gammaglobulinemi	Mindre vanlige	Svært sjeldne	Svært sjeldne
Sykdommer i lever og galleveier			
Økte blodverdier av alkalisk fosfatase	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Økte blodverdier av laktat dehydrogenase	Vanlige	Mindre vanlige	Svært vanlige
Økning av leverenzymmer	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Hepatitt	Vanlige	Svært vanlige	Mindre vanlige
Hyperbilirubinemi	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Gulsott	Mindre vanlige	Vanlige	Vanlige
Hud- og underhudssykdommer			

Bivirkninger (MedDRA) organklassesystem	Nyretransplantasjon	Levertransplantasjon	Hjerte- Tranplantasjon
Akne	Vanlige	Vanlige	Svært vanlige
Alopesi	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Utslett	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Hudhypertrofi	Vanlige	Vanlige	Svært vanlige
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			
Artralgi	Vanlige	Vanlige	Svært vanlige
Muskelsvakhet	Vanlige	Vanlige	Svært vanlige
Sykdommer i nyre og urinveier			
Økte blodverdier av kreatinin	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Økte blodverdier av urea	Mindre vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Hematuri	Svært vanlige	Vanlige	Vanlige
Nedsatt nyrefunksjon	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet			
Asteni	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Frysninger	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Ødem	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Brokk	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Sykdomsfølelse	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Smerte	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Feber	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
De novo purine synthesis inhibitors associated acute inflammatory syndrome	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Maligniteter

Pasienter som behandles med immunsuppressive regimer som innebærer en kombinasjon av legemidler, inkludert CellCept, har en høyere risiko for å utvikle lymfomer og andre kreftformer, spesielt i huden (se pkt. 4.4). Tre års sikkerhetsdata fra nyre- og hjertetransplanterte pasienter viste ingen uventede forandringer i forekomsten av kreft sammenlignet med 1 - års data. Levertransplanterte pasienter ble fulgt opp i minst 1 år, men mindre enn 3 år.

Infeksjoner

Alle pasienter behandlet med immunsuppressiva, har en økt risiko for bakterie-, virus- og soppinfeksjoner (der noen kan ha dødelig utfall), inkludert de som er forårsaket av opportunistiske og latent virus reaktivering.. Risikoen øker med total immunosuppressiv dose (se pkt. 4.4). De alvorligste infeksjonene var sepsis, peritonitt, meningitt, endokarditt, tuberkulose og atypiske mykobakterielle infeksjoner. I kontrollerte kliniske studier med nyre-, hjerte- og levertransplanterte pasienter som ble behandlet med CellCept (2 g eller 3 g daglig) som del av immunosuppressivt regime og fulgt opp i minst 1 år, var de vanligste opportunistiske infeksjoner: candida på slimhinner, invasiv cytomegalovirus-sykdom og Herpes simplex. Andelen pasienter med invasiv cytomegalovirus-sykdom var 13,5 %. Tilfeller av BK-virusrelatert nefropati og tilfeller av JC-virusrelatert progressiv multifokal

leukoencefalopati (PML), har blitt rapportert i pasienter behandlet med immunosuppressiva, inkludert CellCept.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Cytopenier, inkludert leukopeni, anemi, trombocytopeni og pancytopeni, er kjente risikofaktorer forbundet med mykofenolatmofetil, som kan føre til eller medvirke til infeksjoner og blødninger (se pkt. 4.4). Agranulocytose og neutropeni er blitt rapportert, og derfor anbefales regelmessig monitorering av pasienter som tar CellCept (se pkt. 4.4). Det har vært rapportert aplastisk anemi og beinmargssvikt i pasienter behandlet med CellCept, og noen av dem har vært fatale.

Tilfeller av erytroaplasi (PRCA) har blitt rapportert hos pasienter behandlet med CellCept (se punkt 4.4).

Isolerte tilfeller av unormal nøytrofil morfologi, inkludert ervervet Pelger-Huëts anomali har vært observert hos pasienter behandlet med CellCept. Disse forandringene er ikke assosiert med svekket nøytrofil funksjon. Disse forandringene kan tyde på ett 'left shift' i modningen av nøytrofiler, i hematologiske prøver kan dette bli mistolket som tegn på infeksjon hos immunsupprimerte pasienter som hos dem som får CellCept.

Gastrointestinale sykdommer

De alvorligste gastrointestinale sykdommene var sårdannelser og blødninger, som er kjente risikofaktorer forbundet med mykofenolatmofetil. Vanlig rapportert under de pivotale kliniske studiene var munn-, øsofagus-, ventrikel-, duodenal og intestinalsår, ofte komplisert av blødninger, i tillegg til hematemese, melena og hemoragiske former for gastritt og kolitt. Imidlertid var de vanligste gastrointestinale sykdommene diaré, kvalme og oppkast. I endoskopiske undersøkelser av pasienter med CellCept-relatert diaré er det oppdaget isolerte tilfeller av intestinal villøs atrofi (se pkt. 4.4).

Hypersensitivitet

Hypersensitivitetsreaksjoner, inkludert angionevrotisk ødem og anafylaktisk reaksjon, har vært rapportert.

Graviditet, barseltid og perinatale forhold

Det har blitt rapportert tilfeller av spontanabort hos pasienter eksponert for mykofenolatmofetil, spesielt under første trimester, se pkt 4.6.

Medfødte misdannelser

Medfødte misdannelser er observert etter markedsføring hos barn til pasienter eksponert for CellCept i kombinasjon med andre immunosuppressive midler, se pkt. 4.6.

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Det har blitt rapportert isolerte tilfeller, noen fatale, av interstiell lungesykdom og pulmonær fibrose hos pasienter behandlet med CellCept i kombinasjon med andre immunosuppressiva. Det er også rapportert om tilfeller av bronkiektasi hos barn og voksne).

Forstyrrelser i immunsystemet

Hypogammaglobulinemi er rapportert hos pasienter som får CellCept i kombinasjon med andre immunosuppressive legemidler.

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Ødem, inkludert perifert ødem og ansikts- og scrotumødem, var svært vanlig rapportert under de pivotale studiene. Muskel- og skjelettsmerter som myalgi og nakke- og ryggmerter var også svært vanlig rapportert.

«De novo purine synthesis inhibitors-associated acute inflammatory syndrome» har blitt beskrevet etter markedsføring som en paradoksalt proinflammatorisk reaksjon assosiert med mykofenolatmofetil og mykofenolsyre. Tilstanden er preget av feber, artralgi, artritt, muskelsmerter og forhøyede inflammatoriske biomarkører. Litteraturreporter viste rask forbedring etter seponering av legemidlet.

Spesielle populasjoner

Pediatrik populasjon

I en klinisk studie med 92 pediatriske pasienter i alderen 2 til 18 år som fikk 600 mg/m² mykofenolatmofetil oralt to ganger daglig, var hyppighet og type bivirkninger generelt sett tilsvarende det som ble observert hos voksne som fikk 1 g CellCept to ganger daglig. Følgende behandlingsrelaterte bivirkninger forekom likevel hyppigere hos den pediatriske gruppen, spesielt for barn under 6 år, sammenlignet med voksne: diaré, sepsis, leukopeni, anemi og infeksjon.

Eldre pasienter

Eldre pasienter (≥ 65 år) kan generelt ha en høyere risiko for å få bivirkninger på grunn av immunsuppresjon. Eldre pasienter som behandles med CellCept som del av et kombinert immunsuppressivt regime, kan ha en høyere risiko for å utvikle visse infeksjoner (inkludert cytomegalovirus vevsinvasiv sykdom) og evt. gastrointestinal blødning og lungeødem, sammenlignet med yngre pasienter.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Rapporter om overdosering med mykofenolatmofetil er mottatt fra kliniske studier og fra erfaringer etter markedsføring. I mange av disse tilfellene ble ingen bivirkninger rapportert. I de overdoseringstilfellene der bivirkninger er rapportert, faller inn under legemidlets kjente sikkerhetsprofil.

Det er forventet at en overdosering av mykofenolatmofetil trolig kan resultere i oversuppresjon av immunsystemet og økt mottakelighet for infeksjoner og benmargsdepresjon (se pkt. 4.4). Dersom nøytropeni utvikles, bør behandlingen med CellCept avbrytes eller doseringen reduseres (se pkt. 4.4).

Hemodialyse kan ikke forventes å fjerne klinisk signifikante mengder MPA (mykofenolsyre) eller MPAG (mykofenolsyreglukuronid). Legemidler som øker utskillelsen av gallesyre, slik som kolestyramin, kan fjerne MPA ved å redusere den enterohepatiske resirkulasjonen av legemidlet (se pkt. 5.2).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: immunsuppressive midler, ATC-kode: L04AA06

Virkningsmekanisme

Mykofenolatmofetil er 2 - morfolinetylesteren av mykofenolsyre (MPA). MPA er en selektiv, ikke-konkurrerende og reversibel inhibitor av IMPDH, og MPA inhiberer derfor *de novo* syntesen av guanosinnukleotid uten å inkorporeres i DNA. Fordi proliferasjonen av T- og B-lymfocytter er avhengig av *de novo* syntesen av puriner, mens andre cellyper kan utnytte alternative syntesveier, har mykofenolsyre sterkere cytostatisk effekt på lymfocytter enn på andre celler.

I tillegg til hemming av IMPDH og den resulterende deprivasjonen av lymfocytter, påvirker MPA også cellulære kontrollpunkter som er ansvarlige for metabolsk programmering av lymfocytter. Det har blitt vist ved bruk av humane CD4+ T-celler at MPA skifter transkripsjonelle aktiviteter i lymfocytter fra en proliferativ tilstand til katabolske prosesser som er relevante for metabolisme og

overlevelse, noe som fører til en anergisk tilstand av T-celler, hvorved cellene ikke reagerer på deres spesifikke antigen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter oral administrering gjennomgår mykofenolatmofetil en rask og omfattende absorpsjon og fullstendig presystemisk metabolisme til den aktive metabolitten MPA. Som vist ved suppresjon av akutt avstøtningsreaksjon etter en nyretransplantasjon, er den immunsuppressive aktiviteten av CellCept korrelert med MPA - konsentrasjonen. Gjennomsnittlig biotilgjengelighet av oralt mykofenolatmofetil, basert på MPA AUC, er 94 % i forhold til intravenøs mykofenolatmofetil. Samtidig inntak med mat hadde ingen effekt på absorpsjonen (MPA AUC) av mykofenolatmofetil ved administrering av doser på 1,5 g to ganger daglig til nyretransplanterte pasienter. C_{max} av MPA ble imidlertid redusert med 40 % ved samtidig matinntak. Mykofenolatmofetil er ikke målbart systemisk i plasma etter oral administrering.

Distribusjon

Som et resultat av enterohepatisk resirkulasjon, kan vanligvis sekundære økninger i plasma MPA-konsentrasjoner observeres ca. 6 - 12 timer etter administrering. En reduksjon i AUC av MPA på ca. 40 % ses ved samtidig administrering av kolestyramin (4 g tre ganger daglig), som indikerer at det foreligger en signifikant enterohepatisk resirkulasjon.

Ved klinisk relevante konsentrasjoner var 97 % av MPA bundet til plasma-albumin.

I den tidlige fasen etter transplantasjon (< 40 dager), hadde nyre-, hjerte- og levertransplanterte pasienter gjennomsnittlig MPA AUC ca. 30 % lavere og C_{max} ca. 40 % lavere enn i perioden 3 – 6 måneder etter transplantasjon.

Biotransformasjon

MPA metaboliseres hovedsakelig ved glukuronyl transferase (isoform UGT1A9) til et inaktivt fenolglukuronid av MPA (MPAG). In vivo blir MPAG konvertert tilbake til fritt MPA via enterohepatisk resirkulering. Et mindre acylglukuronide (AcMPAG) dannes også. AcMPAG er farmakologisk aktiv og antas å være ansvarlig for noen av bivirkningene til mykofenolatmofetil (diaré, leukopeni).

Eliminasjon

Ubetydelige mengder legemiddel utskilles som MPA i urinen (< 1 % av dosen). Oralt administrert radiomerket mykofenolatmofetil resulterte i en fullstendig gjenfinning av den administrerte dosen, der 93 % av dosen ble gjenfunnet i urin, og 6 % i feces. Mesteparten (ca. 87 %) av den administrerte dosen ble utskilt i urin som MPAG.

Ved kliniske konsentrasjoner fjernes ikke MPA og MPAG ved hemodialyse. Ved høyere plasmakonsentrasjoner av MPAG (> 100 mikrog/ml) vil små mengder MPAG fjernes.

Gallesyrekompleksdannere, slik som kolestyramin, reduserer AUC for MPA ved å interferere med det enterohepatiske kretsløpet til MPA (se pkt. 4.9).

