

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CellCept 250 mg kapsułki.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda kapsułka zawiera 250 mg mykofenolanu mofetylu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Sód w ilości mniej niż 1 mmol (23 mg) na dawkę

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki, twarde (kapsułki).

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

CellCept jest stosowany w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami w profilaktyce ostrego odrzucania przeszczepów u biorców allogenicznych przeszczepów nerek, serca lub wątroby.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

Stosowanie po przeszczepieniu nerki

Dorośli

Doustne podawanie produktu CellCept należy rozpocząć w ciągu 72 godzin po transplantacji. Dawka zalecana u pacjentów po przeszczepieniu nerki wynosi 1 g podawana dwa razy na dobę (dawka dobową 2 g).

Dzieci i młodzież w wieku od 2 do 18 lat

Zalecana dawka mykofenolanu mofetylu wynosi 600 mg/m^2 podawane doustnie dwa razy na dobę (maksymalnie do 2 g na dobę). CellCept w kapsułkach powinien być przepisywany tylko pacjentom, których powierzchnia ciała wynosi co najmniej $1,25 \text{ m}^2$. Pacjenci, których powierzchnia ciała wynosi od $1,25$ do $1,5 \text{ m}^2$ mogą mieć przepisywany CellCept w dawce 750 mg dwa razy na dobę (dawka dobową $1,5 \text{ g}$). Pacjenci, którzy mają powierzchnię ciała powyżej $1,5 \text{ m}^2$ mogą mieć przepisywany CellCept w kapsułkach w dawce 1 g dwa razy na dobę (dawka dobową 2 g). W tej grupie wiekowej w porównaniu z dorosłymi niektóre działania niepożądane występują z większą częstością (patrz punkt 4.8), dlatego może być potrzebne czasowe zmniejszenie dawki lub przerwanie podawania leku; należy wziąć pod uwagę istotne czynniki kliniczne, włączając w to nasilenie reakcji.

Dzieci <2 lat

Dostępne są ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu u dzieci poniżej 2 lat. Dane są niewystarczające do określenia zalecanego dawkowania, dlatego stosowanie leku w tej grupie wiekowej nie jest zalecane.

Stosowanie po przeszczepieniu serca

Dorośli

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

Dzieci i młodzież

Brak danych dotyczących dzieci po przeszczepieniu serca.

Stosowanie po przeszczepieniu wątroby

Dorośli

W ciągu pierwszych 4 dni po transplantacji wątroby należy podawać dożylną postać produktu CellCept, wprowadzając postać doustną produktu CellCept, gdy tylko będzie to mogło być tolerowane.

Zalecana doustna dawka u pacjentów po przeszczepieniu wątroby wynosi 1,5 g dwa razy na dobę (dawka dobową 3 g).

Dzieci i młodzież

Brak danych dotyczących dzieci po przeszczepieniu wątroby.

Stosowanie w szczególnych populacjach

Osoby w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby

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

Stosowanie podczas epizodu ostrego odrzucania przeszczepu

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

Dzieci i młodzież

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

Sposób stosowania

Stosowanie doustne

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

4.3 Przeciwwskazania

- Produkt leczniczy CellCept nie powinien być podawany pacjentom z nadwrażliwością na mykofenolan mofetylu, kwas mykofenolowy lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. Obserwowano występowanie reakcji nadwrażliwości po podaniu produktu CellCept (patrz punkt 4.8).
- Nie należy podawać produktu CellCept kobietom w wieku rozrodczym, które nie stosują metod antykoncepcyjnych o wysokiej skuteczności (patrz punkt 4.6).
- Leczenia produktem CellCept u kobiety w wieku rozrodczym nie można rozpocząć bez uzyskania wyniku testu ciążyowego, aby wykluczyć niezamierzone stosowanie leku podczas ciąży (patrz punkt 4.6).
- Produktu CellCept nie należy stosować podczas ciąży, chyba że nie ma odpowiedniej innej metody zapobiegania odrzucaniu przeszczepu (patrz punkt 4.6).
- Produkt CellCept nie powinien być podawany kobietom karmiącym piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nowotwory

