

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

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

### 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

Proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji.

Produkt CellCept 500 mg proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji przed podaniem choremu musi być rozpuszczony a następnie rozcieńczony w 5% roztworze glukozy do wlewów dożylnych (patrz punkt 6.6).

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

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

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

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

### Dawkowanie

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

#### *Przeszczepienie nerki*

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

#### *Przeszczepienie wątroby*

Dawka zalecana produktu CellCept podawanego dożylnie u pacjentów po przeszczepieniu wątroby wynosi 1 g dwa razy na dobę (dawka dobową 2 g). W ciągu pierwszych 4 dni po transplantacji

wątroby należy kontynuować podawanie dożylniej postaci produktu CellCept, wprowadzając postać doustną produktu CellCept, gdy tylko będzie to mogło być tolerowane. Dawka zalecana produktu CellCept podawanego doustnie u pacjentów po przeszczepieniu wątroby wynosi 1,5 g dwa razy na dobę (dawka dobową 3 g).

#### *Stosowanie w szczególnych populacjach*

##### **Dzieci i młodzież**

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu CellCept do infuzji u dzieci nie zostały ustalone. Niedostępne są dane dotyczące farmakokinetyki produktu CellCept do infuzji u dzieci po przeszczepieniu nerki. Brak jest danych dotyczących farmakokinetyki u dzieci po przeszczepieniu wątroby.

##### **Osoby w podeszłym wieku**

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

##### **Zaburzenia czynności nerek**

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

##### **Ciężkie zaburzenia czynności wątroby**

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

##### **Stosowanie podczas epizodu ostrego odrzucania**

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

##### **Dzieci i młodzież**

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

#### Sposób stosowania

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

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

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

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

### 4.3 Przeciwwskazania

- 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). Produkt CellCept 500 mg proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji jest przeciwwskazany u pacjentów z alergią na polisorbat 80.
- CellCept nie powinien być stosowany przez kobiety 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 ciążowego, aby wykluczyć niezamierzone stosowanie leku podczas ciąży (patrz punkt 4.6).
- CellCept nie powinien być stosowany przez kobiety w wieku rozrodczym bez uzyskania negatywnego wyniku testu ciążowego na początku leczenia (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 reaktywację latentnych zakażeń wirusowych, takich jak reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C oraz zakażeń wywołanych przez poliomawirusy (nefropatia związana z wirusem BK, postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa PML związana z wirusem JC). Zgłaszano przypadki reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C u będących nosicielami pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi. Wymienione powyżej zakażenia są często związane z dużym całkowitym obciążeniem immunosupresyjnym i mogą prowadzić do ciężkich lub zagrażających życiu stanów, które lekarz powinien uwzględnić w diagnostyce różnicowej u pacjentów leczonych immunosupresyjnie, u których stwierdzono pogarszającą się czynność nerek lub objawy neurologiczne. Kwas mykofenolowy działa cytostatycznie na limfocyty B i T, dlatego może wystąpić 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 skutkowałą 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, skutkowałą poprawą w zakresie objawów oddechowych. Ryzyko rozstrzeni oskrzeli może być związane z hipogammaglobulinemią lub bezpośrednim wpływem na płuco. Zgłaszano również pojedyncze przypadki śródmiąższowej choroby płuc i zwłóknienia płuc, niektóre z nich zakończyły się zgonem (patrz punkt 4.8). Zaleca się przebadanie pacjentów, u których rozwijają się utrzymujące się objawy ze strony płuc, takie jak kaszel i duszność.

### Krew i układ odpornościowy

Pacjentów otrzymujących 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 czerwonokrwinkowej (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 odrzucania 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). Po podaniu dożylnym produktu Cellcept można się spodziewać krążenia jelitowo-wątrobowego o niewielkim nasileniu. 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, takie jak niektóre zakażenia (w tym inwazyjna choroba cytomegalowirusowa), możliwe krwotoki z przewodu pokarmowego oraz obrzęk płuc, może być większe niż u młodszych pacjentów (patrz punkt 4.8).

#### Działanie teratogenne

Mykofenolan jest substancją o silnym działaniu teratogennym na człowieka. Po narażeniu na 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, dostarczą porad dotyczących antykoncepcji przed rozpoczęciem leczenia i zaleceń dotyczących konieczności wykonywania testów ciążowych. Lekarz powinien przekazać kobietom w wieku rozrodczym oraz, w stosownych przypadkach, pacjentom płci męskiej, pełną informację dla pacjenta o ryzyku związanym z teratogennością i o środkach zapobiegania ciąży.

Dodatkowe środki ostrożności

Pacjenci nie powinni oddawać krwi podczas leczenia 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, konkurowanie o sekrecję cewkową i w konsekwencji dalsze zwiększenie ich stężenia.

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

Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania produktu CellCept i leków, które mają wpływ na recyrkulację jelitowo-wątrobową, gdyż możliwe jest zmniejszenie skuteczności 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  $\beta$ -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 peroksyosomów, 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 niewydolnością nerek otrzymujących jednocześnie CellCept i gancyklowir lub jego prolek walgancyklowir, 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 pacjentka 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 mięszzowych 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 mięszszowych 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 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 czterech badaniach klinicznych przebadano łącznie 1268 pacjentów otrzymujących produkt leczniczy CellCept w profilaktyce ostrego odrzucania narządu. Z tej puli 991 pacjentów uczestniczyło w trzech badaniach dotyczących przeszczepu nerek, a 277 pacjentów w jednym badaniu dotyczącym przeszczepu wątroby. W badaniach dotyczących wątroby 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 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).