Farmakokinetikken til MPA avhenger av flere transportører. Organisk aniontransportørpolypeptider (OATPs) og «multidrug resistance - associated protein 2» (MRP2) er involvert i farmakokinetikken til MPA. Isoformer av OATP, MRP2 og brystkrefresistensprotein («breast cancer resistance protein, BCRP) er transportører som er assosiert med gallesekresjon av glukuronider. «Multidrug resistance-associated protein 1» (MRP1) er også istand til å transportere MPA, men dens bidrag ser ut til å være begrenset til absorpsjonsprosessen. I nyrene kan MPA og dens metabolitter potensielt interagere med renale organiske aniontransportører.

Enterohepatisk resirkulering forstyrrer nøyaktig bestemmelse av MPAs disposisjonsparametere; bare tilsynelatende verdier kan angis. Hos friske frivillige og pasienter med autoimmun sykdom ble det observert omtrentlige clearance-verdier på henholdsvis 10,6 l/t og 8,27 l/t og halveringstid på 17 timer. Hos transplantasjonspasienter var gjennomsnittlige clearance-verdier høyere (område 11,9-34,9 l/t) og gjennomsnittlige halveringstidsverdier kortere (5-11 timer) med liten forskjell mellom nyre-, lever- eller hjertetransplanterte pasienter. Hos de enkelte pasientene varierer disse eliminasjonsparametrene basert på type behandling med andre immunsuppressive midler, tid etter transplantasjon, plasmakonsentrasjon av albumin og nyrefunksjon. Disse faktorene forklarer hvorfor redusert eksponering sees når CellCept administreres samtidig med cyklosporin (se pkt. 4.5) og hvorfor plasmakonsentrasjoner har en tendens til å øke over tid sammenlignet med det som observeres umiddelbart etter transplantasjon.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

I en enkeltdosestudie (6 individer pr. gruppe), var gjennomsnittlig MPA AUC observert hos individer med kronisk alvorlig nedsatt nyrefunksjon (glomerulær filtrasjonshastighet < 25 ml/min/1,73 m²) 28 - 75 % høyere i forhold til gjennomsnittet som ble observert hos friske frivillige eller pasienter med lavere grad av nedsatt nyrefunksjon. Gjennomsnittlig MPAG AUC ved en enkeltdose var 3 - 6 ganger høyere i pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon enn hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon eller friske frivillige, noe som samsvarer med den kjente eliminasjon av MPAG i nyre. Multiple doser av mykofenolatmofetil til pasienter med kronisk alvorlig nedsatt nyrefunksjon har ikke vært studert. Ingen data er tilgjengelig for hjerte- eller levertransplanterte pasienter med kronisk alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Forsinket renal organfunksjon etter transplantasjon

Hos pasienter med forsinket renal organfunksjon etter transplantasjon, var gjennomsnittlig MPA AUC_{0-12t} sammenlignbart med det som var observert etter transplantasjon hos pasienter uten forsinket organfunksjon. Gjennomsnittlig plasma MPAG AUC_{0-12t} var 2 - 3 ganger høyere enn hos pasienter uten forsinket organfunksjon etter transplantasjon. En forbigående økning i plasmakonsentrasjonen og den frie fraksjonen av MPA hos pasienter med forsinket organfunksjon kan forekomme. Dosejustering av CellCept ser ikke ut til å være nødvendig.

Nedsatt leverfunksjon

I frivillige personer med alkoholisk levercirrhose, var den hepatiske MPA-glukuronideringsprosessen relativt upåvirket av parenkymatøs leversykdom. Effekten av hepatisk sykdom på disse prosessene avhenger antakeligvis av den enkelte sykdom. Hepatisk sykdom med hovedsakelig biliær skade, slik som primær biliær cirrhose, kan ha en annen effekt.

Pediatrik populasjon

Farmakokinetiske parametere ble evaluert hos 49 nyretransplanterte pediatriske pasienter (alder 2 - 18 år) som fikk 600 mg/m² mykofenolatmofetil oralt to ganger daglig. Ved denne dosen var AUC for MPA tilsvarende som hos voksne nyretransplanterte pasienter som fikk dosen 1 g to ganger daglig i den tidlige og sene fasen etter transplantasjonen. AUC - verdier for MPA for alle aldersgrupper var omtrent lik i tidlig og senere fase etter transplantasjonen.

Eldre

Det er ikke funnet endring av farmakokinetikken til mykofenolmofetil og dens metabolitter hos eldre pasienter (≥ 65 år) sammenliknet med yngre transplantasjonspasienter.

Pasienter som bruker orale antikonsepsjonsmidler

I en studie hvor CellCept (1 g to ganger daglig) og kombinerte antikonsepsjonsmidler inneholdende etinyløstradiol (0,02 mg til 0,04 mg) og levonorgestrel (0,05 mg til 0,20 mg), desogestrel (0,15 mg) eller gestoden (0,05 mg til 0,10 mg) ble gitt til 18 ikke-transplanterte kvinner (som ikke tok andre immunsuppressive legemidler) over 3 etterfølgende menstruasjonssyklus, vist ingen klinisk relevant påvirkning av CellCept på effekten av de orale antikonsepsjonsmidlene. Serumnivåer av LH, FSH og

progesteron ble ikke signifikant påvirket. Farmakokinetikken for orale antikonsepsjonsmidler var ikke påvirket i klinisk relevant grad ved samtidig administrering av CellCept (se også pkt. 4.5).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det er ikke observert tumorogene effekter i eksperimentelle modeller. Høyeste dose testet i karsinogenstudiene på dyr ga 2 - 3 ganger høyere systemisk eksponering (AUC eller C_{max}) enn hos nyretransplanterte med anbefalt dose på 2 g/dag og 1,3 – 2 ganger høyere enn den systemiske eksponering (AUC eller C_{max}) hos hjertetransplanterte pasienter ved anbefalt klinisk dose på 3 g/dag.

To gentoksisitetstester (*in vitro* muslymfom test og *in vivo* mikronukleus test med benmarg fra mus) viste at mykofenolatmofetil potensielt kan forårsake kromosomavvik. Disse effektene kan være relatert til den farmakodynamiske virkningen, dvs. hemming av nukleotidsyntese i følsomme celler. Andre *in vitro* tester for detektering av genmutasjoner påviste ikke gentoksisk aktivitet.

I teratogenstudier hos rotter og kaniner ga 6 mg/kg/dag føtal resorpsjon og misdannelser hos rotte (som anophthalmi, agnati og hydrocephalus), og hos kaniner ved 90 mg/kg/dag (hjerter- og nyremisdannelser som ektopiske hjerter og nyrer, samt diafragma- og umbilikalhernie), i fravær av maternell toksisitet. Systemisk eksponering ved disse nivåene var tilsvarende eller mindre enn 0,5 ganger den kliniske eksponering ved den anbefalte kliniske dose på 2 g/dag for nyretransplanterte pasienter og 0,3 ganger den kliniske eksponering ved den anbefalte kliniske dose på 3 g/dag for hjertetransplanterte pasienter (se pkt. 4.6).

De hematopoietiske og lymfoide systemer var de primære organer som ble påvirket i toksikologistudier utført med mykofenolatmofetil hos rotter, mus, hunder og aper. Disse effektene oppsto ved systemisk eksponering på nivåer som tilsvarer eller er mindre enn den kliniske eksponering ved anbefalte dose på 2 g/dag for nyretransplanterte pasienter. Gastrointestinale effekter ble observert hos hund ved systemiske eksponeringsnivåer lik eller mindre enn den kliniske eksponering ved anbefalt dosering. Gastrointestinale og renale effekter konsistent med dehydrering ble også observert hos ape ved høyeste dose (systemiske eksponeringsnivåer lik eller større enn ved klinisk eksponering). Den prekliniske toksisitetsprofilen til mykofenolatmofetil ser ut til å samsvare med bivirkninger observert i kliniske studier som nå viser sikkerhetsdata som er mer relevante for pasientpopulasjonen (se pkt. 4.8.).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

CellCept tabletter

mikrokrystallinsk cellulose
povidon
krysskarmellosenatrium
magnesiumstearat.

Filmdrasjering

Hypromellose
hydrokxypropylcellulose
titandioksid (E171)
polyetylen glykol 400
indigotin (E132)
rødt jernoksid (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisteark av PVC/aluminiumsfolie

CellCept 500 mg filmdrasjerte tablett: En kartong inneholder 50 tablett (5 blisterark á 10).

Flerpakninger inneholder 150 (3 pakninger á 50) tablett.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

EU/1/96/005/004 CellCept (150 (3×50) tablett i flerpakning)

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 14. februar 1996

Dato for siste fornyelse: 13. mars 2006

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

- CellCept 500 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
- CellCept 1 g/5 ml pulver til mikstur, suspensjon:

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

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

- CellCept 250 mg kapsler
- CellCept 500 mg filmdrasjerte tablettar:

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Ikke relevant.

• Andre risikominimeringsaktiviteter

Innhaver av markedsføringstillatelsen må i samarbeid med nasjonale myndigheter bestemme seg for innhold og format på opplæringsprogrammet og et oppfølgende spørreskjema om graviditet, inkludert kommunikasjonsmedier, distribusjonsformer og andre aspekter ved programmet.

Opplæringsprogrammet skal sikre at helsepersonell og pasienter er klar over teratogenisiteten og mutageniteten, behovet for graviditetstester før oppstart av behandlingen med CellCept, kravene til prevensjon for mannlige og kvinnelige pasienter og hva man skal gjøre i tilfelle graviditet under behandling med CellCept.

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal sørge for at alt helsepersonell og pasienter som forventes å forskrive, utlevere eller bruke CellCept i hvert medlemsland hvor CellCept er markedsført, er utstyrt med følgende opplæringsmateriell:

- opplæringsmateriell for leger
- informasjonspakke for pasienter

Opplæringsmaterialet til helsepersonell skal inneholde:

- preparatomtalen
- veiledning for helsepersonell

Informasjonspakken til pasienter skal inneholde:

- pakningsvedlegget
- veiledning for pasienter

Opplæringsmaterialet skal inneholde følgende hovedelementer:

Det skal tilbys separate veiledninger for helsepersonell og pasienter. For pasienter skal teksten være hensiktsmessig oppdelt for menn og kvinner. Følgende områder bør dekkes av disse veiledningene:

- En innledning i hver veiledning vil informere leseren at hensikten med veiledningen er å formidle at eksponering av fosteret må unngås, og hvordan redusere risikoen for fødselsdefekter og spontanabort assosiert med mykofenolatmofetil. Det vil bli forklart at selv om denne veiledningen er svært viktig gir den ikke fullstendig informasjon om mykofenolatmofetil og at preparatomtalen (helsepersonell) og pakningsvedlegget (pasienter) som følger med legemidlet også må leses nøye.
- Bakgrunnsinformasjon om teratogenisitet og mutagenitet assosiert med mykofenolatmofetil hos mennesker. Dette avsnittet vil gi viktig bakgrunnsinformasjon om teratogenisitet og mutagenitet av mykofenolatmofetil. Det vil gi detaljert informasjon om karakteren og omfanget av risikoen, i samsvar med informasjonen i preparatomtalen. Informasjonen som gis i dette avsnittet vil legge til rette for en riktig forståelse av risikoen, og forklare rasjonalet for de graviditetsforebyggende tiltakene. Veiledningene skal også nevne at pasienter ikke skal gi dette legemidlet til en annen person.
- Rådgivning av pasienter: Dette avsnittet vil understreke viktigheten av en grundig, informativ og løpende dialog mellom pasient og helsepersonell om graviditesrisikoer forbundet med mykofenolatmofetil og relevante risikoreducerende tiltak, inkludert alternative behandlingsvalg, hvis aktuelt. Behovet for å planlegge en graviditet vil bli fremhevet.
- Nødvendigheten av å unngå eksponering av fosteret: Kravene til prevensjon for pasienter i fertil alder før, under og etter behandling med mykofenolatmofetil. Kravene til prevensjon for seksuelt aktive mannlige pasienter (inkludert steriliserte menn) og kvinnelige pasienter i fertil alder, vil bli forklart. Behovet for prevensjon før, under og etter behandling med mykofenolatmofetil, inkludert detaljer om varighet av tiden som prevensjonen må benyttes etter seponering, vil bli tydelig beskrevet.

I tillegg skal teksten relatert til kvinner forklare kravene til graviditetstesten før og under behandling med mykofenolatmofetil, inkludert anbefalingen om to negative graviditetstester før oppstart med behandlingen og viktigheten av når disse testene skal utføres. Behovet for påfølgende graviditetstester under behandlingen vil også bli forklart.