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

Zakażenia

U pacjentów leczonych immunosupresyjnie, także produktem CellCept, stwierdzono zwiększone ryzyko zakażeń oportunistycznych (bakteryjnych, grzybiczych, wirusowych oraz pasożytniczych), zakażeń zakończonych zgonem oraz sepsy (patrz punkt 4.8). Te zakażenia obejmują reaktywacje latentnych zakażeń wirusowych, takich jak reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C oraz zakażeń wywołanych przez poliomawirusy (nefropatia związana z wirusem BK, postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa PML związana z wirusem JC). Zgłaszano przypadki reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C u będących nosicielami pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi. Wymienione powyżej zakażenia są często związane z dużym całkowitym obciążeniem immunosupresyjnym i mogą prowadzić do ciężkich lub zagrażających życiu stanów, które lekarz powinien uwzględnić w diagnostyce różnicowej u pacjentów leczonych

immunosupresyjnie, u których stwierdzono pogarszającą się czynność nerek lub objawy neurologiczne. Kwas mykofenolowy ma wpływ cytostatyczny na limfocyty B i T, dlatego może wystąpić zwiększone nasilenie objawów COVID-19. W przypadku wystąpienia istotnych klinicznie objawów COVID-19 należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie stosowania produktu leczniczego CellCept. Kwas mykofenolowy działa cytostatycznie na limfocyty B i T, dlatego może wystąpić zwiększone nasilenie objawów COVID-19. U pacjentów z istotnymi klinicznie objawami COVID-19 należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie stosowania produktu leczniczego CellCept.

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

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

Krew i układ odpornościowy

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

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

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

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

Przewód pokarmowy

Podawanie produktu CellCept było związane ze zwiększoną częstością objawów niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, w tym rzadkich przypadków owrzodzeń, krwawień i perforacji. U

chorych z czynnym, poważnym procesem chorobowym dotyczącym przewodu pokarmowego, CellCept powinien być stosowany ze szczególną ostrożnością.

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

Interakcje

Należy zachować ostrożność w wypadku zmiany stosowanego leczenia skojarzonego ze schematów zawierających lek immunosupresyjny, który ma wpływ na krążenie jelitowo-wątrobowe MPA, np. z cyklosporyny, na inne produkty pozbawione tego wpływu, np. takrolimus, syrolimus, belatacept, lub odwrotnie, ponieważ może to zmienić ogólnoustrojowe stężenie MPA. Produkty lecznicze, które mają wpływ na krążenie jelitowo-wątrobowe MPA (np. cholestyramina, antybiotyki), należy stosować z ostrożnością, gdyż mogą one zmniejszyć stężenie MPA w osoczu oraz skuteczność produktu CellCept (patrz punkt 4.5). Przy zmianie leczenia skojarzonego (np. z cyklosporyny na takrolimus lub odwrotnie) lub dla zapewnienia odpowiedniej immunosupresji u pacjentów z wysokim ryzykiem immunologicznym (np. ryzykiem odrzucania, leczeniem antybiotykami, dodaniem lub odstawieniem leku wchodzącego w interakcje) właściwe może być monitorowanie stężenia terapeutycznego MPA.

Nie należy podawać produktu leczniczego CellCept jednocześnie z azatiopryną, gdyż nie prowadzono badań dotyczących wpływu takiego skojarzenia leków.

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

Szczególne grupy pacjentów

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

Działanie teratogenne

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

Antykoncepcja (patrz punkt 4.6)

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

Porady dotyczące antykoncepcji u mężczyzn, patrz punkt 4.6.

Materiały edukacyjne

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

Dodatkowe środki ostrożności

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Acyklowir

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

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

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

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

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

Cholestyramina

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

Cyklosporyna A

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

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

Cyprofloksacyna lub amoksycylina w połączeniu z kwasem klawulanowym

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

Norfloksacyna i metronidazol

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

Trimetoprim/sulfametoksazol

Nie obserwowano wpływu na biodostępność MPA.

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

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

Izawukonazol

Podczas jednoczesnego podawania izawukonazolu i MPA zaobserwowano zwiększenie $AUC_{0-\infty}$ MPA o 35%.

Telmisartan

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

Gancyklowir

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

Doustne leki antykoncepcyjne

Jednoczesne podanie produktu CellCept nie wpływa na farmakokinetykę oraz farmakodynamikę doustnych leków antykoncepcyjnych (patrz również punkt 5.2).

Ryfampicyna

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

Sewelamer

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

Takrolimus

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

Żywe szczepionki

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

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Możliwe interakcje

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

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

Ciąża

Produkt CellCept jest przeciwwskazany w ciąży, chyba że nie jest dostępna odpowiednia, alternatywna metoda zapobiegania odrzucaniu przeszczepu. Aby uniknąć niezamierzonego stosowania produktu podczas ciąży, nie należy rozpoczynać leczenia bez uzyskania od pacjentki ujemnego wyniku testu ciążowego.