##### *Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych*

Działania niepożądane występujące w badaniach klinicznych oraz zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu zostały wymieniono w Tabeli 1 według systemu klasyfikacji układów i narządów MedDRA wraz z podaniem częstości ich występowania. Kategorie częstości opisujące każde działanie niepożądane są zgodne z następującą konwencją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  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 i wątroby.

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

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

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

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

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

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

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

#### *Opis wybranych działań niepożądanych*

##### *Nowotwory*

U chorych, u których stosuje się leczenie immunosupresyjne w postaci terapii skojarzonej, w tym 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 nie wykazują nieoczekiwanych zmian w częstości występowania nowotworów w stosunku do wyników jednorocznych. Pacjenci po przeszczepieniu wątroby obserwowani byli co najmniej 1 rok lecz krócej niż 3 lata.

##### *Infekcje*

U wszystkich pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi jest zwiększone ryzyko wystąpienia zakażeń bakteryjnych, wirusowych i grzybiczych (z których część może prowadzić do zgonu), w tym zakażeń wywołanych przez drobnoustroje oportunistyczne i reaktywacji utajonego zakażenia wirusowego. Ryzyko to zwiększa się w miarę zwiększania całkowitego działania immunosupresyjnego (patrz punkt 4.4). Najcięższymi zakażeniami były: posocznica, zapalenie otrzewnej, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie wsierdza, gruźlica i atypowe zakażenie prątkowe. W kontrolowanych badaniach klinicznych u chorych po przeszczepieniu nerki i wątroby, otrzymujących 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 przyczynić 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 mykofenolanu mofetylu, głównie w pierwszym trymestrze ciąży, patrz punkt. 4.6.

#### *Zaburzenia wrodzone*

Po dopuszczeniu produktu do obrotu, zgłaszano przypadki wad wrodzonych u dzieci pacjentek narażonych na 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 nosznej. Bardzo często zgłaszano również bóle mięśniowo-szkieletowe, takie jak bóle mięśni oraz ból szyi i pleców.

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

#### *Szczególne grupy pacjentów*

##### *Osoby w podeszłym wieku*

Osoby w podeszłym wieku ( $\geq 65$  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 cytostatyczne na limfocyty niż na inne komórki.

### **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

#### Dystrybucja

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



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

#### 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 rozmieszczenie 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 interakcje 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).

#### Równoważność z postaciami doustnymi.

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

#### Szczególne populacje pacjentów

##### *Zaburzenie czynności nerek*

W badaniu dotyczącym podania pojedynczej dawki leku (każda grupa liczyła 6 osób), średnia osoczowa wartość AUC dla MPA stwierdzana u chorych z ciężkimi przewlekłymi zaburzeniami czynności nerek (przesączanie kłębuszkowe <25 ml/ min / 1,73 m<sup>2</sup>) 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.

#### *Osoby w podeszłym wieku*

Nie stwierdzono zmian w farmakokinetyce mykofenolanu mofetylu ani jego metabolitów u pacjentów w podeszłym wieku ( $\geq 65$  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 niezmieniona (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 kancerogennym wpływem leku była od 2 - 3 razy większa od ekspozycji pacjentów po przeszczepieniu nerki w następstwie zalecanej dawki stosowanej w warunkach klinicznych (2 g na dobę).

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

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. 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 zuchwy, 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. 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 (patrz punkt 4.6).

W badaniach nad toksycznością mykofenolanu mofetylu prowadzonych na szczurach, myszach, psach i małpach stwierdzono, że w pierwszym rzędzie uszkodzeniu ulegały układy krwiotwórczy i limfatyczny. Działanie takie występowało przy ogólnej ekspozycji równej lub mniejszej niż obserwowana w warunkach klinicznych po podaniu leku w zalecanej dawce 2 g na dobę. Objawy ze strony przewodu pokarmowego u psów występowały przy ekspozycji równej lub mniejszej od ekspozycji stwierdzonej 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).

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE:**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

CellCept 500 mg proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji  
polisorb 80  
kwas cytrynowy  
kwas solny  
chlorek sodu

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

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

Produktu CellCept nie należy podawać z innymi produktami leczniczymi, oprócz tych, które są wymienione w punkcie 6.6.

### **6.3 Okres ważności**

Proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji: 3 lata.

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

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji: nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Rozpuszczony lek i roztwór do infuzji: przechowywać w temperaturze 15-30°C.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

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

## **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania**

### **Przygotowanie roztworu do infuzji (stężenie 6 mg/ml)**

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

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

Poniżej przedstawiono szczegółowy opis przygotowania leku:

#### **Etap 1**

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

#### **Etap 2**

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

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

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

Niemcy

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

EU/1/96/005/005 CellCept (4 fiołki)

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

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

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13 marca 2006

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

25 lutego 2021

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