- Anbefaling om at pasienter ikke skal gi blod under behandlingen og i minst 6 uker etter seponering av mykofenolatmofetil. Videre skal menn ikke doner sæd under behandlingen eller i 90 dager etter seponering av mykofenolatmofetil.
- Anbefaling om tiltak dersom graviditet forekommer eller er mistenkt under eller kort tid etter behandling med mykofenolatmofetil. Pasientene vil bli informert om at de ikke skal slutte å ta mykofenolatmofetil, men kontakte legen sin umiddelbart. Det vil bli forklart at hvilke tiltak som er riktig å gjøre vil bli basert på en individuell nytte-risiko vurdering, og avgjort i hvert enkelt tilfelle gjennom en diskusjon mellom behandlende lege og pasienten.

I tillegg skal et oppfølgende spørreskjema om graviditet utarbeides med nasjonale myndigheter. Dette skal inkludere detaljer om eksponering under graviditet, inkludert tidspunkt og dose, varighet av behandling, bruk av andre legemidler og kjente teratogene risikofaktorer før og under graviditet, samt alle detaljer om medfødte misdannelser.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

CellCept 250 mg kapsler, harde
mykofenolatmofetil

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver kapsel inneholder 250 mg mykofenolatmofetil.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

100 harde kapsler
300 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk
Til oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Kapslene må behandles med forsiktighet
Kapslene må ikke åpnes eller knuses slik at pulveret kan innåndes eller komme i kontakt med huden

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/96/005/001 100 harde kapsler
EU/1/96/005/003 300 harde kapsler

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

cellcept 250 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG FOR FLERPAKNINGEN (INKLUDERT BLUE BOX)

1. LEGEMIDLETS NAVN

CellCept 250 mg kapsler, harde
mykofenolatmofetil

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver kapsel inneholder 250 mg mykofenolatmofetil.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Flerpakning: 300 (3 pakninger med 100) harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk
Til oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Kapslene må behandles med forsiktighet
Kapslene må ikke åpnes eller knuses slik at pulveret kan innåndes eller komme i kontakt med huden

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/96/005/007

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

cellcept 250 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

MELLOMKARTONG FOR FLERPAKNING (UTEN BLUE BOX)

1. LEGEMIDLETS NAVN

CellCept 250 mg kapsler, harde
mykofenolatmofetil

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver kapsel inneholder 250 mg mykofenolatmofetil.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

100 harde kapsler. Del av en flerpakning, kan ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk
Til oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Kapslene må behandles med forsiktighet
Kapslene må ikke åpnes eller knuses slik at pulveret kan innåndes eller komme i kontakt med huden

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/96/005/007

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

cellcept 250 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTERFOLIE**

1. LEGEMIDLETS NAVN

CellCept 250 mg kapsler
mykofenolatmofetil

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Roche Registration GmbH

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

CellCept 500 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
mykofenolatmofetil

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hvert hetteglass inneholder 500 mg mykofenolatmofetil (som hydroklorid).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Polysorbat 80, sitronsyre, saltsyre og natriumklorid.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
4 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk
Til intravenøs infusjon
Rekonstitueres og fortynnes før bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Unngå at infusjonsoppløsningen kommer i kontakt med huden

8. UTLØPSDATO

EXP
Holdbarhet etter rekonstitusjon: 3 timer

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/96/005/005

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identite

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT TIL HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

CellCept 500 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
Mykofenolatmofetil
Kun til intravenøs infusjon

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk

3 UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

CellCept 1 g/5 ml pulver til mikstur, suspensjon
mykofenolatmofetil

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver flaske inneholder 35 g mykofenolatmofetil i 110 g pulver til mikstur, suspensjon.
5 ml ferdig suspensjon inneholder 1 g mykofenolatmofetil.
Ferdig blandet suspensjon har 160 – 165 ml bruksvolum.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder aspartam (E951) og metyl parahydroksybensoat (E218).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til mikstur, suspensjon
1 flaske, 1 flaskeadapter og 2 dispensere

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk
Til oral bruk etter tilberedning

Ryst flasken godt før bruk

Miksturen bør tilberedes av en farmasøyt før utlevering til pasient

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Unngå å få pulveret på huden eller puste det inn før tilberedning
Unngå at den ferdige miksturen kommer i kontakt med huden

8. UTLØPSDATO

EXP
Holdbarhet etter tilberedning: 2 måneder

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/96/005/006

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

cellcept 1 g/5 ml

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**FLASKETIKETT****1. LEGEMIDLETS NAVN**

CellCept 1 g/5 ml pulver til mikstur, suspensjon
mykofenolatmofetil

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver flaske inneholder 35 g mykofenolatmofetil i 110 g pulver til mikstur, suspensjon.
5 ml suspensjon inneholder 1 g mykofenolatmofetil etter tilberedning.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder aspartam (E951) og metyl parahydroksybensoat (E218).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til mikstur, suspensjon

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk
Til oral bruk etter tilberedning

Ryst flasken godt før bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Unngå å få pulveret på huden eller puste det inn før tilberedning
Unngå at den ferdige miksturen kommer i kontakt med huden

8. UTLØPSDATO

EXP
Holdbarhet etter tilberedning: 2 måneder
Bruk før

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/96/005/006

13. PRODUKSJONSNUMMER<, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

CellCept 500 mg filmdrasjerte tabletter
mykofenolatmofetil

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver tablett inneholder 500 mg mykofenolatmofetil.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

50 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk
Til oral bruk
Tablettene må ikke knuses

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Tablettene må behandles med forsiktighet

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/96/005/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

cellcept 500 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG PÅ FLERPAKNING (INKLUDERT BLUE BOX)

1. LEGEMIDLETS NAVN

CellCept 500 mg filmdrasjerte tabletter
mykofenolatmofetil

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver tablett inneholder 500 mg mykofenolatmofetil.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Flerpakning: 150 (3 pakninger à 50) filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk
Til oral bruk
Tablettene må ikke knuses

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Tablettene må behandles med forsiktighet

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/96/005/004

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

cellcept 500 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

MELLOMKARTONG FOR BLISTERPAKNING (UTEN BLUE BOX)

1. LEGEMIDLETS NAVN

CellCept 500 mg filmdrasjerte tabletter
mykofenolatmofetil

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver tablett inneholder 500 mg mykofenolatmofetil.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

50 filmdrasjerte tabletter. Del av en flerpakning, kan ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk
Til oral bruk
Tablettene må ikke knuses

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Tablettene må behandles med forsiktighet

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/96/005/004

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

cellcept 500 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTERFOLIE**

1. LEGEMIDLETS NAVN

CellCept 500 mg tabletter
mykofenolatmofetil

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Roche Registration GmbH

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

CellCept 250 mg kapsler, harde mykofenolatmofetil

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva CellCept er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker CellCept
3. Hvordan du bruker CellCept
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer CellCept
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva CellCept er og hva det brukes mot

CellCept inneholder mykofenolatmofetil.

- Dette tilhører en gruppe medisiner som kalles "immunsuppressive legemidler".

CellCept brukes til å forhindre avstøtning av et transplantert organ.

- En nyre, hjerte eller lever.

CellCept bør brukes sammen med andre legemidler

- ciklosporin og kortikosteroider.

2. Hva du må vite før du bruker CellCept

ADVARSEL

Mykofenolat forårsaker medfødte misdannelser og spontanabort. Dersom du er en kvinne som kan bli gravid må du fremlegge en negativ graviditetstest før du starter behandlingen, og du må følge prevensjonsrådene fra legen din.

Legen din vil snakke med deg og gi deg skriftlig informasjon, spesielt om effekten av mykofenolat hos ufødte barn. Les informasjonen nøye og følg instruksjonene. Dersom du ikke fullt ut forstår disse instruksjonene, vennligst be legen din om å forklare det på nytt før du tar mykofenolat. Se også avsnittet om «Advarsler og forsiktighetsregler» og «Graviditet og amming» for mer informasjon.

Bruk ikke CellCept:

- dersom du er allergisk overfor mykofenolatmofetil, mykofenolsyre eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- dersom du er en kvinne som kan bli gravid og du ikke har fremlagt en negativ graviditetstest før din første resept, ettersom mykofenolat kan forårsake medfødte misdannelser og spontanabort.
- dersom du er gravid, planlegger å bli gravid eller tror at du kan være gravid
- dersom du ikke bruker sikker prevensjon (se «Graviditet, prevensjon og amming»).
- dersom du ammer.

Ikke ta denne medisinen dersom noe av det over gjelder deg. Hvis du ikke er sikker, snakk med legen din eller med farmasøyt før du tar CellCept.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk umiddelbart med lege før du bruker CellCept:

- dersom du er eldre enn 65 år ettersom du kan ha en økt risiko for å utvikle bivirkninger som visse virusinfeksjoner, gastrointestinal blødning og lungeødem sammenlignet med yngre pasienter
- dersom du har tegn på infeksjon slik som feber eller sår hals
- dersom du har noen uvanlige blåmerker eller blødning
- dersom du noen gang har hatt et problem med fordøyelsessystemet ditt slik som magesår
- dersom du planlegger å bli gravid, eller hvis du eller partneren din blir gravid mens du bruker CellCept.
- dersom du har en arvelig enzymmangel som Lesch-Nyhan og Kelley-Seegmiller syndrom

Snakk med legen din øyeblikkelig før du starter behandling med CellCept dersom noe av det over gjelder deg (eller hvis du ikke er sikker).

Virkingen av sollys

CellCept hemmer kroppens forsvar. Som et resultat er det en økt risiko for å utvikle hudkreft. Begrens tiden du utsetter deg for sollys og UV - stråler ved:

- å bruke beskyttende klær som også dekker hodet, nakken, armer og ben
- å bruke solkrem med høy beskyttelsesfaktor.

Barn

Ikke gi dette legemidlet til barn under 2 år. På grunn av begrensede data på sikkerhet og effekt for denne aldersgruppen, kan ingen dosering anbefales.

Andre legemidler og CellCept

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler. Dette gjelder også reseptfrie legemidler, slik som naturlegemidler. Dette er fordi CellCept kan påvirke hvordan andre medisiner virker. Andre medisiner kan også påvirke hvordan CellCept virker.

Før du starter å ta CellCept, fortell legen din eller farmasøyt særlig hvis du tar noen av de følgende medisinene:

- azatioprin eller andre medisiner som demper immunsystemet - gitt etter transplantasjoner
- kolestyramin - brukes mot høyt kolesterol
- rifampicin - et antibiotikum som brukes for å forebygge og behandle infeksjoner som tuberkulose (TB)
- syrenøytraliserende midler, eller protonpumpehemmere – brukes mot syreproblemer i magen slik som fordøyelsesvansker
- fosfatbindende legemidler - brukes hos pasienter med kronisk nyresvikt for å redusere mengden fosfat som absorberes til blodet
- antibiotika - brukes til å behandle bakterieinfeksjoner
- isavukonazol - brukes til å behandle soppinfeksjoner
- telmisartan - brukes til å behandle høyt blodtrykk

Vaksiner

Hvis du trenger vaksinering (en levende vaksine) mens du brukes CellCept, snakk med legen din eller farmasøyten først. Legen din vil i så fall gi råd om hvilke vaksiner du kan få.

Du må ikke gi blod under behandling med CellCept og i minst 6 uker etter avsluttet behandling. Menn må ikke donere sæd under behandling med CellCept og i minst 90 dager etter avsluttet behandling.

Inntak av CellCept sammen med mat og drikke:

Inntak av mat og drikke har ingen effekt på behandlingen din med CellCept.

Prevensjon hos kvinner som bruker CellCept

Dersom du er en kvinne som kan bli gravid, må du bruke en effektiv prevensjonsmetode under behandling med CellCept. Dette inkluderer:

- Før du starter å ta CellCept
- Under hele behandlingstiden med CellCept
- I 6 uker etter at du har sluttet å ta CellCept.

Snakk med legen din om hvilken prevensjonsmetode som passer best for deg. Dette er avhengig av din individuelle situasjon. Det anbefales to typer prevensjon siden dette vil redusere risikoen for utilsiktet graviditet. **Kontakt legen din umiddelbart dersom du tror at prevensjonen din ikke virker eller dersom du har glemt å ta en p-pille.**

Du kan ikke bli gravid hvis noen av følgende betingelser gjelder for deg:

- du har passert overgangsalderen, f.eks. minst 50 år gammel og din siste menstruasjon var for mer enn ett år siden (hvis menstruasjonen din stoppet fordi du ble behandlet for kreft, er det fortsatt en mulighet for at du kan bli gravid)
- dine eggledere og begge eggstokkene er fjernet (bilateral salpingo - ooforektomi)
- din livmor har blitt fjernet ved operasjon (hysterektomi)
- dine eggstokker virker ikke lenger (prematur ovariesvikt, som har blitt fastslått av en spesialist i gynekologi)
- du ble født med en av følgende sjeldne tilstander som gjør graviditet vanskelig: XY - genotypen, Turners syndrom eller uterus agenese (unormal utvikling av livmoren)
- du er et barn eller en ungdom som ikke har fått menstruasjon ennå.