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

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

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

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

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

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

Ponadto odnotowano pojedyncze przypadki następujących wad:

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

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

Karmienie piersią

Wykazano, że, mykofenolan mofetylu jest wydzielany do mleka samic karmiących szczurów. Nie ma danych dotyczących przenikania leku do pokarmu kobiecego. Ze względu na możliwość wystąpienia poważnych działań niepożądanych wywołanych przez mykofenolan mofetylu u dzieci karmionych

piersią, stosowanie produktu CellCept jest przeciwwskazane u kobiet karmiących piersią (patrz punkt 4.3).

Mężczyźni

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

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

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

CellCept wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Produkt CellCept może powodować senność, splątanie, zawroty głowy, drżenie lub hipotensję i dlatego zaleca się pacjentom zachowanie ostrożności podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W pięciu badaniach klinicznych przebadano łącznie 1557 pacjentów otrzymujących produkt leczniczy CellCept w profilaktyce ostrego odrzucania narządu. Z tej puli 991 pacjentów uczestniczyło w trzech badaniach dotyczących przeszczepu nerek, 277 pacjentów w jednym badaniu dotyczącym przeszczepu wątroby, a 289 pacjentów włączono do jednego badania dotyczącego przeszczepu serca. W badaniach dotyczących wątroby i serca oraz w dwóch badaniach dotyczących nerek substancją porównawczą była azatiopryna, natomiast trzecie badanie dotyczące nerek było badaniem kontrolowanym placebo. Pacjenci we wszystkich grupach terapeutycznych otrzymywali także cyklosporynę i kortykosteroidy. Rodzaje działań niepożądanych zgłaszanych u pacjentów leczonych produktem CellCept po wprowadzeniu leku do obrotu są podobne do objawów stwierdzanych w kontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących chorych po przeszczepieniu nerki, serca i wątroby.

Do najczęstszych i (lub) najcięższych działań niepożądanych związanych z podawaniem produktu leczniczego CellCept w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami należały: biegunka, leukopenia, posocznica i wymioty. Stwierdzono także częstsze występowanie niektórych zakażeń (patrz punkt 4.4).

Tabularyczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane występujące w badaniach klinicznych oraz zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu wymieniono w Tabeli 1 według systemu klasyfikacji układów i narządów MedDRA wraz z podaniem częstości ich występowania. Kategorie częstości opisujące każde działanie niepożądane są zgodne z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). Z uwagi na duże różnice częstości występowania konkretnych działań niepożądanych w różnych wskazaniach transplantologicznych, częstość występowania przedstawiono oddzielnie dla pacjentów po transplantacji nerki, wątroby i serca.

Tabela 1 Podsumowanie działań niepożądanych występujących u pacjentów leczonych produktem CellCept w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu

Działanie niepożądane	Przeszczepienie nerki (n = 991)	Przeszczepienie wątroby (n = 277)	Przeszczepienie serca (n = 289)
Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Częstość występowania	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			
Zakażenia bakteryjne	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Zakażenia grzybicze	Często	Bardzo często	Bardzo często
Zakażenia pierwotniacze	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Zakażenia wirusowe	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)			
Łagodny nowotwór skóry	Często	Często	Często
Chłoniak	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Choroba limfoproliferacyjna	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Nowotwór	Często	Często	Często
Rak skóry	Często	Niezbyt często	Często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
Niedokrwistość	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Wybiórcza aplazja czerwonych krwinek	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Niewydolność szpiku kostnego	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Krwawy wylew podskórny	Często	Często	Bardzo często
Leukocytoza	Często	Bardzo często	Bardzo często
Leukopenia	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Pancytopenia	Często	Często	Niezbyt często
Chłoniak rzekomy	Niezbyt często	Niezbyt często	Często
Małopłytkowość	Często	Bardzo często	Bardzo często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
Kwasica	Często	Często	Bardzo często
Hipercholesterolemia	Bardzo często	Często	Bardzo często
Hiperglikemia	Często	Bardzo często	Bardzo często
Hiperkaliemia	Często	Bardzo często	Bardzo często
Hiperlipidemia	Często	Często	Bardzo często
Hipokalcemia	Często	Bardzo często	Często
Hipokaliemia	Często	Bardzo często	Bardzo często
Hipomagnezemia	Często	Bardzo często	Bardzo często
Hipofosfatemia	Bardzo często	Bardzo często	Często
Hiperurykemia	Często	Często	Bardzo często
Dna moczanowa	Często	Często	Bardzo często
Zmniejszenie masy ciała	Często	Często	Często
Zaburzenia psychiczne			
Stan splątania	Często	Bardzo często	Bardzo często