Prevensjon hos menn som bruker CellCept

Tilgjengelig informasjon tyder ikke på noen økt risiko for misdannelser eller spontanabort hvis faren bruker mykofenolat. Risikoen kan imidlertid ikke utelukkes fullstendig. Som en forsiktighetsregel anbefales det at du eller din kvinnelige partner bruker pålitelig prevensjon under behandlingen og i 90 dager etter at du har sluttet med CellCept.

Hvis du planlegger å få barn, snakk med legen din om de mulige risikoene og alternative behandlinger.

Graviditet og amming

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Legen din vil snakke med deg om risikoene i tilfelle graviditet og alternativene for deg for å unngå avstøtning av ditt transplanterte organ dersom:

- Du planlegger å bli gravid.
- Du har hoppet over eller tror du har hoppet over en menstruasjon. Du har unormale blødninger eller mistenker at du kan være gravid.
- Du har sex uten å bruke sikker prevensjon.

Dersom du blir gravid under behandlingen med mykofenolat, må du informere legen din umiddelbart. Fortsett å ta medisinen din til du har fått snakket med legen.

Graviditet

Mykofenolat gir svært høy risiko for spontanabort (50%) og alvorlige misdannelser hos fosteret (23-27%). Melding av misdannelser inkluderer unormal utvikling av ører, øyne, ansikt (leppe- ganespalte), fingre, hjerte, spiserøret (røret som forbinder halsen med magen), nyrer og nervesystemet (f.eks. spina bifida, hvor skjelettet i ryggraden ikke er normalt utviklet). En eller flere av disse kan forekomme hos ditt ufødte barn.

Dersom du er en kvinne som kan bli gravid må du fremlegge en negativ graviditetstest før du starter behandlingen, og du må følge prevensjonsrådene fra legen din. Legen din kan be om mer enn én test for å være sikker på at du ikke er gravid før du starter behandlingen.

Amming

Ikke bruk CellCept dersom du ammer. Dette er fordi små mengder av medisinen kan passere over i morsmelken.

Kjøring og bruk av maskiner

CellCept har en moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke verktøy eller maskiner. Snakk med lege eller sykepleier dersom du føler deg søvngig, nummen eller forvirret, og ikke kjør bil eller bruk verktøy eller maskiner før du føler deg bedre.

CellCept inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver kapsel, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker CellCept

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Snakk med lege eller apotek hvis du er usikker.

Dosering

Mengden legemiddel du skal ta avhenger av hvilken transplantasjon du har gjennomført. Den vanligste doseringen er vist under. Behandlingen vil fortsette så lenge du trenger å forhindre frastøtning av ditt transplanterte organ.

Nyretransplantasjon

Voksne:

- Første dose gis innen 3 døgn etter transplantasjonen.
- Den daglige dosen er 8 kapsler (2 g medisin), fordelt på to separate doser.
- Ta 4 kapsler om morgenen og 4 kapsler om kvelden.

Barn (alder 2 til 18 år):

- Dosen vil variere avhengig av barnets størrelse.
- Din lege vil bestemme passende dose basert på ditt barns høyde og vekt (kroppsoverflate beregnet som kvadratmeter "m²"). Anbefalt dose er 600 mg/m² to ganger daglig.

Hjertetransplantasjon

Voksne:

- Første dose gis innen 5 døgn etter transplantasjonen.
- Den daglige dosen er 12 kapsler (3 g medisin), fordelt på to separate doser.
- Ta 6 kapsler om morgenen og 6 kapsler om kvelden.

Barn:

- Det finnes ingen informasjon om bruk av CellCept til barn med et hjertetransplantat.

Levertransplantasjon

Voksne:

- Første dose gis minst 4 dager etter transplantasjonen, når du er i stand til å svelge kapsler.
- Den daglige dosen er 12 kapsler (3 g medisin), fordelt på to separate doser.
- Ta 6 kapsler om morgenen og 6 kapsler om kvelden.

Barn:

- Det finnes ingen informasjon om bruk av CellCept til barn med et levertransplantat.

Hvordan CellCept skal tas

Kapslene svelges hele med et glass vann.

- Kapslene skal ikke åpnes eller knuses.
- Ikke ta kapsler som er ødelagt.

Unngå at pulver fra en ødelagt kapsel kommer i kontakt med øyne eller munn.

- Hvis dette skjer, skyl grundig med rikelig rent vann.

Unngå at pulver fra en ødelagt kapsel kommer i kontakt med huden.

- Hvis dette skjer, vask grundig med såpe og vann.

Dersom du tar for mye av CellCept

Kontakt straks lege eller sykehus hvis du har fått i deg for mye CellCept, eller hvis noen annen ved et uhell har fått i seg CellCept. Ta med deg medisinpakningen.

Dersom du har glemt å ta CellCept

Hvis du glemmer å ta CellCept, skal du ta medisinen så snart du husker det. Deretter fortsetter du å ta CellCept til de vanlige tidene. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med CellCept

Du må ikke slutte å ta CellCept uten samråd med lege. Hvis du stopper behandlingen, kan risikoen øke for avstøtning av det transplanterte organet.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Kontakt legen din umiddelbart dersom du merker noen av de følgende alvorlige bivirkningene – du kan trenge øyeblikkelig medisinsk hjelp:

- du har tegn på infeksjon som feber eller sår hals
- du har noen uvanlige blåmerker eller blødning
- du har utslett, hovent ansikt, lepper, tunge eller hals, med vanskeligheter for å puste – du kan ha en alvorlig allergisk reaksjon på medisinen (som anafylaksi, angioødem).

Vanlige problemer

De vanligste bivirkningene er diaré, lavere antall hvite eller røde blodceller, infeksjoner og oppkast. Lege din vil ta regelmessige blodprøver for å sjekke eventuelle endringer i

- antall blodceller eller tegn på infeksjoner.

Barn kan være mer utsatt for å få bivirkninger. Dette inkluderer diarè, infeksjoner, lavere antall hvite og lavere antall røde blodlegemer.

Bekjempe infeksjoner

CellCept hemmer immunforsvaret ditt. Dette trengs slik at kroppen din ikke skal avstøte transplantatet. Som et resultat er kroppen din ikke så god som normalt til å bekjempe infeksjoner. Dette betyr at du kan få flere infeksjoner enn det du vanligvis ville fått. Dette inkluderer infeksjoner i hjernen, hud, munn, mage og tarm, lunger og urinveier.

Lymfe- og hudkreft

Som for andre medisiner som demper immunforsvaret (immunsuppressiva), kan noen svært få pasienter som tar CellCept utvikle kreft, særlig i lymfesystemet eller i huden.

Generelle bivirkninger

Du kan få generelle bivirkninger som påvirker kroppen i sin helhet. Dette inkluderer alvorlige allergiske reaksjoner (som anafylaksi, angioødem), feber, tretthetsfølelse, søvnvansker, smerter (i mage, bryst, muskler eller ledd), hodepine, influensaliknende symptomer og hevelser.

Andre bivirkninger kan være:

Hudproblemer som:

- kviser, forkjølelsessår, helvetesild, fortykning av huden, hårtap, utslett, kløe.

Problemer i urinveier som:

- blod i urinen.

Problemer i fordøyelsessystemet og munn som:

- opphovning i tannkjøttet og munnsår
- betennelse i bukspyttkjertel, tykktarm eller magen
- sykdommer i mage-tarmkanalen, inkludert blødning
- leversykdommer
- diaré, forstoppelse, kvalme, fordøyelsesbesvær, nedsatt appetitt, luft i magen.

Problemer i nervesystemet som:

- følelse av svimmelhet, døsighet eller nummenhet
- skjelvinger, muskelrykninger, kramper
- følelse av angst eller depresjon, endringer i tanker eller sinnsstemning.

Problemer med hjerte og blodomløp som:

- endret blodtrykk, økt hjerterytme og utvidelse av blodårene.

Problemer med lungene som:

- lungebetennelse, bronkitt
- kortpustethet, hoste, som kan skyldes bronkiektasi (en tilstand hvor luftveiene ikke utvider seg som normalt) eller pulmonær fibrose (arrdannelse i lungene). Snakk med legen din dersom du utvikler vedvarende hoste eller kortpustethet
- væskeoppbygning i lungene eller i brysthulen
- bihuleproblemer

Andre problemer som:

- vekttap, urinsyregikt, høyt blodsukker, blødning, blåmerker.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer CellCept

- Oppbevares utilgjengelig for barn
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på kartongen (Utløpsdato/EXP).
- Oppbevares ved høyst 25 °C.
- Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.
- Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av CellCept

- Virkestoff er mykofenolatmofetil.

Hver kapsel inneholder 250 mg mykofenolatmofetil.

- Andre hjelpestoffer er:
- CellCept kapsler: pregelatinert maisstivelse, krysskarmellosenatrium, povidon (K-90), Magnesiumstearat
- Kapselskall: gelatin, indigotin (E132), gult jernoksid (E172), rødt jernoksid (E172), titandioksid (E171), svart jernoksid (E172), kaliumhydroksid, skjellakk

Hvordan CellCept ser ut og innholdet i pakningen

- CellCept kapsler er avlange formet med en blå ende og en brun ende. De har ”CellCept 250” preget i svart på den ene halvdel og ”Roche” preget i svart på den andre halvdel.
- De er tilgjengelige som kartong på 100 og 300 kapsler (begge i blisterpakninger på 10), eller som en flerpakning som inneholder 300 (3 pakninger med 100) kapsler. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

Belgia/Belgiere/Belgen

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

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

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
Simi: +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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

CellCept 500 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning mykofenolatmofetil

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva CellCept er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får CellCept
3. Hvordan du får CellCept
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer CellCept
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon
7. Tilberedning av medisinen

1. Hva CellCept er og hva det brukes mot

CellCept inneholder mykofenolat mofetil.

- Dette tilhører en gruppe medisiner som kalles "immunsuppressive legemidler".

CellCept brukes til å forhindre avstøtning av et transplantert organ.

- En nyre eller lever.

CellCept bør brukes sammen med andre legemidler

- ciklosporin og kortikosteroider.

2. Hva du må vite før du får CellCept

ADVARSEL

Mykofenolat forårsaker medfødte misdannelser og spontanabort. Dersom du er en kvinne som kan bli gravid må du fremlegge en negativ graviditetstest før du starter behandlingen, og du må følge prevensjonsrådene fra legen din.

Legen din vil snakke med deg og gi deg skriftlig informasjon, spesielt om effekten av mykofenolat hos ufødte barn. Les informasjonen nøye og følg instruksjonene.

Dersom du ikke fullt ut forstår disse instruksjonene, vennligst be legen din om å forklare det på nytt før du tar mykofenolat. Se også avsnittet om «Advarsler og forsiktighetsregler» og «Graviditet og amming» for mer informasjon.

Bruk ikke CellCept:

- dersom du er allergisk overfor mykofenolatmofetil, mykofenolsyre, polysorbat 80 eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6),
- dersom du er en kvinne som kan bli gravid og du ikke har fremlagt en negativ graviditetstest før din første resept ettersom mykofenolat kan forårsake medfødte misdannelser og spontanabort,
- dersom du er gravid, planlegger å bli gravid eller tror du kan være gravid,
- dersom du ikke bruker sikker prevensjon (se «Graviditet, prevensjon og amming»),

- dersom du ammer.

Du skal ikke få denne medisinen dersom noe av det over gjelder deg. Hvis du ikke er sikker, snakk med legen din eller med sykepleier før du får CellCept.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk umiddelbart med lege eller sykepleier før du bruker CellCept:

- dersom du er eldre enn 65 år ettersom du kan ha en økt risiko for å utvikle bivirkninger som visse virusinfeksjoner, gastrointestinal blødning og lungeødem sammenlignet med yngre pasienter
- dersom du har tegn på infeksjon slik som feber eller sår hals
- dersom du har noen uvanlige blåmerker eller blødning
- dersom du noen gang har hatt et problem med fordøyelsessystemet ditt slik som magesår
- dersom du planlegger å bli gravid, eller hvis du eller partneren din blir gravid mens du bruker CellCept.
- dersom du har en arvelig enzytmangel som Lesch-Nyhan og Kelley-Seegmiller syndrom

Snakk med legen din eller sykepleier øyeblikkelig før du starter behandling med CellCept dersom noe av det over gjelder deg (eller hvis du ikke er sikker).

Virkingen av sollys

CellCept hemmer kroppens forsvar. Som et resultat er det en økt risiko for å utvikle hudkreft. Begrens tiden du utsetter deg for sollys og UV - stråler ved:

- å bruke beskyttende klær som også dekker hodet, nakken, armer og ben
- å bruke solkrem med høy beskyttelsesfaktor.

Barn

Ikke gi dette legemidlet til barn. Sikkerhet og effekt av infusjoner hos pediatrike pasienter er ikke fastslått.

Andre legemidler og CellCept

Snakk med lege eller sykepleier dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler. Dette gjelder også reseptfrie legemidler, slik som naturlegemidler. Dette er fordi CellCept kan påvirke hvordan andre medisiner virker. Andre medisiner kan også påvirke hvordan CellCept virker.

Før du starter å ta CellCept, fortell legen din eller sykepleier særlig hvis du tar noen av de følgende medisinene:

- azatioprin eller andre medisiner som demper immunsystemet - gitt etter transplantasjoner
- kolestyramin - brukes mot høyt kolesterol
- rifampicin - et antibiotikum som brukes for å forebygge og behandle infeksjoner som tuberkulose (TB)
- fosfatbindende legemidler - brukes hos pasienter med kronisk nyresvikt for å redusere mengden fosfat som absorberes til blodet
- antibiotika - brukes til å behandle bakterieinfeksjoner
- isavukonazol - brukes til å behandle soppinfeksjoner
- telmisartan - brukes til å behandle høyt blodtrykk

Vaksiner

Hvis du trenger vaksinering (en levende vaksine) mens du brukes CellCept, snakk med legen din eller farmasøyt først. Legen din vil i så fall gi råd om hvilke vaksiner du kan få.

Du må ikke gi blod under behandling med CellCept og i minst 6 uker etter avsluttet behandling. Menn må ikke donere sæd under behandling med CellCept og i minst 90 dager etter avsluttet behandling.

Prevensjon hos kvinner som bruker CellCept

Dersom du er en kvinne som kan bli gravid, må du bruke en effektiv prevensjonsmetode under behandling med CellCept. Dette inkluderer:

- Før du starter å ta CellCept
- Under hele behandlingstiden med CellCept
- I 6 uker etter at du har sluttet å ta CellCept.

Snakk med legen din om hvilken prevensjonsmetode som passer best for deg. Dette er avhengig av din individuelle situasjon. Det anbefales to typer prevensjon siden dette vil redusere risikoen for utilsiktet graviditet. **Kontakt legen din umiddelbart dersom du tror at prevensjonen din ikke virker eller dersom du har glemt å ta en p-pille.**

Du kan ikke bli gravid, hvis noe av følgende betingelser gjelder for deg:

- du har passert overgangsalderen, f.eks. minst 50 år gammel og din siste menstruasjon var for mer enn et år siden (hvis menstruasjonen din stoppet fordi du ble behandlet for kreft, er det fortsatt en mulighet for at du kan bli gravid)
- dine eggledere og begge eggstokkene er fjernet (bilateral salpingo - ooforektomi)
- din livmor har blitt fjernet ved operasjon (hysterektomi)
- dine eggstokker virker ikke lenger (prematur ovariesvikt, som har blitt fastslått av en spesialist i gynekologi)
- du ble født med en av følgende sjeldne tilstander som gjør graviditet vanskelig: XY - genotypen, Turners syndrom eller uterus agenesis (unormal utvikling av livmoren)
- du er et barn eller en ungdom som ikke har fått menstruasjon ennå.

Prevensjon hos menn som bruker CellCept

Tilgjengelig informasjon tyder ikke på noen økt risiko for misdannelser eller spontanabort hvis faren bruker mykofenolat. Risikoen kan imidlertid ikke utelukkes fullstendig. Som en forsiktighetsregel anbefales det at du eller din kvinnelige partner bruker pålitelig prevensjon under behandlingen og i 90 dager etter at du har sluttet med CellCept.

Hvis du planlegger å få barn, snakk med legen din om de mulige risikoene og alternative behandlinger.

Graviditet og amming

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Legen din vil snakke med deg om risikoene i tilfelle graviditet og alternativene for deg for å unngå avstøtning av ditt transplanterte organ dersom:

- Du planlegger å bli gravid
- Du har hoppet over eller tror du har hoppet over en menstruasjon. Du har unormale blødninger eller mistenker at du kan være gravid
- Du har sex uten å bruke sikker prevensjon.

Dersom du blir gravid under behandlingen med mykofenolat, må du informere legen din umiddelbart. Fortsett å ta medisinen din til du har fått snakket med legen.

Graviditet

Mykofenolat gir svært høy risiko for spontanabort (50%) og alvorlige misdannelser hos fosteret (23-27%). Melding av misdannelser inkluderer unormal utvikling av ører, øyne, ansikt (leppe- ganespalte), fingre, hjerte, spiserøret (røret som forbinder halsen med magesekken), nyrer og nervesystemet (f.eks. spina bifida hvor skjelettet i ryggraden ikke er normalt utviklet). En eller flere av disse kan forekomme hos ditt ufødte barn.

Dersom du er en kvinne som kan bli gravid må du fremlegge en negativ graviditetstest før du starter behandlingen, og du må følge prevensjonsrådene fra legen din. Legen din kan be om mer enn én test for å være sikker på at du ikke er gravid før du starter behandlingen.

Amming

Du skal ikke ta CellCept dersom du ammer. Dette er fordi små mengder av medisinen kan passere over i morsmelken.

Kjøring og bruk av maskiner

CellCept har en moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke verktøy eller maskiner. Snakk med lege eller sykepleier dersom du føler deg søvnig, nummen eller forvirret, og ikke kjør bil eller bruk verktøy eller maskiner før du føler deg bedre.

CellCept inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du får CellCept

CellCept gis vanligvis av en lege eller sykepleier på sykehus. Det gis som et sakte drypp (infusjon) i en vene.

Dosering

Mengden legemiddel du skal få avhenger av hvilken transplantasjon du har gjennomført. Den vanligste doseringen er vist under. Behandlingen vil fortsette så lenge du trenger å forhindre frastøtning av ditt transplanterte organ.

Nyretransplantasjon

Voksne:

- Første dose gis innen 24 timer etter transplantasjonen.
- Den daglige dosen er 2 g av medisinen, fordelt på to separate doser.
- Dette vil bli gitt som 1 g om morgenen og 1 g om kvelden.

Levertransplantasjon

Voksne:

- Første dose CellCept gis så raskt som mulig etter transplantasjonen.
- Du vil få medisinen i minst 4 dager.
- Daglig dose er 2 g medisin, fordelt på to separate doser.
- Dette vil bli gitt som 1 g om morgenen og 1 g om kvelden.
- Når du klarer å svelge, vil du bli gitt denne medisinen gjennom munnen.

Tilberedning av medisinen

Medisinen kommer som et pulver. Dette krever blanding med glukose før bruk. Din lege eller sykepleier vil tilberede medisinen og gi den til deg. De vil følge instruksjonene under punkt 7 "Tilberedning av medisinen".

Dersom du får for mye CellCept

Hvis du tror du har fått for mye medisin, snakk med din lege eller sykepleier umiddelbart.

Dersom du har gått glipp av en dose CellCept

Dersom du har gått glipp av en dose CellCept, vil denne bli gitt seg så snart det lar seg gjøre. Deretter fortsetter du å få CellCept til de vanlige tidene.

Dersom du avbryter behandling med CellCept

Du må ikke slutte å ta CellCept uten samråd med lege. Hvis du stopper behandlingen, kan risikoen øke for avstøtning av det transplanterte organet.

Spør lege eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Kontakt legen din eller sykepleier umiddelbart dersom du merker noen av de følgende alvorlige bivirkningene – du kan trenge øyeblikkelig medisinsk hjelp:

- du har tegn på infeksjon som feber eller sår hals
- du har noen uvanlige blåmerker eller blødning
- du har utslett, hovent ansikt, lepper, tunge eller hals, med vanskeligheter for å puste – du kan ha en alvorlig allergisk reaksjon på medisinen (som anafylaksi, angioødem).

Vanlige problemer

De vanligste bivirkningene er diaré, lavere antall hvite eller røde blodceller i blodet, infeksjoner og oppkast. Legen din vil ta regelmessige blodprøver for å sjekke eventuelle endringer i:

- antall blodceller eller tegn på infeksjoner.

Bekjempe infeksjoner

CellCept hemmer immunforsvaret ditt. Dette trengs slik at kroppen din ikke skal avstøte transplantatet. Som et resultat er kroppen din ikke så god som normalt til å bekjempe infeksjoner. Dette betyr at du kan få flere infeksjoner enn det du vanligvis ville fått. Dette inkluderer infeksjoner i hjernen, hud, munn, mage og tarm, lunger og urinveier.

Lymfe - og hudkreft

Som for andre medisiner som demper immunforsvaret (immunsuppressiva), kan noen svært få pasienter som tar CellCept utvikle kreft, særlig i lymfesystemet eller i huden.

Generelle bivirkninger

Du kan få generelle bivirkninger som påvirker kroppen i sin helhet. Dette inkluderer alvorlige allergiske reaksjoner (som anafylaksi, angioødem), feber, tretthetsfølelse, søvnvansker, smerter (i mage, bryst, muskler eller ledd), hodepine, influensaliknende symptomer og hevelser.

Andre bivirkninger kan være:

Hudproblemer som:

- kviser, forkjølelsessår, helvetesild, fortykning av huden, hårtap, utslett, kløe

Problemer i urinveier som:

- blod i urinen

Problemer i fordøyelsessystemet og munn som:

- opphovning i tannkjøttet og munnsår
- betennelse i bukspyttkjertel, tykktarm eller magen
- sykdommer i mage-tarmkanalen, inkludert blødning
- leversykdommer
- diaré, forstoppelse, kvalme, fordøyelsesbesvær, nedsatt appetitt, luft i magen

Problemer i nervesystemet som:

- følelse av svimmelhet, døsighet eller nummenhet
- skjelvinger, muskelrykninger, kramper
- følelse av angst eller depresjon, endringer i tanker eller sinnsstemning.

Problemer med hjerte og blodomløp som:

- endret blodtrykk, blodpropp, økt hjerterytme
- smerte, rødhet og hevelse av blodårene hvor du hadde infusjonen

Problemer med lungene som:

- lungebetennelse, bronkitt
- kortpustethet, hoste, som kan skyldes bronkiektasi (en tilstand hvor luftveiene ikke utvider seg som normalt) eller pulmonær fibrose (arrdannelse i lungene). Snakk med legen din dersom du utvikler vedvarende hoste eller kortpustethet
- væskeopphopning i lungene eller i brysthulen
- bihuleproblemer.

Andre problemer som:

- vekttap, urinsyregikt, høyt blodsukker, blødning, blåmerker.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer CellCept

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på kartongen og etiketten på hetteglasset (Utløpsdato/EXP).
- Pulver for konsentrat til løsning for infusjon: oppbevares ved høyst 30 °C.
- Rekonstituert løsning og fortynnet løsning: oppbevares mellom 15 °C og 30 °C.
- Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av CellCept

- Virkestoffet er mykofenolatmofetil.

Hvert hetteglass inneholder 500 mg mykofenolatmofetil.

- Andre hjelpestoffer er: polysorbat 80, sitronsyre, saltsyre, natriumklorid.

Hvordan CellCept ser ut og innholdet i pakningen

- CellCept kommer som hvitt til off-white pulver i et 20 ml hetteglass, type I klart glass, med grå butylgummipropp og aluminiumforsegling med hette av plast.
- Rekonstituert oppløsning er svakt gul.
- Det finnes i kartonger med 4 hetteglass.

7. Tilberedning av medisinen

Metode og administrasjonsvei

CellCept 500 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder ikke noen antibakterielle konserveringsmiddel; derfor må rekonstitusjon og fortynning utføres under aseptiske forhold.

Innholdet av hvert hetteglass med CellCept 500 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning må rekonstitueres med 14 ml av glukose intravenøs infusjon 5 %. Videre fortynning med 5 % glukose til intravenøs infusjon trengs til en sluttkonsentrasjon på 6 mg/ml. Dette betyr at for å tilberede 1 g dose av mykofenolat mofetil kreves innholdet av 2 rekonstituerts hetteglass (ca. 2 x 15 ml), som må ytterlig fortynnes til 140 ml glukose intravenøs infusjon 5 % løsning. Hvis ikke

infusjonsoppløsningen lages rett før administrering, skal infusjonen startes innen 3 timer fra rekonstitusjon og fortynning av det medisinske produktet.