Działanie niepożądane	Przeszczepienie nerki (n = 991)	Przeszczepienie wątroby (n = 277)	Przeszczepienie serca (n = 289)
Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Częstość występowania	Częstość występowania
Depresja	Często	Bardzo często	Bardzo często
Bezsenność	Często	Bardzo często	Bardzo często
Pobudzenie	Niezbyt często	Często	Bardzo często
Lęk	Często	Bardzo często	Bardzo często
Nietypowe myślenie	Niezbyt często	Często	Często
Zaburzenia układu nerwowego			
Zawroty głowy	Często	Bardzo często	Bardzo często
Ból głowy	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Hipertonia	Często	Często	Bardzo często
Parestezje	Często	Bardzo często	Bardzo często
Senność	Często	Często	Bardzo często
Drżenie	Często	Bardzo często	Bardzo często
Drgawki	Często	Często	Często
Zaburzenia smaku	Niezbyt często	Niezbyt często	Często
Zaburzenia serca			
Tachykardia	Często	Bardzo często	Bardzo często
Zaburzenia naczyniowe			
Nadciśnienie	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Hipotensja	Często	Bardzo często	Bardzo często
Torbiel limfatyczna	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Zakrzepica żylna	Często	Często	Często
Rozszerzenie naczyń	Często	Często	Bardzo często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
Rozstrzenie oskrzeli	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Kaszel	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Duszność	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Choroba śródmiąższowa płuc	Niezbyt często	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
Wysięk opłucnowy	Często	Bardzo często	Bardzo często
Zwłóknienie płuc	Bardzo rzadko	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit			
Uczucie rozdęcia brzucha	Często	Bardzo często	Często
Ból brzucha	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Zapalenie okrężnicy	Często	Często	Często
Zaparcie	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Zmniejszone łaknienie	Często	Bardzo często	Bardzo często
Biegunka	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Niestrawność	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Zapalenie przełyku	Często	Często	Często
Odbijanie ze zwracaniem treści pokarmowej	Niezbyt często	Niezbyt często	Często
Wzdęcia	Często	Bardzo często	Bardzo często
Zapalenie żołądka	Często	Często	Często

Działanie niepożądane	Przeszczepienie nerki (n = 991)	Przeszczepienie wątroby (n = 277)	Przeszczepienie serca (n = 289)
Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Częstość występowania	Częstość występowania
Krwotok z przewodu pokarmowego	Często	Często	Często
Wrzód przewodu pokarmowego	Często	Często	Często
Przerost dziąseł	Często	Często	Często
Niedrożność jelita	Często	Często	Często
Owrzodzenie ust	Często	Często	Często
Nudności	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Zapalenie trzustki	Niezbyt często	Często	Niezbyt często
Zapalenie jamy ustnej	Często	Często	Często
Wymioty	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Zaburzenia układu immunologicznego			
Nadwrażliwość	Niezbyt często	Często	Często
Hipogammaglobulinemia	Niezbyt często	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			
Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi	Często	Często	Często
Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi	Często	Niezbyt często	Bardzo często
Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	Często	Bardzo często	Bardzo często
Zapalenie wątroby	Często	Bardzo często	Niezbyt często
Hiperbilirubinemia	Często	Bardzo często	Bardzo często
Żółtaczką	Niezbyt często	Często	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
Trądzik	Często	Często	Bardzo często
Łysienie	Często	Często	Często
Wysypka	Często	Bardzo często	Bardzo często
Przerost skóry	Często	Często	Bardzo często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
Bóle stawów	Często	Często	Bardzo często
Oslabienie mięśni	Często	Często	Bardzo często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			
Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Często	Bardzo często	Bardzo często
Zwiększenie stężenia mocznika we krwi	Niezbyt często	Bardzo często	Bardzo często
Krwimocz	Bardzo często	Często	Często
Zaburzenia czynności nerek	Często	Bardzo często	Bardzo często

Działanie niepożądane	Przeszczepienie nerki (n = 991)	Przeszczepienie wątroby (n = 277)	Przeszczepienie serca (n = 289)
Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Częstość występowania	Częstość występowania
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Oslabienie	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Dreszcze	Często	Bardzo często	Bardzo często
Obrzęk	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Przepuklina	Często	Bardzo często	Bardzo często
Złe samopoczucie	Często	Często	Często
Ból	Często	Bardzo często	Bardzo często
Gorączka	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Ostry zespół zapalny związany z hamowaniem syntezy puryn <i>de novo</i>	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często

Uwaga: W badaniach III fazy oceniających profilaktykę odrzucania przeszczepu nerki, serca i wątroby leczonych było odpowiednio 991 pacjentów (2 g / 3 g produktu CellCept na dobę), 289 pacjentów (3 g produktu CellCept na dobę) i 277 pacjentów (2 g IV / 3 g produktu CellCept doustnie na dobę).