Vær forsiktig så ikke tilberedet medisin kommer i kontakt med øynene dine.

- Hvis dette skjer, skyl øyet godt med rent vann.

Vær forsiktig så ikke tilberedet medisin kommer i kontakt med huden

- Hvis dette skjer, skyl området godt med såpe og vann.

CellCept 500 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske må gis som intravenøs (i.v.) infusjon. Infusjonshastigheten skal kontrolleres til å gå over en 2 timers administrasjonsperiode.

CellCept i.v. oppløsning skal aldri administreres som en rask eller bolus intravenøs injeksjon.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

Österreich

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

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
Simi: +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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

CellCept 1 g/5 ml pulver til mikstur, suspensjon mykofenolatmofetil

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva CellCept er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker CellCept
3. Hvordan du bruker CellCept
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer CellCept
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon
7. Tilberedning av medisinen

1. Hva CellCept er og hva det brukes mot

CellCept inneholder mykofenolat mofetil.

- Dette tilhører en gruppe medisiner som kalles "immunsuppressive legemidler".

CellCept brukes til å forhindre avstøtning av et transplantert organ.

- En nyre, hjerte eller lever.

CellCept bør brukes sammen med andre legemidler

- ciklosporin og kortikosteroider.

2. Hva du må vite før du bruker CellCept

ADVARSEL

Mykofenolat forårsaker medfødte misdannelser og spontanabort. Dersom du er en kvinne som kan bli gravid må du fremlegge en negativ graviditetstest før du starter behandlingen, og du må følge prevensjonsrådene fra legen din.

Legen din vil snakke med deg og gi deg skriftlig informasjon, spesielt om effekten av mykofenolat hos ufødte barn. Les informasjonen nøye og følg instruksjonene.

Dersom du ikke fullt ut forstår disse instruksjonene, vennligst be legen din om å forklare det på nytt før du tar mykofenolat. Se også avsnittet om «Advarsler og forsiktighetsregler» og «Graviditet og amming» for mer informasjon.

Bruk ikke CellCept :

- dersom du er allergisk overfor mykofenolatmofetil, mykofenolsyre eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6),
- dersom du er en kvinne som kan bli gravid og du ikke har fremlagt en negativ graviditetstest før din første resept, ettersom mykofenolat kan forårsake medfødte misdannelser og spontanabort,
- dersom du er gravid, planlegger å bli gravid eller tror du kan være gravid,

- dersom du ikke bruker sikker prevensjon (se «Graviditet, prevensjon og amming»),
- dersom du ammer.

Ikke ta denne medisinen dersom noe av det over gjelder deg. Hvis du ikke er sikker, snakk med legen din eller med farmasøyt før du tar CellCept.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk umiddelbart med lege før du bruker CellCept:

- dersom du er eldre enn 65 åreter som du kan ha en økt risiko for å utvikle bivirkninger som visse virusinfeksjoner, gastrointestinal blødning og lungeødem sammenlignet med yngre pasienter
- dersom du har tegn på infeksjon slik som feber eller sår hals
- dersom du har noen uvanlige blåmerker eller blødning
- dersom du noen gang har hatt et problem med fordøyelsessystemet ditt, slik som magesår
- dersom du har et arvelig, sjeldent problem med stoffskiftet ditt som heter "fenylyketonuri"
- dersom du planlegger å bli gravid, eller hvis du eller partneren din blir gravid mens du bruker CellCept.
- dersom du har en arvelig enzymmangel som Lesch-Nyhan og Kelley-Seegmiller syndrom

Snakk med legen din øyeblikkelig før du starter behandling med CellCept dersom noe av det over gjelder deg (eller hvis du ikke er sikker).

Virkingen av sollys

CellCept hemmer kroppens forsvar. Som et resultat er det en økt risiko for å utvikle hudkreft. Begrens tiden du utsetter deg for sollys og UV - stråler ved:

- å bruke beskyttende klær som også dekker hodet, nakken, armer og ben
- å bruke solkrem med høy beskyttelsesfaktor.

Barn

Ikke gi dette legemidlet til barn under 2 år. På grunn av begrensede data på sikkerhet og effekt for denne aldersgruppen, kan ingen dosering anbefales.

Andre legemidler og CellCept

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler. Dette gjelder også reseptfrie legemidler, slik som naturlegemidler. Dette er fordi CellCept kan påvirke hvordan andre medisiner virker. Andre medisiner kan også påvirke hvordan CellCept virker.

Før du starter å ta CellCept, fortell legen din eller farmasøyt særlig hvis du tar noen av de følgende medisinene:

- azatioprin eller andre medisiner som demper immunsystemet - gitt etter transplantasjoner
- kolestyramin - brukes mot høyt kolesterol
- rifampicin - et antibiotikum som brukes for å forebygge og behandle infeksjoner som tuberkulose (TB)
- syrenøytraliserende midler eller protonpumpehemmere – brukes mot syreproblemer i magen slik som fordøyelsesvansker
- fosfatbindende legemidler - brukes hos pasienter med kronisk nyresvikt for å redusere mengden fosfat som absorberes til blodet
- antibiotika - brukes til å behandle bakterieinfeksjoner
- isavukonazol - brukes til å behandle soppinfeksjoner
- telmisartan - brukes til å behandle høyt blodtrykk

Vaksiner

Hvis du trenger vaksiner (en levende vaksine) mens du brukes CellCept, snakk med legen din eller farmasøyt først. Legen din vil i så fall gi råd om hvilke vaksiner du kan få.

Du må ikke gi blod under behandling med CellCept og i minst 6 uker etter avsluttet behandling. Menn må ikke donere sæd under behandling med CellCept og i minst 90 dager etter avsluttet behandling.

Inntak av CellCept sammen med mat og drikke

Inntak av mat og drikke har ingen effekt på behandlingen din med CellCept.

Prevensjon hos kvinner som bruker CellCept

Dersom du er en kvinne som kan bli gravid, må du bruke en effektiv prevensjonsmetode under behandling med CellCept. Dette inkluderer:

- Før du starter å ta CellCept
- Under hele behandlingstiden med CellCept
- I 6 uker etter at du har sluttet å ta CellCept.

Snakk med legen din om hvilken prevensjonsmetode som passer best for deg. Dette er avhengig av din individuelle situasjon. Det anbefales to typer prevensjon siden dette vil redusere risikoen for utilsiktet graviditet. Kontakt legen din umiddelbart dersom du tror at prevensjonen din ikke virker eller dersom du har glemt å ta en p-pille.

Du kan ikke bli gravid, hvis noe av følgende betingelser gjelder for deg:

- du har passert overgangsalderen, f.eks. minst 50 år gammel og din siste menstruasjon var for mer enn et år siden (hvis menstruasjonen din stoppet fordi du ble behandlet for kreft, er det fortsatt en mulighet for at du kan bli gravid),
- dine eggledere og begge eggstokkene er fjernet (bilateral salpingo - ooforektomi),
- din livmor har blitt fjernet ved operasjon (hysterektomi),
- dine eggstokker virker ikke lenger (prematur ovariesvikt, som har blitt fastslått av en spesialist i gynekologi),
- du ble født med en av følgende sjeldne tilstander som gjør graviditet vanskelig: XY - genotypen, Turners syndrom eller uterus agenese (unormal utvikling av livmoren)
- du er et barn eller en ungdom som ikke har fått menstruasjon ennå.

Prevensjon hos menn som bruker CellCept

Tilgjengelig informasjon tyder ikke på noen økt risiko for misdannelser eller spontanabort hvis faren bruker mykofenolat. Risikoen kan imidlertid ikke utelukkes fullstendig. Som en forsiktighetsregel anbefales det at du eller din kvinnelige partner bruker pålitelig prevensjon under behandlingen og i 90 dager etter at du har sluttet med CellCept.

Hvis du planlegger å få barn, snakk med legen din om de mulige risikoene og alternative behandlinger.

Graviditet og amming

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Legen din vil snakke med deg om risikoene i tilfelle graviditet og alternativene for deg for å unngå avstøtning av ditt transplanterte organ dersom:

- Du planlegger å bli gravid
- Du har hoppet over eller tror du har hoppet over en menstruasjon. Du har unormale blødninger eller mistenker at du kan være gravid
- Du har sex uten å bruke sikker prevensjon.

Dersom du blir gravid under behandlingen med mykofenolat, må du informere legen din umiddelbart. Fortsett å ta medisinen din inntil du har fått snakket med legen.

Graviditet

Mykofenolat gir svært høy risiko for spontanabort (50%) og alvorlige misdannelser hos fosteret (23-27%). Melding av misdannelser inkluderer unormal utvikling av ører, øyne, ansikt (leppe- ganespalte), fingre, hjerte, spiserøret (røret som forbinder halsen med magesekken), nyrer og nervesystemet (f.eks. spina bifida hvor skjelettet i ryggraden ikke er normalt utviklet). En eller flere av disse kan forekomme hos ditt ufødte barn.

Dersom du er en kvinne som kan bli gravid må du fremlegge en negativ graviditetstest før du starter behandlingen, og du må følge prevensjonsrådene fra legen din. Legen din kan be om mer enn én test for å være sikker på at du ikke er gravid før du starter behandlingen.

Amming

Du skal ikke få CellCept dersom du ammer. Dette er fordi små mengder av medisinen kan passere over i morsmelken.

Kjøring og bruk av maskiner

CellCept har en moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke verktøy eller maskiner. Snakk med lege eller sykepleier dersom du føler deg søvnnig, nummen eller forvirret, og ikke kjør bil eller bruk verktøy eller maskiner før du føler deg bedre.

Viktige opplysninger om noen av innholdsstoffene i CellCept:

- CellCept inneholder aspartam. Hvis du har et sjeldent problem med metabolismen din som kalles “fenyلكetonuri”, snakk med legen din om dette før du begynner å bruke dette legemidlet.
- CellCept inneholder også sorbitol (et søtningmiddel). Dersom du har fått vite hos legen din at du har intoleranse overfor noen typer søtningmiddel, skal du kontakte legen din før du bruker dette legemidlet.

CellCept inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker CellCept

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Dosering

Mengden legemiddel du skal få avhenger av hvilken transplantasjon du har gjennomført. Den vanligste doseringen er vist under. Behandlingen vil fortsette så lenge du trenger å forhindre frastøtning av ditt transplanterte organ.

Nyretransplantasjon

Voksne:

- Første dose gis innen 3 dager etter transplantasjonen.
- Den daglige dosen er 10 ml av suspensjonen (2 g medisin), fordelt på to separate doser.
- Ta 5 ml mikstur om morgenen og 5 ml mikstur om kvelden.

Barn (alder 2 til 18 år)

- Dosen vil variere avhengig av barnets størrelse.
- Legen din vil bestemme passende dose basert på ditt barn høyde og vekt (kroppsoverflate – beregnet som kvadratmeter eller “m²”). Anbefalt dose er 600 mg/m² to ganger daglig.

Hjertetransplantasjon

Voksne:

- Første dose gis innen 5 dager etter transplantasjonen.
- Den daglige dosen er 15 ml suspensjon (3 g medisin), fordelt på to separate doser.
- Ta 7,5 ml suspensjon om morgenen og 7,5 ml suspensjon om kvelden.

Barn:

- Det finnes ingen informasjon om bruk av CellCept til barn med et hjertetransplantat.

Levertransplantasjon

Voksne:

- Første dose CellCept gis minst 4 dager etter transplantasjonen, når du er i stand til å svelge medisinen.
- Den daglige dosen er 15 ml suspensjon (3 g av medisinen), fordelt på to separate doser.

- Ta 7,5 ml suspensjon om morgenen og 7,5 ml suspensjon om kvelden.

Barn:

- Det finnes ingen informasjon om bruk av CellCept til barn med et levertransplantat.

Tilberedning av medisinen

Medisinen kommer som et pulver. Det trengs å blandes med rent vann før bruk. Farmasøyten vil normalt tilberede medisinen. Hvis du trenger å gjøre det selv, se avsnitt 7 "Tilberedning av medisinen".

Bruksanvisning

Du må bruke dispensereren og flaskeadapter som følger med medisinen til å måle dosen.

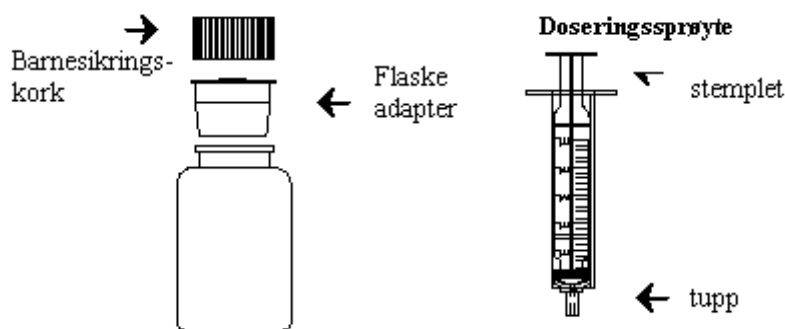
Unngå å puste inn det tørre pulveret. Unngå også å få pulveret på huden, inn i munnen eller nesene.

Pass på at ikke ferdiglaget medisin kommer i kontakt med øynene dine.

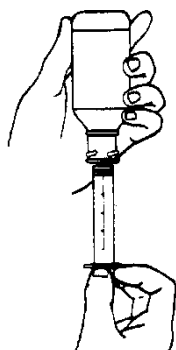
- Hvis dette skjer, skyll øynene godt med rent vann.

Pass på at ikke ferdiglaget medisin kommer i kontakt med huden.

- Hvis dette skjer, vask omhyggelig med såpe og vann.



1. Ryst den lukkede flasken godt i 5 sekunder hver gang før bruk.
2. Ta av barnesikringskorken
3. Trykk stemplet i doseringsprøyten helt inn
4. Deretter settes tuppen på doseringsprøyten inn i åpningen av flaskeadapteret.
5. Sett flasken på hodet med doseringsprøyten ned og flasken opp (se bildet under).



6. Dra stemplet langsomt ut.
Fortsett å dra til ønsket mengde mikstur er fylt i doseringsprøyten.

7. Snu flasken tilbake rett vei.
Fjern doseringssprøyten forsiktig fra flaskeadapteret ved å ta tak på midten av doseringssprøyten.
Flaskeadapteret skal være i flasken.
Putt enden av doseringssprøyten direkte i munnen og svelg medisinen.
Du må ikke blande med annen væske før du svelger legemidlet. Lukk flasken med barnesikringskorken etter hver bruk.
8. Umiddelbart etter bruk – ta fra hverandre doseringssprøyten og skyll den under rennende vann.
La den lufttørke før neste gangs bruk.
Du må ikke koke doseringssprøyten. **Du må ikke** bruke løsemiddelholdige servietter til rengjøring.
Du må ikke tørke med klut eller servietter.

Kontakt lege, apotek eller sykepleier hvis begge doseringssprøytene er tapt eller skadet, og de vil gi deg råd om hvordan du kan fortsette å ta medisinen.

Dersom du tar for mye av CellCept

Kontakt straks lege eller sykehus hvis du har fått i deg for mye CellCept, eller hvis noen annen ved et uhell har fått i seg CellCept. Ta med deg medisinpakningen.

Dersom du har glemt å ta CellCept

Hvis du glemmer å ta CellCept, skal du ta medisinen så snart du husker det, og så fortsette å ta CellCept til de vanlige tidene. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med CellCept

Du må ikke slutte å ta CellCept uten samråd med lege. Hvis du stopper behandlingen, kan risikoen øke for avstøtning av det transplanterte organet.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Kontakt legen din umiddelbart dersom du merker noen av de følgende alvorlige bivirkningene – du kan trenge øyeblikkelig medisinsk hjelp:

- du har tegn på infeksjon som feber eller sår hals
- du har noen uvanlige blåmerker eller blødning
- du har utslett, hovent ansikt, lepper, tunge eller hals, med vanskeligheter for å puste – du kan ha en alvorlig allergisk reaksjon på medisinen (som anafylaksi, angioødem).

Vanlige problemer

De vanligste bivirkningene er diaré, lavere antall hvite eller røde blodceller, infeksjoner og oppkast. Legen din vil ta regelmessige blodprøver for å sjekke eventuelle endringer i:

- antall blodceller eller tegn på infeksjoner.

Barn kan være mer utsatt for å få noen bivirkninger. Dette inkluderer diarè, infeksjoner, lavere antall hvite og lavere antall røde blodlegemer.

Bekjempe infeksjoner

CellCept hemmer immunforsvaret ditt. Dette trengs slik at kroppen din ikke skal avstøte transplantatet. Som et resultat er kroppen din ikke så god som normalt til å bekjempe infeksjoner. Dette betyr at du kan få flere infeksjoner enn det du vanligvis ville fått. Dette inkluderer infeksjoner i hjernen, hud, munn, mage og tarm, lunger og urinveier.

Lymfe- og hudkreft

Som for andre medisiner som demper immunforsvaret (immunsuppressiva), kan noen svært få pasienter som tar CellCept utvikle kreft, særlig i lymfesystemet eller i huden.

Generelle bivirkninger

Du kan få generelle bivirkninger som påvirker kroppen i sin helhet. Dette inkluderer alvorlige allergiske reaksjoner (som anafylaksi, angioødem), feber, tretthetsfølelse, søvnevansker, smerter (i mage, bryst, muskler eller ledd), hodepine, influensaliknende symptomer og hevelser.

Andre bivirkninger kan være:

Hudproblemer som:

- kviser, forkjølelsessår, helvetesild, fortykning av huden, hårtap, utslett, kløe

Problemer i urinveier som:

- blod i urinen

Problemer i fordøyelsessystemet og munn som:

- opphovning i tannkjøttet og munnsår
- betennelse i bukspyttkjertel, tykktarm eller magen
- sykdommer i mage-tarmkanalen, inkludert blødning
- leversykdommer
- diaré, forstoppelse, kvalme, fordøyelsesbesvær, nedsatt appetitt, luft i magen.

Problemer i nervesystemet som:

- følelse av svimmelhet, døsighet eller nummenhet
- skjelvinger, muskelrykninger, kramper
- følelse av angst eller depresjon, endringer i tanker eller sinnsstemning.

Problemer med hjerte og blodomløp som:

- endret blodtrykk, økt hjerterytme og utvidelse av blodårene.

Problemer med lungene som:

- lungebetennelse, bronkitt
- kortpustethet, hoste, som kan skyldes bronkiektasi (en tilstand hvor luftveiene ikke utvider seg som normalt) eller pulmonær fibrose (arrdannelse i lungene). Snakk med legen din dersom du utvikler vedvarende hoste eller kortpustethet
- væskeoppbygning i lungene eller i brysthulen
- bihuleproblemer.

Andre problemer som:

- vekttap, urinsyregikt, høyt blodsukker, blødning, blåmerker.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer CellCept

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt utenpå kartongen og på etiketten (Utløpsdato/EXP).
- Holdbarheten til ferdig tilberedt mikstur er to måneder. Bruk ikke miksturen etter dette.
- Pulver til mikstur, suspensjon: Oppbevares ved høyst 30 °C.
- Ferdig tilberedt mikstur: Oppbevares ved høyst 30 °C.

- Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av CellCept

- Virkestoff er mykofenolatmofetil
Hver flaske inneholder 35 g mykofenolatmofetil.
- Andre hjelpestoffer er: sorbitol, silika (kolloidal vannfri), natriumsitrat, soyalecitin, blandet fruktsmak, xantangummi, aspartam* (E951), metylparahydroksybenzoat (E218), sitronsyre (vannfri). Les også i avsnitt 2 “Viktige opplysninger om noen av innholdsstoffene i CellCept”.
* inneholder fenylalanin, tilsvarende 2,78 mg pr 5 ml mikstur.

Hvordan CellCept ser ut og innholdet i pakningen

- Hver flaske av 110 g pulver til mikstur, suspensjon inneholder 35 g mykofenolatmofetil. Rekonstituer med 94 ml rensset vann. Volumet av ferdig tilberedt mikstur er 175 ml, noe som gir et bruksvolum på 160-165 ml. 5 ml av den rekonstituerte løsningen inneholder 1 g mykofenolatmofetil.
- En flaskeadapter og to doseringssprøyter til oral administrering følger vedlagt.

7. Tilberedning av medisinen

Apotek vil vanligvis tilberede legemidlet for deg. Dersom du må gjøre det selv, følg stegene under: Unngå å puste inn det tørre pulveret. Unngå også å få pulveret på huden, inn i munnen eller nesene. Pass på at ikke ferdiglaget medisin kommer i kontakt med øynene dine.

- Hvis dette skjer, skyl øynene godt med rent vann.
- Pass på at ikke ferdiglaget medisin kommer i kontakt med huden.
- Hvis dette skjer, vask omhyggelig med såpe og vann.

1. Dunk den uåpnede flasken lett mot underlaget for å løsne pulveret.
2. Mål opp 94 ml rensset vann i en målesylinder.
3. Tilsett ca. halvparten av det rensede vannet til flasken.
- Ryst den lukkede flasken godt i ca. 1 minutt.
4. Tilsett resten av vannet
- Ryst den lukkede flasken godt i ytterlige 1 minutt.
5. Fjern barnesikringslokket og sett flaskeadapteret ned i flaskehalsen.
6. Lukk deretter godt med barnesikringslokket.
- Man sikrer derved at adapteret sitter riktig i flasken og bevarer lokkets barnesikring.
7. Påfør utløpsdatoen på ferdig tilberedt mikstur på flaskens etikett.
- Holdbarheten til ferdig tilberedt mikstur er 2 måneder.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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.

Simi: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Tel: +354 540 8000

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

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

CellCept 500 mg tabletter, filmdrasjerte mykofenolatmofetil

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva CellCept er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker CellCept
3. Hvordan du bruker CellCept
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer CellCept
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva CellCept er og hva det brukes mot

CellCept inneholder mykofenolat mofetil.

- Dette tilhører en gruppe medisiner som kalles “immunsuppressive legemidler”.

CellCept brukes til å forhindre avstøtning av et transplantert organ.

- En nyre, hjerte eller lever.

CellCept bør brukes sammen med andre legemidler:

- ciklosporin og kortikosteroider.

2. Hva du må vite før du bruker CellCept

ADVARSEL

Mykofenolat forårsaker medfødte misdannelser og spontanabort. Dersom du er en kvinne som kan bli gravid må du fremlegge en negativ graviditetstest før du starter behandlingen, og du må følge prevensjonsrådene fra legen din.

Legen din vil snakke med deg og gi deg skriftlig informasjon, spesielt om effekten av mykofenolat hos ufødte barn. Les informasjonen nøye og følg instruksjonene.

Dersom du ikke fullt ut forstår disse instruksjonene, vennligst be legen din om å forklare det på nytt før du tar mykofenolat. Se også avsnittet om «Advarsler og forsiktighetsregler» og «Graviditet og amming» for mer informasjon.

Bruk ikke CellCept:

- dersom du er allergisk overfor mykofenolatmofetil, mykofenolsyre eller et av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet i punkt 6)
- dersom du er en kvinne som kan bli gravid og du ikke har fremlagt en negativ graviditetstest før din første resept, ettersom mykofenolat kan forårsake medfødte misdannelser og spontanabort,
- dersom du er gravid, planlegger å bli gravid eller tror at du kan være gravid ,
- dersom du ikke bruker sikker prevensjon (se «Graviditet, prevensjon og amming),
- dersom du ammer.

Ikke ta denne medisinen dersom noe av det over gjelder deg. Hvis du ikke er sikker, snakk med legen din eller med farmasøyt før du tar CellCept.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk umiddelbart med lege før du bruker CellCept :

- dersom du er eldre enn 65 åreter som du kan ha en økt risiko for å utvikle bivirkninger som visse virusinfeksjoner, gastrointestinal blødning og lungeødem sammenlignet med yngre pasienter
 - dersom du har tegn på infeksjon slik som feber eller sår hals
 - dersom du har noen uvanlige blåmerker eller blødning
 - dersom du noen gang har hatt et problem med fordøyelsessystemet ditt slik som magesår
 - dersom du planlegger å bli gravid, eller hvis du eller partneren din blir gravid mens du bruker CellCept.
 - dersom du har en arvelig enzymmangel som Lesch-Nyhan og Kelley-Seegmiller syndrom
- Snakk med legen din øyeblikkelig før du starter behandling med CellCept dersom noe av det over gjelder deg (eller hvis du ikke er sikker).

Virkingen av sollys

CellCept hemmer kroppens forsvar. Som et resultat er det en økt risiko for å utvikle hudkreft. Begrens tiden du utsetter deg for sollys og UV - stråler ved:

- å bruke beskyttende klær som også dekker hodet, nakken, armer og ben
- å bruke solkrem med høy beskyttelsesfaktor.

Barn

Ikke gi dette legemidlet til barn under 2 år. På grunn av begrensede data på sikkerhet og effekt for denne aldersgruppen, kan ingen dosering anbefales.

Andre legemidler og CellCept

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler. Dette gjelder også reseptfrie legemidler, slik som naturlegemidler. Dette er fordi CellCept kan påvirke hvordan andre medisiner virker. Andre medisiner kan også påvirke hvordan CellCept virker.