Opis wybranych działań niepożądanych

Nowotwory

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

Infekcje

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

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

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

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

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

Zaburzenia żołądka i jelit

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

Nadwrażliwość

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

Ciąża, połóg i okres okołoporodowy

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

Zaburzenia wrodzone

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

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

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

Zaburzenia układu immunologicznego

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

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

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

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

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

W badaniu klinicznym, do którego włączono 92 pacjentów w wieku od 2 do 18 lat, którym podawano CellCept doustnie w dawce 600 mg/m² dwa razy na dobę, typ i częstość działań niepożądanych leku

były w zasadzie podobne do obserwowanych u dorosłych przyjmujących 1 g produktu CellCept dwa razy na dobę. Następujące działania niepożądane związane z leczeniem były jednak częstsze w populacji pediatrycznej, szczególnie u dzieci poniżej 6 lat, w porównaniu z dorosłymi: biegunka, posocznica, leukopenia, niedokrwistość, zakażenia.

Osoby w podeszłym wieku

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
PL-02 222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

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

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, ATC kod L04AA06

Mechanizm działania

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

Dystrybucja

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

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

Metabolizm

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

Eliminacja

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

MPA i MPAG w stężeniach stwierdzanych w warunkach klinicznych nie są usuwane za pomocą hemodializy. Jednak, gdy stężenie MPAG w osoczu jest duże (>100 µg/ml), niewielkie ilości MPAG są usuwane.

Poprzez wpływ na recyrkulację jelitowo-wątrobową leku, sekwestranty kwasów żółciowych, takie jak, cholestyramina, zmniejszają MPA AUC (patrz punkt 4.9).

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

We wczesnym okresie po transplantacji (<40 dni po przeszczepieniu) u chorych po przeszczepieniu nerki, serca lub wątroby średnia wartość AUC dla MPA jest o około 30% mniejsza i wartość C_{max} o

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

Szczególne populacje pacjentów

Zaburzenie czynności nerek

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

Opóźniona czynność nerki przeszczepionej

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

Zaburzenie czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

Parametry farmakokinetyczne oceniono u 49 pacjentów po przeszczepieniu nerki (w wieku od 2 do 18 lat), którzy otrzymywali 600 mg/m² mykofenolanu mofetylu doustnie dwa razy na dobę. Po takiej dawce osiągnięto wartości AUC dla MPA podobne do obserwowanych u pacjentów dorosłych po przeszczepieniu nerki, którzy otrzymywali CellCept w dawce 1 g dwa razy na dobę we wczesnym i późnym okresie po przeszczepie. Wartości AUC dla MPA w tej grupie wiekowej były podobne we wczesnym i późnym okresie po przeszczepie.

Osoby w podeszłym wieku

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

Pacjentki przyjmujące doustne leki antykoncepcyjne

Przeprowadzono badanie, w którym 18 kobietom niepoddanym zabiegom transplantacji (nieotrzymującym innych leków immunosupresyjnych) podano jednocześnie CellCept (1 g dwa razy na dobę) oraz doustny złożony lek antykoncepcyjny, zawierający etynyloestradiol (od 0,02 mg do 0,04 mg), lewonorgestrel (od 0,05 mg do 0,15 mg), dezogestrel (0,15 mg) lub gestoden (od 0,05 mg do 0,10 mg). Przez kolejne 3 cykle menstruacyjne CellCept nie wpływał w sposób istotny klinicznie na hamowanie owulacji przez doustne leki antykoncepcyjne. Stężenia LH, FSH oraz progesteronu w surowicy nie zostały znacząco zmienione. Farmakokinetyka doustnych leków antykoncepcyjnych w przypadku jednoczesnego podania produktu CellCept pozostaje niezmienną (patrz również punkt 4.5).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

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

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

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

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

EU/1/96/005/001 CellCept (100 kapsułek)
EU/1/96/005/003 CellCept (300 kapsułek)
EU/1/96/005/007 CellCept (opakowanie zbiorcze 300 (3x100) kapsułek)

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

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

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

25 lutego 2021