Før du starter å ta CellCept, fortell legen din eller farmasøyt særlig hvis du tar noen av de følgende medisinene:

- azatioprin eller andre medisiner som demper immunsystemet - gitt etter transplantasjoner
- kolestyramin - brukes mot høyt kolesterol
- rifampicin - et antibiotikum som brukes for å forebygge og behandle infeksjoner som tuberkulose (TB)
- syrenøytraliserende midler eller protonpumpehemmere – brukes mot syreproblemer i magen slik som fordøyelsessvanser
- fosfatbindende legemidler - brukes hos pasienter med kronisk nyresvikt for å redusere mengden fosfat som absorberes til blodet
- antibiotika - brukes til å behandle bakterieinfeksjoner
- isavukonazol - brukes til å behandle soppinfeksjoner
- telmisartan - brukes til å behandle høyt blodtrykk

Vaksiner

Hvis du trenger vaksiner (en levende vaksine) mens du brukes CellCept, snakk med legen din eller farmasøyt. Legen din vil i så fall gi råd om hvilke vaksiner du kan få.

Du må ikke gi blod under behandling med CellCept og i minst 6 uker etter avsluttet behandling. Menn må ikke donere sæd under behandling med CellCept og i minst 90 dager etter avsluttet behandling.

Inntak av CellCept sammen med mat og drikke:

Inntak av mat og drikke har ingen effekt på behandlingen din med CellCept.

Prevensjon hos kvinner som bruker CellCept

Dersom du er en kvinne som kan bli gravid, må du bruke en effektiv prevensjonsmetode under behandling med CellCept. Dette inkluderer:

- Før du starter å ta CellCept,
- Under hele behandlingstiden med CellCept,
- I 6 uker etter at du har sluttet å ta CellCept.

Snakk med legen din om hvilken prevensjonsmetode som passer best for deg. Dette er avhengig av din individuelle situasjon. Det anbefales to typer prevensjon siden dette vil redusere risikoen for utilsiktet graviditet. **Kontakt legen din umiddelbart dersom du tror at prevensjonen din ikke virker eller dersom du har glemt å ta en p-pille.**

Du kan ikke bli gravid, hvis noe av følgende betingelser gjelder for deg:

- du har passert overgangsalderen, f.eks. minst 50 år gammel og din siste menstruasjon var for mer enn et år siden (hvis menstruasjonen din stoppet fordi du ble behandlet for kreft, er det fortsatt en mulighet for at du kan bli gravid),
- dine eggledere og begge eggstokkene er fjernet (bilateral salpingo - ooforektomi),
- din livmor har blitt fjernet ved operasjon (hysterektomi),
- dine eggstokker virker ikke lenger (prematur ovariesvikt, som har blitt fastslått av en spesialist i gynekologi),
- du ble født med en av følgende sjeldne tilstander som gjør graviditet vanskelig: XY - genotypen, Turners syndrom eller uterus agenese (unormal utvikling av livmoren)
- du er et barn eller en ungdom som ikke har fått menstruasjon ennå.

Prevensjon hos menn som bruker CellCept

Tilgjengelig informasjon tyder ikke på noen økt risiko for misdannelser eller spontanabort hvis faren bruker mykofenolat. Risikoen kan imidlertid ikke utelukkes fullstendig. Som en forsiktighetsregel anbefales det at du eller din kvinnelige partner bruker pålitelig prevensjon under behandlingen og i 90 dager etter at du har sluttet med CellCept.

Hvis du planlegger å få barn, snakk med legen din om de mulige risikoene og alternative behandlinger.

Graviditet og amming

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Legen din vil snakke med deg om risikoene i tilfelle graviditet og alternativene for deg for å unngå avstøtning av ditt transplanterte organ dersom:

- Du planlegger å bli gravid.
- Du har hoppet over eller tror du har hoppet over en menstruasjon. Du har unormale blødninger eller mistenker at du kan være gravid.
- Du har sex uten å bruke sikker prevensjon.

Dersom du blir gravid under behandlingen med mykofenolat, må du informere legen din umiddelbart. Fortsett å ta medisinen din inntil du har fått snakket med legen.

Graviditet

Mykofenolat gir svært høy risiko for spontanabort (50%) og alvorlige misdannelser hos fosteret (23-27%). Melding av misdannelser inkluderer unormal utvikling av ører, øyne, ansikt (leppe-, ganespalte), fingre, hjerte, spiserøret (røret som forbinder halsen med magesekken), nyrer og nervesystemet (f.eks. spina bifida hvor skjelettet i ryggraden ikke er normalt utviklet). En eller flere av disse kan forekomme hos ditt ufødte barn.

Dersom du er en kvinne som kan bli gravid må du fremlegge en negativ graviditetstest før du starter behandlingen, og du må følge prevensjonsrådene fra legen din. Legen din kan be om mer enn én test for å være sikker på at du ikke er gravid før du starter behandlingen.

Amming

Ikke bruk CellCept dersom du ammer. Dette er fordi små mengder av medisinen kan passere over i morsmelken.

Kjøring og bruk av maskiner

CellCept har en moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke verktøy eller maskiner. Snakk med lege eller sykepleier dersom du føler deg søvnig, nummen eller forvirret, og ikke kjør bil eller bruk verktøy eller maskiner før du føler deg bedre.

CellCept inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker CellCept

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Dosering

Mengden legemiddel du skal ta avhenger av hvilken transplantasjon du har gjennomført. Den vanligste doseringen er vist under. Behandlingen vil fortsette så lenge du trenger å forhindre frastøtning av ditt transplanterte organ.

Nyretransplantasjon

Voksne:

- Første dose gis innen 3 dager etter transplantasjonen.
- Den daglige dosen er 4 tabletter (2 g medisin), fordelt på to separate doser.
- Ta 2 tabletter om morgenen og 2 tabletter om kvelden.

Barn (alder 2 til 18 år):

- Dosen vil variere avhengig av barnets størrelse.
- Din lege vil bestemme passende dose basert på ditt barns høyde og vekt (kroppsoverflate – beregnet som kvadratmeter eller "m²"). Anbefalt dose er 600 mg/m² to ganger daglig.

Hjertetransplantasjon

Voksne:

- Første dose gis innen 5 dager etter transplantasjonen.
- Den daglige dosen er 6 tabletter (3 g av medisinen), fordelt på to separate doser.
- Ta 3 tabletter om morgenen og 3 tabletter om kvelden.

Barn:

- Det finnes ingen informasjon om bruk av CellCept til barn med et hjertetransplantat.

Levertransplantasjon

Voksne:

- Første dose CellCept gjennom munnen gis minst 4 dager etter transplantasjonen, når du er i stand til å svelge tabletter.
- Den daglig dosen er 6 tabletter (3 g medisin), fordelt på to separate doser.
- Ta 3 tabletter om morgenen og 3 tabletter om kvelden.

Barn:

- Det finnes ingen informasjon om bruk av CellCept til barn med et levertransplantat.

Hvordan CellCept skal tas

- Tablettene svelges hele med et glass vann.
- Tablettene skal ikke deles eller knuses.

Dersom du tar for mye av CellCept

Kontakt straks lege eller sykehus hvis du har fått i deg for mye CellCept, eller hvis noen annen ved et uhell har fått i seg CellCept. Ta med deg medisinpakningen.

Dersom du har glemt å ta CellCept

Hvis du glemmer å ta CellCept, skal du ta medisinen så snart du husker det, og så fortsette å ta CellCept til de vanlige tidene. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med CellCept

Du må ikke slutte å ta CellCept uten samråd med lege. Hvis du stopper behandlingen, kan risikoen øke for avstøtning av det transplanterte organet.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Kontakt legen din umiddelbart dersom du merker noen av de følgende alvorlige bivirkningene – du kan trenge øyeblikkelig medisinsk hjelp:

- du har tegn på infeksjon som feber eller sår hals
- du har noen uvanlige blåmerker eller blødning
- du har utslett, hovent ansikt, lepper, tunge eller hals, med vanskeligheter for å puste – du kan ha en alvorlig allergisk reaksjon på medisinen (som anafylaksi, angioødem).

Vanlige problemer

De vanligste bivirkningene er diaré, lavere antall hvite eller røde blodceller, infeksjoner og oppkast. Legen din vil ta regelmessige blodprøver for å sjekke eventuelle endringer i

- antall blodceller eller tegn på infeksjoner.

Barn kan være mer utsatt for å få bivirkninger. Dette inkluderer diaré, infeksjoner, lavere antall hvite og lavere antall røde blodlegemer.

Bekjempe infeksjoner

CellCept hemmer immunforsvaret ditt. Dette trengs slik at kroppen din ikke skal avstøte transplantatet. Som et resultat er kroppen din ikke så god som normalt til å bekjempe infeksjoner. Dette betyr at du kan få flere infeksjoner enn det du vanligvis ville fått. Dette inkluderer infeksjoner i hjernen, hud, munn, mage og tarm, lunger og urinveier.

Lymfe- og hudkreft

Som for andre medisiner som demper immunforsvaret (immunsuppressive), kan noen svært få pasienter som tar CellCept utvikle kreft, særlig i lymfesystemet eller i huden.

Generelle bivirkninger

Du kan få generelle bivirkninger som påvirker kroppen i sin helhet. Dette inkluderer alvorlige allergiske reaksjoner (som anafylaksi, angioødem), feber, tretthetsfølelse, søvnmangler, smerter (i mage, bryst, muskler eller ledd), hodepine, influensaliknende symptomer og hevelser.

Andre bivirkninger kan være:

Hudproblemer som

- kviser, forkjølelsessår, helvetesild, fortykning av huden, hårtap, utslett, kløe

Problemer i urinveier som

- blod i urinen

Problemer i fordøyelsessystemet og munn som

- opphovning i tannkjøttet og munnsår
- betennelse i bukspyttkjertel, tykktarm eller magen
- sykdommer i mage-tarmkanalen, inkludert blødning
- leversykdommer
- diaré, forstoppelse, kvalme, fordøyelsesbesvær, nedsatt appetitt, luft i magen

Problemer i nervesystemet som

- følelse av svimmelhet, døsighet eller nummenhet
- skjelvinger, muskelrykninger, kramper
- følelse av angst eller depresjon, endringer i tanker eller sinnsstemning.

Problemer med hjerte og blodomløp som:

- endret blodtrykk, økt hjerterytme og utvidelse av blodårene.

Problemer med lungene som:

- lungebetennelse, bronkitt
- kortpustethet, hoste, som kan skyldes bronkiektasi (en tilstand hvor luftveiene ikke utvider seg som normalt) eller pulmonær fibrose (arrdannelse i lungene). Snakk med legen din dersom du utvikler vedvarende hoste eller kortpustethet
- væskeopphopning i lungene eller i brysthulen
- bihuleproblemer.

Andre problemer som:

- vekttap, urinsyregikt, høyt blodsukker, blødning, blåmerker

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer CellCept

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på kartongen (utløpsdato/EXP).
- Oppbevares ved høyst 30 °C.
- Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.
- Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av CellCept filmdrasjerte tabletter

- Virkestoffet er mykofenolatmofetil.
Hver tablett inneholder 500 mg mykofenolatmofetil.
- Hjelpstoffer er:
 - CellCept tabletter: mikrokrystallinsk cellulose, povidon (K-90), krysskarmellosenatrium, magnesiumstearat.
 - Filmdrasjering: hypromellose, hydroksypropylcellulose, titandioksid (E171), polyetylen glykol 400, indigotin (E132), rødt jernoksid (E172).

Hvordan CellCept ser ut og innholdet i pakningen

- CellCept tabletter er lavendelfargede og capletformede. De er merket med "CellCept 500" på den ene siden og "Roche" på den andre siden.
- De er tilgjengelige i pakninger på 50 (i blisterpakninger à 10) eller i flerpakninger på 150 (3 pakninger à 50) tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

Österreich

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

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

VEDLEGG IV

VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR ENDRING I VILKÅRENE FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN(E)

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for mykofenolatmofetil, mykofenolsyre, har CHMP kommet frem til følgende konklusjoner:

Basert på tilgjengelige data om ekskresjon av mykofenolsyre i morsmelk hos mennesker fra litteraturen, anser PRAC at ekskresjon av mykofenolsyre i morsmelk hos mennesker er minst en rimelig mulighet. PRAC konkluderte med at produktinformasjonen til legemidlene som inneholder mykofenolatmofetil, mykofenolsyre, bør endres deretter.

CHMP støtter PRACs vitenskapelig konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for mykofenolatmofetil, mykofenolsyre, mener CHMP at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder mykofenolatmofetil, mykofenolsyre, er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e).